

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **030199**(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.3

(48) Дата публикации исправления
2021.08.26, Бюллетень №8'2021

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.07.31

(21) Номер заявки
201690206

(22) Дата подачи заявки
2014.07.10

(51) Int. Cl. **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 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2013/079200

(32) 2013.07.11

(33) CN

(43) 2016.05.31

(86) PCT/CN2014/081957

(87) WO 2015/003640 2015.01.15

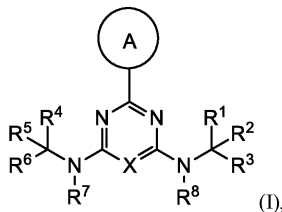
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Контитис Зинон Д., Поповичи-
Мюллер Жанета, Трэвинс
Джереми М., Захлер Роберт, Цай
Чжэньвэй (US), Чжоу Дин (CN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2010144338
JP-A-11158073
WO-A2-2008076883
WO-A1-2013102431

(57) Представлены соединения формулы (I), применимые для лечения рака, и способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в данном документе:



где кольца A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ такие, как определено в формуле изобретения.

B9**030199****030199****B9**

Заявление о приоритете

Заявка на данное изобретение запрашивает приоритет на основании международной заявки с регистрационным номером PCT/CN²013/079200, поданной 11 июля 2013 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте.

Уровень техники изобретения

Изоцитратдегидрогеназы (IDH) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата в 2-оксоглутарат (т.е. α -кетоглутарат). Данные ферменты принадлежат к двум отдельным подклассам, один из которых использует в качестве акцептора электронов NAD(+), а другой - NADP(+). Было описано пять изоцитратдегидрогеназ: три NAD(+)-зависимые изоцитратдегидрогеназы, которые локализованы в митохондриальном матриксе, и две NADP(+)-зависимые изоцитратдегидрогеназы, одна из которых является митохондриальной, а другая преимущественно цитозольной. Каждый NADP(+)-зависимый фермент представляет собой гомодимер.

IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1 (NADP+), цитозольная) также известна как IDH; IDP; IDCD; IDPC или PICD. Белок, кодируемый данным геном, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, обнаруживаемую в цитоплазме и пероксисомах. Он содержит сигнальную последовательность для нацеливания в пероксисомы PTS-1. Присутствие данного фермента в пероксисомах предполагает функции в регенерации NADPH для реакций восстановления внутри пероксисом, как, например, превращение 2,4-диеноил-CoA в 3-еноил-CoA, а также в пероксисомальных реакциях, в которых разрушается 2-оксоглутарат, а именно альфа-гидроксилирование фитановой кислоты. Цитоплазматический фермент играет важную роль в выработке NADPH в цитоплазме.

Ген IDH1 человека кодирует белок из 414 аминокислот. Нуклеотидную и аминокислотную последовательности IDH1 человека можно найти в виде записей GenBank NM 005896.2 и NP 005887.2 соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности для IDH1 также описаны, например, в 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., внесенный (декабрь, 2008 г.) в UniProtKB; Kullmann et al., внесенный (июнь, 1996 г.) в базы данных EMBL/GenBank/DBJ; и Sjoebloom et al., Science, 314:268-274(2006).

Немутантный, например дикого типа, IDH1 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат, тем самым восстанавливая NAD⁺ (NADP⁺) в NADH (NADPH), например, в прямой реакции: $\text{изоцитрат} + \text{NAD}^+ (\text{NADP}^+) \rightarrow \alpha\text{-KG} + \text{CO}_2 + \text{NADH} (\text{NADPH}) + \text{H}^+$.

Было обнаружено, что мутации IDH1, присутствующие в определенных раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). Считается, что выработка 2HG способствует возникновению и прогрессированию рака (Dang, L. et al., Nature, 2009, 462:739-44).

IDH2 (изоцитратдегидрогеназа 2 (NADP+), митохондриальная) также известна как IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M или mNADP-IDH. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, обнаруживаемую в митохондриях. Он играет роль в промежуточном метаболизме и выработке энергии. Данный белок может тесно связываться или взаимодействовать с пируватдегидрогеназным комплексом. Ген IDH2 человека кодирует белок из 452 аминокислот. Нуклеотидную и аминокислотную последовательности для IDH2 можно найти в виде записей GenBank NM 002168.2 и NP 002159.2 соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности для IDH2 человека также описаны, например, в Huh et al., внесенном (ноябрь, 1992 г.) в базы данных EMBL/GenBank/DBJ; и The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004).

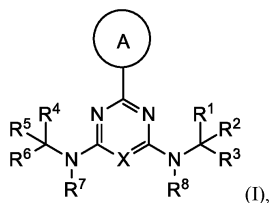
Немутантный, например дикого типа, IDH2 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат (α -KG), тем самым восстанавливая NAD⁺ (NADP⁺) до NADH (NADPH), например, в прямой реакции: $\text{изоцитрат} + \text{NAD}^+ (\text{NADP}^+) \rightarrow \alpha\text{-KG} + \text{CO}_2 + \text{NADH} (\text{NADPH}) + \text{H}^+$.

Было обнаружено, что мутации IDH2, присутствующие в определенных раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). 2HG не образуется с помощью IDH2 дикого типа. Считается, что выработка 2HG способствует возникновению и прогрессированию рака (Dang, L. et al., Nature, 2009, 462:739-44).

Следовательно, ингибирование мутантного IDH1 и/или мутантного IDH2 и их новой активности представляет собой потенциальное терапевтическое лечение рака. Соответственно, существует постоянная потребность в ингибиторах мутантов IDH1 и/или IDH2, характеризующихся новой альфа-гидроксильной активностью.

Краткое описание изобретения

В данном документе описаны соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

Х представляет собой N, CH или C-галоген;

каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 -алкилом, -NH(C_1 - C_4 -алкилом) или -N(C_1 - C_4 -алкилом)₂;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 -алкил)-CO₂H, -(C_2 - C_6 -алкенила или алкинила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)_{1,2}-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)_{1,2}-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-S(O)_{1,2}-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_4 -алкилен)-S(O)_{1,2}-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-S(O)_{0,2}-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-S(O)_{0,2}-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q,

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C_1 - C_4 -алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

где (i) если X представляет собой N и А представляет собой необязательно замещенный фенил, то (a) ни N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6), ни N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не представляют собой NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, 4-[[2-[2-(2-аминоэтокс)этокс]этил]амино] и (b) оба N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) и N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не представляют собой NHEt, NH(н-пропил), NH(н-бутил), NH(н-доцетил), NH-[(4-метоксифенил)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₃фенил, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-фенил, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ или NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

(ii) если X представляет собой CH или C-Cl и А представляет собой фенил, необязательно замещенный F, Cl или SO₂CH₃, то ни N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6), ни N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не представляют собой N(CH₃)CH₂C(O)NH-изопропил, NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OSO₃H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH(OH)CH₃, N(CH₂CH₃)₂, NH-изопропил, NHCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, NHCH₂CH₂NH₂ или NHCH₂-фенил;

(iii) если X представляет собой CH и А представляет собой необязательно замещенный пиридил, то ни N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6), ни N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не представляют собой NHCH₂-фенил, NHCH₂-(2,4-дифторфенил), N(CH₃)CH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃,

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ -трет-бутил, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, NHCH_2CH_2 -фенил, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(iv) если X представляет собой CH и A представляет собой необязательно замещенный 1-имидазолил, необязательно замещенный 1-пирролил или необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, NHCH_2 -(орто-хлорфенил) или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

(v) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то (а) ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{O})$ -[2-хлор-4-(метилсульфонил)], $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, (б) оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH-циклогексил, NHCH_2 -фенил, $\text{NHC}(\text{O})$ -фенил, $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -необязательно замещенный фенил, и (с) если $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ представляет собой $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой NHCH_2 -фенил или $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$;

(vi) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, то оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, NHCH_2CH_2 -изопропил, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

(vii) если X представляет собой CH и A представляет собой незамещенный 2-пиридинил, то кольцо, образованное R^4 и R^5 , не представляет собой 5-метил-1H-пиразол-3-ил;

(viii) если A представляет собой необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHCH_3 , NHAc , NH-изопропил, NHCH_2CH_3 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ или $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

(ix) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный фенил, тиенил или пиридинил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой NH-циклогексил- $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{R}$, где R представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним или несколькими из OCF_3 , OCH_3 , хлора или CF_3 ;

(x) если X представляет собой N, A представляет собой необязательно замещенный фенил, а R^4 и R^5 образуют необязательно замещенный фенил, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой NHCH_2 -(4-фторфенил), $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{-фенил})$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}$ или $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}$, где R представляет собой необязательно замещенный фенил или нафтил;

(xi) если X представляет собой N, A представляет собой оксадиазол, замещенный необязательно замещенным пиридином, то R^4 и R^5 не образуют необязательно замещенный фенил;

(xii) если A представляет собой замещенный 1-пиразолил, то (а) оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ и (б) A не замещено $\text{N}=\text{N-R}$, где R представляет собой кольцо;

(xiii) кольцо A не представляет собой необязательно замещенный триазолил, 3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил;

(xix) если R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил и R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил, то A не представляет собой двузамещенный 1-пиразолил или незамещенный фенил; и

(xx) соединение не является выбранным из группы:

(1) N-(2-аминофенил)-4-[[[4-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]бензамид;

(2) 2-хлор-N-[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-4-(метилсульфонил)бензамид;

(3) 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]ацетамид;

(4) N^2 -циклопропил- N^4 -этил-6-[3-[(фенилметил)тио]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин;

(5) сложный метиловый эфир 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]уксусной кислоты;

(6) N-[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид;

(7) N^2 -циклопропил-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)- N^4 -фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин;

(8) N^2 , N^4 -дициклогексил-6-[3-(4-метоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин;

(9) N^2 , N^4 -дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин;

(10) N^2 , N^4 -дициклогексил-6-[5-(метилтио)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин;

(11) N^2 , N^4 -дициклогексил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин;

- (12) 1,1'-[(6-фенил-s-триазин-2,4-диил)диимино]-бис-[додекагидроантрахинон];
- (13) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-(иминометилен)]-бис-[2,6-бис-(1,1-диметилэтил)]фенол;
- (14) N-[4-[(4-аминобутил)амино]-6-[5-[[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]-1,3,5-триазин-2-ил]глицин;
- (15) 4-[2-[[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(3-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]фенол;
- (16) 4-[2-[[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]фенол;
- (17) 6-(4-аминопиридин-3-ил)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (18) N²,N⁴-бис-(циклогексилметил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (19) 4,4'-[[6-[3,5-бис-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]-бис-(имино-3,1-пропандиил)]-бис-[2,6-бис-(1,1-диметилэтил)]фенол;
- (20) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-(имино-3,1-пропандиил)]-бис-[2,6-бис-(1,1-диметилэтил)]фенол;
- (21) N-[6-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-2-(2-пиридинил)-4-пиримидинил]-β-аланин;
- (22) N⁴-циклопентил-2-фенил-N⁶-(фенилметил)-4,6-пиримидиндиамин;
- (23) 2-[[[6-(бисцикло[2.2.1]гепт-2-иламино)-2-фенил-4-пиримидинил]амино]этанол;
- (24) N²-изопропил-6-фенил-1H-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (25) 2-хлор-4-(метилсульфонил)-N-[4-[(фенилметил)амино]-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]бензамид;
- (26) N-[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]-циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид;
- (27) [[4-[[[[4-амино-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]-бис-метанол;
- (28) [[4-[[[[4-бис-(гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]-метил](гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]-бис-метанол;
- (29) сложный этиловый эфир 5-[4,6-бис-(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2H-тетразол-2-уксусной кислоты;
- (30) N²,N²,N⁴,N⁴-тетраэтил-6-(2H-тетразол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (31) N,N'-[6-[4-(ацетиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]-бис-ацетамид;
- (32) N-(2-хлор-6-метилфенил)-5-[[4-(диметиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид;
- (33) N⁴-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-пиридинил)-N⁶-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,6-пиримидиндиамин;
- (34) 6-(4-хлорфенил)-N²-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N⁴-[3-(диэтиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (35) 6-(4-хлорфенил)-1H-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-1H-[3-(диметиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (36) N²-[3,5-бис-(трифторметил)фенил]-6-(4-хлорфенил)-N⁴-[3-(диэтиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (37) N²,N⁴-бис-[(4-метоксифенил)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (38) N,N'-(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-[N⁴-(2-хлорэтил)мочевина];
- (39) N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N'-[4-метил-3-[[4-фенил-6-(пропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]фенил]мочевина;
- (40) N-[4-[[5-[[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]глицин;
- (41) N-[4-[[5-[[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]амино]-6-(5-тиазолил)-1,3,5-триазин-2-ил]-L-валин;
- (42) s-триазин, 2-фенил-4,6-бис-[[6-[[4-фенил-6-[[6-[[4-фенил-6-(трихлорметил)-s-триазин-2-ил]амино]гексил]амино]-s-триазин-2-ил]амино]гексил]амино];
- (43) α,α'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-[имино(1,1,2,2-тетрафтор-3-оксо-3,1-пропандиил)]]-бис-[ω-[тетрафтор(трифторметил)этокси]-поли[окси(трифтор(трифторметил)-1,2-этандиил)]];
- (44) α-[[4-[[3-хлорфенил]метил]амино]-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-, (αR)-циклогексанпропанамид;
- (45) 6-(1H-имидазол-1-ил)-N²,N⁴-бис-(1-метилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин;
- (46) N²,N⁴-бис-(1-метилпропил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId) или описываемые в любом из вариантов осуществления в данном документе ингибируют мутантный IDH1 или мутантный IDH2. Также в данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), и способы применения таких композиций для лечения видов рака, характеризующихся присутствием мутантного IDH1 или мутантного IDH2.

Подробное описание

Особенности конструкции и расположение компонентов, изложенные в следующем описании или проиллюстрированные в графических материалах, не предусмотрены для ограничения. Прямо включены другие варианты осуществления и отличающиеся пути осуществления настоящего изобретения на практике. Также формулировки и терминология, применяемые в данном документе, служат для целей описания и не должны считаться ограничивающими. Подразумевается, что применение "включающий", "содержащий" или "имеющий", "включающий в себя", "закрывающий" и их варианты в данном документе охватывает позиции, перечисленные после них, и их эквиваленты, а также дополнительные позиции.

Определения

Термин "галоген" относится к любому радикалу фтора, хлора, брома или йода.

Термин "алкил" относится к полностью насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, которая может представлять собой неразветвленную цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное число атомов углерода. Например, C₁-C₁₂-алкил указывает на то, что группа может содержать от 1 до 12 (включительно) атомов углерода.

Термин "галогеналкил" относится к алкилу в котором один или несколько атомов водорода заменены на галоген, и включает алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода были заменены на галоген (например, перфторалкил).

Термины "арилалкил" или "аралкил" относятся к алкильному фрагменту, в котором атом водорода алкила заменен на арильную группу. Аралкил включает группы, в которых более одного атома водорода были заменены арильной группой. Примеры "арилалкила" или "аралкила" включают бензильную, 2-фенилэтильную, 3-фенилпропильную, 9-флуоренильную, бензгидрильную и тритильную группы.

Термин "алкил" включает "алкенил" и "алкинил".

Термин "алкилен" относится к двухвалентному алкилу, например -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- и -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Термин "алкенил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 2-12 атомов углерода и имеющей одну или несколько двойных связей. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения, аллильную, пропенильную, 2-бутенильную, 3-гексенильную и 3-октенильную группы. Один из атомов углерода, образующий двойную связь, необязательно может быть точкой прикрепления алкенильного заместителя.

Термин "алкинил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 2-12 атомов углерода и характеризующейся содержанием одной или нескольких тройных связей. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения, этинил, пропаргил и 3-гексинил. Один из атомов углерода, образующий тройную связь, необязательно может быть точкой прикрепления алкинильного заместителя.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу.

Термин "галогеналкокси" относится к алкокси, у которого один или несколько атомов водорода заменены на галоген, и включает алкокси-фрагменты, в которых все атомы водорода были заменены на галоген (например, перфторалкокси).

Если не указано иное, термин "арил" относится к полностью ароматической моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе. Примерами арильных фрагментов являются фенил, нафтил и антраценил. Если не указано иное, любой атом в кольце в ариле может быть замещен одним или несколькими заместителями. Термин "моноциклический арил" означает моноциклическую полностью ароматическую углеводородную кольцевую систему, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, которые не могут образовывать конденсированное бициклическое или трициклическое кольцо.

Термин "карбоцикл" относится к неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе. Карбоциклильные группы включают полностью насыщенные кольцевые системы (например, циклоалкилы) и частично насыщенные кольцевые системы. Карбоциклильные группы также включают спироциклические фрагменты. Примеры спироциклических фрагментов включают, без ограничения, бицикло[3.1.0]гексан, спиро[2.2]пентан, спиро[3.3]гептан, спиро[2.5]октан, спиро[3.5]нонан, спиро[4.5]декан и спиро[3.6]декан. Если не указано иное, любой атом в кольце в карбоцикле может быть замещен одним или несколькими заместителями.

Бициклические или трициклические кольцевые системы, где арил конденсирован с карбоциклом и точка прикрепления кольцевой системы к остальной части молекулы находится на неароматическом кольце, считаются карбоциклильными (например, циклоалкильными). Примеры таких карбоциклильных фрагментов включают, без ограничения, 2,3-дигидро-1Н-инден и 1,2,3,4-тетрагидронафталин.

Термин "циклоалкил", используемый в данном документе, включает насыщенные циклические, бициклические, трициклические или полициклические углеводородные группы с 3-12 атомами углерода. Любой атом в кольце может быть замещен (например, одним или несколькими заместителями). Примеры циклоалкильных фрагментов включают, без ограничения, циклопропил, циклогексил, метилциклогексил, адамантил и норборнил.

Если не указано иное, термин "гетероарил" относится к полностью ароматической 5-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или окисленных форм, таких как N^+-O^- , S(O) и S(O)₂). Термин "моноциклический гетероарил" означает моноциклическую полностью ароматическую кольцевую систему с 1-3 гетероатомами, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, которые не могут образовывать конденсированное бициклическое или трициклическое кольцо.

Термин "гетероциклил" относится к неароматической, 3-10-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или окисленных форм, таких как N^+-O^- , S(O) и S(O)₂). Гетероатом, необязательно, может являться точкой прикрепления гетероциклического заместителя. Примеры гетероциклила включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолино, пирролинил, пиримидинил и пирролидинил. Гетероциклильные группы включают полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы.

Бициклические и трициклические кольцевые системы, содержащие один или несколько гетероатомов и как ароматические, так и неароматические кольца, считаются гетероциклильными или гетероарильными группами. Бициклические или трициклические кольцевые системы, где арил или гетероарил конденсирован с карбоциклилом или гетероциклилом и точка прикрепления кольцевой системы к остальной части молекулы находится в ароматическом кольце, считаются арильными или гетероарильными группами соответственно. Бициклические или трициклические кольцевые системы, где арил или гетероарил конденсирован с карбоциклилом или гетероциклилом и точка прикрепления кольцевой системы к остальной части молекулы находится на неароматическом кольце, считаются карбоциклильными (например, циклоалкильными) или гетероциклильными группами соответственно.

Арильные, гетероарильные, карбоциклильные (в том числе циклоалкильные) и гетероциклильные группы, либо отдельно, либо как часть группы (например, арильная часть аралкильной группы), являются необязательно замещенными при одном или нескольких замещаемых атомах, если не указано другое, заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C\equiv N$, C_1-C_4 -алкила, $=O$, $-OR^b$, $-OR^{b'}$, $-SR^b$, $-SR^{b'}$, $-(C_1-C_4\text{-алкил})-N(R^b)(R^{b'})$, $-(C_1-C_4\text{-алкил})-N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)(R^{b'})$, $-O-(C_1-C_4\text{-алкил})-N(R^b)(R^{b'})$, $-O-(C_1-C_4\text{-алкил})-N(R^b)(R^{b'})$, $-(C_1-C_4\text{-алкил})-O-(C_1-C_4\text{-алкил})-N(R^b)(R^{b'})$, $-(C_1-C_4\text{-алкил})-O-(C_1-C_4\text{-алкил})-N(R^b)(R^{b'})$, $-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$, $-(C_1-C_4\text{-алкил})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$, $-(C_1-C_4\text{-алкил})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$, $-OR^b$, $R^{b'}$, $-C(O)(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-C(O)R^{b'}$, $-C(O)N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$, $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$, $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$, $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$ и $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$, где любой алкильный заместитель необязательно дополнительно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-O-(C_1-C_4\text{-алкила})$, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкила})$ или $-N(C_1-C_4\text{-алкила})_2$; каждый R^b независимо выбран из водорода и $-C_1-C_4$ -алкила или два R^b , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-8-членный гетероциклил, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S и O; и каждый $R^{b'}$ независимо выбран из C_3-C_7 -карбоциклила, фенила, гетероарила и гетероциклила, где одно или несколько замещаемых положений на указанном фенильном, циклоалкильном, гетероарильном или гетероциклильном заместителе необязательно дополнительно замещено одним или несколькими из $-(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-(C_1-C_4\text{-фторалкила})$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-O-(C_1-C_4\text{-фторалкила})$, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкила})$ или $-N(C_1-C_4\text{-алкила})_2$.

Гетероциклильные группы, либо отдельно, либо как часть группы, необязательно замещены на одном или нескольких любых замещаемых атомах азота оксо, $-C_1-C_4$ -алкилом или фтор-замещенным C_1-C_4 -алкилом.

Термин "замещенный" относится к замене атома водорода на другую группу. Термин "биологическая жидкость" включает одно или несколько из амниотической жидкости, окружающей плод, водянистой влаги, крови (например, плазмы крови), сыворотки, спинномозговой жидкости, ушной серы, химу-са, Куперовой жидкости, женского эякулята, межклеточной жидкости, лимфы, грудного молока, слизи (например, носовой жидкости или мокроты), плевральной жидкости, гноя, слюны, секрета сальных желез, спермы, сыворотки, пота, слез, мочи, влагалищного секрета или рвотных масс.

Используемые в данном документе термины "ингибировать" или "предупреждать" включают как полное, так и частичное ингибирование и предупреждение. Ингибитор может полностью или частично ингибировать предполагаемую мишень.

Термин "лечить" означает понижать, подавлять, ослаблять, уменьшать, приостанавливать или стабилизировать развитие или прогрессирование заболевания/нарушения (например, рака), снижать тяжесть заболевания/нарушения (например, рака) или смягчать симптомы, связанные с заболеванием/нарушением (например, раком).

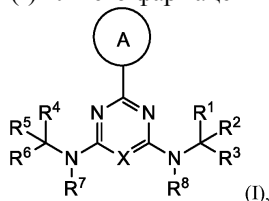
Применяемое в данном документе количество соединения, эффективное для лечения нарушения, или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое является эффективным при введении в виде одной дозы или нескольких доз субъекту при обработке клетки или

при излечении, облегчении, ослаблении или улучшении состояния субъекта с нарушением, превышающим то, что ожидается при отсутствии такой обработки.

Используемый в данном документе термин "субъект" предусматривает включение человека и животных, не являющихся человеком. Иллюстративные субъекты-люди включают пациента-человека (называемого пациентом) с нарушением, например, описанным в данном документе, или нормального субъекта. Термин "животные, не являющиеся человеком" из одного аспекта настоящего изобретения включает всех позвоночных, например, не являющихся млекопитающими (таких как куры, амфибии, рептилии), и млекопитающих, таких как не являющиеся человеком приматы, одомашненные и/или полезные с точки зрения сельского хозяйства животные, например овца, собака, кошка, корова, свинья и т.д.

Соединения

Представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

Х представляет собой N, CH или C-галоген;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -NH(C₁-C₄-алкилом) или -N(C₁-C₄-алкилом)₂;

каждый из R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-CO₂H, -(C₂-C₆-алкенила или алкинила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(C₀-C₆-алкил)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄-алкилен)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-Q, C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₀-C₆-алкил)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-S(O)_{0,2}-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q;

любой присутствующий в R² и R⁵ алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R² и R⁵, необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R¹ и R³, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R⁴ и R⁶, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

где (i) если X представляет собой N и А представляет собой необязательно замещенный фенил, то (а) ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, 4-[[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино] и (b) оба N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) и N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NH₂Et, NH-(н-пропил), NH-(н-бутил), NH-(н-доцеил), NH-[(4-метоксифенил)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)-фенил, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-фенил, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ или NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

(ii) если X представляет собой CH или C-Cl и А представляет собой фенил, необязательно замещен-

ный F, Cl или SO_2CH_3 , то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -изопропил, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -фенил, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, NH -изопропил, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ или NHCH_2 -фенил;

(iii) если X представляет собой CH и A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой NHCH_2 -фенил, NHCH_2 -(2,4-дифторфенил), $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ -трет-бутил, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, NHCH_2CH_2 -фенил, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(iv) если X представляет собой CH и A представляет собой необязательно замещенный 1-имидазолил, необязательно замещенный 1-пирролил или необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой $\text{NH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, NHCH_2 -(орто-хлорфенил) или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

(v) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то (a) ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{O})$ -[2-хлор-4-(метилсульфонил)], $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, (b) оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH -циклогексил, NHCH_2 -фенил, $\text{NHC}(\text{O})$ -фенил, $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -необязательно замещенный фенил и (c) если $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ представляет собой $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой NHCH_2 -фенил или $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$;

(vi) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, то оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, NHCH_2CH_2 -изопропил, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

(vii) если X представляет собой CH и A представляет собой незамещенный 2-пиридинил, то кольцо, образованное R^4 и R^5 , не представляет собой 5-метил-1H-пиразол-3-ил;

(viii) если A представляет собой необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHCH_3 , NHAc , NH -изопропил, NHCH_2CH_3 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ или $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

(ix) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный фенил, тиенил или пиридинил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой NH -циклогексил- $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{R}$, где R представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним или несколькими из OCF_3 , OCH_3 , хлора или CF_3 ;

(x) если X представляет собой N, A представляет собой необязательно замещенный фенил, а R^4 и R^5 образуют необязательно замещенный фенил, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой NHCH_2 -(4-фторфенил), $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{-фенил})$, или $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}$, или $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}$, где R представляет собой необязательно замещенный фенил или нафтил;

(xi) если X представляет собой N, A представляет собой оксадиазол, замещенный необязательно замещенным пиридинилом, то R^4 и R^5 не образуют необязательно замещенный фенил;

(xii) если A представляет собой замещенный 1-пиразолил, то (a) оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ и (b) A не замещено $\text{N}=\text{N-R}$, где R представляет собой кольцо;

(xiii) кольцо A не представляет собой необязательно замещенный триазолил, 3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил;

(xix) если R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил и R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил, то A не представляет собой двузамещенный 1-пиразолил или незамещенный фенил; и

(xx) соединение не является выбранным из группы:

(1) N-(2-аминофенил)-4-[[[4-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]бензамид,

(2) 2-хлор-N-[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-4-(метилсульфонил)бензамид,

(3) 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]ацетамид,

(4) N^2 -циклопропил- N^4 -этил-6-[3-[(фенилметил)тио]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(5) сложный метиловый эфир 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]уксусной кислоты,

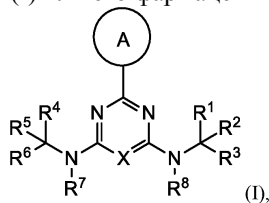
(6) N-[[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]-метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,

(7) N^2 -циклопропил-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)- N^4 -фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

- (8) N^2, N^4 -дициклогексил-6-[3-(4-метоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (9) N^2, N^4 -дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (10) N^2, N^4 -дициклогексил-6-[5-(метилтио)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (11) N^2, N^4 -дициклогексил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (12) 1,1'-[(6-фенил-8-триазин-2,4-диил)диимино]-бис-[додекагидро-антрахинон],
- (13) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-(иминометилен)]-бис-[2,6-бис-(1,1-диметилэтил)]фенол,
- (14) N-[4-[(4-аминобутил)амино]-6-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]-1,3,5-триазин-2-ил]глицин,
- (15) 4-[2-[[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(3-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]фенол,
- (16) 4-[2-[[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]фенол,
- (17) 6-(4-аминопиридин-3-ил)- N^2 -бензил- N^4 -(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (18) N^2, N^4 -бис-(циклогексилметил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (19) 4,4'-[[6-[3,5-бис-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]-бис-(имино-3,1-пропандиил)]-бис-[2,6-бис-(1,1-диметилэтил)]фенол,
- (20) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-(имино-3,1-пропандиил)]-бис-[2,6-бис-(1,1-диметилэтил)]фенол,
- (21) N-[6-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-2-(2-пиридинил)-4-пиримидинил]- β -аланин,
- (22) N^4 -циклопентил-2-фенил- N^6 -(фенилметил)-4,6-пиримидиндиамин,
- (23) 2-[[6-(бицикло[2.2.1]гепт-2-иламино)-2-фенил-4-пиримидинил]амино]этанол,
- (24) N^2 -изопропил-6-фенил- N^4 -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (25) 2-хлор-4-(метилсульфонил)-N-[4-[(фенилметил)амино]-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]бензамид,
- (26) N-[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]-циклогексил]метил-4-фтор-бензолсульфонамид,
- (27) [[4-[[[[4-амино-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]-бис-метанол,
- (28) [[4-[[[[4-бис-(гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]-метил](гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]-бис-метанол,
- (29) сложный этиловый эфир 5-[4,6-бис-(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2H-тетразол-2-уксусной кислоты,
- (30) N^2, N^2, N^4, N^4 -тетраэтил-6-(2H-тетразол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (31) N,N'-[6-[4-(ацетиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]-бис-ацетамид,
- (32) N-(2-хлор-6-метилфенил)-5-[[4-(диметиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид,
- (33) N^4 -(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-пиридинил)- N^4 -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,6-пиримидиндиамин,
- (34) 6-(4-хлорфенил)- N^2 -[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]- N^4 -[3-(диэтиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (35) 6-(4-хлорфенил)- N^2 -[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]- N^4 -[3-(диметиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (36) N^2 -[3,5-бис-(трифторметил)фенил]-6-(4-хлорфенил)- N^4 -[3-(диэтиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (37) N^2, N^4 -бис-[(4-метоксифенил)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (38) N,N''-(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-[N'-(2-хлорэтил)мочевина],
- (39) N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N'-[4-метил-3-[[4-фенил-6-(пропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]фенил]мочевина,
- (40) N-[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]глицин,
- (41) N-[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]амино]-6-(5-тиазолил)-1,3,5-триазин-2-ил]-L-валин,
- (42) s-триазин, 2-фенил-4,6-бис-[[6-[[4-фенил-6-[[6-[[4-фенил-6-(трихлорметил)-s-триазин-2-ил]амино]гексил]амино]-s-триазин-2-ил]амино]гексил]амино],
- (43) α, α' -[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-[имино(1,1,2,2-тетрафтор-3-оксо-3,1-пропандиил)]]-бис- ω -[тетрафтор(трифторметил)этокси]поли[окси(трифтор(трифторметил)-1,2-этандиил)],
- (44) α -[[4-[[3-хлорфенил]метил]амино]-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-, (αR)-циклогексанпропанамид,
- (45) 6-(1H-имидазол-1-ил)- N^2, N^4 -бис-(1-метилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(46) N²,N⁴-бис-(1-метилпропил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

Представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил; X представляет собой N, CH или C-галоген;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN, где каждая любая алкильная часть из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо необязательно замещена -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -NH(C₁-C₄-алкилом) или -N(C₁-C₄-алкилом)₂;

каждый из R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-CO₂H, -(C₂-C₆-алкенила или алкинила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-S(O)_{1,2}-(C₀-C₆-алкил)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄-алкилен)-S(O)_{1,2}-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₀-C₆-алкил)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₀-C₆-алкил)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)(R⁶)-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)(R⁶)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)(R⁶)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q;

любой присутствующий в R² и R⁵ алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R² и R⁵, необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R¹ и R³, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R⁴ и R⁶, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил;

где (i) если X представляет собой N и А представляет собой необязательно замещенный фенил, то (а) ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой 4-[[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]амино], и (b) оба N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) и N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHEt, NH(н-пропил), NH(н-бутил), NH(н-доцетил), NH-[(4-мегосифенил)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)-фенил, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-фенил, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ или NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

(ii) если X представляет собой CH или C-Cl и А представляет собой фенил, необязательно замещенный F, Cl или SO₂CH₃, то ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой N(CH₃)CH₂C(O)NH-изопропил, NHCH(CH₃)(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OSO₃H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH(OH)CH₃, N(CH₂CH₃)₂, NH-изопропил, NHCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, NHCH₂CH₂NH₂ или NHCH₂-фенил;

(iii) если X представляет собой CH и А представляет собой необязательно замещенный пиридил, то ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHCH₂-фенил, NHCH₂-(2,4-дифторфенил), N(CH₃)CH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂CH₂C(O)O-трет-бутил, NHCH₂CH₂C(O)NH₂, NHCH₂CH₂-фенил, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂NH₂, NHCH₂CH₂N(CH₃)₂ или NHCH₂CH₂CH₃;

(iv) если X представляет собой CH и А представляет собой необязательно замещенный

1-имидазолил, необязательно замещенный 1-пирролил или необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляет собой $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$ - (ортохлорфенил) или $NHCH_2CH_2OH$;

(v) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то (a) ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHC(O)$ -[2-хлор-4-(метилсульфонил)], (b) оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH -циклогексил, $NHCH_2$ -фенил, $NHC(O)$ -фенил, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ и $NHC(O)NH$ -необязательно замещенный фенил и (c) если $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ представляет собой $NHC(CH_3)_3$, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляет собой $NHCH_2$ -фенил или $NH-CH_2CH_3$;

(vi) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, то оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$ -изопропил, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ и $NHC(O)CH_3$;

(vii) соединение не является выбранным из группы:

- (1) N2-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-N4-циклопентил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (2) N2-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-N4-циклопентил-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (3) N2-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-N4-циклопентил-6-(3-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (4) N2-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-N4-циклопентил-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (5) N2-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-N4-циклопентил-6-(4-трифторметоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (6) N2-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-N4-циклопентил-6-(4-трет-бутил-фенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (7) N2-[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]-N4-циклопентил-6-(2-тиенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (8) N-(2-аминофенил)-4-[[[4-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]-бензамид,
- (9) 2-хлор-N-[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридилил)-1,3,5-триазин-2-ил]-4-(метилсульфонил)-бензамид,

- (10) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (11) 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-ацетамид,
- (12) N2-циклопропил-N4-этил-6-[3-[(фенилметил)тио]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (13) сложный метиловый эфир 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-уксусной кислоты,
- (14) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(2,4,6-триметилфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (15) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (16) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-метилфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (17) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-хлорфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (18) N-[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,
- (19) N2-циклопропил-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N4-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (20) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(4-метоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (21) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (22) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтио)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (23) N2,N4-дициклогексил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (24) 1,1'-[(6-фенил-s-триазин-2,4-диил)диимино]бис[додекагидро-антрахинон],
- (25) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(иминометилен)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],
- (26) N-[4-[(4-аминобутил)амино]-6-[5-[[[4-хлор-3-

(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]-1,3,5-триазин-2-ил]-глицин,

(27) 4-[2-[[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(3-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-

ил]амино]этил]-фенол,

(28) 4-[2-[[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-

ил]амино]этил]-фенол,

(29) 6-(4-аминопиридин-3-ил)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(30) N²,N⁴-бис(циклогексилметил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,3,5-триазин-2,4-

диил]бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол,

(32) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-

бис(1,1-диметилэтил)-фенол,

(33) N-[6-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-2-(2-пиридирил)-4-пиримидинил]-β-

аланин,

(34) N⁴-циклопентил-2-фенил-N⁶-(фенилметил)-4,6-пиримидиндиамин,

(35) 2-[[6-(бицикло[2.2.1]гепт-2-иламино)-2-фенил-4-пиримидинил]амино]-этанол,

(36) N²-изопропил-6-фенил-N⁴-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-

диамин,

(37) 2-хлор-4-(метилсульфонил)-N-[4-[(фенилметил)амино]-6-(2-пиридирил)-1,3,5-

триазин-2-ил]-бензамид,

(38) N-[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридирил)-1,3,5-триазин-2-

ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,

(39) [[4-[[[4-амино-6-(4-пиридирил)-1,3,5-триазин-2-

ил]амино]метокси]метил]амино]-6-(4-пиридирил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,

(40) [[4-[[[4-[[[4-бис(гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридирил)-1,3,5-триазин-2-

ил]амино]метокси]метил](гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридирил)-1,3,5-триазин-2-

ил]имино]бис-метанол,

(41) сложный этиловый эфир 5-[4,6-бис(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2H-

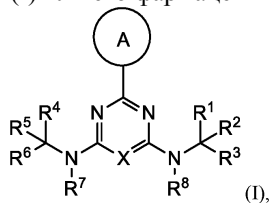
тетразол-2-уксусной кислоты,

(42) N²,N²,N⁴,N⁴-тетраэтил-6-(2H-тетразол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин и

(43) N,N'-[6-[4-(ацетиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис-

ацетамид.

Представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

Х представляет собой N или CH;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN, где каждая любая алкильная часть из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо необязательно замещена -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -NH(C₁-C₄-алкилом) или -N(C₁-C₄-алкилом)₂;

каждый из R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-CO₂H, -(C₂-C₆-алкенила или алкинила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-S(O)_{1.2}-

(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆-алкил)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄-алкилен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₀-C₆-алкил)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q;

любой присутствующий в R² и R⁵ алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -ОН, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R² и R⁵, необязательно заменен на -CH₂ОН, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R¹ и R³, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R⁴ и R⁶, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил;

где (i) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный фенил, то (a) ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой 4-[[[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино] и (b) оба N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) и N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHEt, NH(н-пропил), NH(н-бутил), NH(н-доцеил), NH-[(4-метоксифенил)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)-фенил, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-фенил, NHCH₂(CH₃)CH₂CH₃ или NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

(ii) если X представляет собой CH или C-Cl и A представляет собой фенил, необязательно замещенный F, Cl или SO₂CH₃, то ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой N(CH₃)CH₂C(O)NH-изопропил, NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OSO₃H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH(OH)CH₃, N(CH₂CH₃)₂, NH-изопропил, NHCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, NHCH₂CH₂NH₂ или NHCH₂-фенил;

(iii) если X представляет собой CH и A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHCH₂-фенил, NHCH₂-(2,4-дифторфенил), N(CH₃)CH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂CH₂C(O)O-трет-бутил, NHCH₂CH₂C(O)NH₂, NHCH₂CH₂-фенил, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂NH₂, NHCH₂CH₂N(CH₃)₂ или NHCH₂CH₂CH₃;

(iv) если X представляет собой CH и A представляет собой необязательно замещенный 1-имидазолил, необязательно замещенный 1-пирролил или необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NH(CH₂)₇CH₃, NHCH₂-(орто-хлорфенил) или NHCH₂CH₂OH;

(v) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то (a) ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHC(O)-[2-хлор-4-(метилсульфонил)], (b) оба N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) и N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHC(O)C(CH₃)₃, NHC(O)CH=CH₂, NHC(O)C(CH₃)=CH₂, NHCH₂CH₂OH, NH-циклогексил, NHCH₂-фенил, NHC(O)-фенил, NHC(O)(CH₂)₅NH₂, NHC(O)OCH₃, NHC(O)CH₃ и NHC(O)NH-необязательно замещенный фенил и (c) если N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) представляет собой NHC(CH₃)₃, то N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляет собой NHCH₂-фенил или NH-CH₂CH₃;

(vi) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, то оба N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) и N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂-изопропил, NHCH₂CH(CH₃)₂ и NHC(O)CH₃;

(vii) соединение не является выбранным из группы:

- (1) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (2) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (3) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(3-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (4) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (5) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(4-трифторметоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (6) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(4-трет-бутил-фенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (7) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(2-тиенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (8) N-(2-аминофенил)-4-[[[4-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]-бензамид,
- (9) 2-хлор-N-[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-4-(метилсульфонил)-бензамид,
- (10) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (11) 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-ацетамид,
- (12) N2-циклопропил-N4-этил-6-[3-[(фенилметил)тио]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (13) сложный метиловый эфир 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-уксусной кислоты,
- (14) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(2,4,6-триметилфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (15) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (16) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-метилфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (17) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-хлорфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (18) N-[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,
- (19) N2-циклопропил-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N4-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (20) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(4-метоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-

1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(21) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифенил)-5-(метилтио)-1Н-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(22) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтио)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(23) N2,N4-дициклогексил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(24) 1,1'-[(6-фенил-*s*-триазин-2,4-диил)диимино]бис[додекагидро-антрахинон],

(25) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(иминометилен)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],

(26) N-[4-[(4-аминобутил)амино]-6-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]-1,3,5-триазин-2-ил]-глицин,

(27) 4-[2-[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(3-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]-фенол,

(28) 4-[2-[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]-фенол,

(29) 6-(4-аминопиридин-3-ил)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(30) N2,N4-бис(циклогексилметил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],

(32) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],

(33) N-[6-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]-2-(2-пиридинил)-4-пиримидинил]-β-аланин,

(34) N4-циклопентил-2-фенил-N6-(фенилметил)-4,6-пиримидиндиамин,

(35) 2-[6-(бицикло[2.2.1]гепт-2-иламино)-2-фенил-4-пиримидинил]амино]-этанол,

(36) N²-изопропил-6-фенил-N4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(37) 2-хлор-4-(метилсульфонил)-N-[4-[(фенилметил)амино]-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-бензамид,

(38) N-[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,

(39) [[4-[[[[4-амино-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,

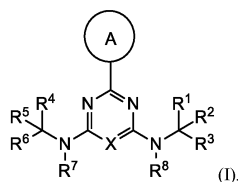
(40) [[4-[[[[4-бис(гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил](гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,

(41) сложный этиловый эфир 5-[4,6-бис(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2Н-тетразол-2-уксусной кислоты,

(42) N²,N²,N⁴,N⁴-тетразтил-6-(2Н-тетразол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин и

(43) N,N'-[6-[4-(ацетиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис-ацетамид.

Также представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

Х представляет собой N или CH;

каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 -алкилом, -NH(C_1 - C_4 -алкилом) или -N(C_1 - C_4 -алкилом)₂;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 -алкил)-CO₂H, -(C_2 - C_6 -алкенила или алкинила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)_{1.2}-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)_{1.2}-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-S(O)_{1.2}-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_4 -алкилен)-S(O)_{1.2}-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-S(O)_{0.2}-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-S(O)_{0.2}-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C_1 - C_4 -алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H; каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

где (i) если X представляет собой N и А представляет собой необязательно замещенный фенил, то (a) ни N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6), ни N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не представляют собой NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, 4-[[2-(2-(2-аминоэтокс)этокс)этил]амино] и (b) оба N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) и N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не представляют собой NHEt, NH(н-пропил), NH(н-бутил), NH(н-доцецил), NH-[(4-метоксифенил)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)-фенил, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-фенил, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ или NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

(ii) если X представляет собой CH или C-Cl и А представляет собой фенил, необязательно замещенный F, Cl или SO₂CH₃, то ни N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6), ни N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не представляют собой N(CH₃)CH₂C(O)NH-изопропил, NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OSO₃H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH(OH)CH₃, N(CH₂CH₃)₂, NH-изопропил, NHCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, NHCH₂CH₂NH₂ или NHCH₂-фенил;

(iii) если X представляет собой CH и А представляет собой необязательно замещенный пиридил, то ни N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6), ни N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не представляют собой NHCH₂-фенил, NHCH₂-(2,4-дифторфенил), N(CH₃)CH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂CH₂C(O)O-трет-бутил, NHCH₂CH₂C(O)NH₂, NHCH₂CH₂-фенил, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂NH₂,

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(iv) если X представляет собой CH и A представляет собой необязательно замещенный 1-имидазолил, необязательно замещенный 1-пирролил или необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, NHCH_2 -(ортохлорфенил) или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

(v) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то (a) ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{O})$ -[2-хлор-4-(метилсульфонил)], $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, (b) оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH-циклогексил, NHCH_2 -фенил, $\text{NHC}(\text{O})$ -фенил, $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -необязательно замещенный фенил и (c) если $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ представляет собой $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой NHCH_2 -фенил или $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$;

(vi) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, то оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, NHCH_2CH_2 -изопропил, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

(vii) если X представляет собой CH и A представляет собой незамещенный 2-пиридинил, то кольцо, образованное R^4 и R^5 , не представляет собой 5-метил-1H-пиразол-3-ил;

(viii) если A представляет собой необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHCH_3 , NHAc , NH-изопропил, NHCH_2CH_3 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ или $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

(ix) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный фенил, тиенил или пиридинил, то ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой NH-циклогексил- $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{R}$, где R представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним или несколькими из OCF_3 , OCH_3 , хлора или CF_3 ;

(x) если X представляет собой N, A представляет собой необязательно замещенный фенил, а R^4 и R^5 образуют необязательно замещенный фенил, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой NHCH_2 -(4-фторфенил), $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{-фенил})$, или $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}$, или $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}$, где R представляет собой необязательно замещенный фенил или нафтил;

(xi) если X представляет собой N, A представляет собой оксадиазол, замещенный необязательно замещенным пиридином, то R^4 и R^5 не образуют необязательно замещенный фенил;

(xii) если A представляет собой замещенный 1-пиразолил, то (a) оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ и (b) A не замещено $\text{N}=\text{N-R}$, где R представляет собой кольцо;

(xiii) кольцо A не представляет собой необязательно замещенный триазолил, 3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил;

(xix) если R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил и R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил, то A не представляет собой двузамещенный 1-пиразолил или незамещенный фенил; и

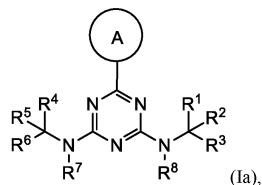
(xx) соединение не является выбранным из группы:

- (1) N-(2-аминофенил)-4-[[[4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]-бензамид,
- (2) 2-хлор-N-[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-4-(метилсульфонил)-бензамид,
- (3) 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-ацетамид,
- (4) N2-циклопропил-N4-этил-6-[3-[(фенилметил)тио]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (5) сложный метиловый эфир 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-уксусной кислоты,
- (6) N-[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,
- (7) N2-циклопропил-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N4-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (8) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(4-метоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (9) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (10) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтио)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (11) N2,N4-дициклогексил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (12) 1,1'-[(6-фенил-s-триазин-2,4-диил)диимино]бис[додекагидро-антрахинон],
- (13) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(иминометилен)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],
- (14) N-[4-[(4-аминобутил)амино]-6-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]-1,3,5-триазин-2-ил]-глицин,
- (15) 4-[2-[[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(3-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]-фенол,

- (16) 4-[2-[[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]-фенол,
- (17) 6-(4-аминопиридин-3-ил)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (18) N2,N4-бис(циклогексилметил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (19) 4,4'-[[6-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],
- (20) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],
- (21) N-[6-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-2-(2-пиридинил)-4-пиримидинил]-β-аланин,
- (22) N4-циклопентил-2-фенил-N6-(фенилметил)-4,6-пиримидиндиамин,
- (23) 2-[[6-(бицикло[2.2.1]гепт-2-иламино)-2-фенил-4-пиримидинил]амино]-этанол,
- (24) N²-изопропил-6-фенил-N4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (25) 2-хлор-4-(метилсульфонил)-N-[4-[(фенилметил)амино]-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-бензамид,
- (26) N-[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,
- (27) [[4-[[[[[4-амино-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,
- (28) [[4-[[[[[4-бис(гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил](гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,
- (29) сложный этиловый эфир 5-[4,6-бис(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2H-тетразол-2-уксусной кислоты,
- (30) N²,N²,N⁴,N⁴-тетраэтил-6-(2H-тетразол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (31) N,N'-[6-[4-(ацетиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис-ацетамид,
- (32) N-(2-хлор-6-метилфенил)-5-[[4-(диметиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид,
- (33) N4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-пиридинил)-N6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,6-пиримидиндиамин,
- (34) 6-(4-хлорфенил)-N2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N4-[3-(диэтиламино)пропил]-

- 1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 (35) 6-(4-хлорфенил)-N2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N4-[3-(диметиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 (36) N2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-6-(4-хлорфенил)-N4-[3-(диэтиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 (37) N2,N4-бис[(4-метоксифенил)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 (38) N,N''-(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[N'-(2-хлорэтил)-мочевина,
 (39) N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-N'-[4-метил-3-[[4-фенил-6-(пропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]фенил]-мочевина,
 (40) N-[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]амино]-6-(4-пиридирил)-1,3,5-триазин-2-ил]-глицин,
 (41) N-[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]амино]-6-(5-тиазолил)-1,3,5-триазин-2-ил]-L-валин,
 (42) s-триазин, 2-фенил-4,6-бис[[6-[[4-фенил-6-[[6-[[4-фенил-6-(трихлорметил)-s-триазин-2-ил]амино]гексил]амино]-s-триазин-2-ил]амино]гексил]амино]-,
 (43) α, α' -[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[имино(1,1,2,2-тетрафтор-3-оксо-3,1-пропандиил)]]бис[ω -[тетрафтор(трифторметил)этокси]-поли[окси(трифтор(трифторметил)-1,2-этандиил)],
 (44) α -[[4-[[3-хлорфенил)метил]амино]-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-, (αR)-циклогексанпропанамид,
 (45) 6-(1H-имидазол-1-ил)-N2,N4-бис(1-метилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин и
 (46) N2,N4-бис(1-метилпропил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

Также представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждая любая алкильная часть из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещена -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 -алкилом, -NH(C_1 - C_4 -алкилом) или -N(C_1 - C_4 -алкилом)₂;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкил), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 -алкил)-CO₂H, -(C_2 - C_6 -алкенила или алкинила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)₁₋₂-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)₁₋₂-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-S(O)₁₋₂-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_4 -алкилен)-S(O)₁₋₂-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C_{0- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C_{0- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C_{1- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C_{0- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C_{0- C_6 -алкилен)-C(O)-(C_{0- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C_{0- C_6 -алкилен)-Q, -(C_{0- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C_{0- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C_{0- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)C(O)-(C_{0- C_6 -алкилен)-Q, -(C_{0- C_6 -алкилен)-S(O)₀₋₂-(C₁- C_6 -алкила), -(C_{0- C_6 -алкилен)-S(O)₀₋₂-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C_{0- C_6 -алкилен)-Q, -(C_{0- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C_{0- C_6 -алкилен)-C(O)-(C_{0- C_6 -алкилен)-Q;}}}}}}}}}}}}}}}}}

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C_1 - C_4 -алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}(=\text{O})$; или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}(=\text{O})$; или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил;

где (i) если A представляет собой необязательно замещенный фенил, то (a) ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой 4-[[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино] и (b) оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой NHEt , $\text{NH}(\text{n-пропил})$, $\text{NH}(\text{n-бутил})$, $\text{NH}(\text{n-доцетил})$, $\text{NH}-(4\text{-метоксифенилметил})$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-фенил}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{фенил}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{-фенил}$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$;

(ii) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то (a) ни $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ни $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{O})\text{-[2-хлор-4-(метилсульфонил)]}$, (b) оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH-циклогексил , $\text{NHCH}_2\text{-фенил}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{-фенил}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{(CH}_2)_5\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{NH-необязательно замещенный фенил}$ и (c) если $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ представляет собой $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляет собой $\text{NHCH}_2\text{-фенил}$ или $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$;

(iii) если X представляет собой N и A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, то оба $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ и $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не представляют собой $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-изопропил}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

(iv) соединение не является выбранным из группы:

- (1) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (2) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (3) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(3-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (4) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (5) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(4-трифторметоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (6) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(4-трет-бутил-фенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (7) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопентил-6-(2-тиенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (8) N-(2-аминофенил)-4-[[[4-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]-бензамид,
- (9) 2-хлор-N-[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-4-(метилсульфонил)-бензамид,
- (10) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (11) 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-ацетамид,
- (12) N2-циклопропил-N4-этил-6-[3-[(фенилметил)тио]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (13) сложный метиловый эфир 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-уксусной кислоты,
- (14) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(2,4,6-

триметилфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(15) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(16) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-метилфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(17) N2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-N4-циклопропил-6-(4-хлорфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(18) N-[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,

(19) N2-циклопропил-6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-N4-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(20) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(4-метоксифенил)-5-(метилтио)-1Н-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(21) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифенил)-5-(метилтио)-1Н-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(22) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтио)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(23) N2,N4-дициклогексил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(24) 1,1'-[(6-фенил-s-триазин-2,4-диил)диимино]бис[додекагидро-антрахинон],

(25) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(иминометилен)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],

(26) N-[4-[(4-аминобутил)амино]-6-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]-1,3,5-триазин-2-ил]-глицин,

(27) 4-[2-[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(3-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]-фенол,

(28) 4-[2-[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]-фенол,

(29) 6-(4-аминопиридин-3-ил)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(30) N2,N4-бис(циклогексилметил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],

(32) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол,

(33) N^2 -изопропил-6-фенил- N^4 -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(34) 2-хлор-4-(метилсульфонил)- N -[4-[(фенилметил)амино]-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-бензамид,

(35) N -[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,

(36) [[4-[[[[4-амино-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,

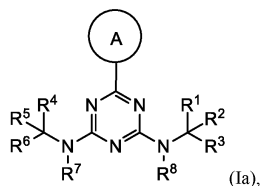
(37) [[4-[[[[4-бис(гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил](гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,

(38) сложный этиловый эфир 5-[4,6-бис(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2H-тетразол-2-уксусной кислоты,

(39) N^2, N^2, N^4, N^4 -тетраэтил-6-(2H-тетразол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин и

(40) N, N' -[6-[4-(ацетиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис-ацетамид.

Также представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 -алкилом, -NH(C_1 - C_4 -алкилом) или -N(C_1 - C_4 -алкилом)₂;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 -алкил)-CO₂H, -(C_2 - C_6 -алкенила или алкинила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)₁₋₂-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)₁₋₂-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-S(O)₁₋₂-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_4 -алкилен)-S(O)₁₋₂-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-S(O)₀₋₂-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-S(O)₀₋₂-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C_1 - C_4 -алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

где (i) если А представляет собой необязательно замещенный фенил, то (а) ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляет собой $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ или 4-[[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]амино] и (b) оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHEt$, NH -(н-пропил), NH -(н-бутил), NH -(н-доцеил), NH -[(4-метоксифенил)метил], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$ -фенил, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$ фенил, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$ -фенил, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ или $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) если А представляет собой необязательно замещенный пиридил, то (а) ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHC(O)$ -[2-хлор-4-(метилсульфонил)], $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ или $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (b) оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH -циклогексил, $NHCH_2$ -фенил, $NHC(O)$ -фенил, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ и $NHC(O)NH$ -необязательно замещенный фенил и (c) если $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ представляет собой $NHC(CH_3)_3$, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляет собой $NHCH_2$ -фенил или $NH-CH_2CH_3$;

(iii) если А представляет собой необязательно замещенный гетероарил, то оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$ -изопропил, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ и $NHC(O)CH_3$;

(iv) если А представляет собой необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHAc$, NH -изопропил, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ или $N(CH_2CH_3)_2$;

(v) если А представляет собой необязательно замещенный фенил, тиенил или пиридинил, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой NH -циклогексил- $C(O)NHCH_2R$, где R представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним или несколькими из OCF_3 , OCH_3 , хлора или CF_3 ;

(vi) если А представляет собой необязательно замещенный фенил, а R^4 и R^5 образуют необязательно замещенный фенил, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляет собой $NHCH_2$ -(4-фторфенил), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$ -фенил), или $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$, или $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, где R представляет собой необязательно замещенный фенил или нафтил;

(vii) если А представляет собой оксадиазол, замещенный необязательно замещенным пиридином, то R^4 и R^5 не образуют необязательно замещенный фенил;

(viii) если А представляет собой замещенный 1-пиразолил, то (а) оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHC(CH_3)_3$ и (b) А не замещено $N=N-R$, где R представляет собой кольцо;

(ix) кольцо А не представляет собой необязательно замещенный триазолил, 3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил;

(x) если R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил и R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил, то А не представляет собой двузамещенный 1-пиразолил или незамещенный фенил;

(xi) соединение не является выбранным из группы:

(1) N-(2-аминофенил)-4-[[[4-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]-бензамид,

(2) 2-хлор-N-[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-4-(метилсульфонил)-бензамид,

(3) 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-ацетамид,

(4) N2-циклопропил-N4-этил-6-[3-[(фенилметил)тио]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(5) сложный метиловый эфир 2-[[1-[4-(циклопропиламино)-6-(этиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]тио]-уксусной кислоты,

(6) N-[[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,

- (7) N2-циклопропил-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N4-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (8) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(4-метоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (9) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифенил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (10) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтио)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (11) N2,N4-дициклогексил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (12) 1,1'-[(6-фенил-s-триазин-2,4-диил)диимино]бис[додекагидро-антрахинон],
- (13) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(иминометилен)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],
- (14) N-[4-[(4-аминобутил)амино]-6-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]-1,3,5-триазин-2-ил]-глицин,
- (15) 4-[2-[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(3-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]-фенол,
- (16) 4-[2-[4-[(5-аминопентил)амино]-6-(4-фторфенил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]этил]-фенол,
- (17) 6-(4-аминопиридин-3-ил)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (18) N2,N4-бис(циклогексилметил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (19) 4,4'-[[6-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],
- (20) 4,4'-[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(имино-3,1-пропандиил)]бис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-фенол],
- (21) N²-изопропил-6-фенил-N4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (22) 2-хлор-4-(метилсульфонил)-N-[4-[(фенилметил)амино]-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-бензамид,
- (23) N-[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамид,
- (24) [[4-[[[[4-амино-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,

- (25) [[4-[[[[4-[бис(гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метокси]метил](гидроксиметил)амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]имино]бис-метанол,
- (26) сложный этиловый эфир 5-[4,6-бис(диэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]-2*H*-тетразол-2-уксусной кислоты,
- (27) N^2, N^2, N^4, N^4 -тетраэтил-6-(2*H*-тетразол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (28) N, N' -[6-[4-(ацетиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис-ацетамид,
- (29) N -(2-хлор-6-метилфенил)-5-[[4-(диметиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид,
- (30) 6-(4-хлорфенил)- N_2 -[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]- N_4 -[3-(диэтиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (31) 6-(4-хлорфенил)- N_2 -[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]- N_4 -[3-(диметиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (32) N_2 -[3,5-бис(трифторметил)фенил]-6-(4-хлорфенил)- N_4 -[3-(диэтиламино)пропил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (33) N_2, N_4 -бис[(4-метоксифенил)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- (34) N, N'' -(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[N' -(2-хлорэтил)-мочевина,
- (35) N -[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]- N' -[4-метил-3-[[4-фенил-6-(пропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]фенил]-мочевина,
- (36) N -[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]амино]-6-(4-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-глицин,
- (37) N -[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]-2-метилфенил]амино]-6-(5-тиазолил)-1,3,5-триазин-2-ил]-L-валин,
- (38) s-триазин, 2-фенил-4,6-бис[[6-[[4-фенил-6-[[6-[[4-фенил-6-(трихлорметил)-s-триазин-2-ил]амино]гексил]амино]-s-триазин-2-ил]амино]гексил]амино]-,
- (39) α, α' -[(6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[имино(1,1,2,2-тетрафтор-3-оксо-3,1-пропандиил)]]бис[ω -[тетрафтор(трифторметил)этокси]-поли[окси(трифтор(трифторметил)-1,2-этандиил)],
- (40) α -[[4-[[3-хлорфенил)метил]амино]-6-(1*H*-имидазол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]- N -[[4-(трифторметил)фенил]метил]-, (αR)-циклогексанпропанамид,
- (41) N, N' -[6-[4-(ацетиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис-ацетамид,
- (42) 6-(1*H*-имидазол-1-ил)- N_2, N_4 -бис(1-метилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин и
- (43) N_2, N_4 -бис(1-метилпропил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 и R^4 независимо выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, CF_3 , CN , или R^1 и R^3 , взятые вместе, образуют $=\text{O}$; или R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}(=\text{O})$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 3, независимо выбранными из галогена, например фтора, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_4 -алкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 3, независимо выбранными из галогена, например фтора, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, арила, гетероарил- SO_2 - C_1 - C_4 -алкила, $-\text{CO}_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-\text{C}(\text{O})$ арила и $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_4 -алкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен арилом или гетероарилом, который необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, $-\text{CN}$ и $-\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления R^1

и R^2 , взятые вместе, образуют карбоцикллил или гетероцикллил, каждый из которых необязательно замещен фенилом, пиридином или пиримидином, который необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, -CN и -ОН.

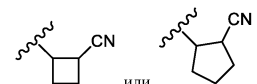
В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют карбоцикллил или гетероцикллил, каждый из которых необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 3, независимо выбранными из галогена, например фтора, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, -CN, =O, -ОН и -C(O)- C_1 - C_4 -алкила. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют карбоцикллил или гетероцикллил, каждый из которых необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 3, независимо выбранными из галогена, например фтора, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, -CN, =O, -ОН, арила, гетероарил -SO₂- C_1 - C_4 -алкила, -CO₂- C_1 - C_4 -алкила, -C(O)арила и -C(O)- C_1 - C_4 -алкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют карбоцикллил или гетероцикллил, каждый из которых необязательно замещен арилом или гетероарилом, который необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, -CN и -ОН. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют карбоцикллил или гетероцикллил, каждый из которых необязательно замещен фенилом, пиридином или пиримидином, который необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, -CN и -ОН.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 -алкил)-CO₂H, -(C_2 - C_6 -алкенила или алкинила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-O-(C_1 - C_6 -алкила), -(C_0 - C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C_1 - C_6 -алкила), -(C_0 - C_6 -алкилен)-Q, -(C_0 - C_6 -алкилен)-C(O)-(C₁- C_6 -алкила) и -(C_0 - C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, где Q необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 3, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, =O, -C(O)- C_1 - C_4 -алкила, -CN и галогена.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_4 -алкила), необязательно замещенного галогеном, например фтором, или -ОН; -(C_0 - C_4 -алкилен)-O-(C_1 - C_4 -алкила), -(C_0 - C_2 -алкилен)-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_0 - C_2 -алкилен)-Q, -(C_0 - C_6 -алкилен)-C(O)-(C₁- C_6 -алкила) и -O-(C_0 - C_2 -алкилен)-Q, где Q необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 3, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, =O, -C(O)- C_1 - C_4 -алкила, -CN и галогена. В одном аспекте данных вариантов осуществления Q выбран из пиридина, тетрагидрофурилы, циклобутила, циклопропила, фенила, пирозолила, морфолиныла и оксетанила, где Q необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, =O, фтора, хлора и брома. В другом аспекте данных вариантов осуществления Q выбран из пиридина, тетрагидрофурилы, циклобутила, циклопропила, фенила, пирозолила, морфолиныла и оксетанила, где Q необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из -CH₃ и =O.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, оксетанил, бицикло[2.2.1]гептанил, оксобицикло[3.1.0]гексанил, азетидинил, любой из которых необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкила, -ОН, -C(O)CH₃, фтора и хлора.

В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, оксетанил, бицикло[2.2.1]гептанил, оксобицикло[3.1.0]гексанил или азетидинил, любой из которых необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкила, -ОН, -C(O)CH₃, фтора и хлора. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют фенил, пирозолил, имидазолил, пирролидинил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, пирозинил, триазинил, тиазолил, тиadiaзолил или изотиазолил, любой из которых необязательно замещен заместителями в количестве вплоть до 2, независимо выбранными из галогена, CN, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, -ОН, -C(O)CH₃, где любой алкильный, циклоалкильный или фенильный фрагмент необязательно замещен фтором, хлором, -ОН, -NH₂ или -CN.

В некоторых вариантах осуществления C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой  или 

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен -ОН, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 -алкилом, -NH(C_1 - C_4 -алкилом) или -N(C_1 - C_4 -алкилом)₂ и каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила),

R⁴ и R⁶, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил,

где если А представляет собой необязательно замещенный фенил, 2-пирролил или 1-имидазолил, то $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ не является таким же, как $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$, и соединение не представляет собой 2-(1,2-дибромэтил)-4-фенил-6-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-тридекафторгексил-1,3,5-триазин.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 6-членный моноциклический арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил, который замещен заместителями в количестве вплоть до двух, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -C₁-C₄-гидроксиалкила, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄-алкила), S(O)₂NH(C₁-C₄-алкила), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄-алкила), C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкила), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄-алкила), -C(O)-N(C₁-C₄-алкила)₂, -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), азетидинила, фенила и циклопропила, необязательно замещенных OH. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил, который замещен заместителями в количестве вплоть до двух, независимо выбранными из фтора, хлора, CF₃, CF₂, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -CN, -NH₂.

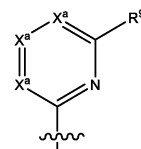
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный 6-членный моноклический арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный 5-членный гетероарил.

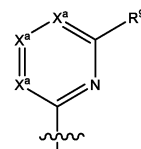
В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из фенила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и тиазолила, где кольцо А необязательно замещено заместителями в количестве вплоть до двух, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -C₁-C₄-гидроксиалкила, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄-алкила), -S(O)₂NH(C₁-C₄-алкила), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄-алкила), C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкила), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄-алкила), -C(O)-N(C₁-C₄-алкила)₂ и циклопропила, необязательно замещенных OH.

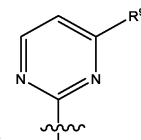
В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из фенила, пирозолила, имидазолила, пирролидинила, оксазолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила, триазилила, тиазолила, тиадиазолила и изотиазолила, где кольцо А необязательно замещено заместителями в количестве вплоть до двух, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -C₁-C₄-гидроксиалкила, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄-алкила), -S(O)₂NH(C₁-C₄-алкила), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄-алкила), C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкила), -OH, -CN и -NH₂.

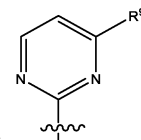
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный галогеном, -C₁-C₄-алкилом, -C₁-C₄-галогеналкилом, -O-C₁-C₄-галогеналкилом, -OH, -CN и -NH₂; каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода и C₁-C₄-алкила; и каждый из R² и R⁵ независимо представляет собой -(C₀-C₆-алкилен)-Q; или R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил; или R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил.

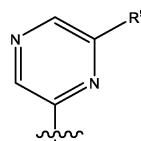
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный галогеном, -C₁-C₄-алкилом, -C₁-C₄-галогеналкилом, -O-C₁-C₄-галогеналкилом, -OH, -CN и -NH₂; каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода и C₁-C₄-алкила; и каждый из R² и R⁵ независимо представляет собой -(C₀-C₆-алкилен)-Q; или R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил.

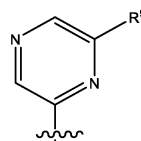


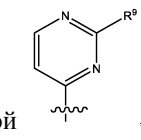
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила; каждый X^a независимо представляет собой N или $C-R^{9a}$, при условии, что если один X^a представляет собой N, то оба из двух других X^a представляют собой $C-R^{9a}$, и R^{9a} выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

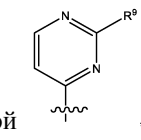


В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

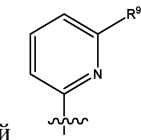


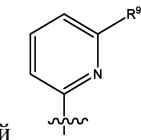
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

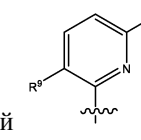


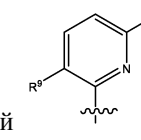
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридирил, необязательно замещенный галогеном или $-C_1-C_4$ -галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридирил, необязательно замещенный галогеном, например хлором или фтором. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридин-2-ил, замещенный $-C_1-C_4$ -галогеналкилом, например $-CHF_2$ и CF_3 .

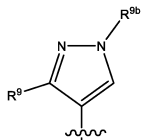


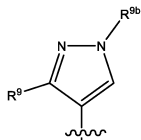
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

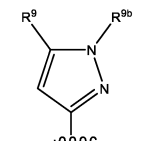


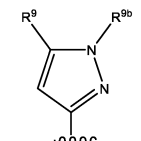
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где каждый R^9 независимо выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

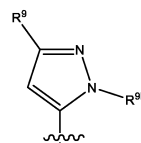
В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-CHF_2$ или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой CF_3 или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой CF_3 .

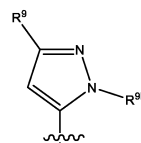


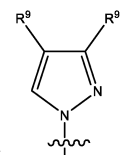
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^{9b} выбран из водорода и $-C_1-C_4$ -алкила и где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

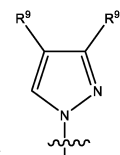


В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^{9b} выбран из водорода и $-C_1-C_4$ -алкила и где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

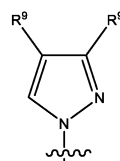


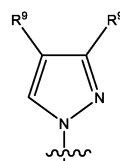
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^{9b} выбран из водорода и $-C_1-C_4$ -алкила и где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

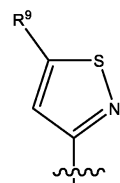


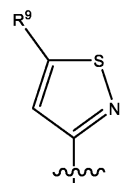
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

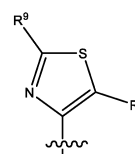
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиразолил, необязательно замещенный галогеном или $-C_1-C_4$ -галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиразолил, необязательно замещенный галогеном, например хлором или фтором. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 1Н-пиразол-1-ил, замещенный $-C_1-C_4$ -галогеналкилом, например $-CHF_2$ и CF_3 .

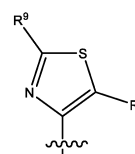


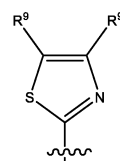
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-CHF_2$ или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой CF_3 или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой CF_3 .

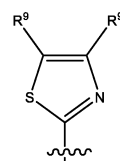


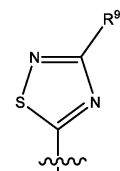
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

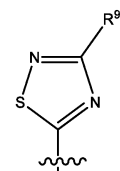


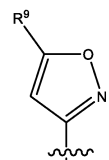
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

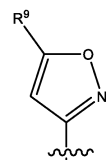


В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.



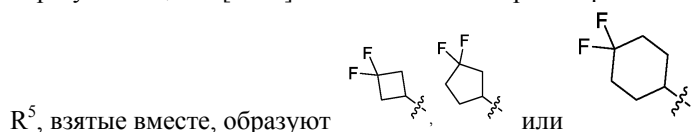
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.



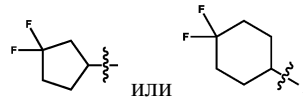
В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , где R^9 выбран из водорода, галогена и $-C_1-C_4$ -галогеналкила.

замещенный галогеном, например хлором или фтором. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиразолил, замещенный $-C_1-C_4$ -галогеналкилом, например $-CHF_2$ и CF_3 .

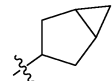
В некоторых вариантах осуществления каждый из R^3 и R^6 независимо выбран из водорода и C_1-C_4 -алкила; R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил; и R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклобутил, циклопентил или циклогексил, причем каждый необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклопентил или циклогексил, причем каждый необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют циклобутил, циклопентил или циклогексил, причем каждый необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют циклопентил или циклогексил, причем каждый необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклопентил или циклогексил, причем каждый замещен одним или несколькими галогенами, например фтором; и R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют циклобутил, циклопентил или циклогексил, причем каждый замещен одним или несколькими галогенами, например фтором. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют бицикло[3.1.0]гексанил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, и R^4 и



В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, и R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют



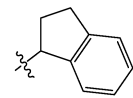
В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, и R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют



В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, и R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют

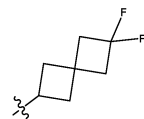


В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, и R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют

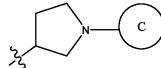


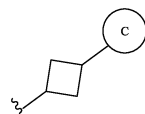
, необязательно замещенный циано или галогеном, например фтором, хлором или бромом.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, и R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют



В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклобутил, циклопентил или циклогексил, причем каждый замещен одним или несколькими 6-членными моноциклическими арилами, например фенилом, который необязательно замещен галогеном, например фтором, хлором или бромом; и R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют циклобутил, циклопентил или циклогексил, причем каждый замещен одним или несколькими 6-членными моноциклическими арилами, например фенилом, который необязательно замещен галогеном, например фтором, хлором или бромом.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 или R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют , где кольцо С представляет собой фенил, пиридил, или пиримидинил, который необязательно замещен циано или галогеном, например фтором, хлором или бромом.

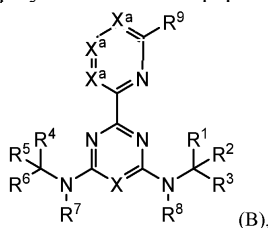
В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 или R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют , где кольцо С представляет собой фенил, пиридил или пиримидинил, который необязательно замещен циано или галогеном, например фтором, хлором или бромом.

кильный фрагмент из R^1 , R^3 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом; R^2 представляет собой -(C₀-C₆-алкилен)-Q и R^5 представляет собой C₁-C₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , R^3 и R^6 независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила или карбоциклила, где любая алкильная или карбоциклильная часть из R^1 , R^3 и R^6 независимо необязательно замещена -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -SO₂-C₁-C₄-алкилом, -C(O)NH₂, -O-R¹², -CO₂R¹² или -C(O)R¹², где R¹² представляет собой морфолино, пиперидинил, фенил, пиридил или пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , R^3 и R^6 независимо выбран из водорода и C₁-C₄-алкила, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -O-R¹², где R¹² представляет собой фенил, пиридил, или пиримидинил; R^2 представляет собой -(C₀-C₆-алкилен)-Q и R^5 представляет собой C₁-C₄-алкил.

В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления оба R⁷ и R⁸ представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ выбраны из любого из предыдущих вариантов осуществления.

Также представлено соединение формулы В или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где X представляет собой N, CH или C-галоген;

X^a представляет собой N или C-R^{9a} при условии, что если один X^a представляет собой N, то оба из двух других X^a представляют собой C-R^{9a};

R⁹ представляет собой галоген, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил, -C₁-C₄-гидроксиалкил, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄-алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₄-алкил), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄-алкил), C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкил), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄-алкил), -C(O)-N(C₁-C₄-алкил)₂, -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкил), арил и циклопропил, необязательно замещенный OH;

каждый R^{9a} независимо выбран из водорода, галогена, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -C₁-C₄-гидроксиалкила, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄-алкила), -S(O)₂NH(C₁-C₄-алкила), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄-алкила), C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкила)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄-алкила), -C(O)-N(C₁-C₄-алкила)₂, -(C₁-C₆-алкилена)-O-(C₁-C₆-алкила), арила и циклопропила, необязательно замещенного OH;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -NH(C₁-C₄-алкилом) или -N(C₁-C₄-алкилом)₂; и

каждый из R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-CO₂H, -(C₂-C₆-алкенила или алкинила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₁-C₆-алкила), и -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q;

любой присутствующий в R² и R⁵ алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R² и R⁵, необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R¹ и R³, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R⁴ и R⁶, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил;

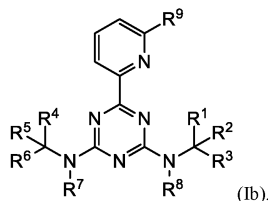
где соединение не является выбранным из группы:

- (1) 4,6-пиримидиндиамин, 2-(6-метил-2-пиридинил)-N⁴, М6-дипропил-;
- (2) 4,6-пиримидиндиамин, N⁴-этил-2-(6-метил-2-пиридинил)-N⁶-пропил-;

- (3) 4,6-пиримидиндиамин, N⁴,N⁴-диэтил-2-(6-метил-2-пиридинил)-N⁶-пропил-;
 (4) [2,4'-бипиримидин]-2',4,6-триамин, N⁶-[2-(диметиламино)этил]-N²,N²,N⁴,N⁴-тетраметил- или
 (5) [2,4'-бипиримидин]-2',4,6-триамин, N⁶-[2-(диметиламино)этил]-N²,N²,N⁴,N⁴-тетраметил-, фос-
 фат.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N и R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероцик-
 лил.

Также представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или гид-
 рат:



где каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо необя-
 зательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -NH(C₁-C₄-алкилом) или -N(C₁-C₄-алкилом)₂;

каждый из R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-
 CO₂H, -(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-
 Q;

любой присутствующий в R² и R⁵ алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен
 одним или несколькими из -OH, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R² и R⁵, необязательно заменен на
 -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

R⁹ выбран из водорода, галогена и -C₁-C₄-галогеналкила и

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно
 замещен;

R¹ и R³, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют
 C(=O); или

R⁴ и R⁶, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют
 C(=O); или

R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необяза-
 тельно замещенный гетероциклил, или

R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необяза-
 тельно замещенный гетероциклил;

где (i) ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHC(O)-[2-хлор-4-
 (метилсульфонил)] или N(CH₃)₂,

(ii) оба N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) и N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHC(O)C(CH₃)₃,
 NHC(O)CH=CH₂, NHC(O)C(CH₃)=CH₂, NHCH₂CH₂OH, NH-циклогексил, NHCH₂-фенил, NHC(O)-фенил,
 NHC(O)(CH₂)₃NH₂, NHC(O)OCH₃, NHC(O)CH₃ и NHC(O)NH-необязательно замещенный фенил, и

(iii) если N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) представляет собой NHC(CH₃)₃, то N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляет
 собой NHCH₂-фенил или NH-CH₂CH₃;

где соединение не представляет собой:

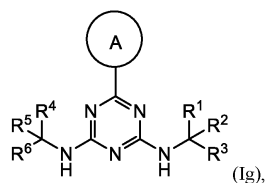
(1) 2-хлор-N-[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]-4-
 (метилсульфонил)бензамид,

(2) N-[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]-
 метил]-4-фторбензолсульфонамид,

(3) 2-хлор-4-(метилсульфонил)-N-[4-[(фенилметил)амино]-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-
 ил]бензамид или

(4) N-[[4-[[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]-
 метил]-4-фтор-бензолсульфонамид.

Также представлено соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемая соль или гид-
 рат:



где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

оба R^3 и R^6 представляют собой водород;

каждый из R^1 и R^4 независимо выбран из C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила и каждый из R^2 и R^5 представляет собой $-(C_1-C_6\text{-алкил})$; или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный моноциклический карбоцикл; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный моноциклический карбоцикл; или

где (i) кольцо А не представляет собой необязательно замещенный триазиол, 3,5-диметил-1Н-пирозол-1-ил,

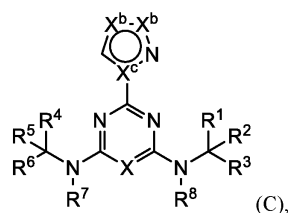
(ii) если R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил и R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил, то А не представляет собой двузамещенный 1-пирозол или незамещенный фенил; и

(iii) соединение не является выбранным из группы:

(1) 6-(1Н-имидазол-1-ил)- N^2,N^4 -бис-(1-метилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин или

(2) N^2,N^4 -бис-(1-метилпропил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

Также представлено соединение формулы С или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где X представляет собой N, CH или C-галоген;

каждый X^b независимо представляет собой $N-R^{9b}$, O, S, C-H или $C-R^{9c}$ при условии, что по меньшей мере один X^b представляет собой $C-R^{9c}$, если один X^b представляет собой C-H или $C-R^9$ и другой представляет собой $C-R^{9c}$, то X^c представляет собой N, и если один X^b представляет собой $N-R^{9b}$, O или S, то X^c представляет собой C;

R^{9b} представляет собой водород или $-C_1-C_4$ -алкил;

R^{9c} представляет собой галоген, $-C_1-C_4$ -алкил, $-C_1-C_4$ -галогеналкил, $-C_1-C_4$ -гидроксиалкил, $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-S(O)_2NH-(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4\text{-алкил})$, C_1-C_4 -алкокси, $-NH-(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, арил и циклопропил, необязательно замещенный OH;

каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -галогеналкила, $-O-C_1-C_4$ -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-C_1-C_4$ -алкилом, $-NH-(C_1-C_4\text{-алкилом})$ или $-N(C_1-C_4\text{-алкилом})_2$;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкил})-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{-алкил})-CO_2H$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-CO_2H$ или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 -алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(=O)$; или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(=O)$; или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероцикл; или

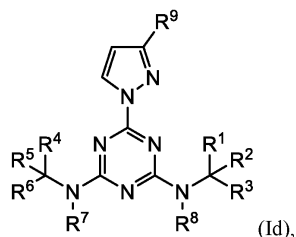
R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или необязательно замещенный гетероарил;

где (i) если X представляет собой CH и А представляет собой необязательно замещенный 1-имидазолил, необязательно замещенный 1-пирролил или необязательно замещенный 1-пирозолил, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$ - (ортохлорфенил) или $NHCH_2CH_2OH$; и

(ii) если оба X и X^c представляют собой N, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не пред-

ставляют собой $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$ или $N(CH_2CH_3)_2$.

Также представлено соединение, характеризующееся формулой (Id) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, - O - C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 ;

R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, - NH_2 , -CN, - O - C_1 - C_4 -алкилом, - NH (C_1 - C_4 -алкилом) или - N (C_1 - C_4 -алкилом) $_2$;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)- $C(O)$ - NH_2 , -(C_1 - C_6 -алкил)- CO_2H , -(C_0 - C_6 -алкилен)-Q, -(C_0 - C_6 -алкилен)- $C(O)$ -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_0 - C_6 -алкилен)- $C(O)$ -(C_0 - C_6 -алкилен)-Q;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, - O (C_1 - C_4 -алкила), - CO_2H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на - CH_2OH , CF_3 , - CH_2F , - CH_2Cl , $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

R^9 представляет собой галоген или - C_1 - C_4 -галогеналкил;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(=O)$; или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(=O)$;

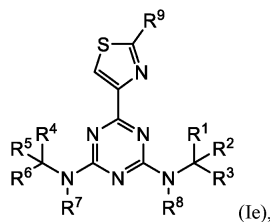
R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; где соединение не представляет собой:

(1) N^2, N^2, N^4 -триметил-6-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин или

(2) N^4 -этил- N^2, N^2 -диметил-6-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

Соединение, характеризующееся формулой (Ie) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, - O - C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, - NH_2 , -CN, - O - C_1 - C_4 -алкилом, - NH (C_1 - C_4 -алкилом) или - N (C_1 - C_4 -алкилом) $_2$;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)- $C(O)$ - NH_2 , -(C_1 - C_6 -алкил)- CO_2H , -(C_0 - C_6 -алкилен)-Q, -(C_0 - C_6 -алкилен)- $C(O)$ -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_0 - C_6 -алкилен)- $C(O)$ -(C_0 - C_6 -алкилен)-Q;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, - O (C_1 - C_4 -алкила), - CO_2H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на - CH_2OH , CF_3 , - CH_2F , - CH_2Cl , $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

R^9 выбран из водорода, галогена и - C_1 - C_4 -галогеналкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

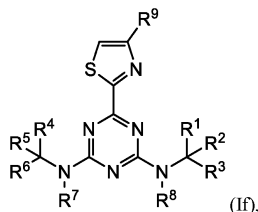
C(=O); или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O);

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный кабоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил.

Соединение, характеризующееся формулой (If) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 -алкилом, -NH(C_1 - C_4 -алкилом) или -N(C_1 - C_4 -алкилом)₂;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 -алкил)-CO₂H, -(C_0 - C_6 -алкилен)-Q, -(C_0 - C_6 -алкилен)-C(O)-(C_1 - C_6 -алкила), -(C_0 - C_6 -алкилен)-C(O)-(C_0 - C_6 -алкилен)-Q;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C_1 - C_4 -алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

R^9 выбран из водорода, галогена и - C_1 - C_4 -галогеналкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

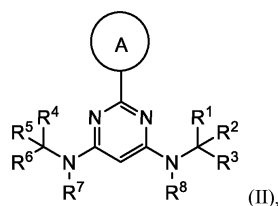
R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O);

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный кабоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил.

Также представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо A представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 -алкилом, -NH(C_1 - C_4 -алкилом) или -N(C_1 - C_4 -алкилом)₂;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 -алкил)-CO₂H, -(C_2 - C_6 -алкинила или алкинила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-N(R^6)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)_{1.2}-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-N(R^6)-S(O)_{1.2}-(C_{0- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-S(O)_{1.2}-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-S(O)_{1.2}-N(R^6)(R^6), -(C₁- C_4 -алкилен)-S(O)_{1.2}-N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₀- C_6 -алкил)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-O-(C₁- C_6 -алкилен)-Q, -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₁- C_6 -алкилен)-O-C(O)-(C₀- C_6 -алкилен)-Q, -(C₀- C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 -алкила), -(C₀- C_6 -алкилен)-}

$C(O)N(R^6)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-S(O)_{0.2}-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-S(O)_{0.2}-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-CO_2H$ или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и $C_1-C_6\text{-алкила}$;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(=O)$; или

R^4 и R^6 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(=O)$; или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил; или

R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

где i) если A представляет собой фенил, необязательно замещенный F , Cl или SO_2CH_3 , то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $N(CH_3)CH_2C(O)NH$ -изопропил, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$ -фенил, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, NH -изопропил, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ или $NHCH_2$ -фенил;

(ii) если A представляет собой необязательно замещенный пиридил, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHCH_2$ -фенил, $NHCH_2$ -(2,4-дифторфенил), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$ -трет-бутил, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$ -фенил, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ или $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iii) если A представляет собой необязательно замещенный 1-имидазолил, необязательно замещенный 1-пирролил или необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$ -(ортохлорфенил) или $NHCH_2CH_2OH$;

(iv) если A представляет собой незамещенный 2-пиридилил, то кольцо, образованное R^4 и R^5 , не представляет собой 5-метил-1H-пиразол-3-ил;

(v) если A представляет собой необязательно замещенный 1-пиразолил, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHAc$, NH -изопропил, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ или $N(CH_2CH_3)_2$;

(vi) кольцо A не представляет собой необязательно замещенный триазолил, 3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил;

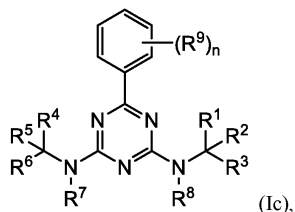
(vii) если R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил и R^4 и R^5 , необязательно взятые вместе, образуют незамещенный циклогексил, то A не представляет собой двузамещенный 1-пиразолил или незамещенный фенил;

(viii) соединение не является выбранным из группы:

(1) 6-(1H-имидазол-1-ил)- N^2,N^4 -бис-(1-метилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин или

(2) N^2,N^4 -бис-(1-метилпропил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

Также представлено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, $C_1-C_4\text{-алкила}$, $C_1-C_4\text{-галогеналкила}$, $-O-C_1-C_4\text{-алкила}$ и CN , где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-C_1-C_4\text{-алкилом}$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкилом})$ или $-N(C_1-C_4\text{-алкилом})_2$;

каждый R^9 независимо выбран из галогена, $-C_1-C_4\text{-алкила}$, $-C_1-C_4\text{-галогеналкила}$, $-C_1-C_4\text{-гидроксиалкила}$, $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-S(O)_2NH(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4\text{-алкила})$,

C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкила)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄-алкила), -C(O)-N(C₁-C₄-алкила)₂, -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), арила и циклопропила, необязательно замещенного OH;

n составляет 0, 1 или 3;

каждый из R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-CO₂H, -(C₂-C₆-алкенила или алкинила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₁-C₆-алкила) и -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q;

любой присутствующий в R² и R⁵ алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R² и R⁵, необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(OCF₃), CN или CO₂H;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

Q выбран из карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R¹ и R³, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R⁴ и R⁶, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил; или

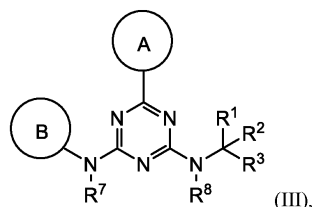
R⁴ и R⁵, необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил;

где (i) ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂ или 4-[[2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]этил]амино],

(ii) оба N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) и N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NH₂Et, NH(н-пропил), NH(н-бутил), NH(н-доцетил), NH-[(4-метоксифенил)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-фенил, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)-фенил, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-фенил, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ или NHCH₂CH₂OC(O)CH₃,

(iii) ни N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ни N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не представляют собой NH-циклогексил-C(O)NHCH₂R, где R представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним или несколькими из OCF₃, OCH₃, хлора или CF₃.

Также представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо A представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил;

кольцо B представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил;

каждый из R¹ и R³ независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -NH(C₁-C₄-алкилом) или -N(C₁-C₄-алкилом)₂;

R² выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-CO₂H, -(C₂-C₆-алкенила или алкинила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₁-C₆-алкила) и -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q;

любой присутствующий в R² алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R², необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(OCF₃), CN или CO₂H;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

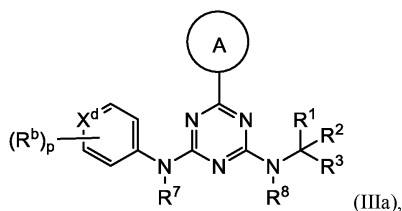
R¹ и R³, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил;

где если A представляет собой оксадиазол, замещенный необязательно замещенным пиридином, то G не представляет собой необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления G замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, -CN, =O, -OH, арила, гетероарил-SO₂-C₁-C₄-алкила, -CO₂-C₁-C₄-алкила, -C(O)арила и -C(O)-C₁-C₄-алкила.

Также представлено соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо A представляет собой замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил;

X^d представляет собой C или N;

каждый R^b независимо выбран из галогена, CN, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, фенила, -OH, -C(O)CH₃, где любой алкильный, циклоалкильный или фенильный фрагмент необязательно замещен фтором, хлором, -OH, -NH₂ или -CN;

p составляет 1-2;

каждый из R¹ и R³ независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо необязательно замещен -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкилом, -NH(C₁-C₄-алкилом) или -N(C₁-C₄-алкилом)₂;

R² выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-CO₂H, -(C₂-C₆-алкенила или алкинила), -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₁-C₆-алкила) и -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)-(C₀-C₆-алкилен)-Q;

любой присутствующий в R² алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R², необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

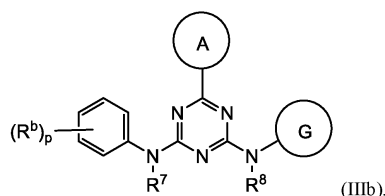
Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

R¹ и R³, необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(=O); или

R¹ и R², необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил;

где если A представляет собой оксадиазол, замещенный необязательно замещенным пиридином, то X^d не представляет собой C.

Также представлено соединение формулы (IIIb) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо A представляет собой замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

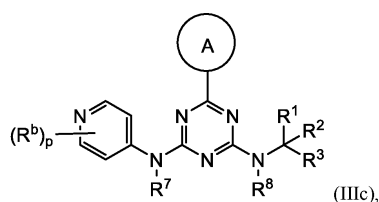
каждый R^b независимо выбран из галогена, CN, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, фенила, -OH, -C(O)CH₃, где любой алкильный, циклоалкильный или фенильный фрагмент необязательно замещен фтором, хлором, -OH, -NH₂ или -CN;

p составляет 1-2;

G представляет собой необязательно замещенный карбоциклил или гетероциклил,

где A не представляет собой оксадиазол, замещенный необязательно замещенным пиридином.

Также представлено соединение формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо А представляет собой замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил;

каждый из R^1 и R^3 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, $-O$ - C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо необязательно замещен $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O$ - C_1 - C_4 -алкилом, $-NH(C_1$ - C_4 -алкилом) или $-N(C_1$ - C_4 -алкилом) $_2$;

R^2 выбран из $-(C_1$ - C_6 -алкила), $-(C_1$ - C_6 -алкил)- $C(O)$ - NH_2 , $-(C_1$ - C_6 -алкил)- CO_2H , $-(C_2$ - C_6 -алкенила или алкинила), $-(C_1$ - C_6 -алкилен)- O -(C_1 - C_6 -алкила), $-(C_0$ - C_6 -алкилен)- $C(O)N(R^6)$ -(C_1 - C_6 -алкила), $-(C_0$ - C_6 -алкилен)-Q, $-(C_0$ - C_6 -алкилен)- $C(O)$ -(C_1 - C_6 -алкила) и $-(C_0$ - C_6 -алкилен)- $C(O)$ -(C_0 - C_6 -алкилен)-Q;

любой присутствующий в R^2 алкильный или алкиленовый фрагмент необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-O$ (C_1 - C_4 -алкила), $-CO_2H$ или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 , необязательно заменен на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых необязательно замещен;

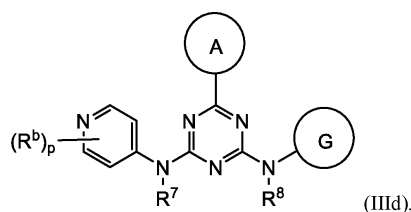
R^1 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C(=O)$; или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе, образуют необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил;

каждый R^b независимо выбран из галогена, CN, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, $-OH$, $-C(O)CH_3$, где любой алкильный, циклоалкильный или фенильный фрагмент необязательно замещен фтором, хлором, $-OH$, $-NH_2$ или $-CN$;

p составляет 1-2.

Также представлено соединение формулы (IIIId) или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



где кольцо А представляет собой замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил;

каждый из R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

каждый R^b независимо выбран из галогена, CN, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила, $-OH$, $-C(O)CH_3$, где любой алкильный, циклоалкильный или фенильный фрагмент необязательно замещен фтором, хлором, $-OH$, $-NH_2$ или $-CN$;

p составляет 1-2;

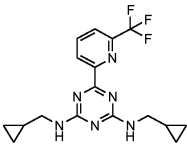
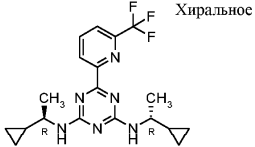
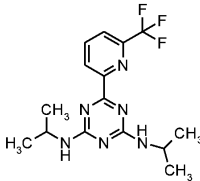
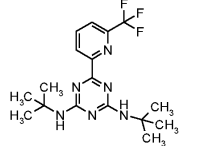
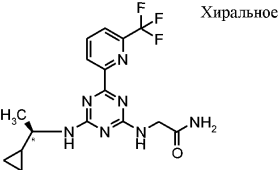
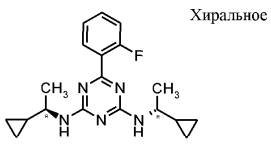
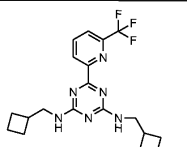
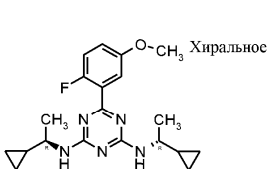
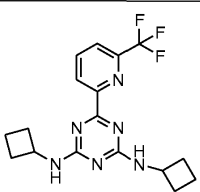
G представляет собой необязательно замещенный карбоциклил или гетероциклил.

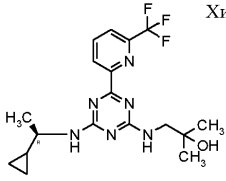
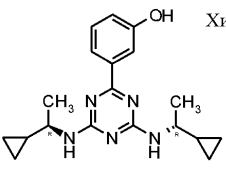
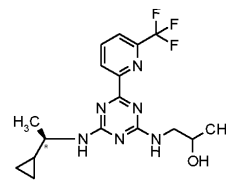
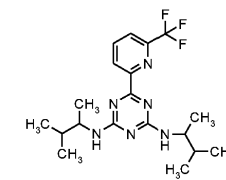
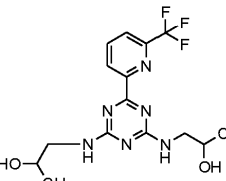
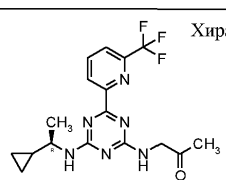
Дополнительные варианты осуществления, представленные в данном документе, включают комбинации из одного или нескольких из конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

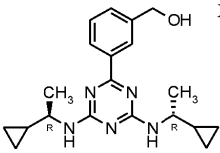
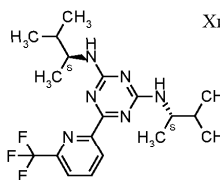
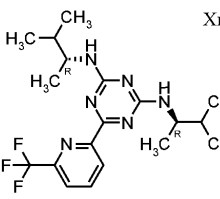
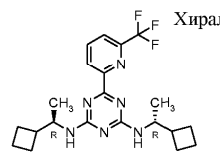
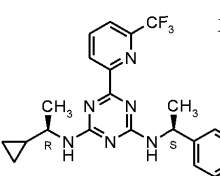
В другом варианте осуществления соединения выбрано из любого из соединений, представленных в табл. 1.

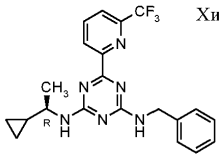
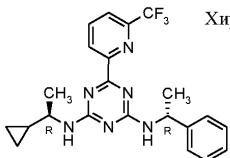
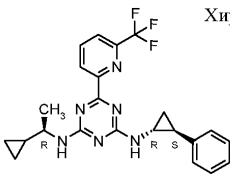
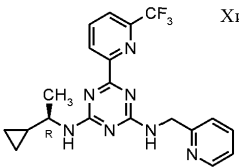
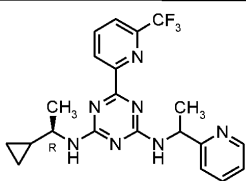
Таблица 1

Репрезентативные соединения

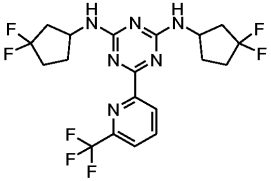
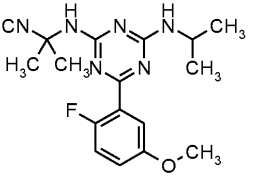
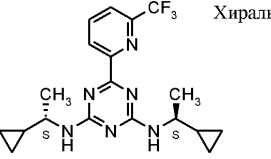
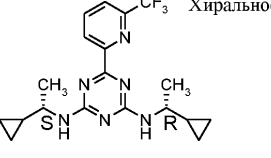
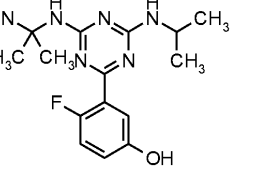
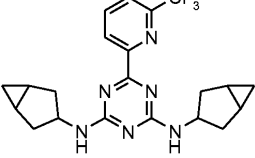
Номер соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

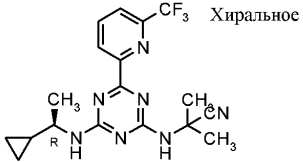
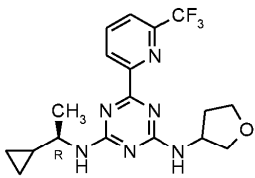
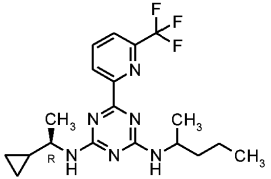
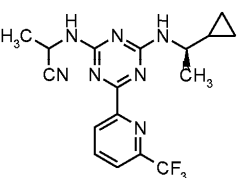
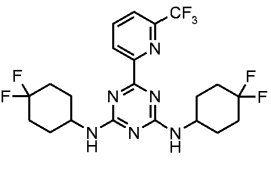
10	Хиральное 
11	Хиральное 
12	
13	
14	
15	Хиральное 

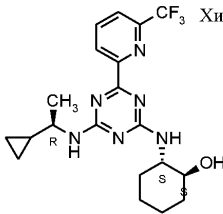
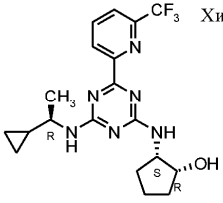
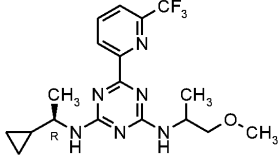
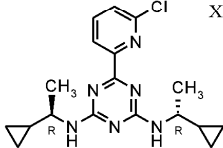
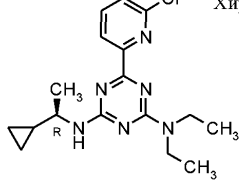
16	 Хиральное
17	 Хиральное
18	 Хиральное
19	 Хиральное
20	 Хиральное

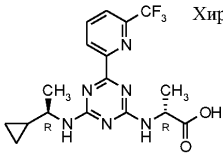
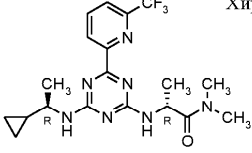
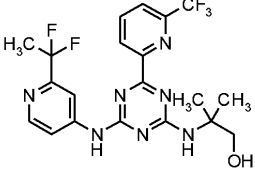
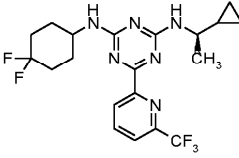
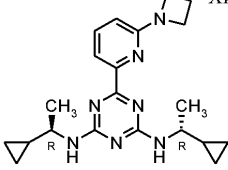
21	
22	
23	
24	
25	

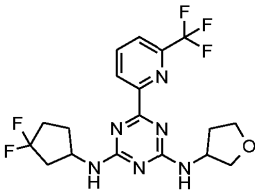
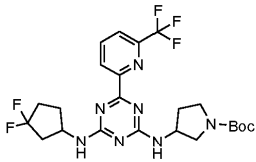
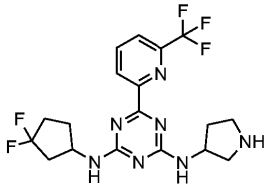
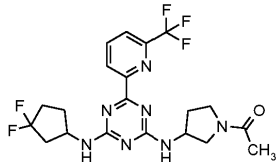
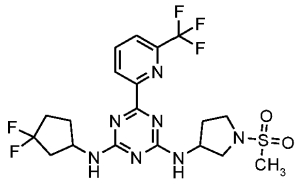
26	Хиральное
27	
28	
29	Хиральное
30	Хиральное

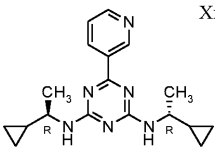
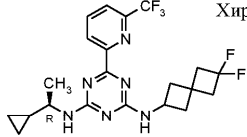
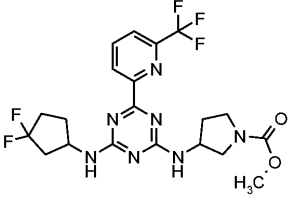
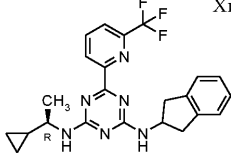
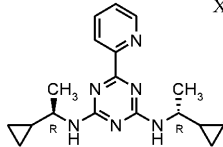
31	
32	
33	
34	
35	
36	

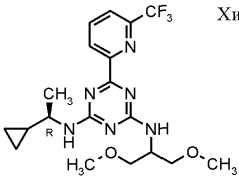
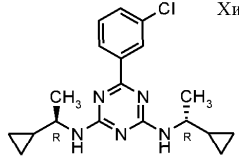
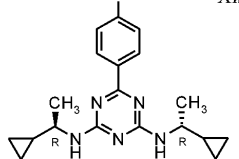
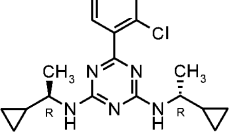
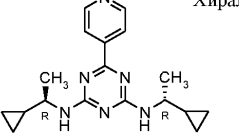
37	
38	
39	
40	
41	

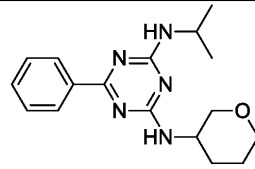
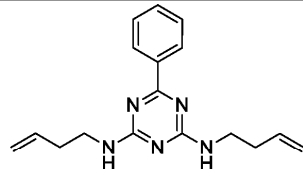
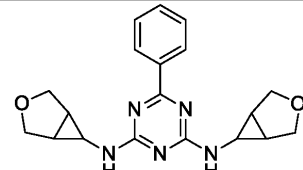
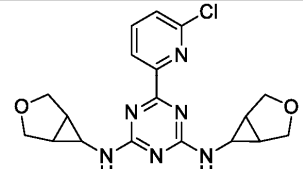
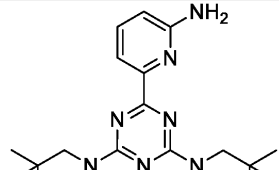
42	Хиральное 
43	Хиральное 
44	
45	Хиральное 
46	Хиральное 

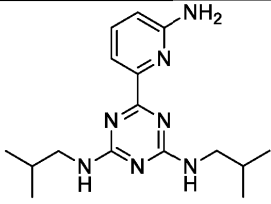
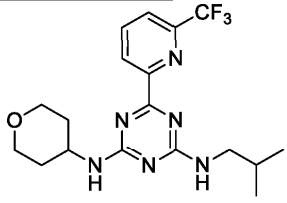
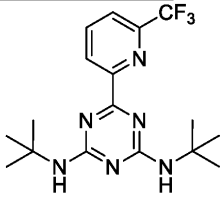
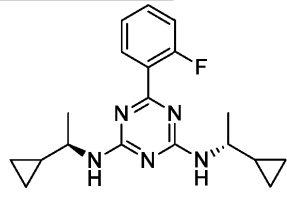
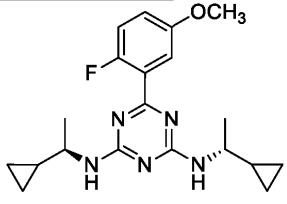
47	 Хиральное
48	 Хиральное
49	
50	 Хиральное
51	 Хиральное

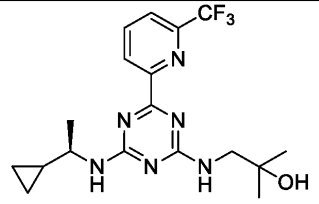
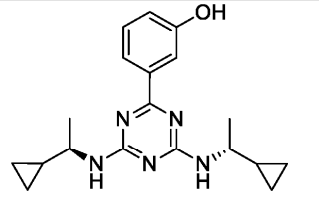
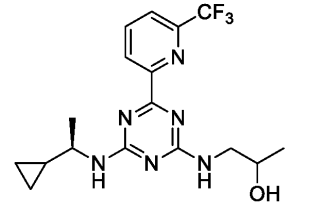
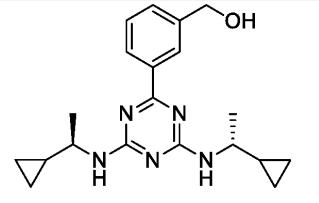
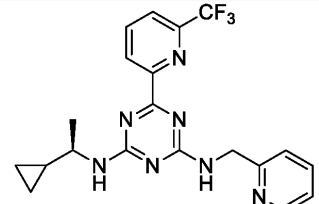
52	
53	
54	
55	
56	

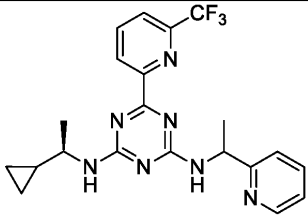
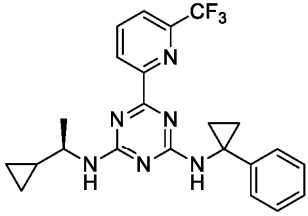
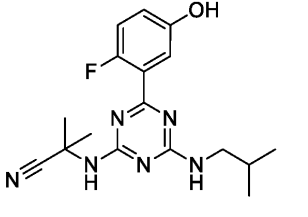
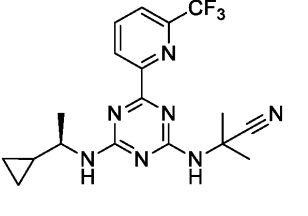
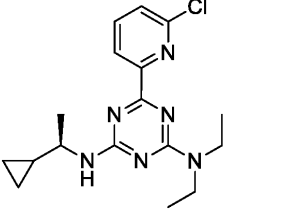
57	Хиральное 
58	Хиральное 
59	
60	Хиральное 
61	Хиральное 

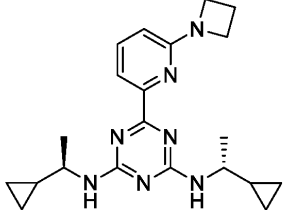
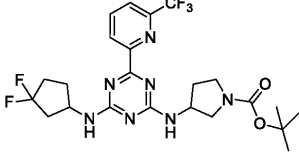
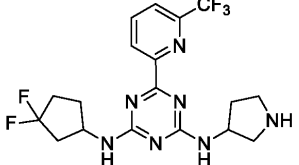
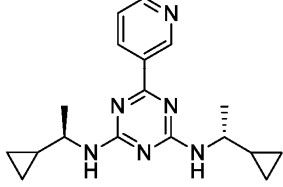
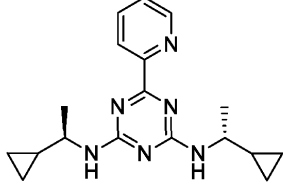
63	 Хиральное
64	 Хиральное
65	 Хиральное
66	 Хиральное
67	 Хиральное

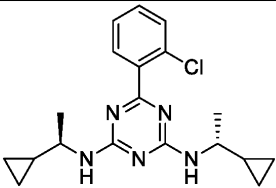
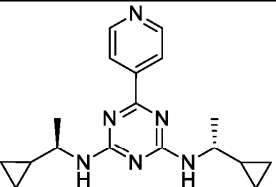
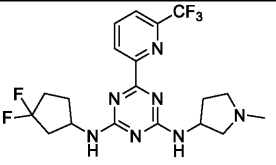
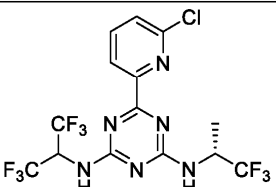
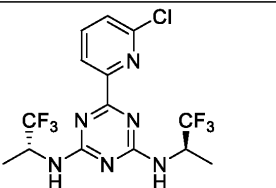
69	 <chem>CC(C)Nc1nc(C2=CC=CC=C2)nnc1N3CCOCC3</chem>
70	 <chem>C=CCNc1nc(C2=CC=CC=C2)nnc1NCC=C</chem>
71	 <chem>C12OC1CC2Nc1nc(C3=CC=CC=C3)nnc1N4C5CCOC5C4</chem>
72	 <chem>Clc1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3N4C5CCOC5C4)nc2</chem>
73	 <chem>CC(C)(C)CNc1nc(C2=CC=C(N)C=C2)nnc1NCC(C)(C)C(C)(C)C</chem>

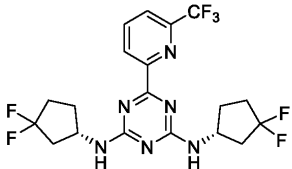
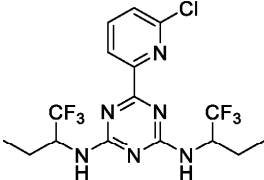
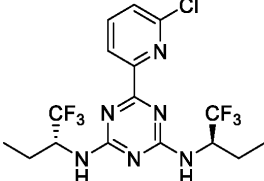
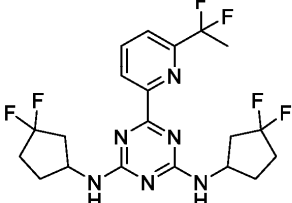
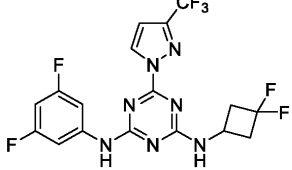
74	
75	
76	
77	
78	

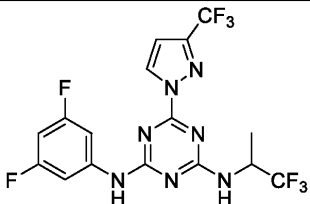
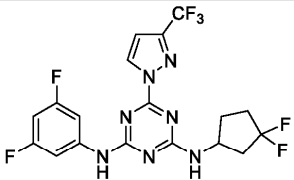
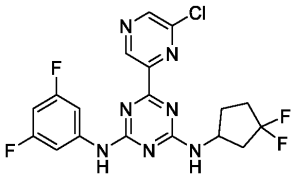
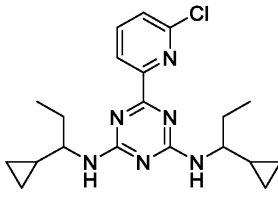
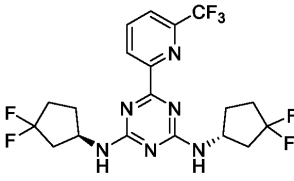
79	
80	
81	
82	
83	

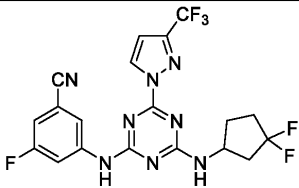
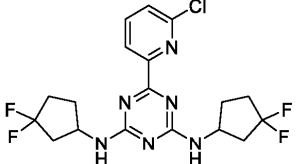
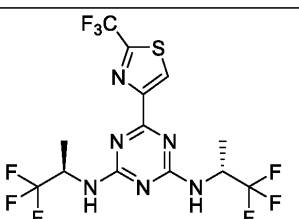
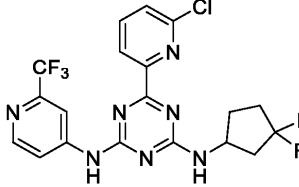
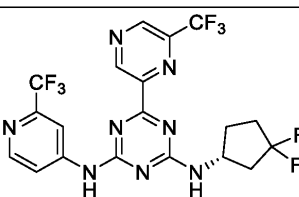
84	
85	
86	
87	
88	

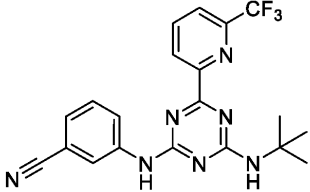
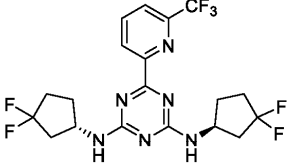
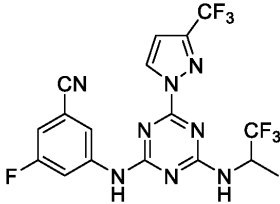
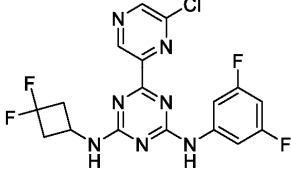
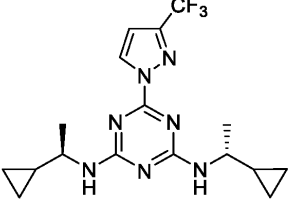
89	
90	
91	
92	
93	

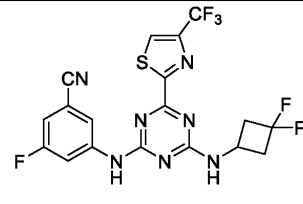
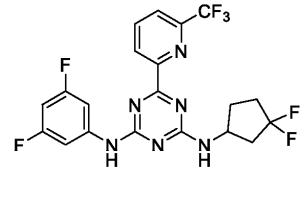
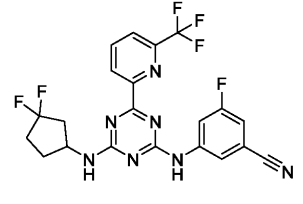
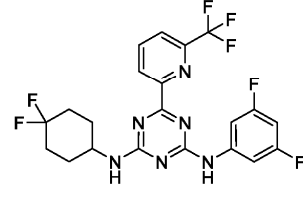
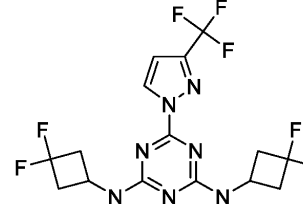
94	
95	
96	
100	
101	

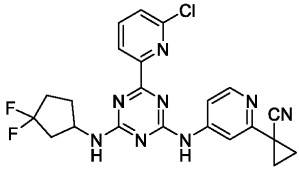
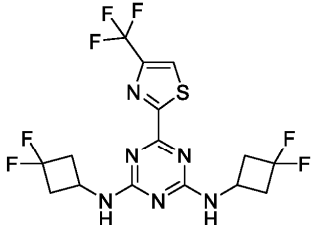
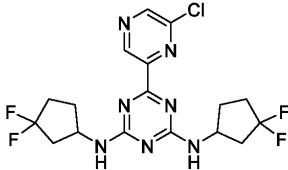
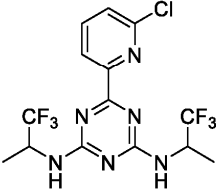
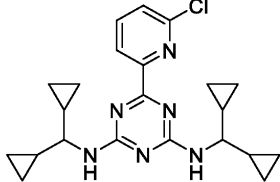
102	
103	
104	
105	
106	

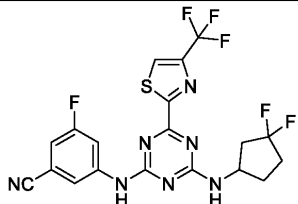
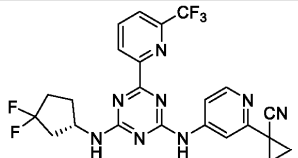
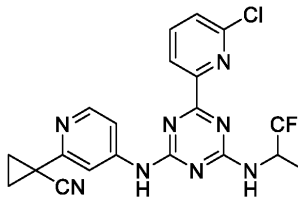
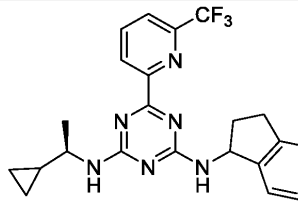
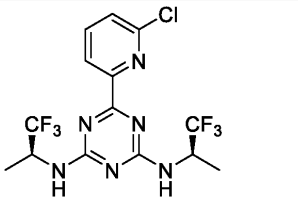
107	
108	
109	
110	
111	

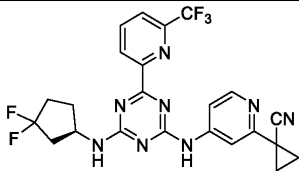
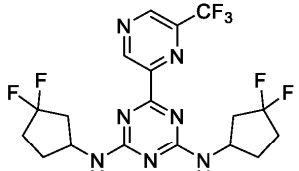
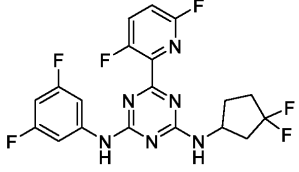
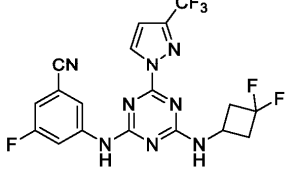
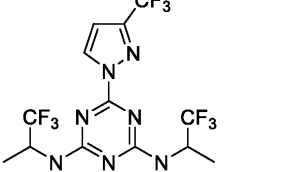
112	
113	
114	
115	
116	

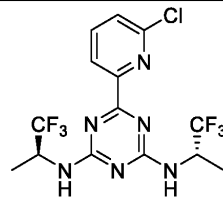
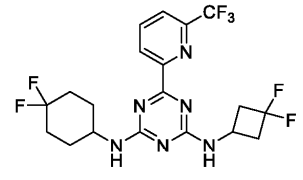
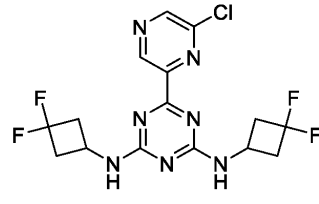
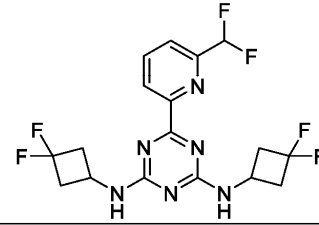
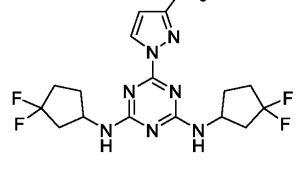
117	
118	
119	
120	
121	

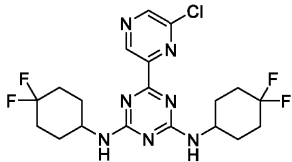
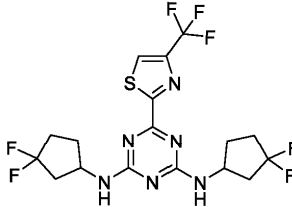
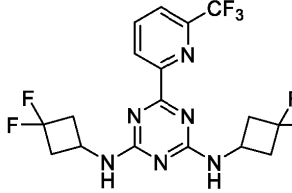
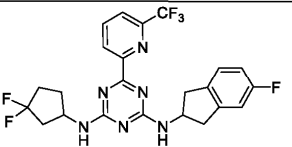
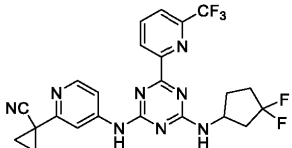
122	 <chem>Nc1nc(Nc2cc(F)cc(C#N)c2)nnc1Nc3cc(F)cc(C#N)c3Nc4cc(F)cc(C#N)c4</chem>
123	 <chem>Nc1nc(Nc2cc(F)cc(F)c2)nnc1Nc3cc(F)cc(C#N)c3Nc4cc(F)cc(C#N)c4</chem>
124	 <chem>Nc1nc(Nc2cc(F)cc(F)c2)nnc1Nc3cc(F)cc(C#N)c3Nc4cc(F)cc(C#N)c4</chem>
125	 <chem>Nc1nc(Nc2cc(F)cc(F)c2)nnc1Nc3cc(F)cc(C#N)c3Nc4cc(F)cc(C#N)c4</chem>
126	 <chem>Nc1nc(Nc2cc(F)cc(F)c2)nnc1Nc3cc(F)cc(C#N)c3Nc4cc(F)cc(C#N)c4</chem>

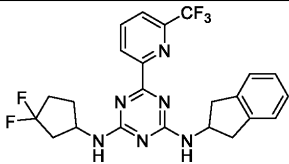
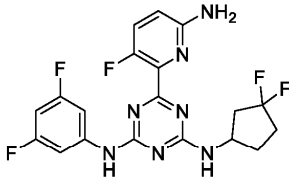
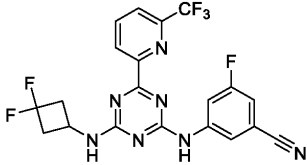
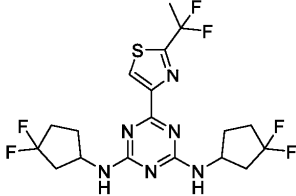
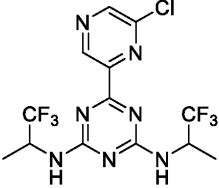
127	
128	
129	
130	
131	

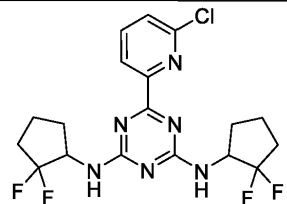
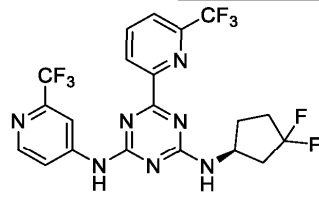
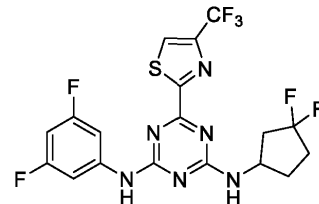
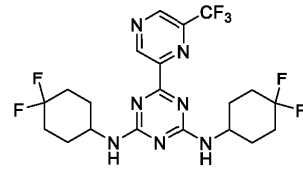
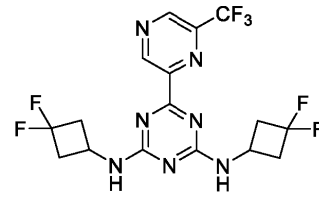
132	 <chem>N#Cc1ccc(F)c(c1)Nc2nc3c(ncn3C4C(F)C(F)C4)c5c(scc5C(F)(F)F)</chem>
133	 <chem>N#Cc1cc(C#N)cnc1Nc2nc3c(ncn3C4C(F)C(F)C4)c5cc(C#N)nc5C6CC6</chem>
134	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C3C(F)C(F)C3)c4cc(Cl)nc4Nc5cc6c(ncn5C7C(F)C(F)C7)C8CC8</chem>
135	 <chem>C[C@H]1CC1Nc2nc3c(ncn3C4C(F)C(F)C4)c5cc6c(ncn5C7C(F)C(F)C7)C8CC8</chem>
136	 <chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C3C(F)C(F)C3)c4cc(Cl)nc4Nc5cc6c(ncn5C7C(F)C(F)C7)C8CC8</chem>

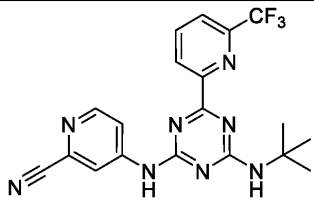
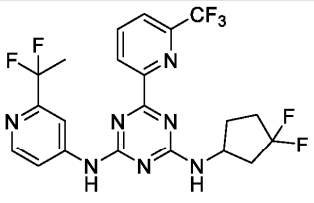
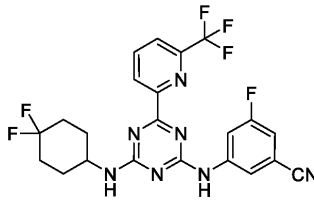
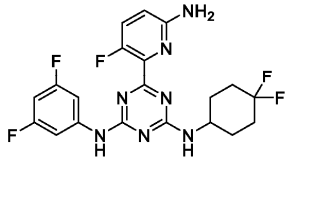
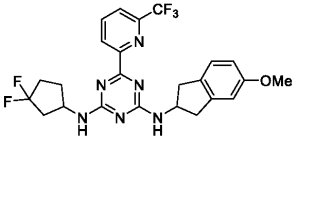
137	
138	
139	
140	
141	

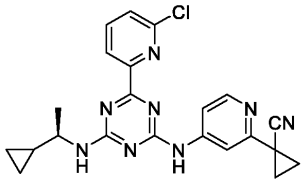
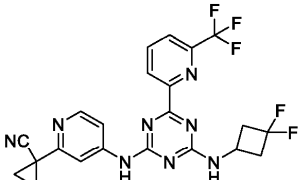
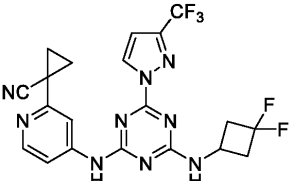
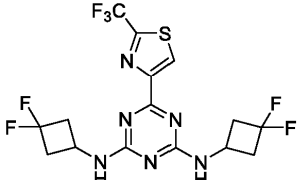
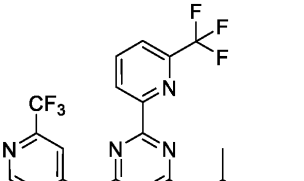
142	 <chem>CC(C(F)(F)F)Nc1nc(NC(C(F)(F)F)C)c2nc(C3=CC=CC=C3Cl)n21</chem>
143	 <chem>CC1(F)CC(F)CC(F)C1Nc1nc(NC2(F)CC(F)CC2)c2nc(C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)n21</chem>
144	 <chem>CC1(F)CC(F)C1Nc1nc(NC2(F)CC(F)C2)c2nc(C3=CC=CC=C3Cl)n21</chem>
145	 <chem>CC1(F)CC(F)C1Nc1nc(NC2(F)CC(F)C2)c2nc(C3=CC=CC=C3C(F)F)n21</chem>
146	 <chem>CC1(F)CC(F)CC1Nc1nc(NC2(F)CC(F)CC2)c2nc(C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)n21</chem>

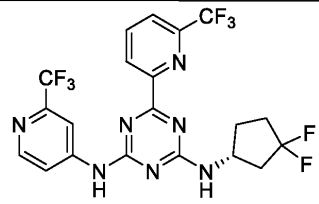
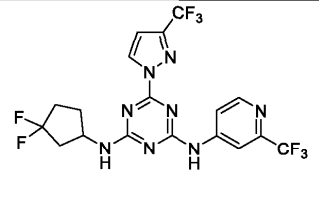
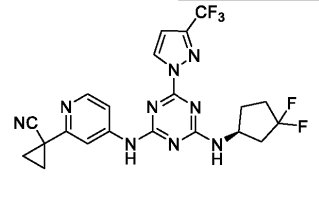
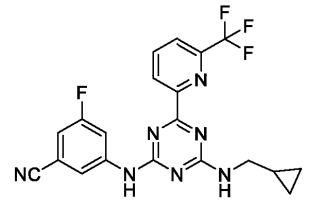
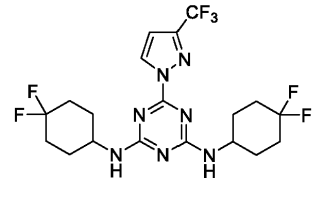
147	
148	
149	
150	
151	

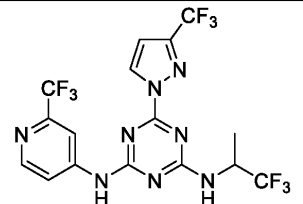
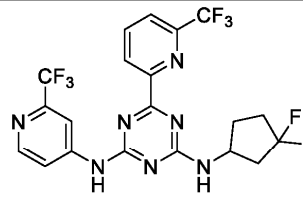
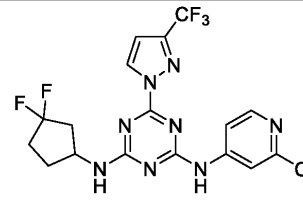
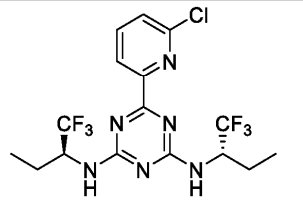
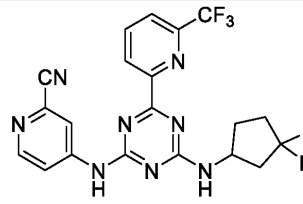
152	
153	
154	
155	
156	

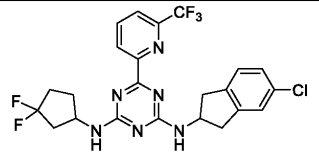
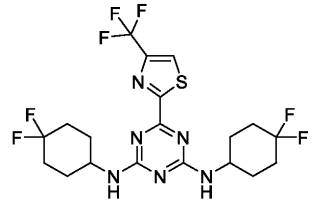
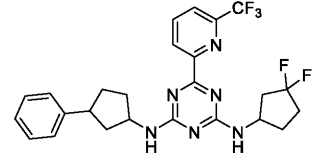
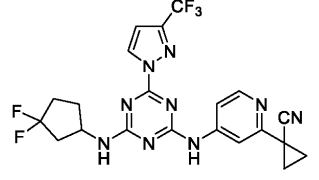
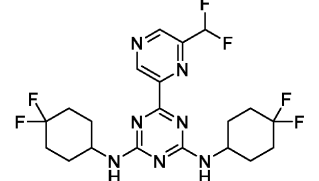
157	 <chem>Clc1ccncc1Nc2nc(NCC(F)(F)F)c3nc(NCC(F)(F)F)nc23</chem>
158	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)Nc2nc(NCC(F)(F)F)c3nc(NC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C5(F)(F)F)nc23</chem>
159	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)Nc2nc(NCC(F)(F)F)c3nc(NC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C5(F)(F)F)nc23</chem>
160	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)Nc2nc(NCC(F)(F)F)c3nc(NCC(F)(F)F)nc23</chem>
161	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)Nc2nc(NCC(F)(F)F)c3nc(NCC(F)(F)F)nc23</chem>

162	
163	
164	
165	
166	

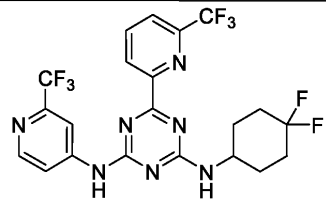
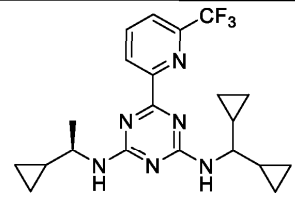
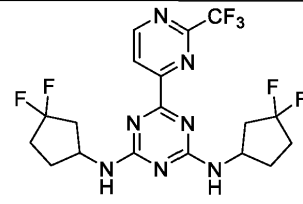
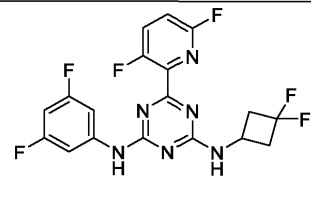
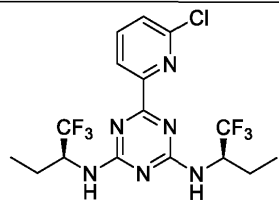
167	
168	
169	
170	
171	

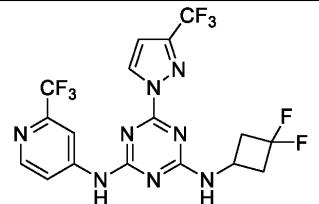
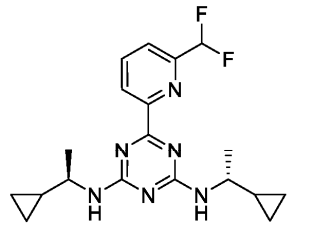
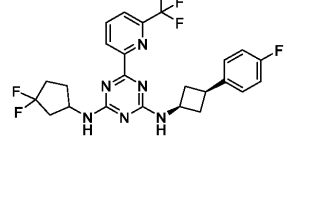
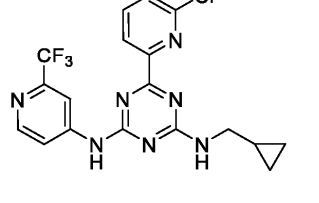
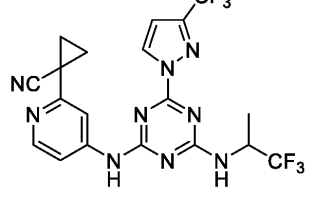
172	
173	
174	
175	
176	

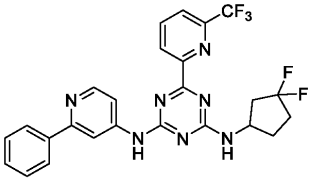
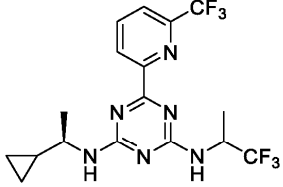
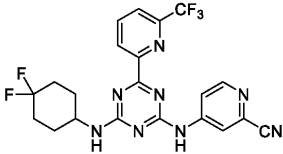
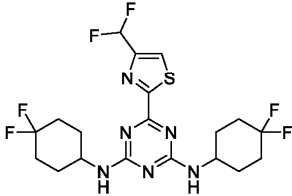
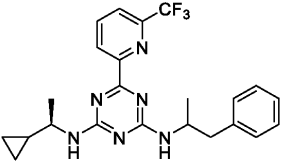
177	 <chem>CC(C)Nc1nc(Nc2cc(C(F)(F)F)nn2)c3nc(Nc4cc(C(F)(F)F)nn4)nn3</chem>
178	 <chem>CC1(F)CC(F)CC1Nc2nc(Nc3cc(C(F)(F)F)nn3)nc4cc(C(F)(F)F)nn4</chem>
179	 <chem>CC1(F)CC(F)CC1Nc2nc(Nc3ccc(C#N)nn3)nc4nn5c(C(F)(F)F)nn5n4</chem>
180	 <chem>CC[C@H](C(F)(F)F)Nc1nc(Nc2cc(Cl)nn2)nc3nc(N[C@H](C(F)(F)F)C)nn3</chem>
181	 <chem>CC1(F)CC(F)CC1Nc2nc(Nc3ccc(C#N)nn3)nc4cc(C(F)(F)F)nn4</chem>

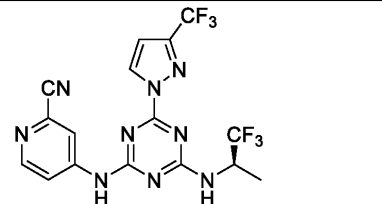
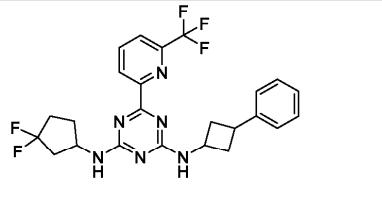
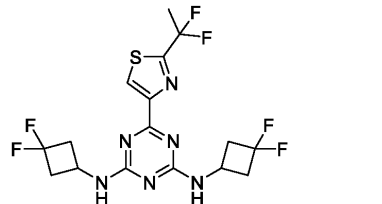
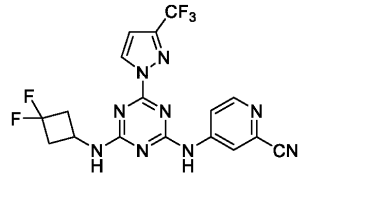
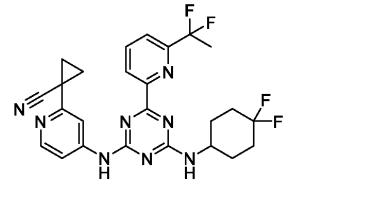
182	 <chem>CC(F)(F)c1nc2nc(Nc3ccc(Cl)cc3)nc(Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)n2c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>
183	 <chem>CC(F)(F)c1nc2nc(Nc3ccc(Cl)cc3)nc(Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)n2c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>
184	 <chem>CC(F)(F)c1nc2nc(Nc3ccc(Cl)cc3)nc(Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)n2c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>
185	 <chem>CC(F)(F)c1nc2nc(Nc3ccc(Cl)cc3)nc(Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)n2c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>
186	 <chem>CC(F)(F)c1nc2nc(Nc3ccc(Cl)cc3)nc(Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)n2c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>

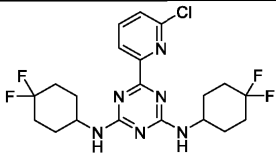
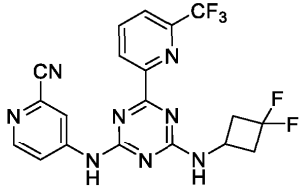
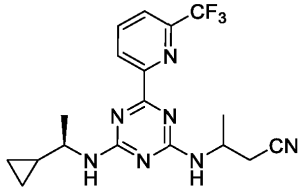
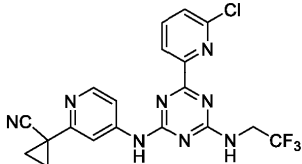
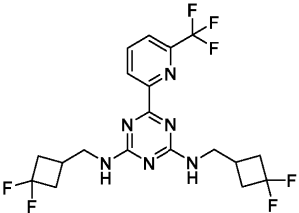
187	
188	
189	
190	
191	

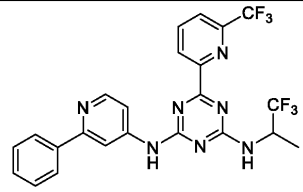
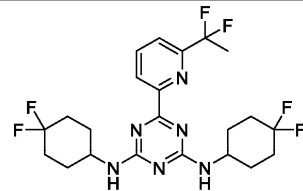
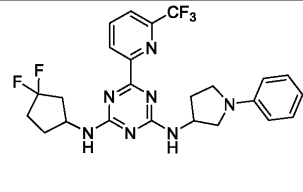
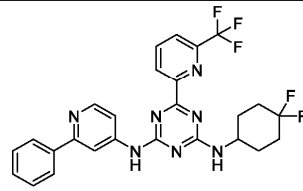
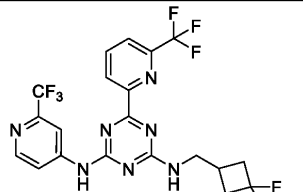
192	
193	
194	
195	
196	

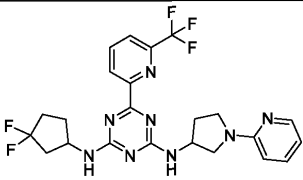
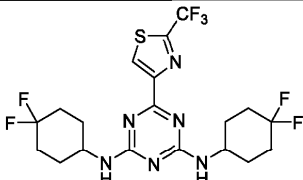
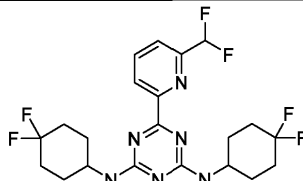
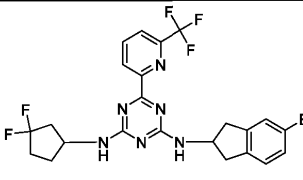
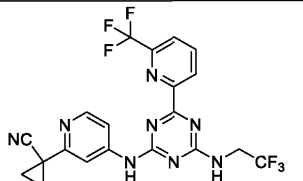
197	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CC=CC(F)=C4</chem>
198	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C2)N(C3=CC=CC(F)=C3)C4CC4</chem>
199	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C2)N(C3=CC=CC(F)=C3)C4CC4</chem>
200	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C2)N(C3=CC=CC(F)=C3)C4CC4</chem>
201	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C2)N(C3=CC=CC(F)=C3)C4CC4</chem>

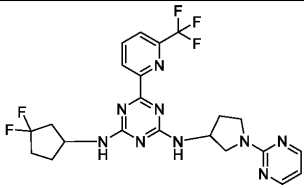
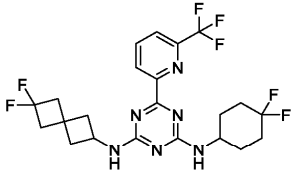
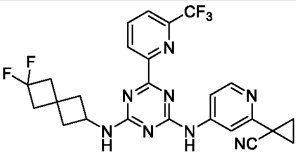
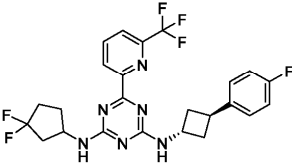
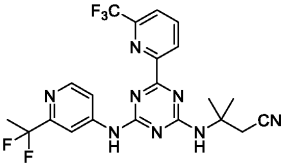
202	
203	
204	
205	
206	

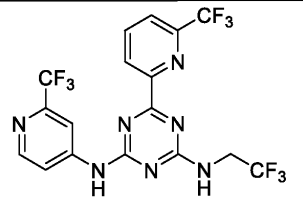
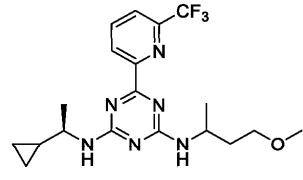
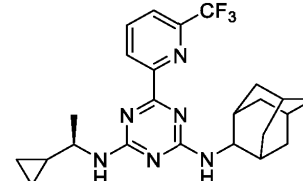
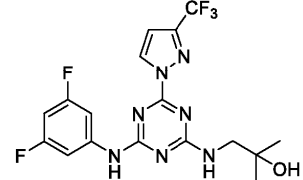
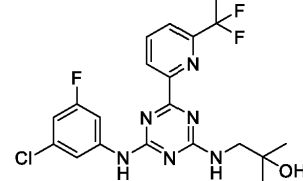
207	
208	
209	
210	
211	

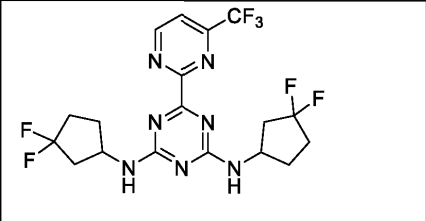
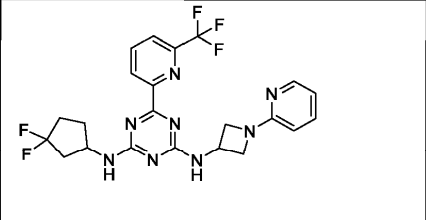
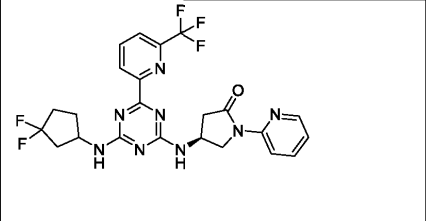
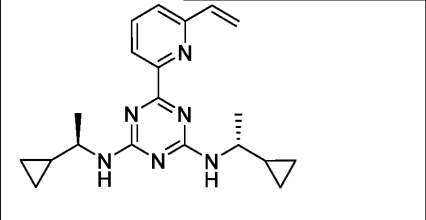
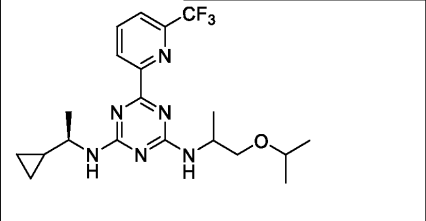
212	
213	
214	
215	
216	

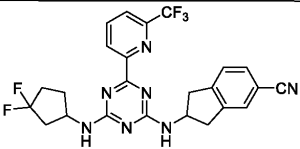
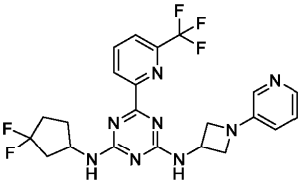
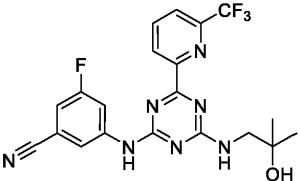
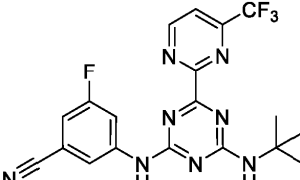
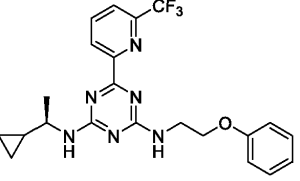
217	
218	
219	
220	
221	

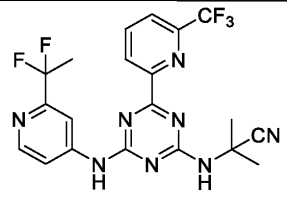
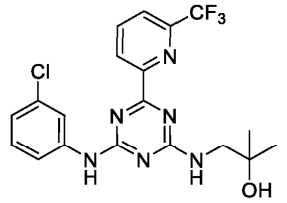
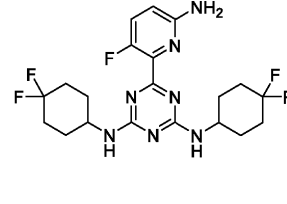
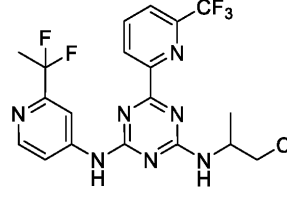
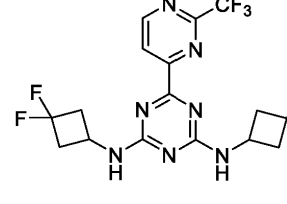
222	
223	
224	
225	
226	

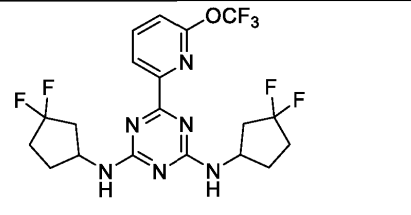
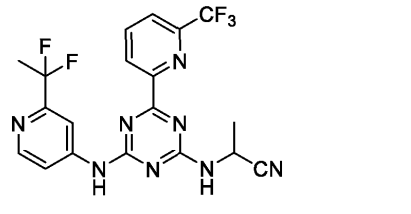
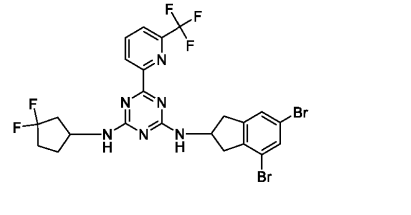
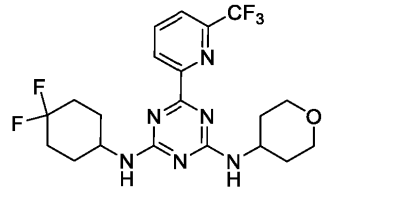
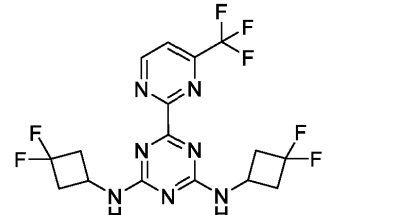
227	
228	
229	
230	
231	

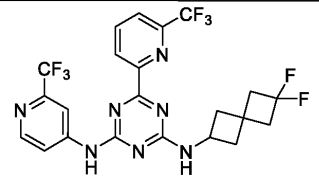
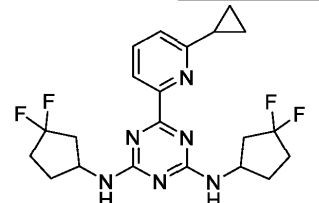
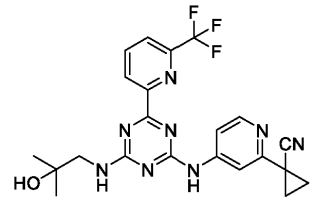
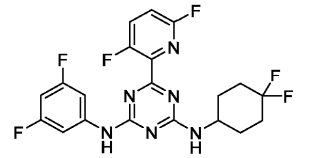
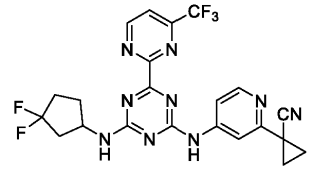
232	
233	
234	
235	
236	

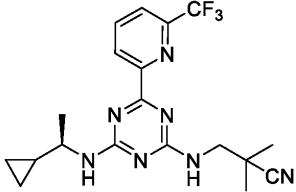
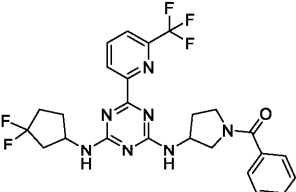
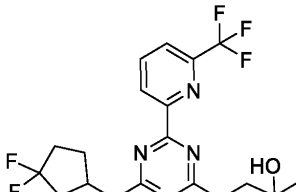
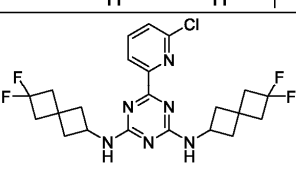
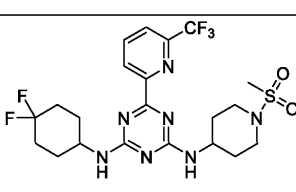
237	
238	
239	
240	
241	

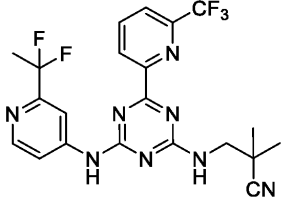
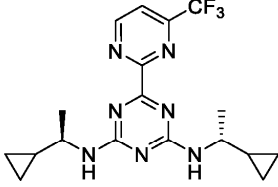
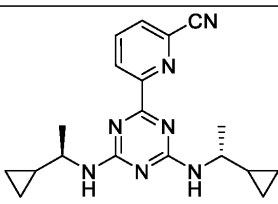
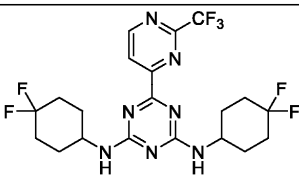
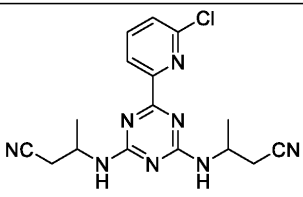
242	
243	
244	
245	
246	

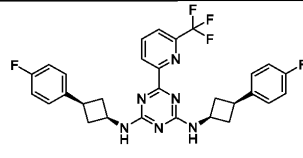
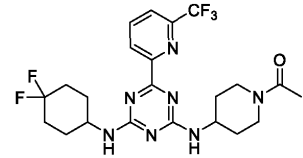
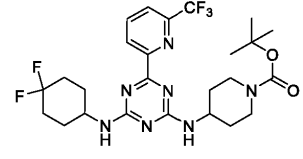
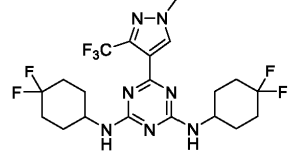
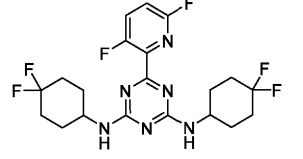
247	
248	
249	
250	
251	

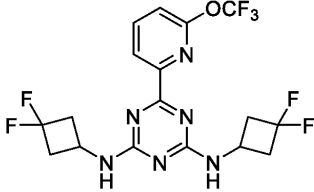
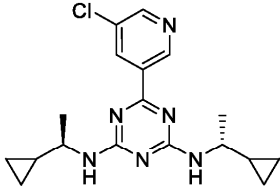
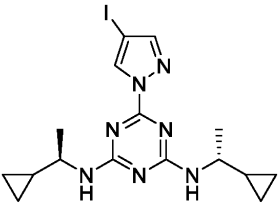
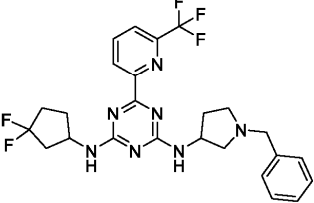
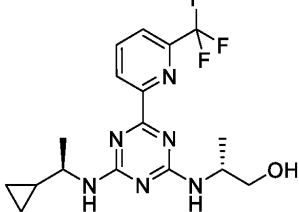
252	 <chem>COc1ccc(cc1N2C=NC3C(=N2)NC(C4CC(F)(F)C4)N3)C5=CC=CC=C5</chem>
253	 <chem>CC(C)C#NNC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NC3=CC=CC=C3C(F)(F)F</chem>
254	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1Br)NC2=NC3C(=N2)NC(C4CC(F)(F)C4)N3C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>
255	 <chem>C1CCOCC1NC2=NC3C(=N2)NC(C4CC(F)(F)CC4)N3C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>
256	 <chem>Fc1cc(F)c(F)cc1N2C=NC3C(=N2)NC(C4CC(F)(F)C4)N3C5=CC=CC=C5</chem>

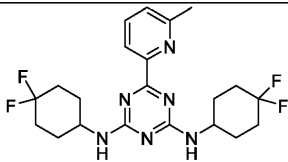
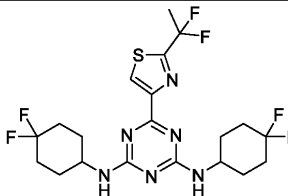
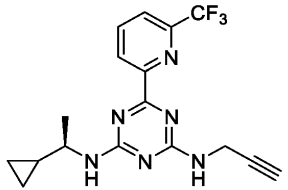
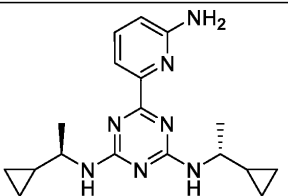
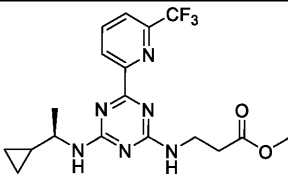
257	
258	
259	
260	
261	

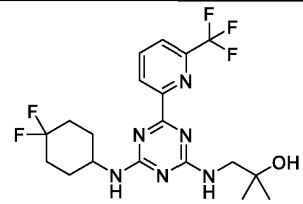
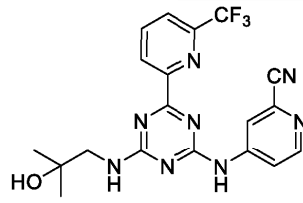
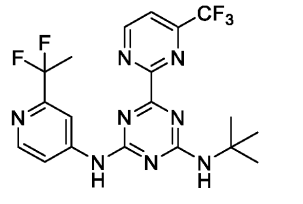
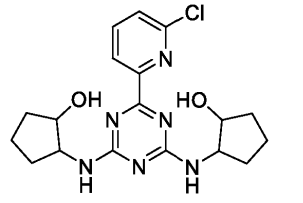
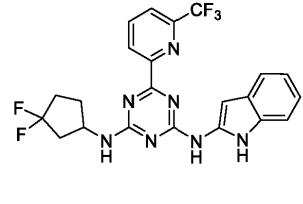
262	
263	
264	
265	
266	

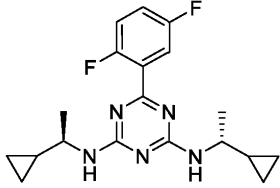
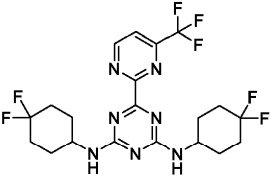
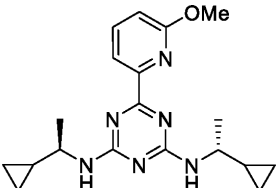
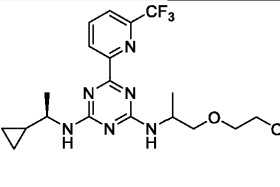
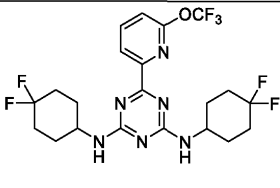
267	
268	
269	
270	
271	

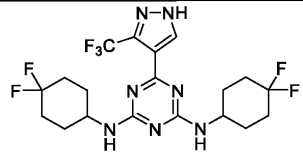
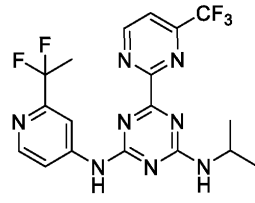
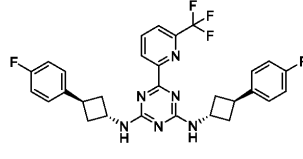
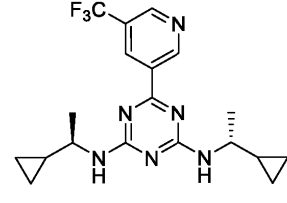
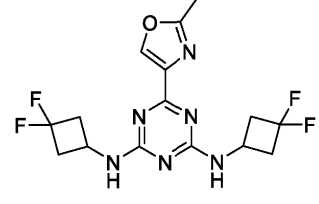
272	
273	
274	
275	
276	

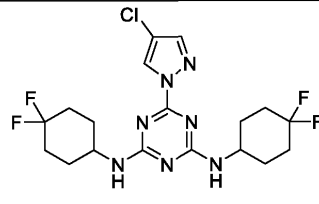
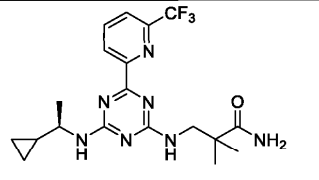
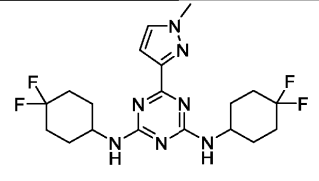
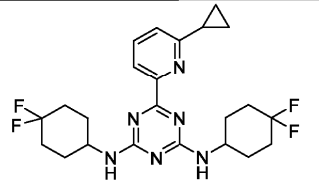
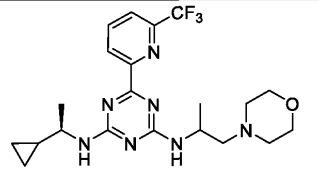
277	
278	
279	
280	
281	

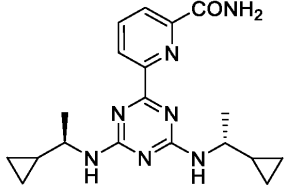
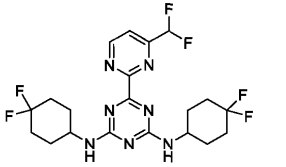
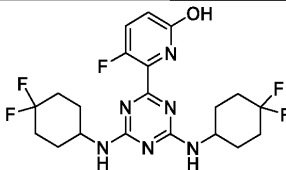
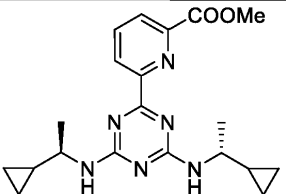
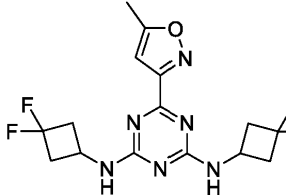
282	
283	
284	
285	
286	

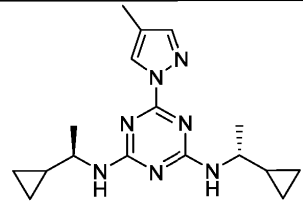
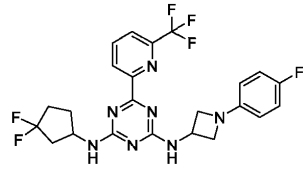
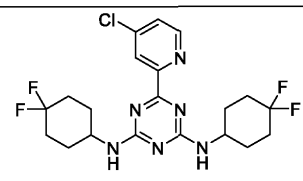
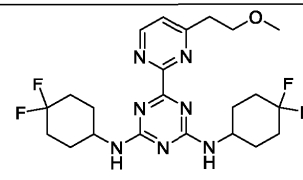
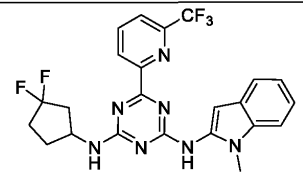
287	 <chem>CC(F)(F)FCCNc1nc(NC2CCCCC2F)c3nc(NC4CCCCC4F)nc3n1</chem>
288	 <chem>CC(C)(O)CNc1nc(NC2=CC=CC=C2C#N)c3nc(NC4=CC=CC=C4C(F)(F)F)c3n1</chem>
289	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc(NC2=CC=CC=C2C(F)(F)F)c3nc(NC4=CC=CC=C4C(F)(F)F)c3n1</chem>
290	 <chem>O[C@H]1CC[C@H](Nc2nc(NC3=CC=CC=C3Cl)c4nc(NC5CCCC5)nc42)C1</chem>
291	 <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)Nc3nc(NC4=CC=CC=C4C(F)(F)F)c5nc(NC6=CC=CC=C6C(F)(F)F)c5n3</chem>

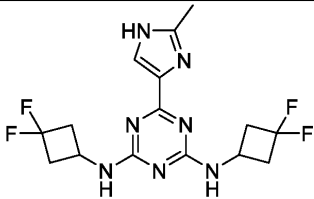
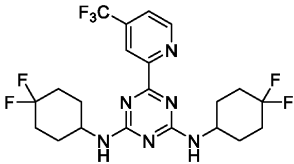
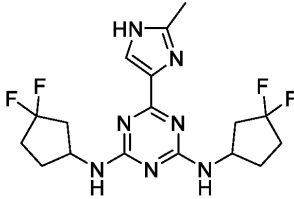
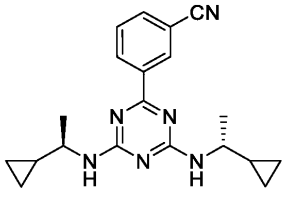
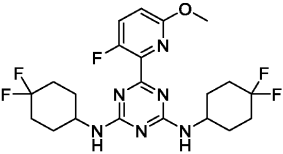
292	
293	
294	
295	
296	

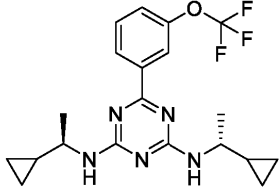
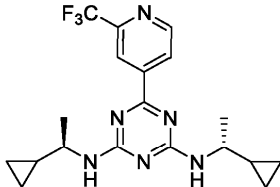
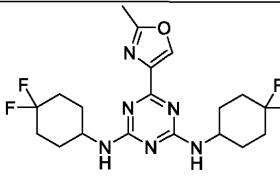
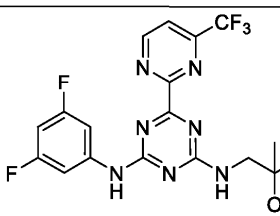
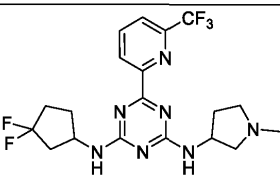
297	
298	
299	
300	
301	

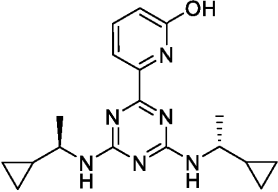
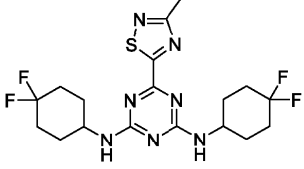
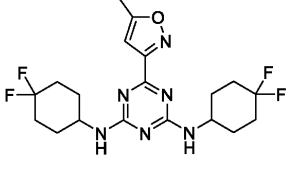
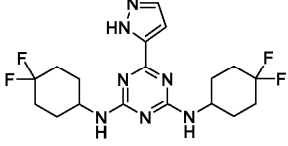
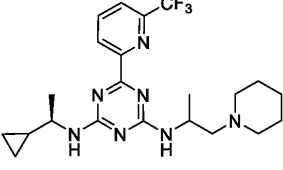
302	
303	
304	
305	
306	

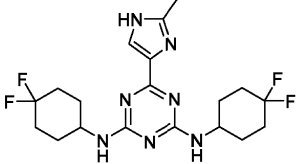
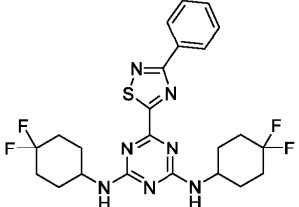
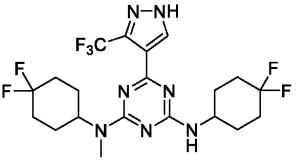
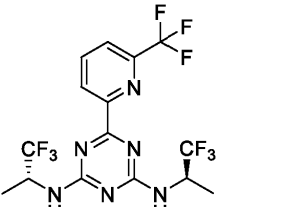
307	
308	
309	
310	
311	

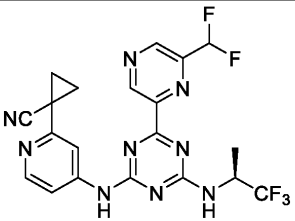
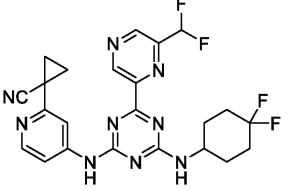
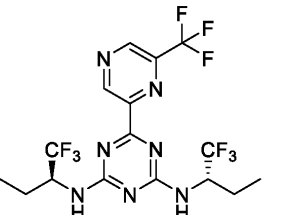
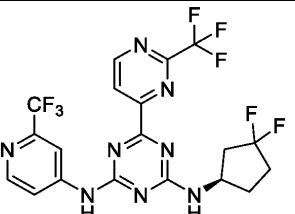
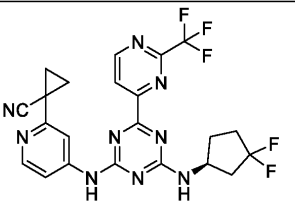
312	
313	
314	
315	
316	

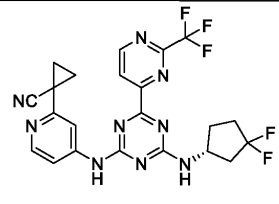
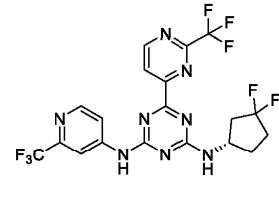
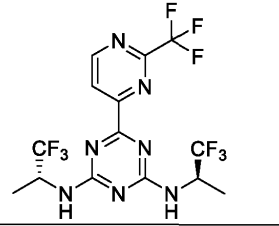
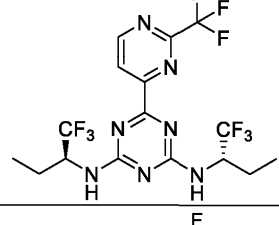
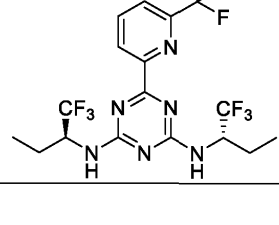
317	
318	
319	
320	
321	

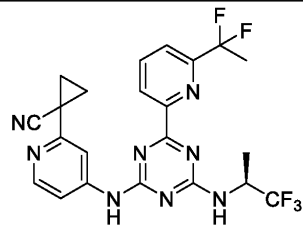
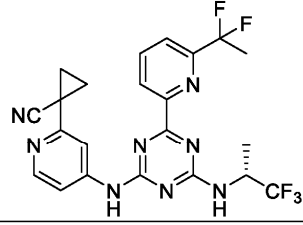
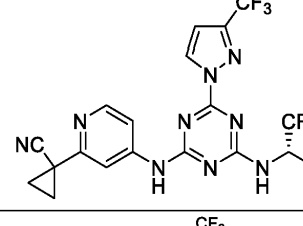
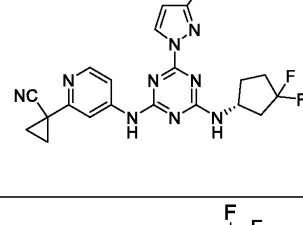
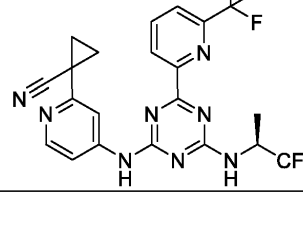
322	
323	
324	
325	
326	

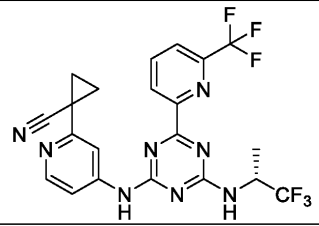
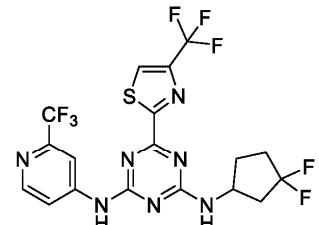
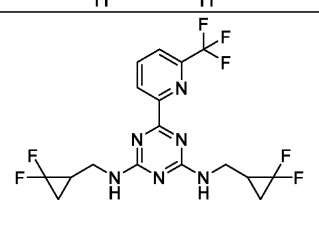
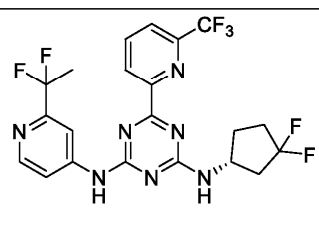
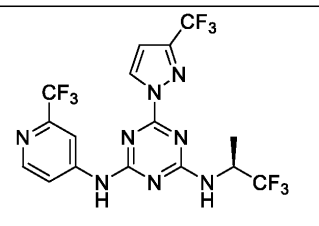
327	
328	
329	
330	
331	

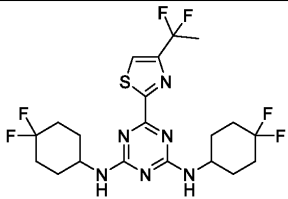
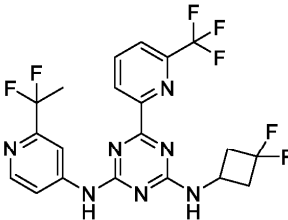
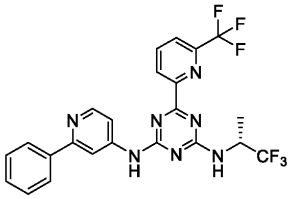
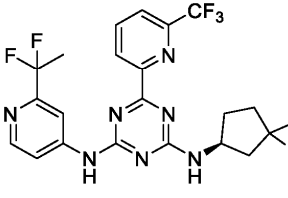
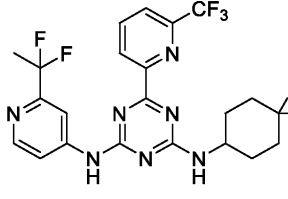
332	
333	
334	
335	
336	

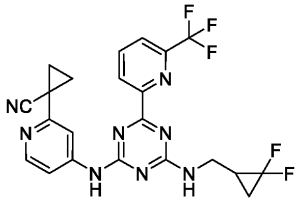
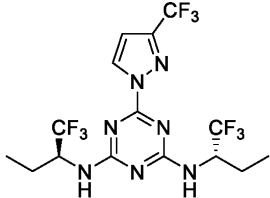
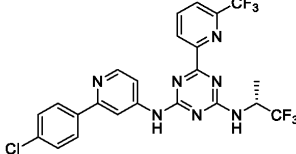
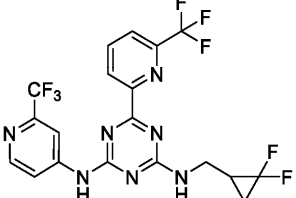
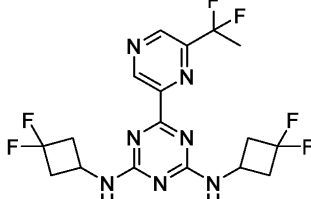
337	
338	
339	
340	
341	

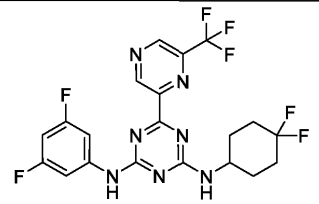
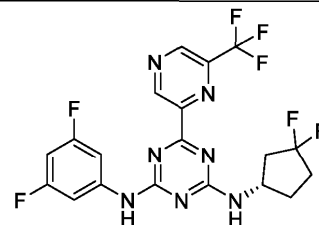
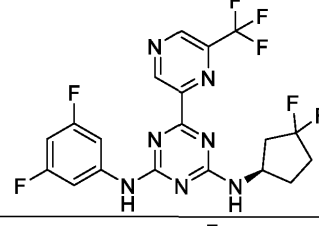
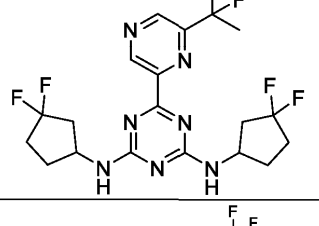
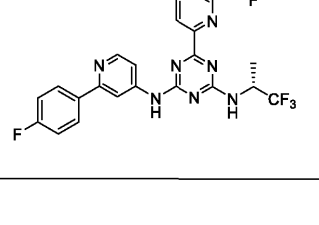
342	
343	
344	
345	
346	

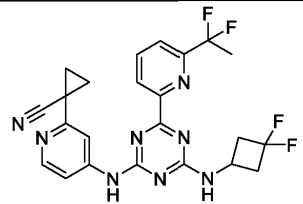
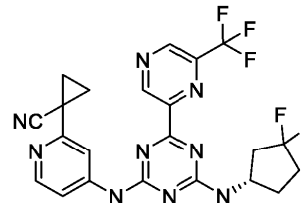
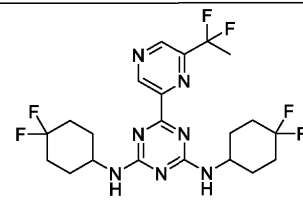
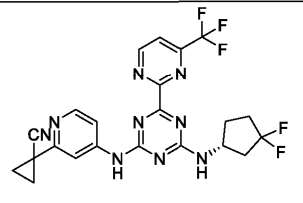
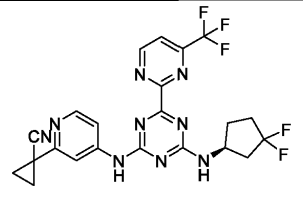
347	
348	
349	
350	
351	

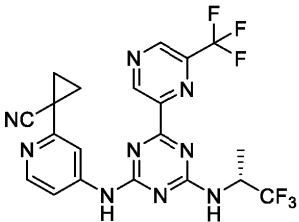
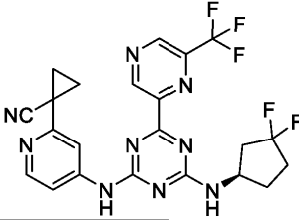
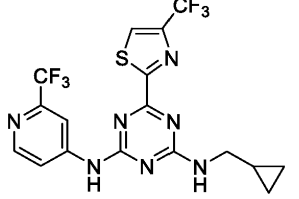
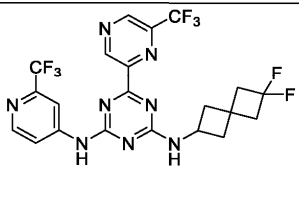
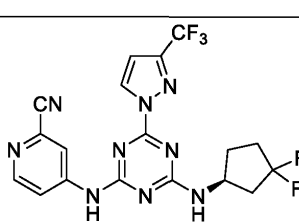
352	
353	
354	
355	
356	

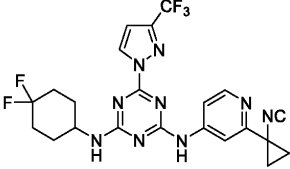
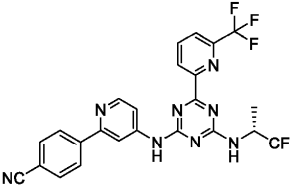
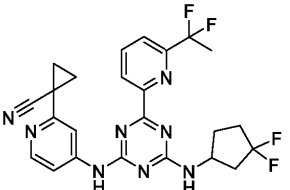
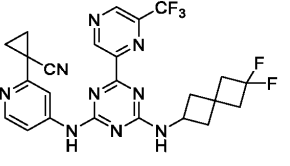
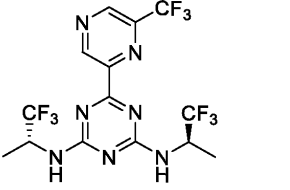
357	
358	 260
359	 261
360	
361	

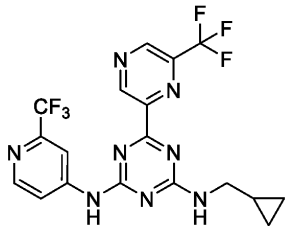
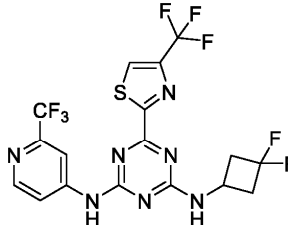
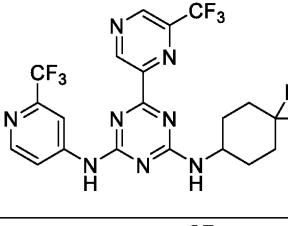
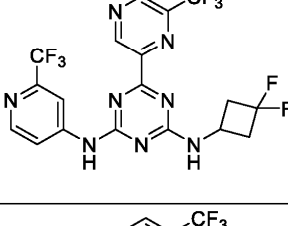
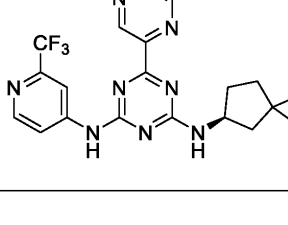
362	
363	
364	
365	
366	

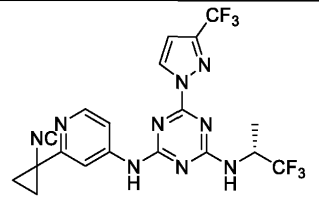
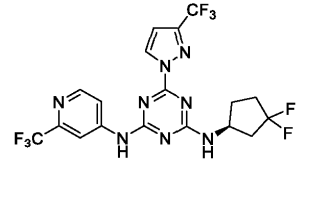
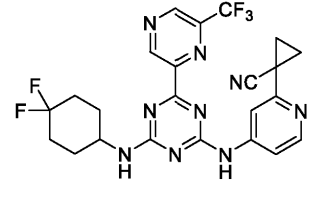
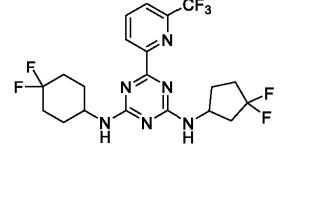
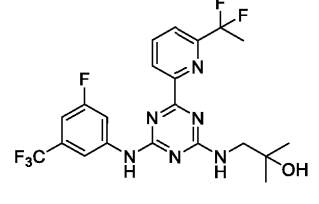
367	
368	
369	
370	
371	

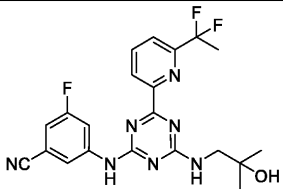
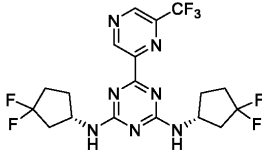
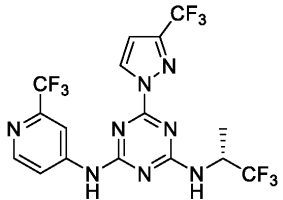
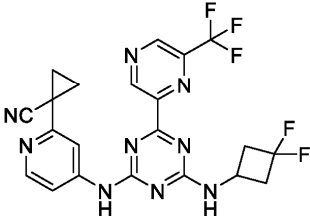
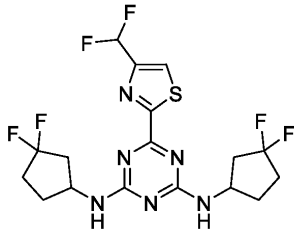
372	
373	
374	
375	
376	

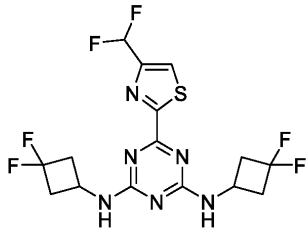
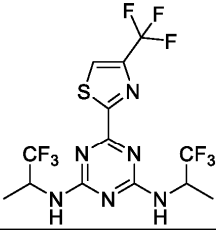
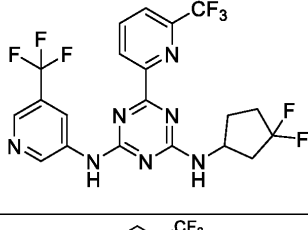
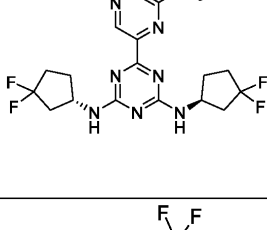
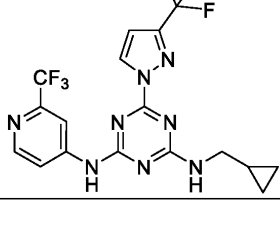
377	
378	
379	
380	
381	

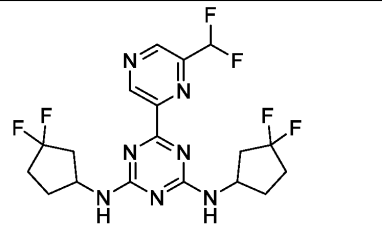
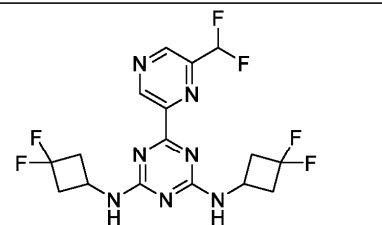
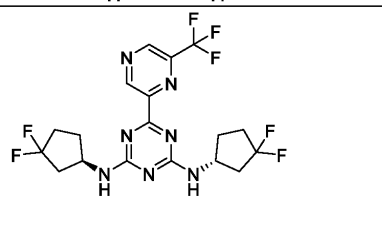
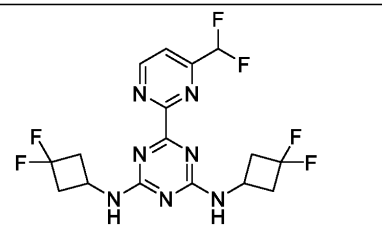
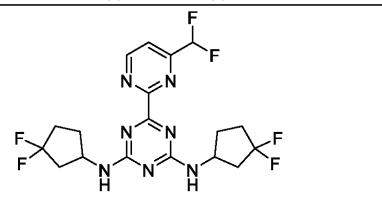
382	
383	
384	
385	
386	

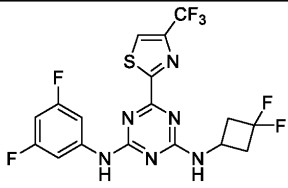
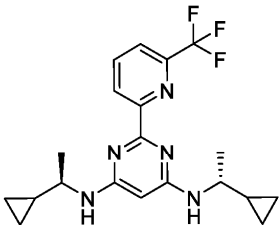
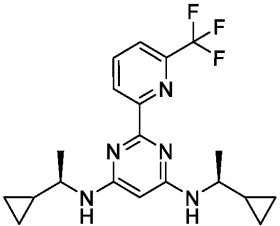
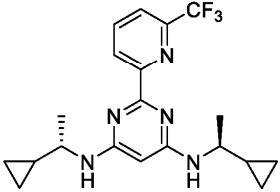
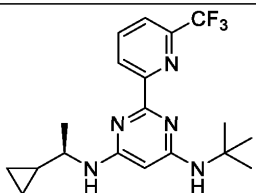
387	
388	
389	
390	
391	

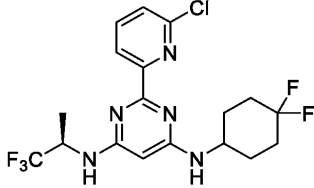
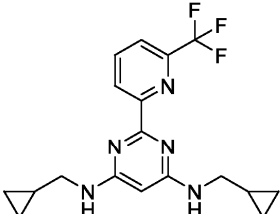
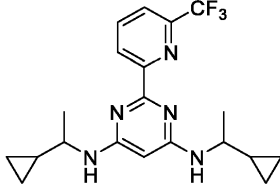
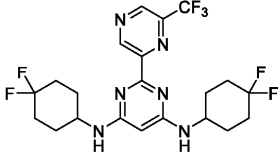
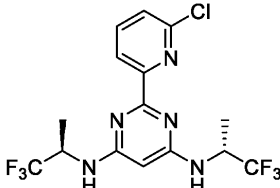
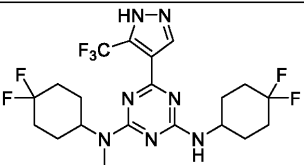
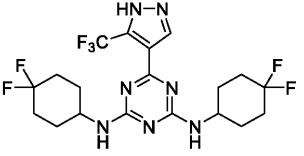
392	
393	
394	
395	
397	

398	 <chem>CC(C)(O)Nc1nc2nc(Nc3cc(F)cc(C#N)c3)cnc2n1c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
399	 <chem>FC1(F)CC[C@H]1Nc2nc3nc(Nc4cc(C(F)(F)F)nn4)cnc3Nc2c5cc(F)cc(F)c5</chem>
400	 <chem>CC(C)(F)Nc1nc2nc(Nc3cc(F)nn3)cnc2n1c4cc(C(F)(F)F)n4</chem>
401	 <chem>FC1(F)CC[C@H]1Nc2nc3nc(Nc4cc(C#N)c(C5=CC=CC=C5)c4)cnc3Nc2c6cc(C(F)(F)F)nn6</chem>
402	 <chem>FC1(F)CC[C@H]1Nc2nc3nc(Nc4cc(F)cc(F)c4)cnc3Nc2c5cc(F)cc(F)c5</chem>

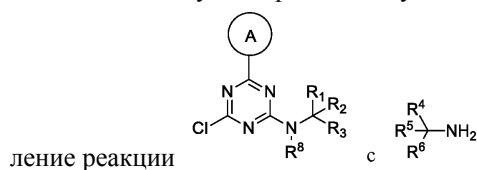
403	
404	
405	
406	
407	

408	
409	
410	
411	
412	

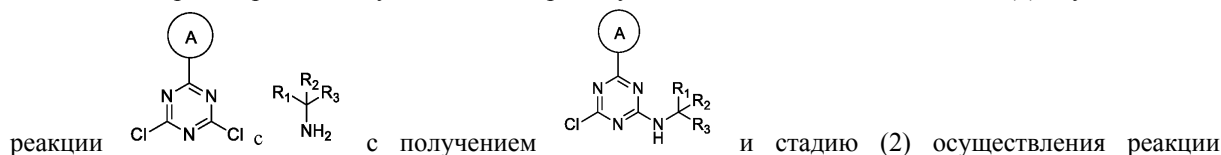
413	
414	
415	
416	
417	

418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	

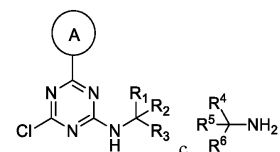
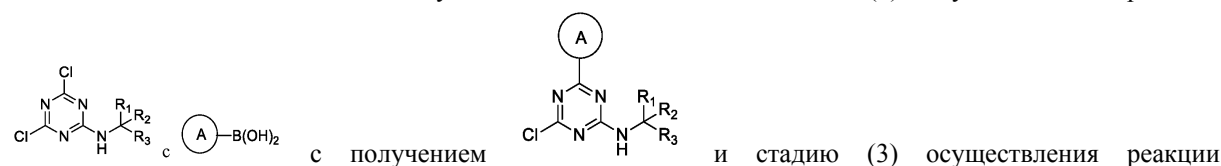
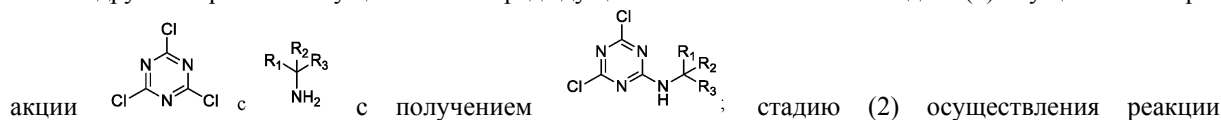
В данный документ также включены способы получения соединений формулы (I) или соединения согласно любому из вариантов осуществления, описанных в данном документе, включающие осуществ-



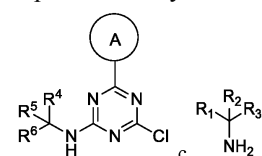
В некоторых вариантах осуществления предыдущие способы включают стадию (1) осуществления



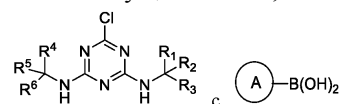
В других вариантах осуществления предыдущие способы включают стадию (1) осуществления ре-



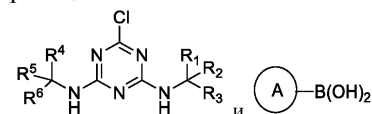
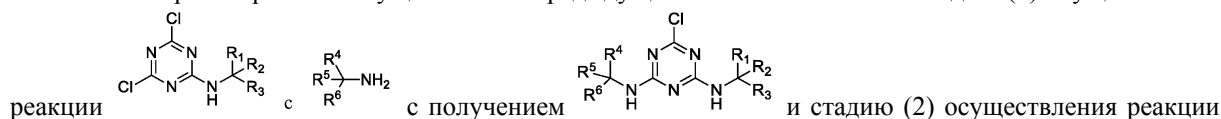
Также включены способы получения соединений формулы (I) или соединения согласно любому из вариантов осуществления, описанных в данном документе, включающие осуществление реакции



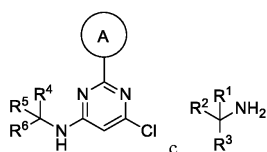
Также включены способы получения соединений формулы (I) или соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в данном документе, включающие осуществление реакции



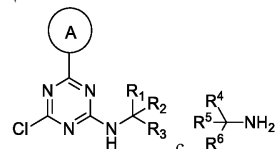
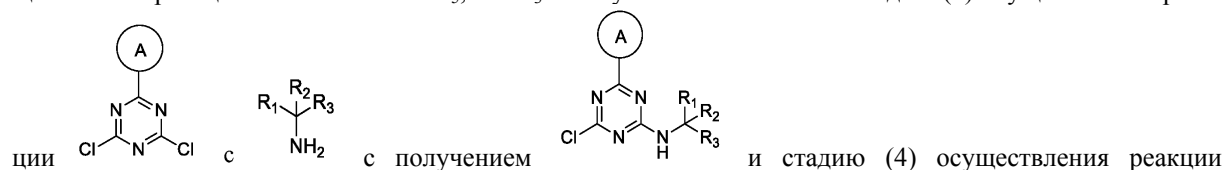
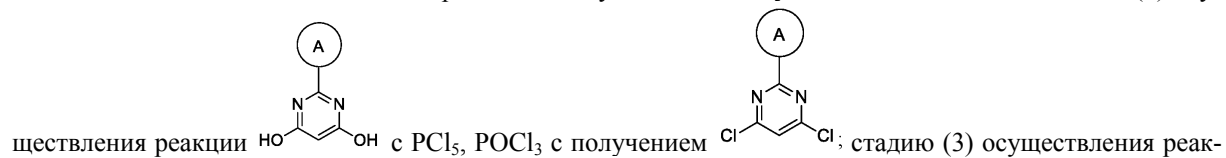
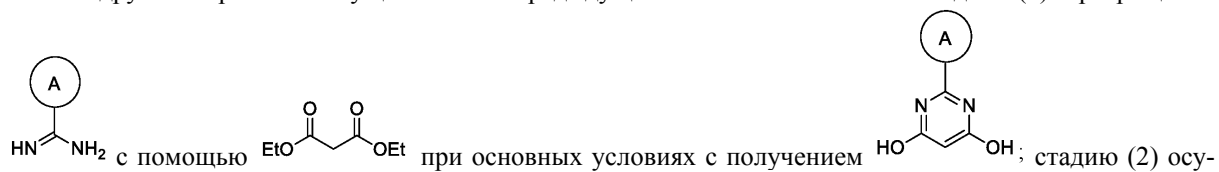
В некоторых вариантах осуществления предыдущие способы включают стадию (1) осуществления



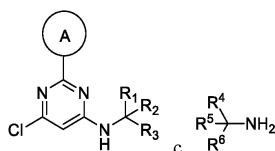
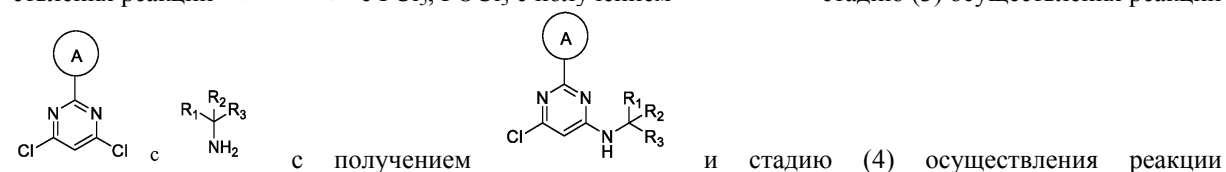
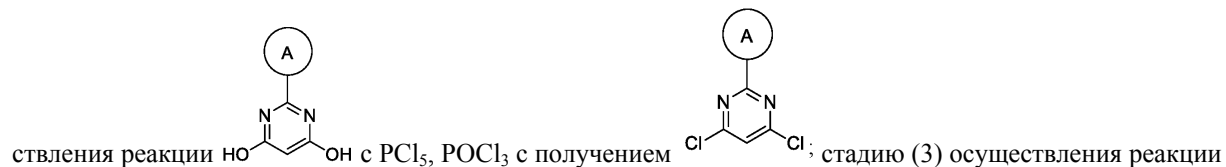
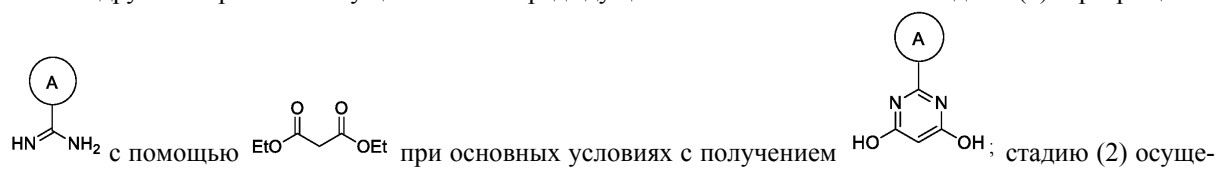
Также включены способы получения соединений формулы (I) или соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в данном документе, включающие осуществление реакции



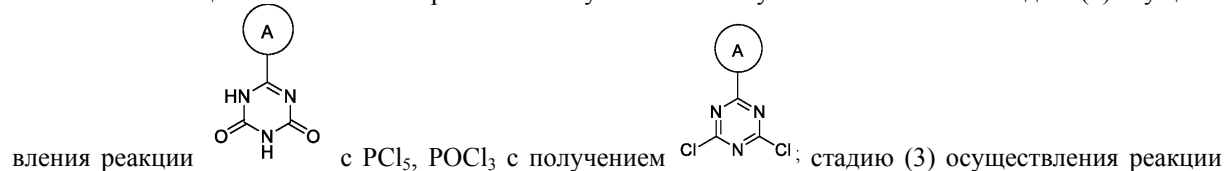
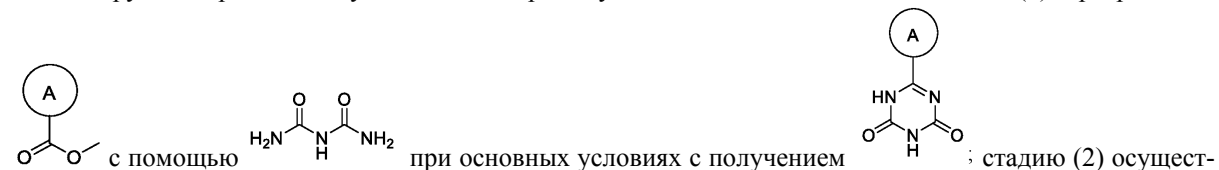
В других вариантах осуществления предыдущие способы включают стадию (1) превращения

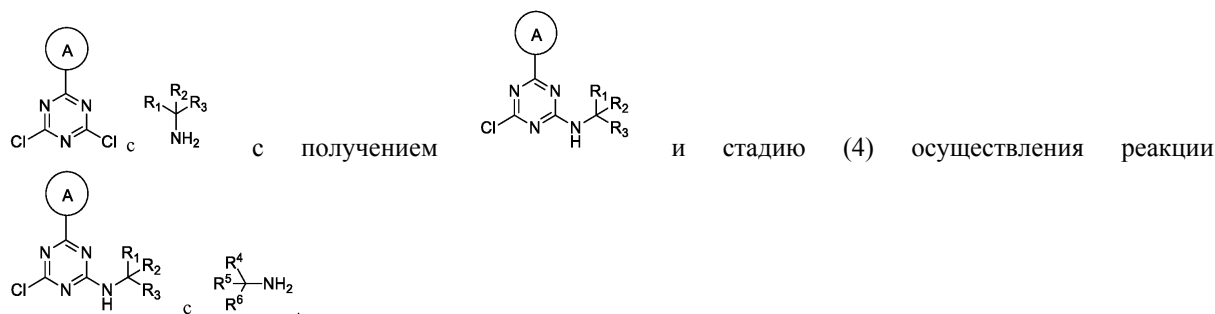


В других вариантах осуществления предыдущие способы включают стадию (1) превращения

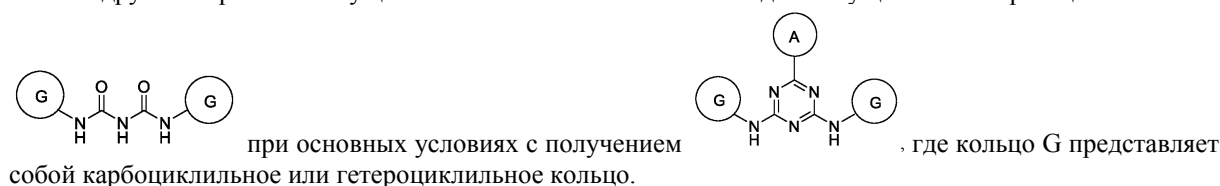
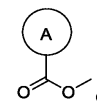


В других вариантах осуществления предыдущие способы включают стадию (1) превращения

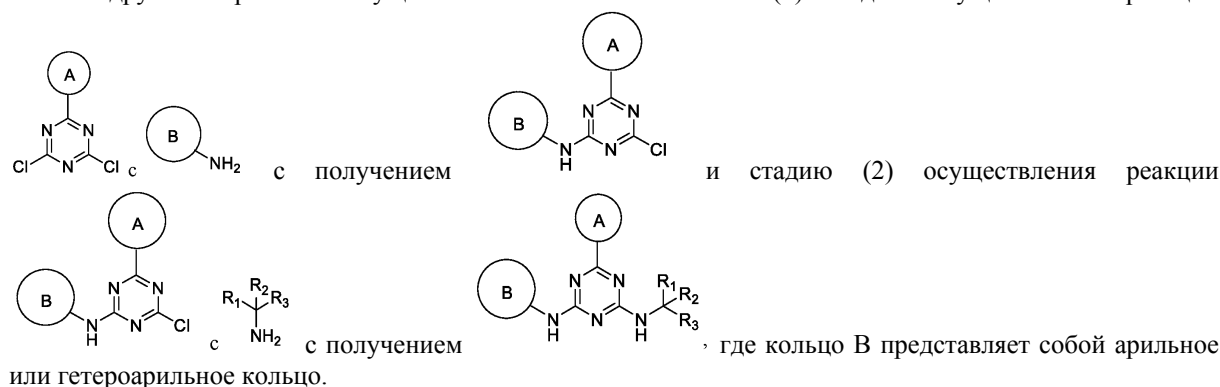




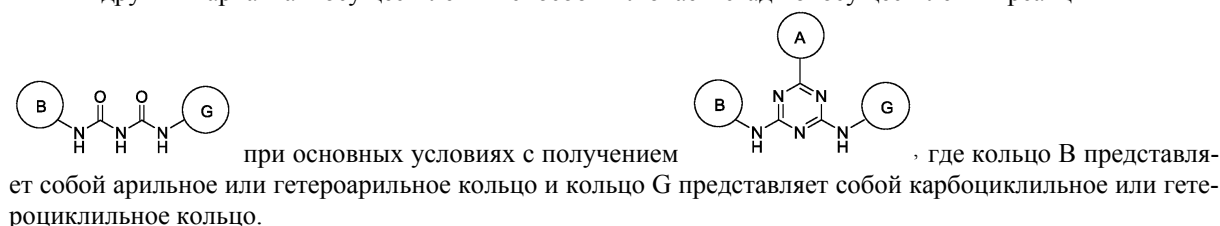
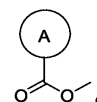
В других вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции



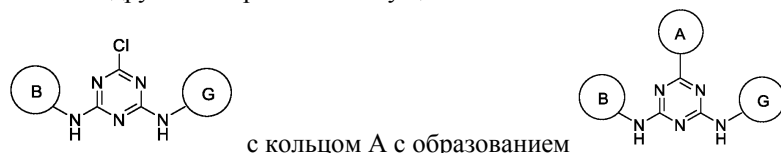
В других вариантах осуществления способ включает (1) стадию осуществления реакции



В других вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции



В других вариантах осуществления способ включает стадию осуществления реакции



Соединения согласно одному аспекту настоящего изобретения могут содержать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, находиться в виде рацематов, рацемических смесей, скалемических смесей и смесей диастереомеров, а также в виде отдельных энантиомеров или индивидуальных стереоизомеров, которые практически не содержат другой возможный энантиомер или стереоизомер.

Термин "практически не содержит других стереоизомеров", применяемый в данном документе, означает препарат, обогащенный соединением с выбранной стереохимией в одном или нескольких выбранных стереоцентрах по меньшей мере приблизительно на 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%. Термин "обогащенный" означает, что, по меньшей мере, обозначенный процент препарата составляет соединение с выбранной стереохимией в одном или нескольких выбранных стереоцентрах. Способы получения или синтеза индивидуального энантиомера или стереоизомера для данного соединения известны в области техники и могут применяться как практически осуществимые по отношению к

конечным соединениям или по отношению к исходному материалу или промежуточным соединениям.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) обогащено структурой или структурами с выбранной стереохимией в одном или нескольких атомах углерода. Например, соединение обогащено конкретным стереоизомером по меньшей мере приблизительно на 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%.

Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) также могут содержать один или несколько изотопных замещений. Например, H может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (T или тритий); C может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; N может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^{13}N , ^{14}N и ^{15}N ; O может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^{15}O , ^{16}O и ^{18}O ; F может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^{18}F ; и т.п. Например, соединение обогащено конкретной изотопной формой H, C, N, O и/или F по меньшей мере приблизительно на 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%.

Если не указано иное, если раскрытое соединение называют или изображают с помощью структуры без указания стереохимии и оно имеет один или несколько хиральных центров, принимается, что оно представляет собой все возможные стереоизомеры соединения.

Соединения согласно одному аспекту настоящего изобретения также могут быть представлены в нескольких таутомерных формах, в таких случаях один аспект настоящего изобретения прямо включает все таутомерные формы соединений, описанных в данном документе, даже в том случае, когда может быть представлена только одна таутомерная форма (например, алкилирование кольцевой системы может приводить к алкилированию в нескольких сайтах, при этом один аспект настоящего изобретения прямо включает все такие продукты реакции и кето-енольные таутомеры). Все такие изомерные формы таких соединений прямо включены в данный документ.

Может быть удобным или желательным получение, очистка и/или манипуляция с соответствующей солью активного соединения, например, фармацевтически приемлемой солью. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются у Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, p. 1-19.

Например, если соединение является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, $-\text{COOH}$ может представлять собой $-\text{COO}^-$), то соль может быть образована с помощью подходящего катиона. Примеры подходящих неорганических катионов включают, без ограничения, ионы щелочных металлов, такие как Na^+ и K^+ , катионы щелочно-земельных металлов, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+} , и другие катионы, такие как Al^{3+} . Примеры подходящих органических катионов включают, без ограничения, ион аммония (т.е. NH_4^+) и ионы замещенного аммония (например, NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+}). Примеры некоторых подходящих ионов замещенного аммония представляют собой полученные из этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглума и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного иона четвертичного аммония является $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Если соединение является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например, $-\text{NH}_2$ может представлять собой $-\text{NH}_3^+$), то соль может быть образована с помощью подходящего аниона. Примеры подходящих неорганических анионов включают, без ограничения, полученные из следующих неорганических кислот: хлористо-водородной, бромисто-водородной, йодисто-водородной, серной, сернистой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

Примеры подходящих органических анионов включают, без ограничения, полученные из следующих органических кислот: 2-ацетоксибензойной, уксусной, аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфоросульфоновой, коричной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гидроксималеиновой, гидроксинафтален-карбоновой, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лауриновой, малеиновой, яблочной, метансульфоновой, слизевой, олеиновой, щавелевой, пальмитиновой, палмовой, пантотеновой, фенилуксусной, фенилсульфоновой, пропионовой, пировиноградной, салициловой, стеариновой, янтарной, сульфаниловой, винной, толуолсульфоновой и валериановой. Мезилаты каждого соединения в табл. 1 непосредственно включены в данный документ. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, без ограничения, полученные из следующих полимерных кислот: дубильной кислоты, карбоксиметилцеллюлозы.

Соединения, представленные в данном документе, следовательно, включают соединения как таковые, а также их соли, гидраты и их пролекарства, если это применимо. Соединения, представленные в данном документе, можно модифицировать и превращать в пролекарства путем прикрепления соответствующих функциональных групп для улучшения выбранных биологических свойств, например, нацеливания на конкретную ткань. Такие модификации (т.е. пролекарства) известны из уровня техники и включают те, которые повышают биологическое проникновение в данный биологический компартмент (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают доступность при пероральном введении, повышают растворимость для обеспечения возможности введения путем инъек-

ции, изменяют метаболизм и изменяют скорость экскреции. Примеры пролекарств включают сложные эфиры (например, фосфаты, сложные эфиры аминокислот (например, валина)), карбаматы и другие фармацевтически приемлемые производные, которые, после введения субъекту, способны давать активные соединения. Фосфаты кальция и натрия каждого соединения в табл. 1, если это применимо, непосредственно включены в данный документ. Сложные эфиры аминокислот (например, валина) каждого соединения в табл. 1, если это применимо, непосредственно включены в данный документ.

Композиции и пути введения

Соединения, используемые в способах, описанных в данном документе, можно составлять вместе с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным средством в фармацевтически приемлемых композициях, перед тем как вводить субъекту. В другом варианте осуществления такие фармацевтически приемлемые композиции дополнительно содержат дополнительные терапевтические средства в количествах, эффективных для обеспечения коррекции заболевания или симптомов заболевания, в том числе описанных в данном документе.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное средство" относится к носителю или вспомогательному средству, которое можно вводить субъекту вместе с соединением согласно одному аспекту настоящего изобретения, и которое не подавляет его фармакологическую активность и является нетоксичным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды, которые можно применять в фармацевтических композициях согласно одному аспекту настоящего изобретения, включают, без ограничения, ионообменные смолы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- α -токоферол-полиэтиленгликоль 1000-сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как виды Твина или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, фосфорнокислый калий, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксикалциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также можно успешно применять для улучшения доставки соединений формул, описанных в данном документе.

Фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляционного распыления, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или посредством имплантированного депо, предпочтительно, путем перорального введения или введения путем инъекции. Фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения могут содержать любые традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства или среды. В некоторых случаях pH состава можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых солей, оснований или буферов для улучшения стабильности составленного соединения или его формы доставки. Применяемый в данном документе термин "парентеральный" включает способы подкожной, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной, интраартериальной, внутриартериальной, внутрисуставной, внутригрудной, интратекальной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии.

Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильного инъекционного препарата, например, в виде стерильной инъекционной водной или маслянистой суспензии. Эту суспензию можно составлять в соответствии с методиками, известными из уровня техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств (таких как, например, Твин 80) и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном, подходящем для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди подходящих сред и растворителей, которые можно использовать, маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать любое не имеющее вкуса нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, применимы в получении инъекционных препаратов, равно как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в виде их полиоксипропилированных вариантов. Эти растворы или суспензии на основе масла также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующее вещество, или карбоксиметилцеллюлозу, или подобные диспергирующие средства, которые обычно применяют при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие обычно применяемые

поверхностно-активные вещества, такие как виды Твина или Спана, и/или другие подобные эмульгирующие средства или усилители биодоступности, которые обычно применяют при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также можно применять для целей составления. Фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения можно вводить перорально в любой подходящей для перорального введения лекарственной форме, в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, эмульсиях и водных суспензиях, дисперсиях и растворах. В случае таблеток для перорального применения обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы применимые разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Если водные суспензии и/или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе, объединенной с эмульгирующими и/или суспендирующими средствами. При необходимости можно добавлять определенные подслащающие, и/или вкусовые, и/или красящие средства.

Фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения также можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Данные композиции можно получать путем смешивания соединения согласно одному аспекту настоящего изобретения с подходящим не вызывающим раздражения наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают, без ограничений, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Местное введение фармацевтических композиций согласно одному аспекту настоящего изобретения применимо, если требуемое лечение охватывает области или органы, легко доступные при местном нанесении. Для местного нанесения на кожу фармацевтическую композицию следует составлять с подходящей мазью, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного применения соединений согласно одному аспекту настоящего изобретения включают, без ограничений, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, соединение полиоксиэтилена-полиоксипропилена, эмульсионный воск и воду. Альтернативно, фармацевтическую композицию можно составлять с подходящим лосьоном или кремом, содержащим активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе с помощью подходящих эмульгирующих средств. Подходящие носители включают, без ограничений, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения также можно местно наносить на нижнюю часть кишечника с помощью состава в виде ректального суппозитория или в подходящем составе в виде клизмы. Трансдермальные пластыри для местного применения также включены в один аспект настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным из области техники получения фармацевтических составов, и их можно получать в виде растворов в физиологическом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих средств, известных из уровня техники. Если композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения содержат комбинацию соединения формул, описанных в данном документе, и одного или нескольких дополнительных терапевтических или профилактических средств, то как соединение, так и дополнительное средство должны присутствовать при уровнях дозировки от приблизительно 1 до 100% и более предпочтительно от приблизительно 5 до 95% дозировки, обычно вводимой при схеме монотерапии. Дополнительные средства можно вводить как часть схемы с несколькими дозами, отдельно от соединений, предусмотренных в данном документе. Альтернативно, эти средства могут составлять часть единой лекарственной формы, смешанные вместе с соединениями согласно одному аспекту настоящего изобретения в единой композиции.

Соединения, описанные в данном документе, например, можно вводить путем инъекции, внутривенно, внутриаартериально, субдермально, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно или подкожно; или перорально, трансбуккально, назально, трансмукозально, местно, в виде офтальмологического препарата или путем ингаляции, с дозировкой от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг/кг массы тела, альтернативно, с дозировками от 1 до 1000 мг/дозу каждые 4-120 ч или согласно требованиям для конкретного лекарственного средства. Способы в данном документе подразумевают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения требуемого или заявленного эффекта. Как правило, фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения будут вводиться от приблизительно 1 до приблизительно 6 раз в день или, альтернативно, в виде длительной инфузии. Такое введение можно применять в качестве продолжительной или экстренной терапии. Количество активного ингредиента, который можно комбинировать с материалами носителя для получения одиночной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от реципиента лечения и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать от приблизительно 5 до приблизительно 95%

активного соединения (вес./вес.). Альтернативно, такие препараты содержат от приблизительно 20 до приблизительно 80% активного соединения.

Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем упомянутые выше. Специфичные дозировки и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от ряда факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных средств, тяжести и течения заболевания, состояния или симптомов, предрасположенности субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам и решения лечащего врача.

При улучшении состояния субъекта, при необходимости, можно вводить поддерживающую дозу соединения, композиции или комбинации согласно одному аспекту настоящего изобретения. В дальнейшем дозировку или частоту введения или и то, и другое можно снижать в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, при котором симптомы были облегчены до требуемого уровня. Однако для субъектов может требоваться прерывистое лечение в течение длительного времени после любого возврата симптомов заболевания.

Фармацевтические композиции, описанные выше, содержащие соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединение, описанное в любом из вариантов осуществления в данном документе, могут дополнительно включать другое терапевтическое средство, применимое для лечения рака.

Способы применения

Представлен способ ингибирования активности мутантного IDH1, включающий приведение субъекта, нуждающегося в этом, в контакт с соединением (в том числе его таутомерами и/или изотопологами) формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью. В одном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, характеризуется мутантным аллелем IDH1, где мутация IDH1 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата у субъекта. В одном аспекте данного варианта осуществления мутантный IDH1 содержит мутацию R132X. В одном аспекте данного варианта осуществления мутация R132X выбрана из R132H, R132C, R132L, R132V, R132S и R132G. В другом аспекте мутация R132X представляет собой R132H или R132C. В еще одном аспекте мутация R132X представляет собой R132H. Также представлены способы лечения рака, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, включающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, (a) соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединения, описанного в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или (b) фармацевтической композиции, содержащей (a) и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, характеризуется мутантным аллелем IDH1, где мутация IDH1 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента. В одном аспекте данного варианта осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132X. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R132X выбрана из R132H, R132C, R132L, R132V, R132S и R132G.

В другом аспекте мутация R132X представляет собой R132H или R132C. Рак можно подвергнуть анализу с помощью секвенирования клеточных образцов для определения присутствия и специфической природы (например, присутствия измененной аминокислоты) мутации в аминокислоте 132 IDH1.

Не связывая себя определенной теорией, заявители полагают, что мутантные аллели IDH1, в которых мутация IDH1 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата, и, в частности, мутации R132H IDH1 служат отличительным признаком подгруппы всех типов рака безотносительно их клеточной природы или расположения в организме. Таким образом, соединения и способы по настоящему изобретению применимы для лечения любого типа рака, который характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, обеспечивающего такую активность, и, в частности, мутации R132H или R132C IDH1.

В одном аспекте данного варианта осуществления эффективность лечения рака отслеживают путем измерения у субъекта уровней 2HG. Как правило, уровни 2HG измеряют перед лечением, при этом повышенный уровень является показанием для применения соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединения, описанного в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, для лечения рака. После того, как повышенные уровни установлены, определяют уровень 2HG в течение курса лечения и/или после прекращения лечения для установления эффективности. В определенных вариантах осуществления уровень 2HG определяют только в течение курса лечения и/или после прекращения лечения. Снижение уровней 2HG в течение курса лечения и после лечения является признаком эффективности. Подобным образом, определение, что уровни 2HG не повышаются в течение курса лечения или после лечения, также является признаком эффективности. Как правило, эти измерения 2HG будут использоваться вместе с другими хорошо

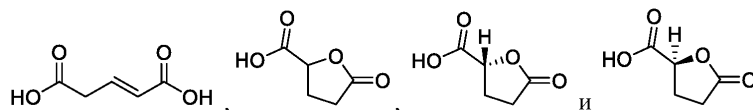
известными показателями эффективности лечения рака, как, например, снижение количества и размера опухолей и/или других ассоциированных с раком поражений, улучшение общего состояния здоровья субъекта, и изменениями других биомаркеров, ассоциированных с эффективностью лечения рака.

2HG можно выявлять в образце с помощью LC/MS. Образец смешивают в соотношении 80:20 с метанолом и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 20 мин при 4°C. Полученную надосадочную жидкость можно собирать и хранить при -80°C перед LC-MS/MS для измерения уровней 2-гидроксиглутарата. Можно применять ряд различных способов разделения на основе жидкостной хроматографии (LC). Каждый способ может быть сопряжен посредством отрицательной ионизации электро-распылением (ESI, -3,0 кВ) с масс-спектрометрами с тройным квадруполом, функционирующими в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), с параметрами MS, оптимизированными на стандартных растворах вводимых метаболитов. Метаболиты можно разделять с помощью обращенно-фазовой хроматографии с применением 10 мМ трибутиламина в качестве агента для образования пары ионов в водной подвижной фазе, в соответствии с вариантом ранее сообщенного способа (Luo et al. J. Chromatogr. A 1147, 153-64, 2007). Один способ обеспечивает степень разделения пиков метаболитов TCA: t=0,50% B; t=5,95% B; t=7,95% B; t=8,0% B, где B обозначена органическая подвижная фаза из 100% метанола. Другой способ, являющийся специфическим для 2-гидроксиглутарата, - хроматографирование при быстром линейном градиенте от 50-95% B (буферы как определено выше) за 5 мин. Synergi Hydro-RP, 100×2 мм, размер частиц 2,1 м (Phenomenex) можно применять в качестве колонки, как описано выше. Метаболиты можно количественно определять путем сравнения площадей пиков со стандартами чистых метаболитов при известной концентрации. Исследования потоков метаболитов на основании ¹³C-глутамина можно выполнять, как описано выше, например, в Munger et al. Nat. Biotechnol. 26, 1179-86, 2008.

В одном варианте осуществления непосредственно оценивают 2HG. В другом варианте осуществления оценивают производное 2HG, образуемое в процессе выполнения аналитического способа. В качестве примера, такое производное может представлять собой производное, образуемое в ходе анализа MS. Производные могут включать солевой аддукт, например аддукт Na, гидратный вариант или гидратный вариант, который также представляет собой солевой аддукт, например аддукт Na, например, образуемый при анализе MS.

В другом варианте осуществления оценивают метаболическое производное 2HG. Примеры включают молекулы, которые накапливаются, или содержание которых повышается или снижается в результате присутствия 2HG, такие как глутарат или глутамат, которые будут взаимосвязаны с 2HG, например R-2HG.

Иллюстративные производные 2HG включают дегидратированные производные, такие как соединения, представленные ниже, или их солевой аддукт:



В одном варианте осуществления рак представляет собой опухоль, где по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток несут мутацию IDH1 и, в частности, мутацию R132H или R132C IDH1 во время диагностики или лечения.

Известно, что мутации R132X IDH1 встречаются в определенных типах рака, как указано в табл. 2.

Таблица 2

Мутации IDH, ассоциированные с определенными видами рака

<u>Тип рака</u>	<u>Мутация R132X IDH1</u>	<u>Тип опухоли</u>
опухоли головного мозга	R132H	первичная опухоль
	R132C	первичная опухоль
	R132S	первичная опухоль
	R132G	первичная опухоль
	R132L	первичная опухоль
	R132V	первичная опухоль
фибросаркома	R132C	линия клеток фибросаркомы HT1080
острый миелоидный лейкоз (AML)	R132H	первичная опухоль
	R132G	первичная опухоль
	R132C	первичная опухоль
Рак предстательной железы	R132H	первичная опухоль
	R132C	первичная опухоль
острый лимфобластный лейкоз (ALL)	R132C	первичная опухоль
параганглиомы	R132C	первичная опухоль

Мутации R132H IDH1 были идентифицированы при глиобластоме, остром миелоидном лейкозе, саркоме, меланоме, немелкоклеточном раке легкого, видах холангиокарциномы, хондросаркоме, миелодиспластических синдромах (MDS), миелопролиферативном новообразовании (MPN), раке толстой кишки и ангиоиммунобластной неходжкинской лимфоме (NHL). Соответственно, в одном варианте осуществления способы, описанные в данном документе, применяют для лечения глиомы (глиобластомы), острого миелоидного лейкоза, саркомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), видов холангиокарциномы, хондросаркомы, миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), рака толстой кишки или ангиоиммунобластной неходжкинской лимфомы (NHL) у пациента.

В другом варианте осуществления способы, описанные в данном документе, применяют для лечения глиомы (глиобластомы), острого миелоидного лейкоза, саркомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), видов холангиокарциномы (например, внутривенной холангиокарциномы (IHCC)), хондросаркомы, миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), рака предстательной железы, хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), видов В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), видов В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), остеобластокластомы, множественной миеломы, лимфомы, рака толстой кишки или ангиоиммунобластной неходжкинской лимфомы (NHL) у пациента.

В другом варианте осуществления распространенный гемобластоз, подлежащий лечению, представляет собой лимфому (например, неходжкинскую лимфому (NHL), такую как В-клеточная лимфома (например, лимфома Беркитта, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, иммунобластная крупноклеточная лимфома, лимфома из предшественников В-лимфобластов и лимфома из клеток мантийной зоны) и Т-клеточная лимфома (например, грибовидный микоз, анапластическая крупноклеточная лимфома и лимфома из предшественников Т-лимфобластов).

Соответственно, в одном варианте осуществления рак представляет собой рак, выбранный из любого из типов рака, перечисленных в табл. 2, и мутация R132X IDH представляет собой одну или несколько из мутаций R132X IDH1, перечисленных в табл. 2 для данного конкретного типа рака.

Способы лечения, описанные в данном документе, могут дополнительно включать разные стадии оценки до и/или после лечения соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, способ дополнительно включает этап оценки роста, размера, массы, инвазивности, стадии и/или другой фенотипической характеристики рака.

В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, способ дополнительно включает стадию оценки генотипа IDH1 рака. Этого можно достигнуть с помощью обычных для данной области техники способов, таких как секвенирование ДНК, иммуноферментный анализ, и/или оценки присутствия, распределения или уровня 2HG.

В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, способ дополнительно включает стадию определения уровня 2HG у субъекта. Этого можно достигнуть с помощью спектрального анализа, например, анализа на основе магнитного резонанса, например, измерения MRI и/или MRS, анализа образцов биологической жидкости, как, например, анализа сыворотки или спинномозговой жидкости, или с помощью анализа операционного материала, например, путем масс-спектропии. Также представлен способ ингибирования активности мутантного IDH2, включающий приведение субъекта, нуждающегося в этом, в контакт с соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId), соединением, описанным в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, характеризуется мутантным аллелем IDH2, где мутация IDH2 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата у субъекта. В одном аспекте данного варианта осуществления мутантный IDH2 содержит мутацию R140X. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140Q. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140W. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140L. В другом аспекте данного варианта осуществления мутантный IDH2 содержит мутацию R172X. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172K. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172G.

Также представлены способы лечения рака, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH2, включающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, (a) соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединения, описанного в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или (b) фармацевтической композиции, содержащей (a) и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, характеризуется мутантным аллелем IDH2, где мутация IDH2 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента. В одном аспекте данного варианта осуществления мутантный IDH2 содержит мутацию R140X. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140Q. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140W. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140L. В другом аспекте данного варианта осуществления мутантный IDH2 содержит мутацию R172X. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172K. В другом аспекте данного варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172G. Рак можно подвергнуть анализу с помощью секвенирования клеточных образцов для определения присутствия и специфической природы (например, присутствия измененной аминокислоты) мутации в аминокислоте 140 и/или 172 IDH2.

Не связывая себя определенной теорией, заявители полагают, что мутантные аллели IDH2, в которых мутация IDH2 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата, в частности мутации R140Q и/или R172K IDH2, служат отличительным признаком подгруппы всех типов рака, безотносительно клеточной природы или расположения в организме. Таким образом, соединения и способы согласно одному аспекту настоящего изобретения применимы для лечения любого типа рака, который характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH2, обеспечивающего такую активность, в частности мутации R140Q и/или R172K IDH2.

В одном аспекте данного варианта осуществления эффективность лечения рака отслеживают путем измерения уровней 2HG, как описано в данном документе.

В одном варианте осуществления рак представляет собой опухоль, где по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток несут мутацию IDH2, в частности мутацию R140Q, R140W, или R140L, и/или R172K, или R172G IDH2, на момент диагностики или лечения.

В другом варианте осуществления в одном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения рака, выбранного из глиобластомы (глиомы), миелодиспластического синдрома (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), острого миелоидного лейкоза (AML), саркомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, хондросаркомы, видов холангиокарциномы или ангиоиммунобластной лимфомы, у пациента путем введения пациенту соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) в количестве, эффективном для лечения рака. В более конкретном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой глиому, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное новообразование (MPN), острый миелоидный лейкоз (AML), меланому, хондросаркому или ангиоиммунобластную неходжкинскую лимфому (NHL).

Известно, что 2HG накапливается при наследственном метаболическом нарушении 2-гидроксиглутаровой ацидурии. Данное заболевание вызывается дефицитом фермента 2-гидроксиглутаратдегидрогеназы, который превращает 2HG в α -KG (Struys, E.A. et al. *Am. J. Hum. Genet.* 76, 358-60 (2005)). У пациентов с дефицитами 2-гидроксиглутаратдегидрогеназы в головном мозге накапливается 2HG, как определяется с помощью MRI и анализа CSF, развивается лейкоэнцефалопатия и имеется повышенный риск развития опухолей головного мозга (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. Inherit. Metab. Dis.* 27, 427-48 (2004)). Кроме того, повышенные уровни 2HG в головном мозге приводят к повышенным уровням ROS (Kolker, S. et al. *Eur. J. Neurosci.* 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. *Eur. J. Neurosci.* 17, 2017-22 (2003)), что потенциально способствует повышенному риску возникновения рака. Способность 2HG действовать в качестве агониста рецепторов NMDA может способствовать данному эффекту (Kolker, S. et al. *Eur. J. Neurosci.* 16, 21-8 (2002)). 2HG также может быть токсичным для клеток вследствие конкурентного ингибирования ферментов, утилизирующих глутамат и/или α -KG. Такие ферменты включают трансаминазы, которые обеспечивают возможность утилизации азота глутамата для биосинтеза аминокислот и нуклеиновых кислот, и α -KG-зависимые пролилгидроксилазы, например, те, что регулируют уровни HIF1-альфа.

Таким образом, в соответствии с другим вариантом осуществления в одном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения 2-гидроксиглутаровой ацидурии, в частности D-2-гидроксиглутаровой ацидурии, у пациента путем введения пациенту соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединения, описанного в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе.

Также представлены способы лечения заболевания, выбранного из синдрома Маффуччи и болезни Олье, характеризующихся присутствием мутантного аллеля IDH1, включающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, (a) соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId), или соединения, описанного в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или (b) фармацевтической композиции, содержащей (a) и фармацевтически приемлемый носитель.

Способы лечения, описанные в данном документе, могут дополнительно включать разные стадии оценки до и/или после лечения соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, способ дополнительно включает этап оценки роста, размера, массы, инвазивности, стадии и/или другой фенотипической характеристики рака.

В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, способ дополнительно включает стадию оценки генотипа IDH2 рака. Этого можно достигнуть с помощью обычных для данной области техники способов, таких как секвенирование ДНК, иммуноферментный анализ, и/или оценки присутствия, распределения или уровня 2HG. В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (B), (C), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) или соединением, описанным в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, способ дополнительно включает стадию определения уровня 2HG у субъекта. Этого можно достигнуть с помощью спектрального анализа, например, анализа на основе магнитного резонанса, например, измерения MRI и/или MRS, анализа образцов биологической жидкости, как, например, анализа сыворотки или спинномозговой жидкости, или с помощью анализа операционного материала, например, путем масс-спектропии.

Виды комбинированной терапии

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают дополнительную стадию совместного введения субъекту, нуждающемуся в этом, второй терапии, например дополнительного терапевтического средства против рака или дополнительного лечения рака. Иллюстративные дополнительные терапевтические средства против рака включают, например, химиотерапию, нацеленную терапию, виды терапии антителами, иммунотерапию и гормональную терапию. Дополнительные виды лечения рака включают, например, оперативное вмешательство и радиационную терапию. Примеры каждого из этих видов лечения представлены ниже.

Термин "совместное введение", используемый в данном документе по отношению к дополнительным терапевтическим средствам против рака, означает, что дополнительное терапевтическое средство против рака можно вводить вместе с соединением согласно одному аспекту настоящего изобретения как часть единой лекарственной формы (например, как композицию согласно одному аспекту настоящего изобретения, содержащую соединение согласно одному аспекту настоящего изобретения и второе терапевтическое средство, описанное выше) или как отдельные несколько лекарственных форм. Альтернативно, дополнительное терапевтическое средство против рака можно вводить перед, последовательно или после введения соединения согласно одному аспекту настоящего изобретения. При таком лечении с комбинированной терапией как соединения согласно одному аспекту настоящего изобретения, так и второе терапевтическое средство(а) вводят с помощью традиционных способов. Введение композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения, содержащей как соединение согласно одному аспекту настоящего изобретения, так и второе терапевтическое средство, субъекту не исключает отдельное введение того же терапевтического средства, любого другого второго терапевтического средства или любого соединения согласно одному аспекту настоящего изобретения указанному субъекту в другой момент времени в течение курса лечения. Термин "совместное введение", используемый в данном документе по отношению к дополнительному лечению рака, означает, что дополнительное лечение рака можно осуществлять перед, последовательно, одновременно или после введения соединения согласно одному аспекту настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство против рака представляет собой химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств, применяемых при терапии рака, включают, например, антиметаболиты (например, производные фолиевой кислоты, пуринов и пиримидинов), алкилирующие средства (например, азотистые иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторы топоизомераз и др.) и гипометилирующие средства (например, децитабин (5-аза-дезоксцитидин), зебуларин, изотиоцианаты, азацитидин (5-азацитидин), 5-фтор-2'-дезоксцитидин, 5,6-дигидро-5-азацитидин и др.). Иллюстративные средства включают акларубицин, актиномицин, алитретиноин, алтретамин, аминоптерин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагредид, триоксид мышьяка, аспарагиназу, атрасентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, камптотecin, капецитабин, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, цеlexоксид, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, демеколцин, доцетаксел, доксорубицин, эфaproксилар, элескломол, элзамитруцин, эноцитабин, эпирубицин, эстрамустин, этоглюцид, этопозид, флоксурин, флударабин, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабин, имплантаты Gliadel, гидроксикарбамид, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ирофульвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, лонидамин, ломустин, лукантон, манносальфан, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метиламиноклевулинат, митобронитол, митогуазон, митотан, митомицин, митоксантрон, недаплатин, нимустин, облимурсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пэгаспаргаза, пеметрексед, пентостатин, пирарубицин, пиксантрон, пликамицин, порфирин натрия, преднимустин, прокарабазин, ралтитрексед, ранимустин, рубитекан, сапацитабин, семустин, ситимаген цераденовек, сатраплатин, стрептозоцин, талапорфин, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиотепу, тиазофурин, тиогуанин, типифарниб, топотекан, трабектедин, триазихон, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, треосульфат, трофосфамид, урамустин, валрубицин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин, вориностат, зорубицин и другие цитостатические или цитотоксические средства, описанные в данном документе. Поскольку некоторые лекарственные средства действуют совместно лучше, чем по-отдельности, два или более лекарственных средства зачастую назначают в одно и то же время. Зачастую, два или более химиотерапевтических средства применяют в качестве комбинированной химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство против рака представляет собой средство для дифференцировки. Такое средство для дифференцировки включает ретиноиды (как, например, политрансретиноевая кислота (ATRA), 9-цис-ретиноевая кислота, 13-цис-ретиноевая кислота (13-cRA) и 4-гидрокси-фенретинамид (4-HPR)); триоксид мышьяка; ингибиторы гистондеацетилазы HDAC (как, например, азацитидин (Vidaza) и бутираты (например, фенилбутират натрия)); гибридные полярные соединения (как, например, гексаметилен бисацетамид ((HMBА)); витамин

D и цитокины (как, например, колониестимулирующие факторы, в том числе G-CSF, и GM-CSF, и интерфероны).

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство против рака представляет собой средство нацеленной терапии. Нацеленная терапия представляет собой применение средств, специфичных в отношении deregulированных белков раковых клеток. Низкомолекулярные лекарственные средства для нацеленной терапии, как правило, представляют собой ингибиторы ферментативных доменов на мутировавших, сверхэкспрессированных или иным образом важных белках в раковой клетке. Известными примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, босутиниб, цедираниб, дазатиниб, эрлотиниб, иматиниб, гефитиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, а также ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как альвоцидид и селициклиб. Терапия моноклональными антителами является другой стратегией, при которой терапевтическое средство представляет собой антитело, которое специфично связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают антитело трастузумаб к HER2/neu (HERCEPTIN®), применяемое, как правило, при раке молочной железы, и антитело ритуксимаб и тозитумомаб к CD20, применяемые, как правило, при ряде В-клеточных злокачественных новообразований. Другие иллюстративные антитела включают цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдрекомумаб и гемтузумаб. Иллюстративные гибридные белки включают афлиберцепт и денилейкиндифтитокс. В некоторых вариантах осуществления нацеленную терапию можно применять в комбинации с соединением, описанным в данном документе, например бигуанидом, таким как метформин или фенформин, предпочтительно фенформин.

Нацеленная терапия может также подразумевать малые пептиды в качестве "наводящих устройств", которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или измененным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, которые прикреплены к этим пептидам (например, RGD), в конечном итоге разрушают раковую клетку, если нуклид распадается вблизи клетки. Пример такой терапии включает BEXXAR®.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство против рака представляет собой иммунотерапевтическое средство. Иммунотерапией рака называют разнообразный набор терапевтических стратегий, разработанных для стимуляции собственной иммунной системы субъекта на борьбу с опухолью. Современные способы для вызова иммунного ответа против опухолей включают внутрипузырную иммунотерапию BCG для поверхностного рака мочевого пузыря и применение интерферонов и других цитокинов для стимуляции иммунного ответа у субъектов с раком почки и меланомой.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может считаться формой иммунотерапии, поскольку иммунные клетки донора зачатую будут атаковать опухоль в виде эффекта трансплантат-против-опухоли. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические средства можно применять в комбинации с соединением или композицией, описанными в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство против рака представляет собой средство гормональной терапии. Рост некоторых видов рака можно ингибировать путем обеспечения или блокировки определенных гормонов. Типичные примеры гормоначувствительных опухолей включают определенные типы рака молочной железы и предстательной железы. Удаление или блокировка эстрогена или тестостерона зачастую является важным дополнительным лечением. При определенных видах рака введение агонистов гормонов, таких как прогестогены, может быть благоприятным с терапевтической точки зрения. В некоторых вариантах осуществления средства гормональной терапии можно применять в комбинации с соединением или композицией, описанными в данном документе.

Другие возможные дополнительные терапевтические воздействия включают иматиниб, генную терапию, вакцины на основе пептидов и дендритных клеток, синтетические хлоротоксины и меченные радиоактивным изотопом лекарственные средства и антитела.

Примеры

Общие примечания к экспериментам.

В следующих примерах реагенты (химические вещества) приобретали у коммерческих поставщиков (таких как Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company) и применяли без дополнительной очистки. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на ЯМР-спектрометре Bruker AMX-400 (Bruker, Швейцария). Химические сдвиги приведены в частях на миллион (ppm, δ), в сторону от тетраметилсилана. Масс-спектры представлены с помощью ионизации электрораспылением (ESI) с использованием масс-спектрометра Waters LCT TOF (Waters, США) или масс-спектрометра Shimadzu LC-MS-2020 (Shimadzu, Япония). Реакции под действием микроволнового излучения проводили на установке для синтеза с применением микроволнового излучения Initiator 2.5 (Biotage, Швеция).

Для иллюстративных соединений, раскрытых в данном разделе, специфическое обозначение стереоизомера (например, (R)- или (S)-стереоизомера) указывает на получение этого соединения таким об-

разом, что соединение обогащено по указанному стереоцентру по меньшей мере приблизительно на 90, 95, 96, 97, 98 или 99%. Химическое название каждого из иллюстративных соединений, описанных ниже, создано с помощью программного обеспечения ChemDraw.

Перечень сокращений/

Общие

безвод.	безводный
вод.	водный
мин.	минута(ы)
ч	часы
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль(и)
моль	моль(и)
MS	масс-спектрометрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
TLC	тонкослойная хроматография
HPLC	высокоэффективная жидкостная
насыщ.	хроматография
	насыщенный

Спектр

Гц	герц
δ	химический сдвиг
J	константа взаимодействия
s	синглет
d	дублет
t	триплет
q	квартет
m	мультиплет
br	широкий
qd	квартет дублетов
dquin	дублет квинтетов
dd	дублет дублетов
dt	дублет триплетов

Растворители и реагенты

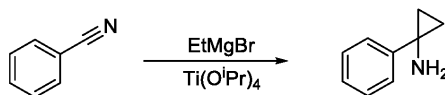
DAST	трифторид диметиламиносеры
CHCl ₃	хлороформ
DCM	дихлорметан
DMF	диметилформамид
Et ₂ O	диэтиловый эфир

EtOH	этиловый спирт
EtOAc	этилацетат
MeOH	метиловый спирт
MeCN	ацетонитрил
PE	петролейный эфир
THF	тетрагидрофуран
DMSO	диметилсульфоксид
AcOH	уксусная кислота
HCl	хлористоводородная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
NH ₄ Cl	хлорид аммония
KOH	гидроксид калия
NaOH	гидроксид натрия
K ₂ CO ₃	карбонат калия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
TFA	трифторуксусная кислота
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaBH ₄	борогидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaHMDS	гексаметилдисиламид натрия
LiHMDS	гексаметилдисиламид лития
LAH	литийалюминийгидрид
NaBH ₄	борогидрид натрия
LDA	диизопропиламид лития
Et ₃ N	триэтиламин
Py	пиридин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
Xphos	2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафтил
dppe	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

TBTU	2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат
DPPA	дифенилфосфорилазид
NH ₄ OH	гидроксид аммония
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
Py	пиридин
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетра- метилуроний
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафтил

Получение промежуточных соединений

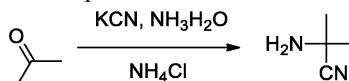
Получение 1-фенилциклопропанамина



Этилмагнийбромид (48,5 мл, 146 ммоль) по каплям добавляли в течение 30 мин к раствору бензонитрила (5 г, 48 ммоль, 3 экв.) и тетраизопропаноля титана (21,5 мл, 73 ммоль, 1,5 экв.) в сухом THF (140 мл) при -70°C. Раствор перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч с последующим добавлением по каплям эфира трифтористого бора (15 мл, 121 ммоль, 2,5 экв.) в течение 15 мин. Смесь перемешивали при к.т. в течение еще 1,5 ч с последующим добавлением 1н. водн. HCl и Et₂O. Полученную смесь выливали в 10% вод. NaOH и экстрагировали с помощью Et₂O. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием PE/EtOAc/NH₃·H₂O (4:1:0,1%) с получением требуемого продукта.

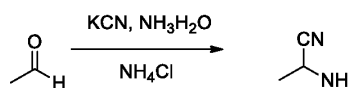
LC-MS: масса/заряд 134,1 (M+H)⁺.

Получение 2-амино-2-метилпропаннитрила



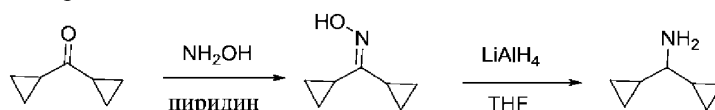
В смесь NH₄Cl (4,9 г, 92,3 ммоль) и ацетона (7 мл, 92,3 ммоль) в гидроксиде аммония (40 мл, 230,7 ммоль) добавляли KCN (5 г, 76,9 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 дней. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением требуемого продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Получение 2-аминопропаннитрила



В смесь NH₄Cl (981 мг, 18,5 ммоль), ацетальдегида (1 мл, 18,5 ммоль) в гидроксиде аммония (3 мл) добавляли KCN (1 г, 15,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 дней. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением требуемого продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

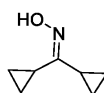
Получение дициклопропилметанамина



Стадия 1. Получение дициклопропилметанонооксида.

В смесь дициклопропилметанона (500 мг, 4,5 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли гидросиламина гидрохлорид (469 мг, 6,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч и охлаждали до к.т. с последующим добавлением EtOAc. Полученную смесь промывали 1н. водн. HCl и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением

требуемого продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.



LC-MS: масса/заряд 124,1 (M-H)⁻.

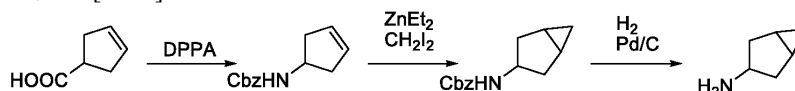
Стадия 2. Получение дициклопропилметанамина.

К охлажденному раствору дициклопропилметаноноксима (550 мг, 4,4 ммоль) в THF (5 мл) добавляли LiAlH₄ (200 мг, 5,3 ммоль). Смесь затем перемешивали при 80°C в течение 6 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь гасили с помощью 1н. водн. NaOH до прекращения выделения газа и затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.



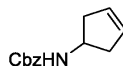
LC-MS: масса/заряд 112,1 (M+H)⁺.

Получение бицикло[3.1.0]гексан-3-амина



Стадия 1. Получение бензилциклопент-3-енилкарбамата.

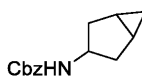
К раствору циклопент-3-енкарбоновой кислоты (5 г, 44,6 ммоль, 1 экв.) и DPPA (13,5 г, 49 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (80 мл) добавляли Et₃N (7,4 мл, 53,5 ммоль, 1,2 экв.) при к.т. Смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, в течение этого периода выделялось основное количество азота. После этого добавляли BnOH (7 мл, 66,9 ммоль, 1,5 экв.), полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. После гасили насыщенным водным NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием PE/EtOAc (5:1) в качестве элюента с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 218,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение бензилбицикло[3.1.0]гексан-3-илкарбамата.

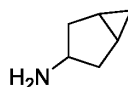
К раствору бензилциклопент-3-енилкарбамата (1 г, 4,6 ммоль, 1 экв.) в безводном DCM при 0°C в атмосфере азота добавляли ZnEt₂ (9,7 мл, 9,7 ммоль, 2,1 экв.) с последующим добавлением по каплям CH₂I₂ (0,78 мл, 9,7 ммоль, 2,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Полученную реакционную смесь гасили солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием PE/EtOAc (5:1) в качестве элюента с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 232,1 (M+H)⁺.

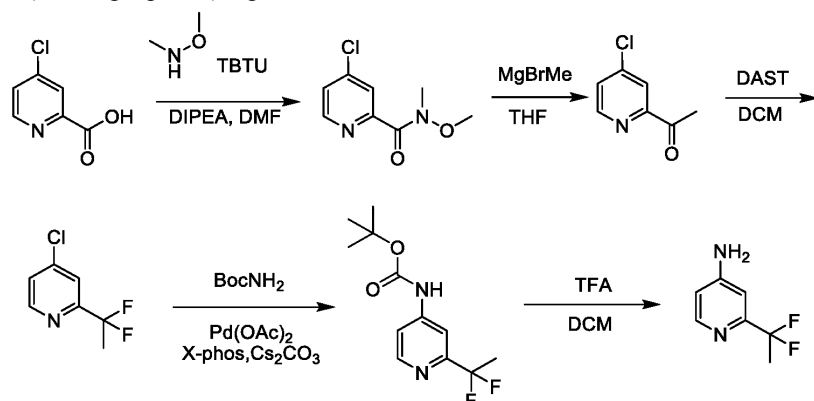
Стадия 3. Получение бицикло[3.1.0]гексан-3-амина.

К раствору бензилбицикло[3.1.0]гексан-3-илкарбамата (2 г) в MeOH (20 мл) при к.т. в атмосфере азота добавляли Pd/C (0,2 г) одной порцией. Полученную смесь затем перемешивали под баллоном водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.



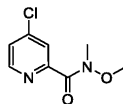
LC-MS: масса/заряд 98,1 (M+H)⁺.

Получение 2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-амина



Стадия 1. Получение 4-хлор-N-метокси-N-метилпиколинамида.

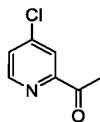
К раствору 4-хлорпиридиновой кислоты (10 г, 63,5 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли TBTU (30,6 г, 95,2 ммоль), N,O-диметилгидроксиламин (9,3 г, 95,2 ммоль) и DIPEA (24,6 г, 190,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 201,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2. Получение 1-(4-хлорпиридин-2-ил)этанона.

К раствору 4-хлор-N-метокси-N-метилпиколинамида (11,25 г, 56,08 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли MeMgBr (28,04 мл, 84,12 ммоль). Смесь затем перемешивали при к.т. в течение ночи и гасили насыщенным водным NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением требуемого продукта.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,52 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,64 (s, 3H).

LC-MS: масса/заряд 156,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3. 4-Хлор-2-(1,1-дифторэтил)пиридин.

К раствору 1-(4-хлорпиридин-2-ил)этанона (6,3 г, 40,5 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DAST (65,2 г, 405 ммоль) при 0°C. Смесь затем перемешивали при к.т. в течение ночи и гасили насыщенным водным NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением требуемого продукта.

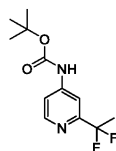


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,48 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,90-1,99 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 178,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4. Получение трет-бутил-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)карбамата.

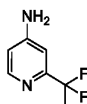
К раствору 4-хлор-2-(1,1-дифторэтил)пиридина (6,0 г, 33,8 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли BocNH_2 (4,74 г, 40,5 ммоль), X-phos (1,14 г, 1,7 ммоль), CsCO_3 (16,5 г, 50,7 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,32 г, 2,7 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при 80°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 259,1 (M+H)⁺.

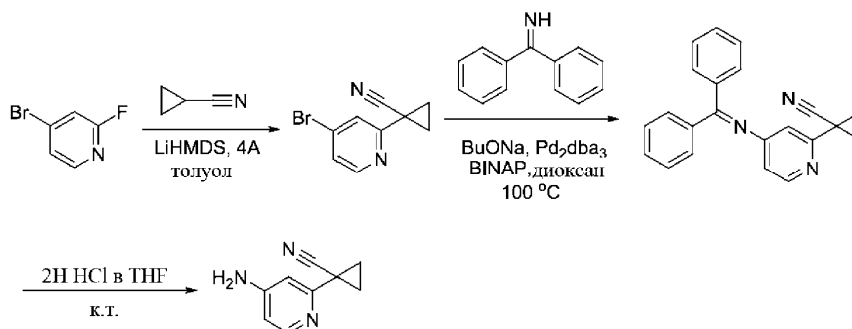
Стадия 5. Получение 2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-амина.

Раствор трет-бутил-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)карбамата (7,97 г, 30,86 ммоль) в DCM (30 мл) охлаждали на ледяной бане. Затем по каплям добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и отслеживали с применением TLC. После завершения реакции смесь разбавляли водой и регулировали pH до значения >7 с помощью насыщенного водного NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением требуемого продукта, который применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.



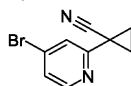
LC-MS: масса/заряд 159,1 (M+H)⁺.

Получение 1-(4-аминопиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила



Стадия 1. Получение 1-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.

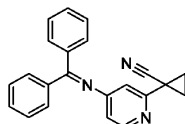
LiHMDS (1 M в толуоле, 17,6 мл, 17,6 ммоль, 3,1 экв.) по каплям добавляли в холодную (-5°C) смесь 4-бром-2-фторпиридина (1 г, 5,7 ммоль), циклопропанкарбонитрила (1,25 мл, 17 ммоль, 3 экв.) и 4A MS в толуоле (20 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После выливания ее в воду смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc и H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием PE/EtOAc (9:1) в качестве элюента с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 223,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 1-(4-(дифенилметиленамино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.

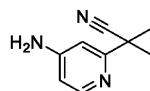
В смесь 1-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (0,45 г, 2,1 ммоль), BINAP (0,04 г, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,019 г, 0,021 ммоль) и NaO-t-Bu (0,282 г, 2,94 ммоль) в толуоле (6 мл) при к.т. в атмосфере азота добавляли дифенилметанимин (0,45 г, 2,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 324,1 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 1-(4-аминопиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.

Смесь 1-(4-(дифенилметиленамино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (0,48 г, 1,49 ммоль), THF (10 мл) и вод. HCl (2N, 2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем разделяли между EtOAc (15 мл) и водой (15 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого продукта.

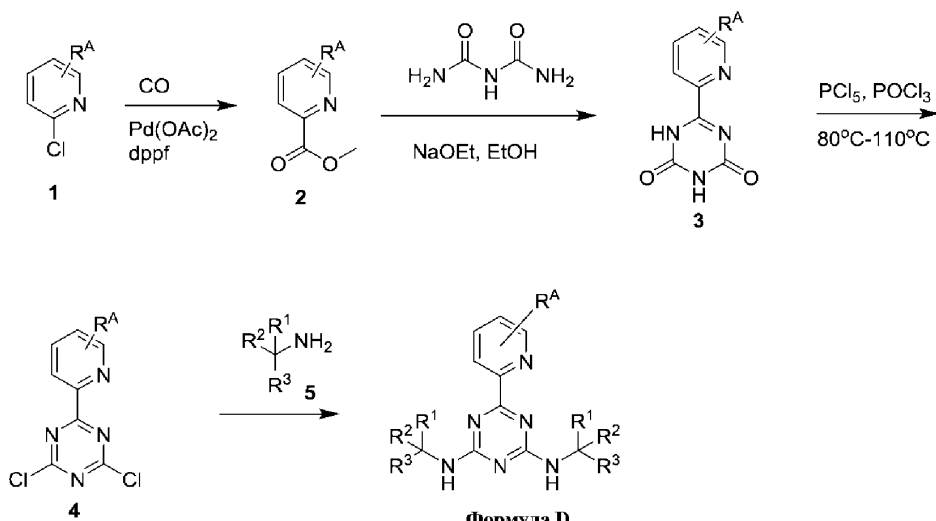


LC-MS: масса/заряд 160,1 (M+H)⁺.

Пример 1. Получение диалкифатических соединений триазина формулы D, где кольцо А представляет собой замещенный пиридин-2-ил или фенил.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 1.

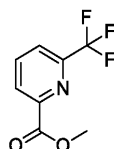
Схема 1



Формула D

Стадия 1. Получение сложного метилового эфира 6-трифторметилпиридин-2-карбоновой кислоты (2).

К раствору 2-хлор-6-трифторметилпиридина (2 г, 11,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) в атмосфере азота добавляли Pd(OAc)₂ (124 мг, 0,05 экв.) и dppf (600 мг, 0,1 экв.). В полученный оранжевый раствор затем добавляли Et₃N (2,3 мл, 1,5 экв.). Реакционный раствор затем перемешивали в атмосфере моноокси углерода (40 фунтов/кв. дюйм) при 60°C в течение 22 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в высоком вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого продукта.

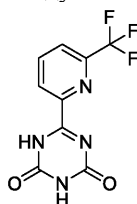


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, J=8 Гц, 1H), 8,06 (t, J=8 Гц, 1H), 8,88 (d, J=8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H).

LC-MS: масса/заряд 206 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диона.

К раствору NaOEt, свежеприготовленного из Na (3,84 г, 0,16 моль, 3 экв.), в этаноле (500 мл) добавляли метил 6-трифторметилпиридин-2-карбоксилат (33 г, 0,16 моль, 3 экв.) и биурет (5,3 г, 0,052 моль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток выливали в воду и обрабатывали насыщ. водн. NaHCO₃ для регулирования pH до 7. Осажденное твердое вещество собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе с получением требуемого соединения.

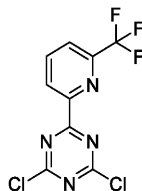


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,88 (s, 1H), 8,46 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,28 (t, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=7,4 Гц, 1H).

LC-MS: масса/заряд 259 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 2,4-дихлор-6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.

К раствору 6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (3,37 г, 0,013 моль) в POCl_3 (48 мл) добавляли PCl_5 (23 г, 0,1 моль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем промывали насыщ. водн. NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали с получением требуемого продукта.

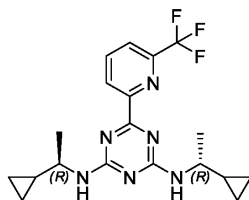


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,76 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,19 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=7,8$ Гц, 1H).

LC-MS: масса/заряд 294,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4. Получение N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В смесь 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (600 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлоридной соли (R)-1-циклопропилэтанамин (536 мг, 4,4 ммоль, 2,2 экв.) в THF (12 мл) при комнатной температуре добавляли CsF (1,2 г, 8,0 ммоль, 2 экв) и DIPEA (1,4 мл, 8,0 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.

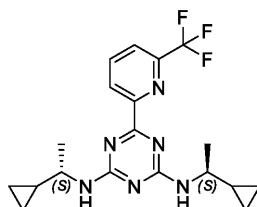


^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,70-8,68 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,61-0,39 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 393,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 1, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

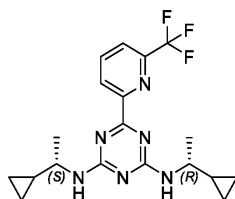
Соединение N^2, N^4 -бис-((S)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 393,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

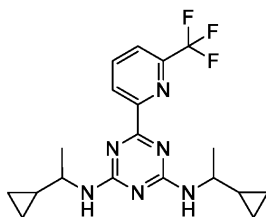
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -((S)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 393,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

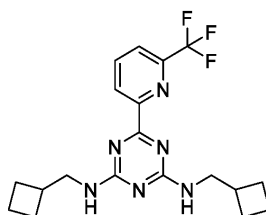
Соединение N^2,N^4 -бис-(1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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: масса/заряд 393,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

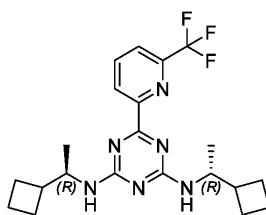
Соединение N^2,N^4 -бис-(циклобутилметил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 393,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

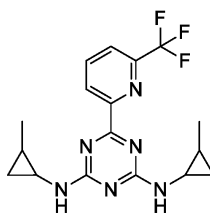
Соединение N^2,N^4 -бис-((R)-1-циклобутилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 421,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

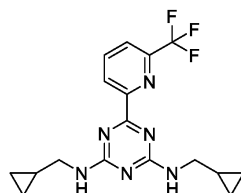
Соединение N^2,N^4 -бис-(2-метилциклопропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 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: масса/заряд 365,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

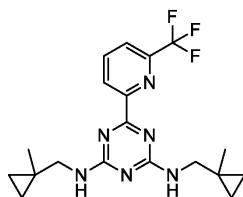
Соединение N^2,N^4 -бис-(циклопропилметил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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: масса/заряд 365,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

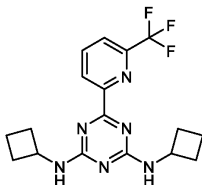
Соединение N^2,N^4 -бис-((1-метилциклопропил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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: масса/заряд 393,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

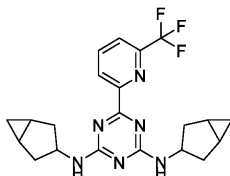
Соединение N^2,N^4 -дициклобутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 365,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

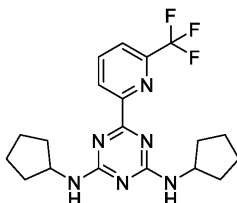
Соединение N^2,N^4 -ди(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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: масса/заряд 417,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

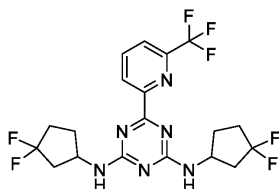
Соединение N,N' -дициклопентил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-[1,3,5]триазин-2,4-диамин



^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: масса/заряд 393,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

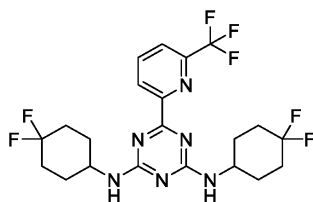
Соединение N^2,N^4 -бис-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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: масса/заряд 465,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

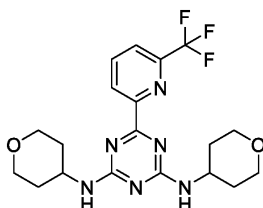
Соединение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 493,2 (M+H)⁺.

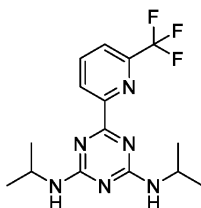
Соединение N,N'-бис-(тетрагидропиран-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-[1,3,5]триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 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: масса/заряд 425,1 (M+H)⁺.

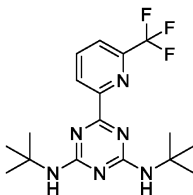
Соединение N²,N⁴-диизопропил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 341,2 (M+H)⁺.

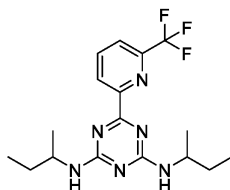
Соединение N²,N⁴-ди-трет-бутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,44-8,31 (m, 1H), 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: масса/заряд 369,2 (M+H)⁺.

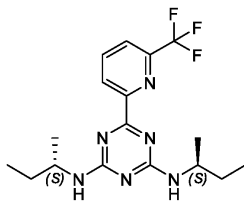
Соединение N,N'-ди-втор-бутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-[1,3,5]триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 369,5 (M+H)⁺.

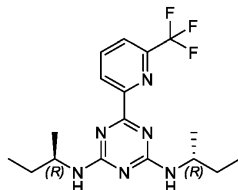
Соединение N,N'-ди-втор-бутил-6-(6-трифторметилпиридин-2-ил)-[1,3,5]триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,72-8,79 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 1H), 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: масса/заряд 369,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

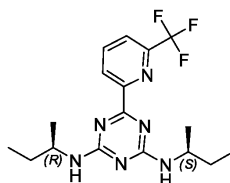
Соединение N²,N⁴-ди-втор-бутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,72-8,79 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 1H), 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: масса/заряд 369,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

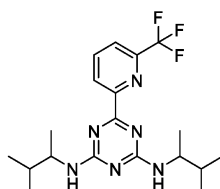
Соединение N²-((R)-втор-бутил)-N⁴-((S)-втор-бутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,59-8,65 (m, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 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: масса/заряд 369,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

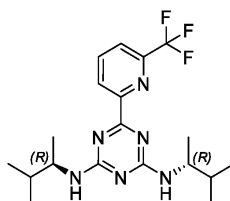
Соединение N²,N⁴-бис-(3-метилбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 397,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

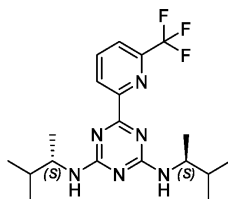
Соединение N²,N⁴-бис-((R)-3-метилбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: масса/заряд 397,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

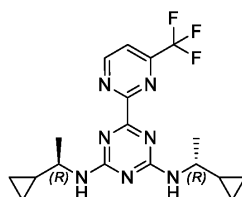
Соединение N^2,N^4 -бис-((S)-3-метилбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 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: масса/заряд 397,2 (M+H) $^+$.

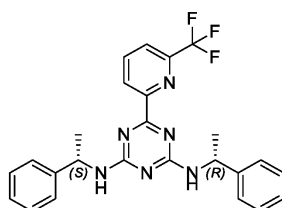
Соединение N^2,N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 394,2 (M+H) $^+$.

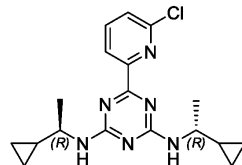
Соединение N^2 -((R)-1-фенилэтил)- N^4 -((S)-1-фенилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 465,2 (M+H) $^+$.

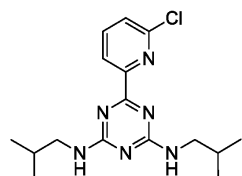
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N,N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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: масса/заряд 359,2 (M+H) $^+$.

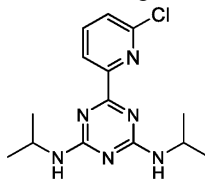
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2,N^4 -диизобутил-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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: масса/заряд 335,1 (M+H) $^+$.

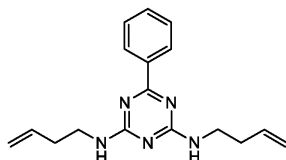
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-диизопропил-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 307,1 (M+H)⁺.

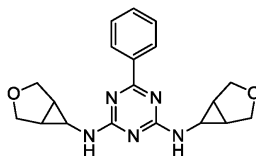
Соединение N²,N⁴-ди(бут-3-ен-1-ил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 296,3 (M+H)⁺.

Соединение N²,N⁴-ди(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин

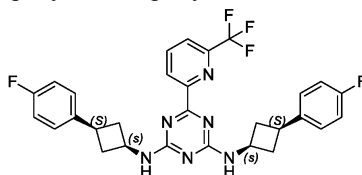


¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,35-8,1 (m, 2H), 8,3-8,2 (m, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 4,1-4,0 (m, 4H), 3,85-3,7 (m, 4H), 2,9-2,55 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 352,2 (M+H)⁺.

Соединение N²,N⁴-бис-((1S,3S)-3-(4-фторфенил)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

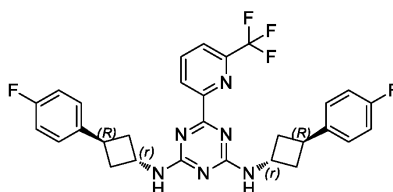
В смесь 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (600 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и (1s,3s)-3-(4-фторфенил)циклобутанамина (726 мг, 4,4 ммоль, 2,2 экв.) в THF (12 мл) при к.т. добавляли CsF (0,6 г, 2,0 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (0,7 мл, 4,0 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с использованием стандартных методик с получением требуемого продукта.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,48 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 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: масса/заряд 553,2 (M+H)⁺.

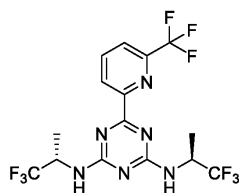
Соединение N²,N⁴-бис-((1R,3R)-3-(4-фторфенил)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 553,2 (M+H)⁺.

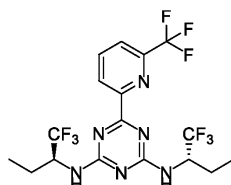
Соединение 6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 449 (M+H)⁺.

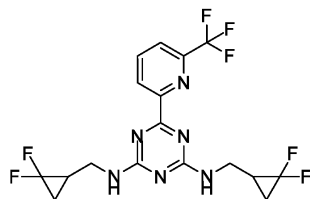
Соединение N²,N⁴-бис-((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 477 (M+H)⁺.

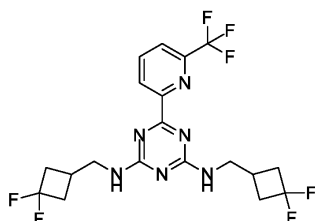
Соединение N²,N⁴-бис-((2,2-дифторциклопропил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 437 (M+H)⁺.

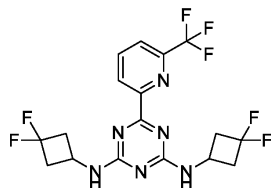
Соединение N²,N⁴-бис-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 465 (M+H)⁺.

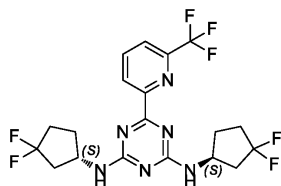
Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 437,1 (M+H)⁺.

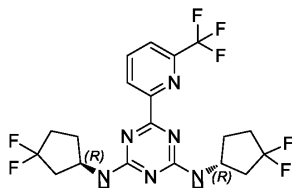
Соединение N^2,N^4 -бис-((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 465,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

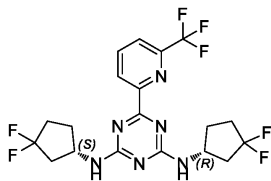
Соединение N^2,N^4 -бис-((R)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

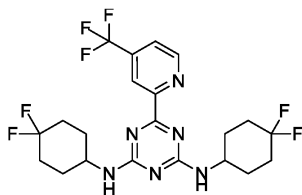
Соединение N^2 -((R)-3,3-дифторциклопентил)- N^4 -((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

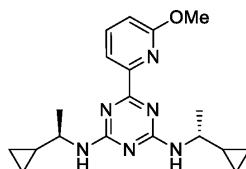
Соединение N^2,N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

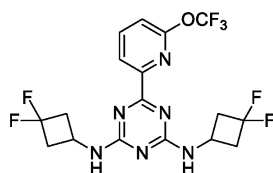
Соединение N^2,N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-метокси-2-пиридинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 355,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

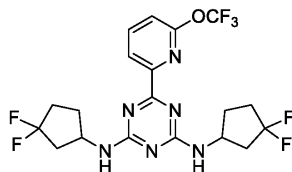
Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,22 (d, J=8 Гц, 1H), 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).

LC-MS: масса/заряд 453 (M+H)⁺.

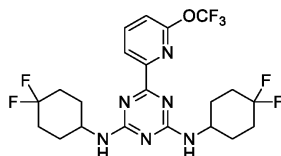
Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 481 (M+H)⁺.

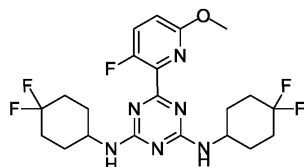
Соединение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 509 (M+H)⁺.

Соединение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

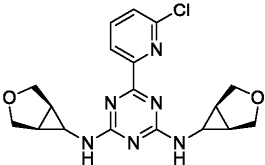
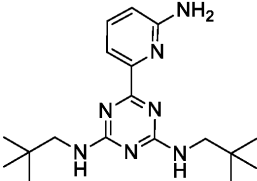
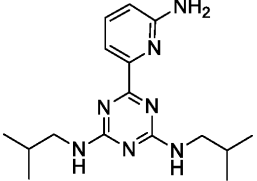
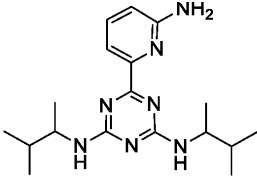


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,45-7,41 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,43-5,07 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 5H), 2,11-2,01 (m, 8H), 1,96-1,89 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 473 (M+H)⁺.

Приведенные ниже соединения получали, выполняя процедуру, описанную на схеме 1.

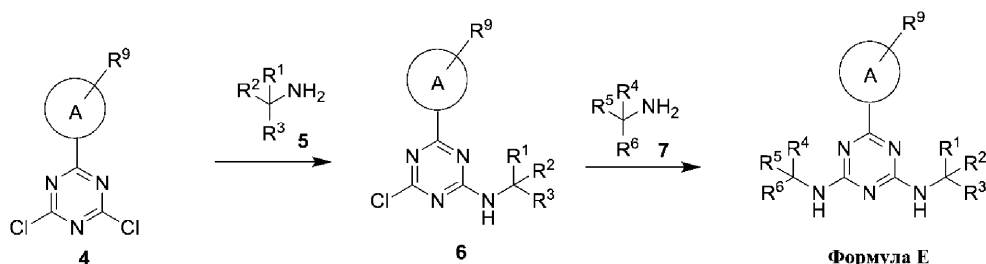
Таблица 3

№ соединения	Название	Структура	LCMS	
			Расчетное значение MW	Полученное значение (M+1) ⁺
72	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -ди((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		386,1	387,1
73	6-(6-аминопиридин-2-ил)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -динеопентил-1,3,5-триазин-2,4-диамин		343,2	344,2
74	6-(6-аминопиридин-2-ил)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -диизобутил-1,3,5-триазин-2,4-диамин		315,2	316,2
	6-(6-аминопиридин-2-ил)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -бис(3-метилбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		343,2	344,2

Пример 2. Получение диалкилфатических соединений триазина формулы Е, где кольцо А представляет собой замещенный пиридин-2-ил или фенил.

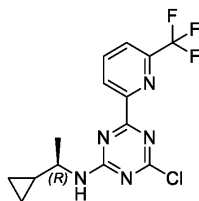
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 2.

Схема 2



Стадия 1. Получение (R)-4-хлор-N-(1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина.

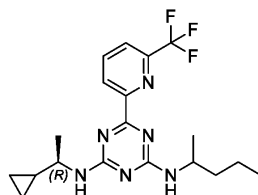
В смесь 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триамина (600 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлоридной соли (R)-1-циклопропилэтанамин (268 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) в THF (6 мл) при комнатной температуре добавляли CsF (608 мг, 4,0 ммоль, 2 экв.) и DIPEA (0,7 мл, 4,0 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 344,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(пентан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

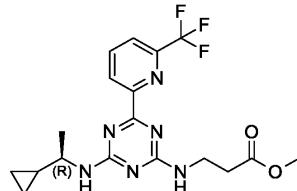
В смесь (R)-4-хлор-N-(1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (80 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) и пентан-2-амин (25 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.) в THF (2 мл) при комнатной температуре добавляли CsF (70 мг, 0,46 ммоль, 2 экв.) и DIPEA (0,08 мл, 0,46 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



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=7,7 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, J=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: масса/заряд 395,2 (M+H)⁺.

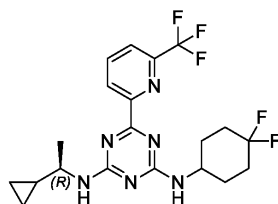
Процедуру, представленную в примере 2, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.



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: масса/заряд 411,2 (M+H)⁺.

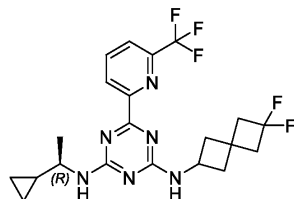
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 443,2 (M+H)⁺.

Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина

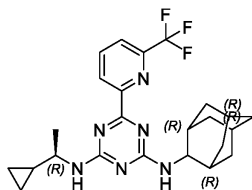


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,54-8,49 (m, 1H), 8,01 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,60-5,27 (m, 2H), 4,57-4,37 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,22-1,92 (m, 4H), 1,30 (d,

$J=5,8$ Гц, 2H), 0,93 (s, 1H), 0,54-0,29 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 455,2 (M+H)⁺.

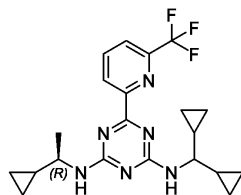
Соединение N²-((1R,3R,5R,7R)-адамантан-2-ил)-N⁴-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 459,2 (M+H)⁺.

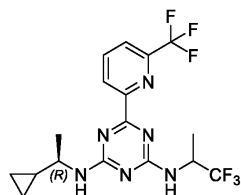
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(дициклопропилметил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 419,2 (M+H)⁺.

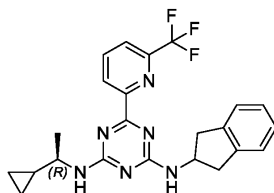
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 421,1 (M+H)⁺.

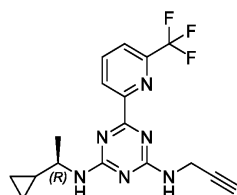
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 441,2 (M+H)⁺.

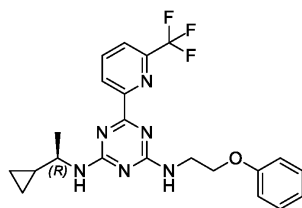
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(проп-2-ин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 363,1 (M+H)⁺.

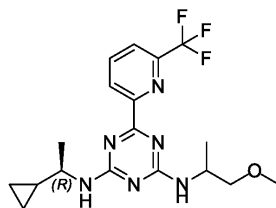
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(2-феноксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 445,2 (M+H)⁺.

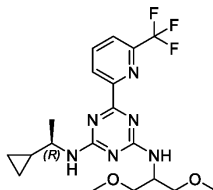
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-метоксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 397,2 (M+H)⁺.

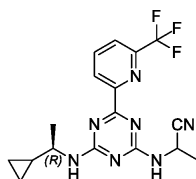
Соединение (R)-N⁴-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 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: масса/заряд 427,2 (M+H)⁺.

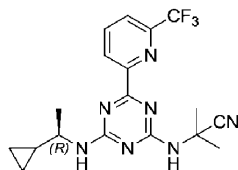
Соединение 2-(((R)-1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пропаннитрил



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: масса/заряд 378,2 (M+H)⁺.

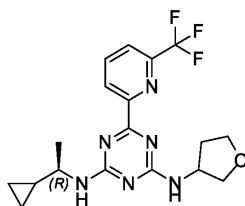
Соединение (R)-2-(4-(1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)-2-метилпропаннитрил



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: масса/заряд 392 (M+H)⁺.

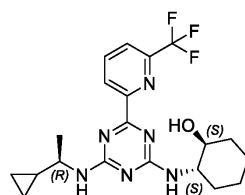
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(тетрагидрофуран-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,57-8,47 (m, 1H), 7,99 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,6 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: масса/заряд 395,2 (M+H)⁺.

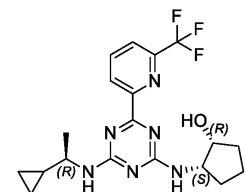
Соединение (1S,2S)-2-(4-((R)-1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)циклогексанол



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: масса/заряд 423,2 (M+H)⁺.

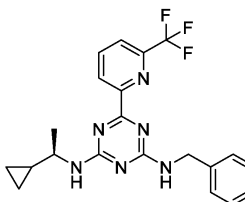
Соединение (1R,2S)-2-(4-((R)-1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанол



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: масса/заряд 409,2 (M+H)⁺.

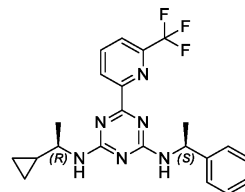
Соединение (R)-N²-бензил-N⁴-(1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 415,2 (M+H)⁺.

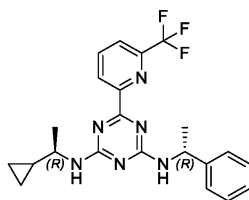
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-((S)-1-фенилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 429,2 (M+H)⁺.

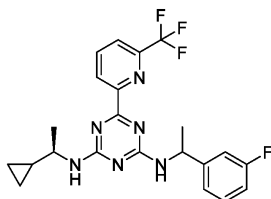
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-((R)-1-фенилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 429,2 (M+H)⁺.

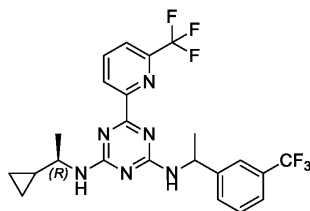
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-(3-фторфенил)этил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 447,2 (M+H)⁺.

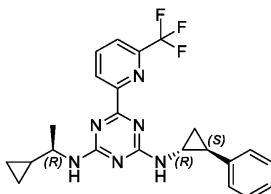
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 497,2 (M+H)⁺.

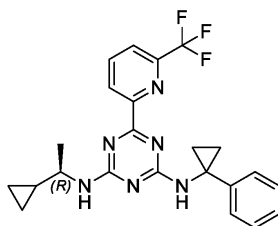
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 441,2 (M+H)⁺.

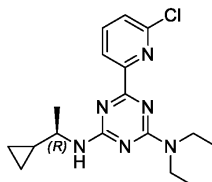
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-фенилциклопропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 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: масса/заряд 441,2 ($M+H$) $^+$.

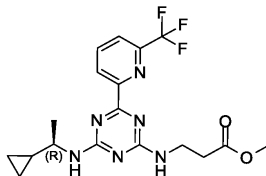
Соединение (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N 2 -(1-циклопропилэтил)-N 4 ,N 4 -диэтил-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$): 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: масса/заряд 347,2 ($M+H$) $^+$.

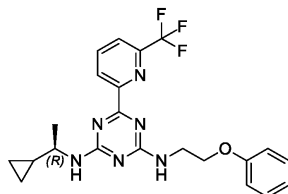
Соединение (R)метил-3-((4-((1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пропаноат



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$): 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: масса/заряд 411,2 ($M+H$) $^+$.

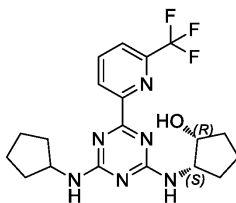
Соединение (R)-N 2 -(1-циклопропилэтил)-N 4 -(2-феноксипропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$): 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: масса/заряд 445,2 ($M+H$) $^+$.

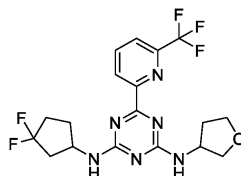
Соединение (1R,2S)-2-((4-(циклопентиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)циклопентанол



^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD): 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: масса/заряд 409,3 ($M+H$) $^+$.

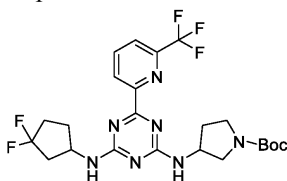
Соединение N 2 -(3,3-дифторциклопентил)-N 4 -(тетрагидрофуран-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD): 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: масса/заряд 431,2 ($M+H$) $^+$.

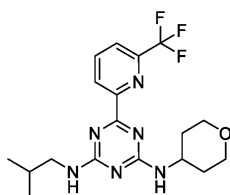
Соединение трет-бутил-3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 530,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

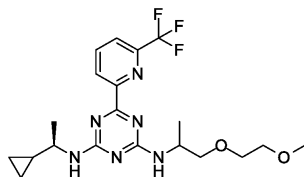
Соединение N^2 -изобутил- N^4 -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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: масса/заряд 397,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

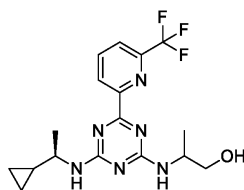
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(1-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

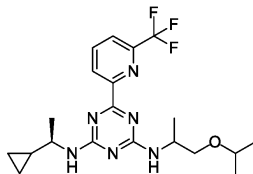
Соединение 2-((4-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пропан-1-ол



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 383,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

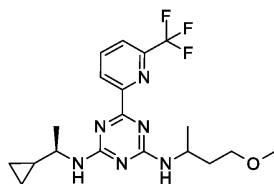
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(1-изопропоксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

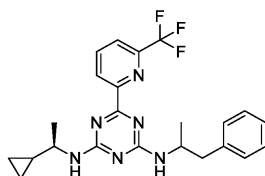
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(4-метоксибутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 411 (M+H)⁺.

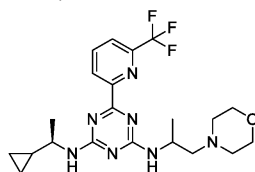
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-фенилпропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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=7,6 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: масса/заряд 443 (M+H)⁺.

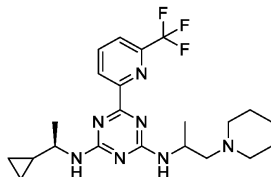
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-морфолинопропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 452 (M+H)⁺.

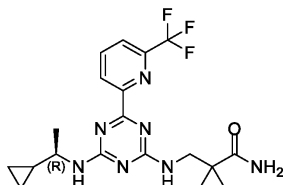
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 450 (M+H)⁺.

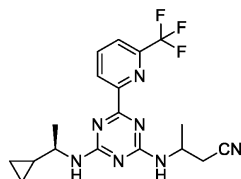
Соединение (R)-3-((4-((1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропанамид



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).

LC-MS: масса/заряд 424 (M+H)⁺.

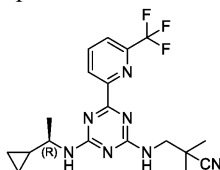
Соединение 3-((4-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бутаннитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

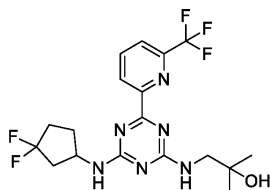
Соединение (R)-3-((4-((1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

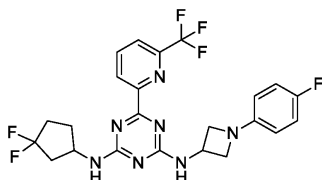
Соединение 1-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

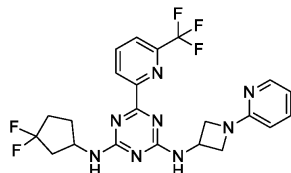
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(4-фторфенил)азетидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

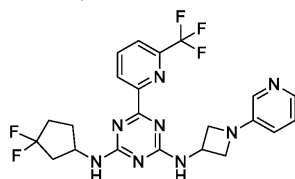
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

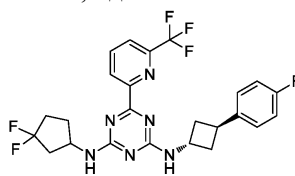
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

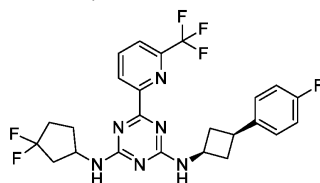
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -((1R,3R)-3-(4-фторфенил)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

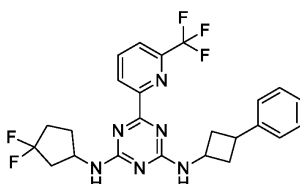
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -((1S,3S)-3-(4-фторфенил)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

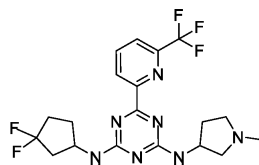
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3-фенилциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

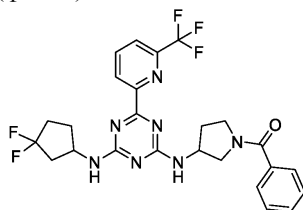
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-метилпирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

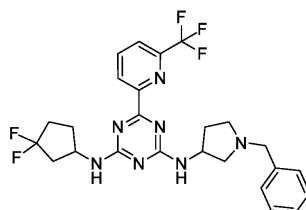
Соединение (3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)(фенил)метанон



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

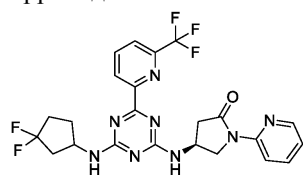
Соединение N^2 -(1-бензилпирролидин-3-ил)- N^4 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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: масса/заряд 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

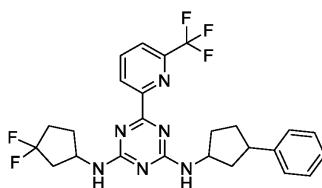
Соединение (4S)-4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-он



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

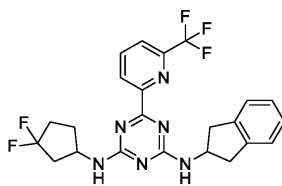
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3-фенилциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

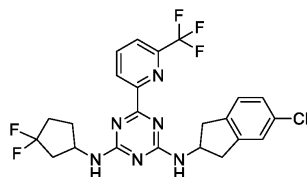
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 477($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

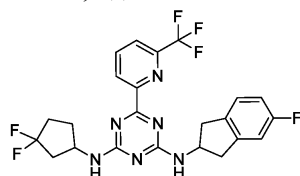
Соединение N²-(5-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N⁴-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 511 (M+H)⁺.

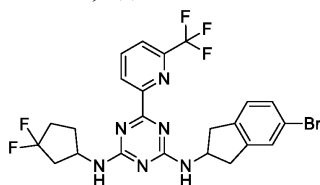
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 495 (M+H)⁺.

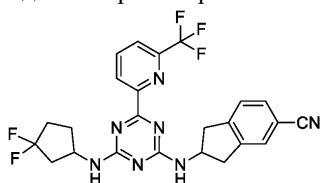
Соединение N²-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N⁴-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 556 (M+H)⁺.

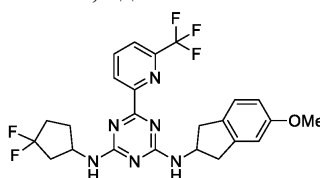
Соединение 2-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 502 (M+H)⁺.

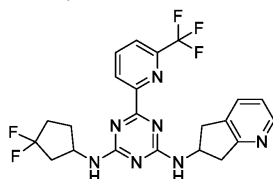
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 507 (M+H)⁺.

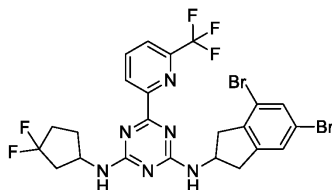
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-6-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

LC-MS: масса/заряд 478,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

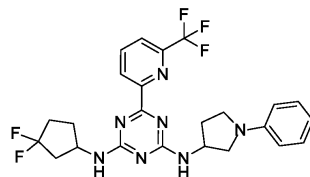
Соединение N^2 -(4,6-дибром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)- N^4 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

LC-MS: масса/заряд 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

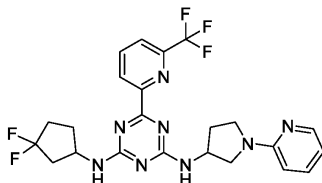
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-фенилпирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

LC-MS: масса/заряд 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

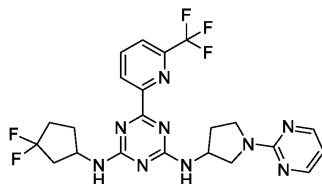
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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: масса/заряд 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

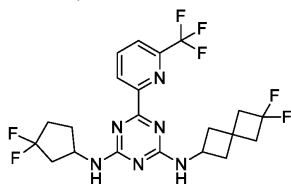
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

LC-MS: масса/заряд 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

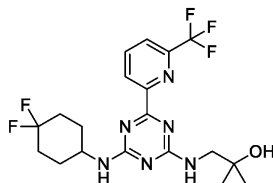
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

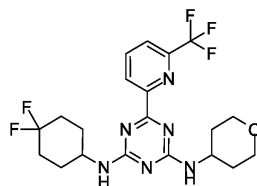
Соединение 1-((4-((4,4-дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: масса/заряд 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

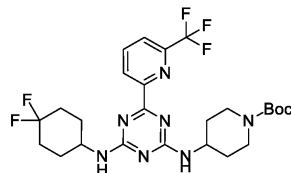
Соединение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 459,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

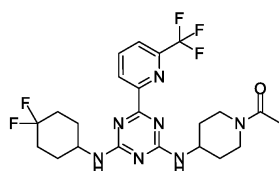
Соединение трет-бутил-4-((4-((4,4-дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



^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).

LC-MS: масса/заряд 558,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

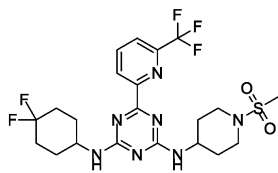
Соединение 1-(4-((4-((4,4-дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)этанон



^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).

LC-MS: масса/заряд 500,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

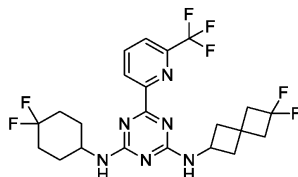
Соединение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LC-MS: масса/заряд 536,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

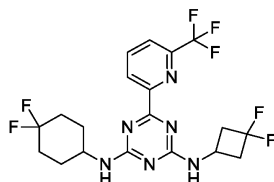
Соединение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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: масса/заряд 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

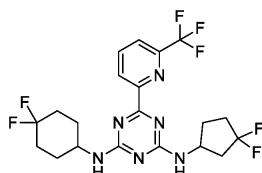
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклобутил)- N^4 -(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,54-8,48 (m, 1H), 8,02 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=4$ Гц, 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).

LC-MS: масса/заряд 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

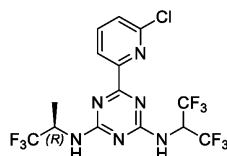
Соединение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,48-8,56 (m, 1H), 8,01 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=4$ Гц, 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).

LC-MS: масса/заряд 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

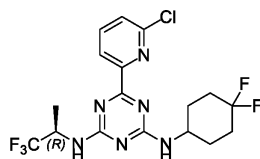
Соединение (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2 -(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 437 (M+H)⁺.

Следующие целевые соединения получали с помощью процедуры, описанной на схеме 2.

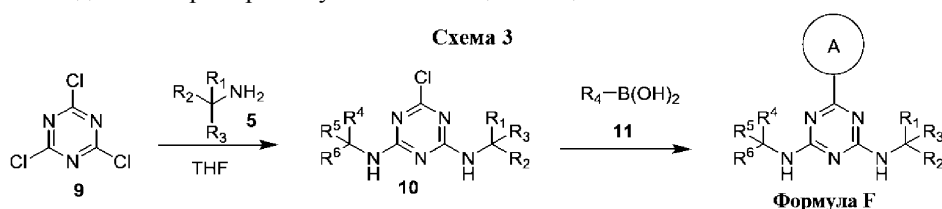
Таблица 4

ID соединения	Название	Структура	LCMS	
			Расчетное значение MW	Полученное значение (M+1) ⁺
12	1-(4-((R)-1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пропан-2-ол		382,2	383,2
10	1-(4-(1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)-2-метилпропан-2-ол		396,2	397,2
24	(R)-N ² -(1-циклопропилэтил)-N ⁴ -(пиридин-2-илметил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		415,2	416,2

25	<i>N</i> ² -((<i>R</i>)-1-циклопропилэтил)- <i>N</i> ⁴ -(1-(пиридин-2-ил)этил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		429,2	430,2
	<i>N</i> ² -циклогексил- <i>N</i> ⁴ -изопропил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин		311,2	312,2
69	<i>N</i> ² -изопропил-6-фенил- <i>N</i> ⁴ -(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		313,2	314,2

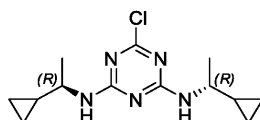
Пример 3. Получение диалкилфатических соединений триазина формулы F.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 3.



Стадия 1. Получение 6-хлор-*N*²,*N*⁴-бис-((*R*)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

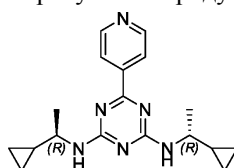
В смесь 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (2 г, 10,9 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорида (*R*)-1-циклопропилэтанамин (2,7 г, 22,8 ммоль, 2,1 экв.) в ацетоне (50 мл) добавляли DIPEA (4,5 мл, 27,3 ммоль, 2,5 экв.) и CsF (3,3 г, 21,8 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и затем при 50°C в течение дополнительных 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 282,1 (*M*+*H*)⁺.

Стадия 2. Получение *N*²,*N*⁴-бис-((*R*)-1-циклопропилэтил)-6-(пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В смесь 6-хлор-*N*²,*N*⁴-бис-((*R*)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (100 мг, 0,36 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (66 мг, 0,52 ммоль) и K₂CO₃ (99 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл), перемешанную при к.т. в атмосфере азота, в виде одной порции добавляли Pd(PPh₃)₄ (42 мг, 0,036 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь разделяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.

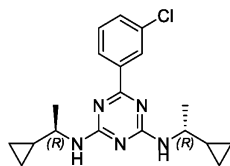


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,61-7,28 (m, 6H), 3,58-3,39 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 3H), 1,02-0,89 (m, 2H), 0,48-0,26 (m, 6H), 0,20-0,10 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 325,2 (*M*+*H*)⁺.

Процедуру, представленную выше, применяли для получения следующих соединений с применением соответствующих исходных материалов.

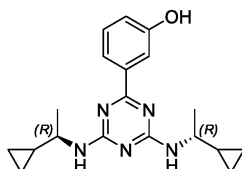
Соединение 6-(3-хлорфенил)-N²,N⁴-бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 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: масса/заряд 358,2 (M+H)⁺.

Соединение 3-(4,6-бис-((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)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: масса/заряд 340,2 (M+H)⁺.

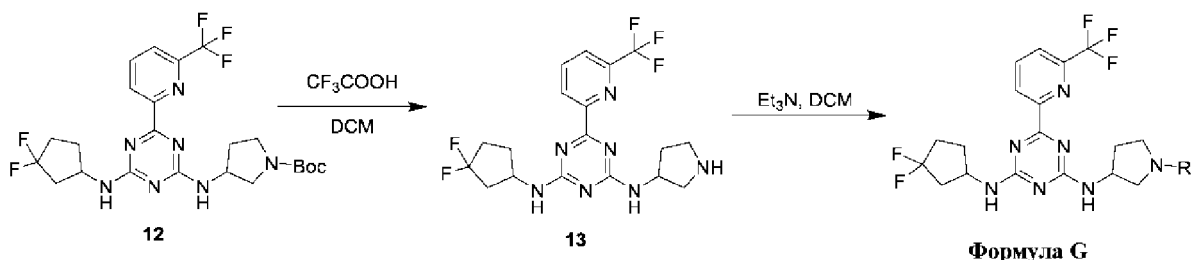
Следующие целевые соединения получали с помощью процедуры, описанной в схеме 3 выше.

Таблица 5

ID соединения	Название	Структура	LCMS	
			Расчетное значение MW	Полученное значение (M+1) ⁺
92	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -бис((<i>R</i>)-1-циклопропилэтил)-6-(пиридин-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		324,2	325,2
78	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -бис((<i>R</i>)-1-циклопропилэтил)-6-(2-фтор-5-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		371,2	372,2
66	6-(2-хлорфенил)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -бис((<i>R</i>)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		357,2	358,2
77	6-(2-фторфенил)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -бис((<i>R</i>)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		341,2	342,2
82	(3-(4,6-бис((<i>R</i>)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)фенил)метанол		353,2	354,2
	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -бис(1-циклопропилэтил)-6-(1H-индол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		362,2	363,2
	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -бис((<i>R</i>)-1-циклопропилэтил)-6-(1H-индол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		362,2	363,2

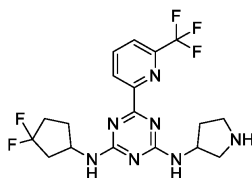
Пример 4. Получение диалкифатических соединений триазины формулы G.
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 4.

Схема 4



Стадия 1. Получение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

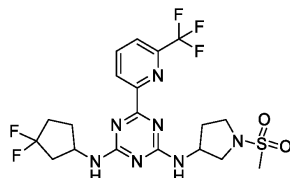
К раствору трет-бутил-3-(4-(3,3-дифторциклопентиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,3 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали с получением требуемого продукта, который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.



LC-MS: масса/заряд 430,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

Смесь N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(пирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (20 мг, 0,05 ммоль), Et₃N (9,4 мг, 0,09 ммоль), MsCl (6 мг, 0,06 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.

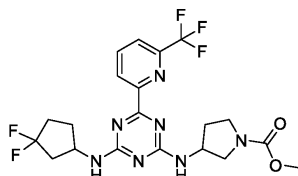


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,62-8,46 (m, 1H), 8,04 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,79-5,38 (m, 2H), 4,80-4,53 (m, 2H), 3,76-3,52 (m, 2H), 3,39-3,23 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,22-1,18 (m, 1H).

LC-MS: масса/заряд 508,1 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную выше, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующего исходного материала.

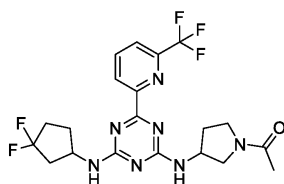
Соединение метил-3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



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: масса/заряд 488,2 (M+H)⁺.

Соединение 1-(3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)этанон

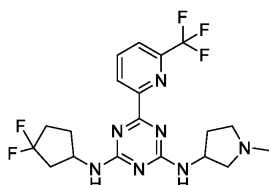


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (m, 1H), 8,07 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,85 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,84-4,30 (m, 2H), 3,97-3,52 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,50-2,22 (m, 3H), 2,22-1,98 (m, 3H), 1,25 (s, 3H).

LC-MS: масса/заряд 472,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-метилпирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

К раствору трет-бутил-3-(4-(3,3-дифторциклопентиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (25 мг, 0,05 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли LiAlH_4 (5 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем при к.т. в течение 30 мин и, наконец, при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



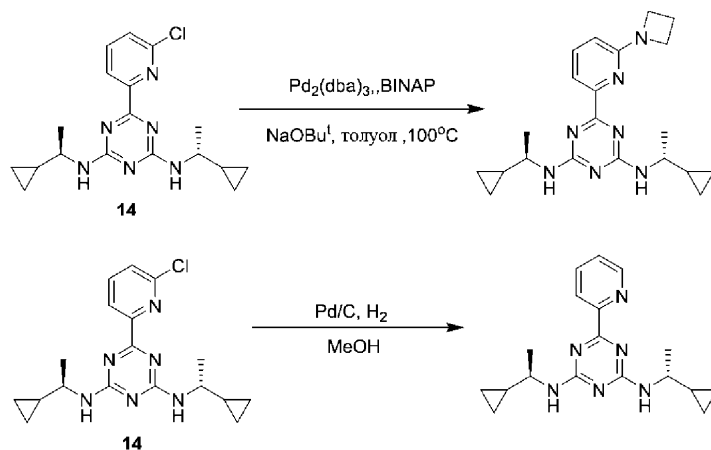
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (m, 1H), 8,08-7,93 (m, 1H), 7,80 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,47-2,87 (m, 3H), 2,69 (m, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,84 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 444,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 5. Получение диалкифатических соединений триазина.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 5.

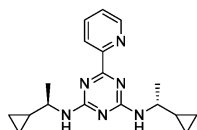
Схема 5



Стадия 1. Получение 6-(6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)- N^2 , N^4 -бис-((R)-1-циклопропил-этил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. Смесь 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2 , N^4 -бис-((R)-1-циклопропил-этил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (40 мг, 0,11 ммоль), азетидина (7,6 мг, 0,13 ммоль), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (6,9 мг, 0,01 ммоль), трет-бутоксид натрия (15 мг, 0,16 ммоль) и трис(дифенилиденацетон)-дипалладия (10,2 мг, 0,01 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.

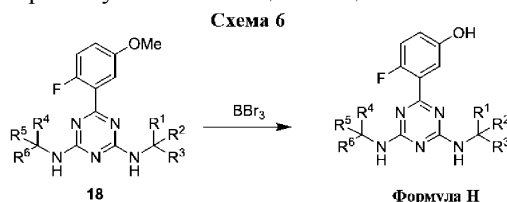
LC-MS: масса/заряд 380,2 (M+H)⁺.

К раствору 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (20 мг, 0,05 ммоль) в метаноле (2 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (2 мг). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре под баллоном водорода в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.

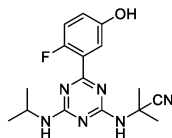


LC-MS: масса/заряд 325,2 (M+H)⁺.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 6.



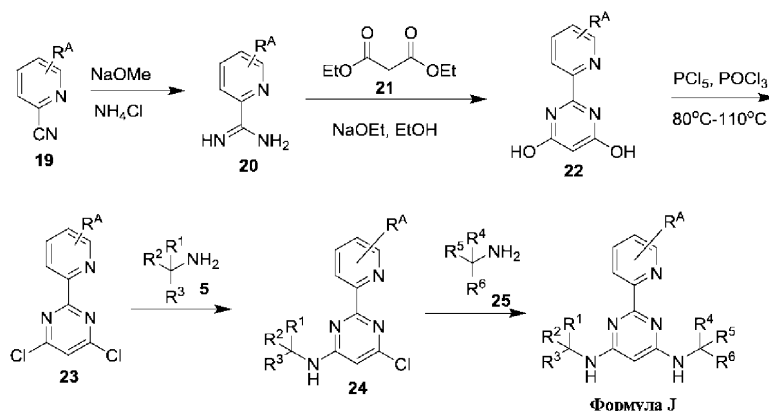
К раствору 2-((4-(2-фтор-5-метоксифенил)-6-(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропаннитрила (200 мг, 0,6 ммоль) в безводном DCM (3 мл) при -65°C по каплям добавляли VBr₃ (0,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 20 мин. Смесь медленно нагревали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили ледяным насыщ. водн. NaHCO₃ до значения pH 8. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 331,2 (M+H)⁺.

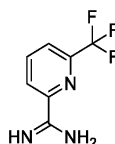
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 7.

Схема 7



Стадия 1. Получение 6-(трифторметил)пиколинимидамида.

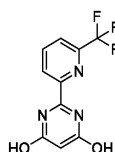
К раствору 6-(трифторметил)пиколионитрила (50 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в EtOH (3 мл) при 0°C добавляли NaOMe (1,6 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с последующим добавлением NH₄Cl (21 мг, 0,39 ммоль, 13 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. pH смеси регулировали до 9 насыщенным водным NaHCO₃ и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 190,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диола.

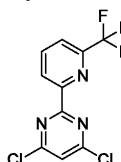
К раствору натрия (366 мг, 15,9 ммоль, 5,0 экв.) в безводном EtOH (6 мл) по каплям добавляли раствор 6-(трифторметил)пиколинимидамида (600 мг, 3,2 ммоль) в EtOH. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с последующим добавлением диэтилмалоната (1 мл, 6,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. pH полученной смеси регулировали до 7 с помощью 1н. водн. раствора HCl. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой. Твердое вещество суспендировали в MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.



LC-MS: масса/заряд 256,0 (M-H)⁻.

Стадия 3. Получение 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидина.

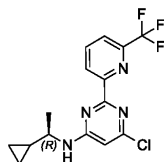
Раствор 2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диола (1 г, 3,9 ммоль) в POCl₃ (6 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи и затем концентрировали для удаления летучего вещества. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 294,0 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение (R)-6-хлор-N-(1-циклопропилэтил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4-амин.

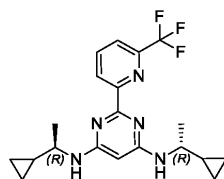
К раствору 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидина (80 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли (R)-1-циклопропилэтанамин (0,06 мл, 0,6 ммоль, 2,2 экв.) и Et₃N (0,07 мл, 0,54 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 343,1 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение N⁴,N⁶-бис-((R)-1-циклопропилэтил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диамина.

К раствору (R)-6-хлор-N-(1-циклопропилэтил)-2-(6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)пиримидин-4-амина (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли гидроклорид (R)-1-циклопропилэтанамин (22 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (0,08 мл, 0,45 ммоль, 3 экв.). Смесь облучали в микроволновой печи при 160°C в течение 1,5 ч. После добавления (R)-1-циклопропилэтанамин (0,18 ммоль, 1,2 экв.) полученную смесь перемешивали и облучали в микроволновой печи при 160°C в течение дополнительных 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и затем разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.

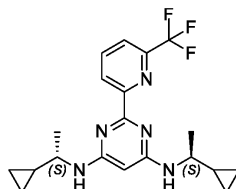


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,19 (m, 3H), 3,13 (d, J=6,3 Гц, 2H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 6H), 0,96-0,72 (m, 2H), 0,52-0,33 (m, 4H), 0,33-0,10 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 392,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную выше, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

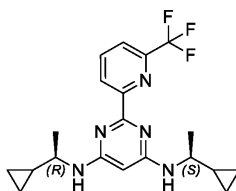
Соединение N⁴,N⁶-бис-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диамин



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: масса/заряд 392,2 (M+H)⁺.

Соединение N⁴-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁶-((S)-1-циклопропилэтил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диамин

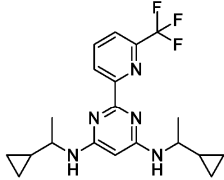


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,22 (m, 3H), 3,22 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,68-1,25 (m, 6H), 0,97 (m, 2H), 0,61-0,44 (m, 4H), 0,31 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 392,2 (M+H)⁺.

Следующие соединения получали с помощью процедуры, описанной на схеме 7.

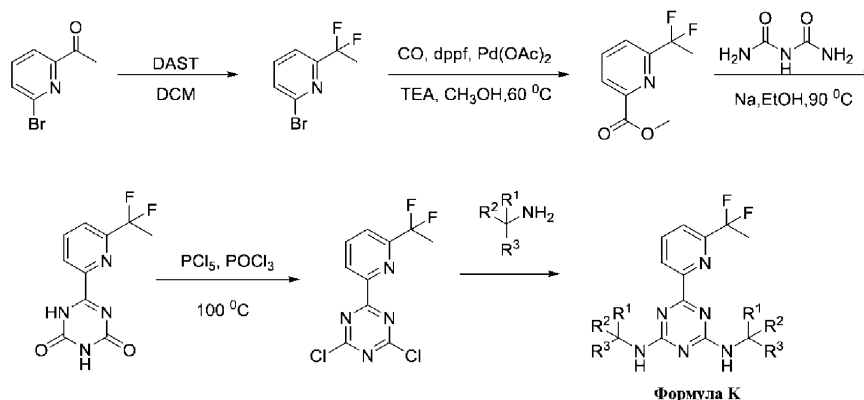
Таблица 6

ID соединения	Название	Структура	LCMS	
			Расчетное значение MW	Полученное значение (M+1) ⁺
	<i>N⁴,N⁶-бис(-1-циклопропилэтил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диамин</i>		391,2	392,2

Пример 9. Получение симметричных диалифатических соединений триазина формулы К.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 9.

Схема 9



Стадия 1. Получение 2-бром-6-(1,1-дифторэтил)пиридина.

К раствору 1-(6-бромпиридин-2-ил)этанона (26 г, 130 ммоль) в сухом DCM (150 мл) при 0°C по каплям добавляли DAST (84 мл, 650 ммоль) в течение 30 мин. Затем обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивали до завершения реакции. Полученную смесь медленно выливали на лед (300 г) и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением 2-бром-6-(1,1-дифторэтил)пиридина.

LC-MS: масса/заряд 222,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение метил-6-(1,1-дифторэтил)пиколината.

К раствору 2-бром-6-(1,1-дифторэтил)пиридина (30,2 г, 136 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (7,5 г, 13,6 ммоль), триэтиламин (28,4 мл, 204 ммоль) и Pd(OAc)₂ (1,52 г, 6,7 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере CO (60 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением метил 6-(1,1-дифторэтил)пиколината.

LC-MS: масса/заряд 202,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-(1H,3H)-диона.

К раствору NaOEt в EtOH (свежеприготовленного из натрия (1,9 г, 82,6 ммоль) и EtOH (150 мл)) добавляли метил-6-(1,1-дифторэтил)пиколинат (2,8 г, 28 ммоль) и биурет (14,0 г, 70 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл). pH полученной смеси регулировали до 7 с помощью 1н. HCl и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили под высоким вакуумом с получением 6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-(1H,3H)-диона.

LC-MS: масса/заряд 255,1 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.

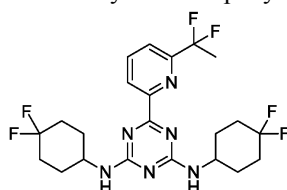
К раствору 6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-(1H,3H)-диона (6 г, 25 ммоль) в POCl₃ (60 мл) добавляли PCl₅ (26 г, 125 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,62 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 2,16 (q, 3H).

LC-MS: масса/заряд 292,1 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В смесь 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (582 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорида 4,4-дифторциклогексанамина (752 мг, 4,4 ммоль, 2,2 экв.) в THF (12 мл) при к.т. добавляли CsF (1,2 г, 8,0 ммоль, 2 экв.) и DIPEA (1,4 мл, 8,0 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

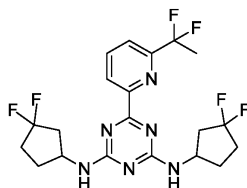


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32-8,40 (m, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 5,07-5,46 (m, 2H), 3,99-4,18 (m, 2H), 1,71-2,17 (m, 19H).

LC-MS: масса/заряд 489,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 9, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

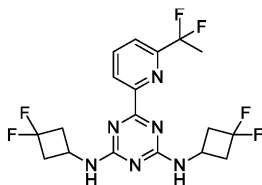
Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 461,2 (M+H)⁺.

Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



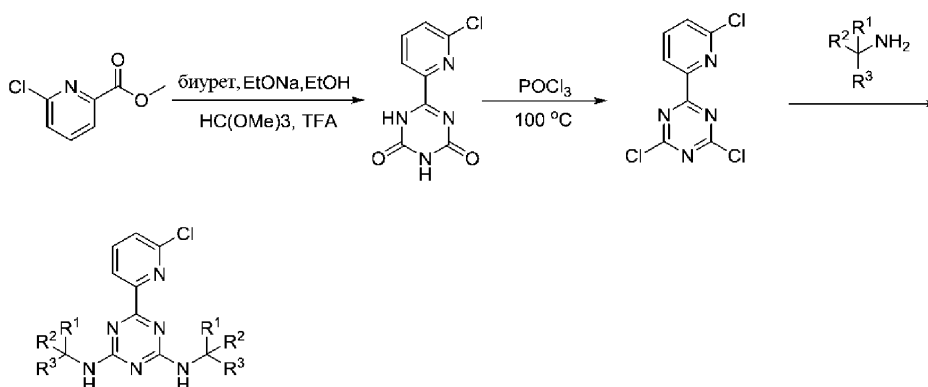
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,35-8,42 (m, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 5,42-5,85 (m, 2H), 4,35-4,52 (m, 2H), 3,04 (bs, 4H), 2,62 (bs, 4H), 2,04-2,16 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 433,2 (M+H)⁺.

Пример 10. Получение симметричных диалкилфатических соединений триазина формулы L.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 10.

Схема 10



Формула L

Стадия 1. Получение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона.

В сухую трехгорлую круглодонную колбу добавляли биурет (14,8 г, 0,14 моль), метил-6-хлорпиридинат (21 г, 0,12 моль) и EtOH (250 мл). Смесь дегазировали с помощью N² трижды и затем перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем обеспечивали повышение температуры до 50°C с последующим добавлением HC(OMe)₃ (17 мл, 0,14 моль) и TFA (1,37 г, 0,01 моль). Реакционную смесь (бледно-желтая взвесь) перемешивали при данной температуре в течение 30 мин с последующим добавлением по каплям раствора NaOEt в EtOH (20 вес.%, 163 г, 0,48 моль). Полученную желтоватую густую взвесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч до завершения реакции. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления остатка этанола. Затем в остаток (при помешивании) добавляли воду (300 мл) с получением прозрачного коричневого раствора. Раствор охлаждали до 10°C и pH медленно регулировали до 1 с помощью бн. HCl. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью вод. HCl (pH 1), собирали и суспендировали в DCM (300 мл). Суспензию перемешивали при к.т. в течение 2 ч, фильтровали и сушили с получением требуемого продукта.

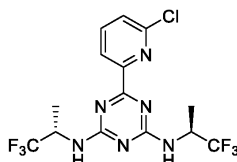
LC-MS: масса/заряд 225,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 2,4-дихлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина. Процедура была такой же, как в стадии 3 примера 1, описанной выше.

LC-MS: масса/заряд 260,9 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

Смесь 2,4-дихлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (0,27 г, 1,04 моль), гидрохлорида (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина (0,39 г, 2,6 моль) и карбоната калия (0,43 г, 3,1 моль) в сухом 1,4-диоксане (2,5 мл) перемешивали в атмосфере N² при 50°C в течение 36 ч, затем при 100°C в течение дополнительных 36 ч до завершения реакции. Полученную смесь фильтровали через целит и осадок промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

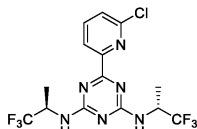


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,61 (m, 1,5H), 5,25 (m, 0,5H), 5,09 (m, 0,5H), 4,88 (m, 1,5H), 1,54-1,26 (m, 6H).

LC-MS: масса/заряд 415 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 10, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

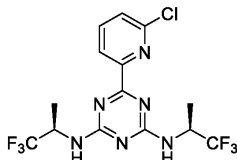
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



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: масса/заряд 415 (M+H)⁺.

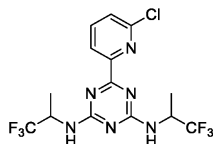
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



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: масса/заряд 415 (M+H)⁺.

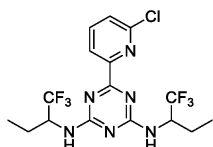
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



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: масса/заряд 415 (M+H)⁺.

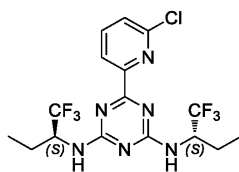
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



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: масса/заряд 443 (M+H)⁺.

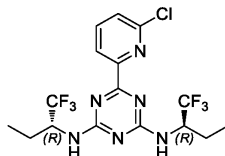
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 443 (M+H)⁺.

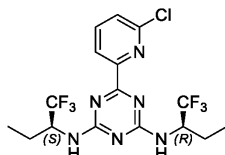
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 443 (M+H)⁺.

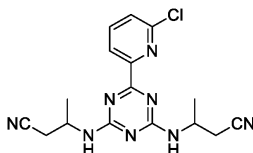
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 443 (M+H)⁺.

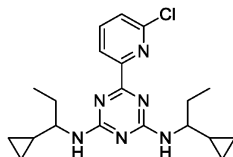
Соединение 3,3'-((6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-(азандиил))дибутаннитрил



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: масса/заряд 357 (M+H)⁺.

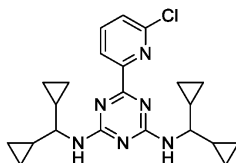
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(1-циклопропилпропил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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 (масса/заряд): 387,2 (M+H)⁺.

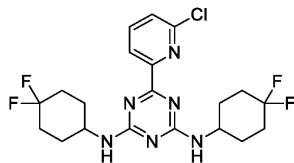
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(дициклопропилметил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 411,2 (M+H)⁺.

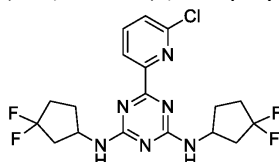
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 459 (M+H)⁺.

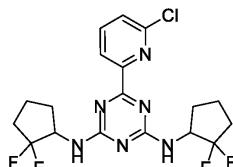
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 431,1 (M+H)⁺.

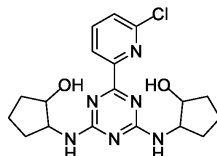
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(2,2-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 431 (M+H)⁺.

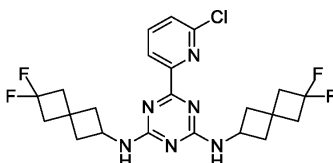
Соединение 2,2'-(((6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диил)-бис-(азандиил))дициклопентанол



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).

LC-MS: масса/заряд 391 (M+H)⁺.

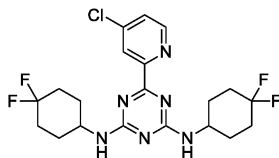
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 483 (M+H)⁺.

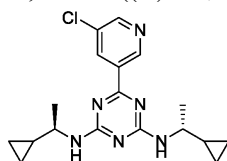
Соединение 6-(4-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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 (m, 2H), 1,98-1,61 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 459,1 (M+H)⁺.

Соединение 6-(5-хлорпиридин-3-ил)-N²,N⁴-бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

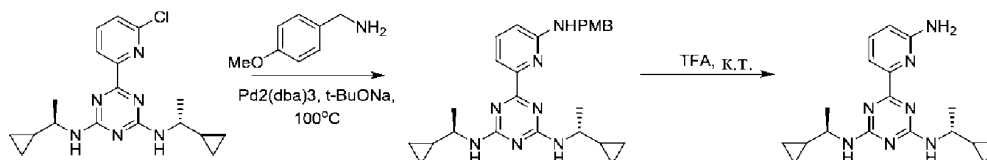


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,36 (m, 1H), 8,65 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,54 (t, J=1,9 Гц, 1H), 5,46-5,06 (m, 2H), 3,78-3,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,95-0,87 (m, 2H), 0,56-0,38 (m, 6H), 0,29 (s, 2H).

LC-MS: масса/заряд 359 (M+H)⁺.

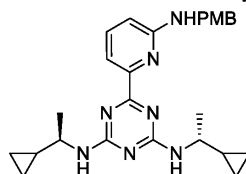
Пример 11. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 11.

Схема 11



Стадия 1. Получение N²,N⁴-бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-((4-метоксибензил)амино)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

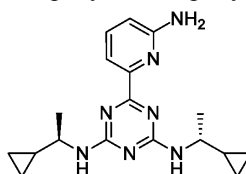
К раствору 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (120 мг, 0,33 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (69 мг, 0,51 ммоль), BINAP (42 мг, 0,66 ммоль) и трет-BuONa (63 мг, 0,66 ммоль) в безводном диоксане (2 мл) при к.т. в атмосфере N₂ в виде одной части добавляли Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,033 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 100°C в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 460 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 6-(6-аминопиридин-2-ил)-N,N⁴-бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

N²,N⁴-бис-((R)-1-Циклопропилэтил)-6-(6-(4-метоксибензиламино)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (80 мг, 0,17 ммоль) растворяли в TFA (0,5 мл) в атмосфере N₂. Смесь раствора затем перемешивали при к.т. в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

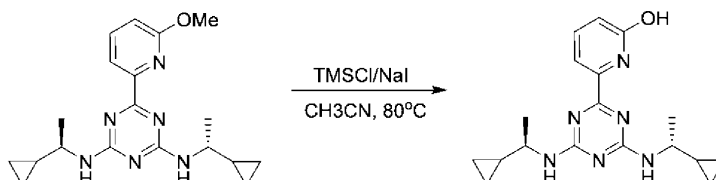


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,71-7,54 (m, 2H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,24-5,30 (m, 2H), 3,70-3,54 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,58-0,26 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 340,2 (M+H)⁺.

Пример 12. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 12.

Схема 12



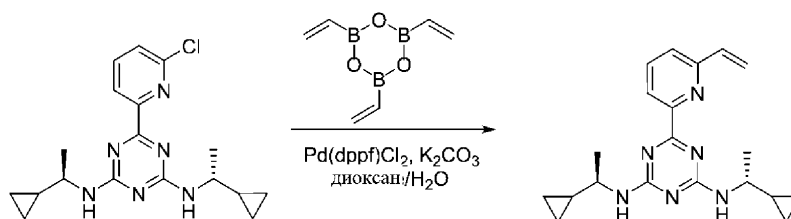
Стадия 1. Получение 6-(4,6-бис-((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола.

В смесь N²,N⁴-бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-метоксипиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (50 мг, 0,14 ммоль) и NaI (63 мг, 0,42 ммоль) в безводном CH₃CN (1 мл) при к.т. в виде одной порции добавляли TMSCl (46 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^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).
LC-MS: масса/заряд 341,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 13. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 13.

Схема 13



Стадия 1. Получение N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-винилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

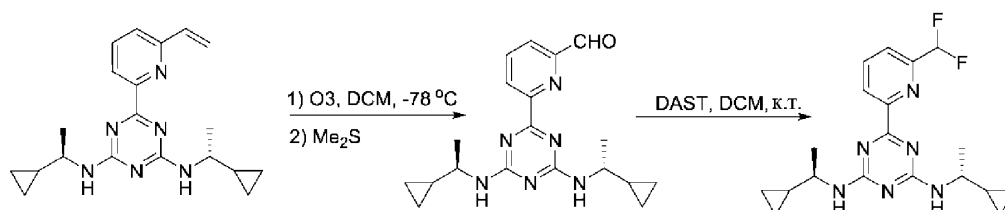
К суспензии 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (200 мг, 0,56 ммоль), 2,4,6-тривинил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (135 мг, 0,84 ммоль) и K_2CO_3 (154 мг, 1,11 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,8 мл) в атмосфере N_2 в виде одной порции добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (41 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали до к.т. и гасили водой. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^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).

LC-MS: масса/заряд 351,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 14. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 14.

Схема 14



Стадия 1. Получение 6-(4,6-бис-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколинальдегида.

Раствор N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-винилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (120 мг, 0,34 ммоль) в DCM (2 мл) барботировали с помощью озона при -78°C в течение 1 ч. Затем с помощью N_2 удаляли избыток озона, в реакционную смесь при 0°C добавляли Me_2S (0,2 мл). Полученную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

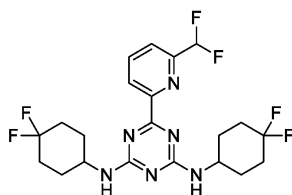
К раствору 6-(4,6-бис-((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколинальдегида (50 мг, 0,14 ммоль) в безводном DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли DAST (68 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную смесь медленно гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (5 мл) при 0°C , затем экстрагировали с помощью DCM (40 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^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).

LC-MS: масса/заряд 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 14, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

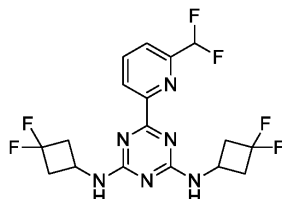
Соединение N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,48 (s, 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: масса/заряд 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение N^2, N^4 -бис-(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(диформетил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

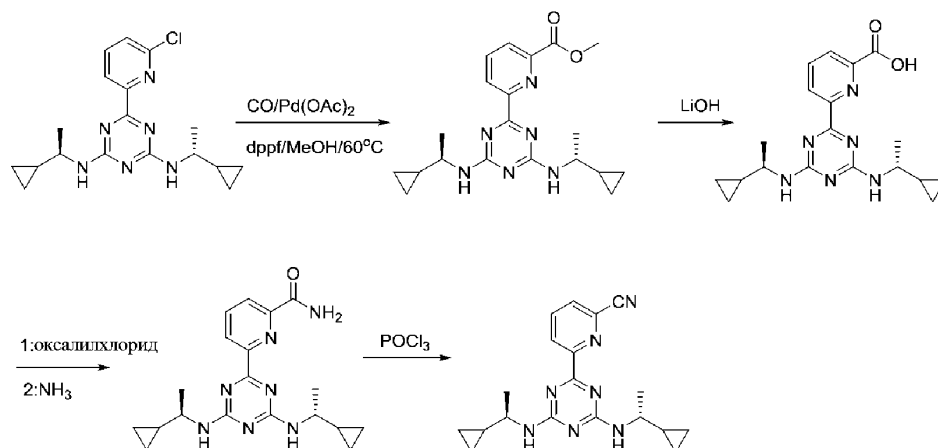


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,64-8,35 (m, 1H), 8,10-7,92 (m, 1H), 7,81 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,98-5,29 (m, 2H), 4,70-4,16 (m, 2H), 3,24-2,92 (m, 4H), 2,79-2,44 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 15. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 15.

Схема 15



Стадия 1. Получение метил-6-(4,6-бис-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколината.

В смесь 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис-(((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (0,25 г, 0,7 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли dppf (80 мг, 0,15 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60 мг, 0,27 ммоль) и Et_3N (150 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и повторно насыщали CO трижды и затем перемешивали в атмосфере CO (60 фунтов/кв. дюйм) при 70°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с EtOAc (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-6-(4,6-бис-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколината.

^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).

LC-MS: масса/заряд 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение 6-(4,6-бис-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколиновой кислоты.

В смесь метил-6-(4,6-бис-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколината (150 мг, 0,40 ммоль) в воде (2,0 мл) и THF (3,0 мл) добавляли гидроксид лития (47 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем подкисляли вод. HCl (1н.) до pH 5-6 и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 367 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Стадия 3. Получение 6-(4,6-бис-((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколинамида.

В ледяную смесь 6-(4,6-бис-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколиновой кислоты (120 мг, 0,32 ммоль) в сухом DCM (5,0 мл) и DMF (0,1 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (65 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем обрабатывали аммиаком. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°C и затем концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 6-(4,6-бис-((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколинамида.

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).

LC-MS: масса/заряд 368 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение 6-(4,6-бис-((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколинонитрила.

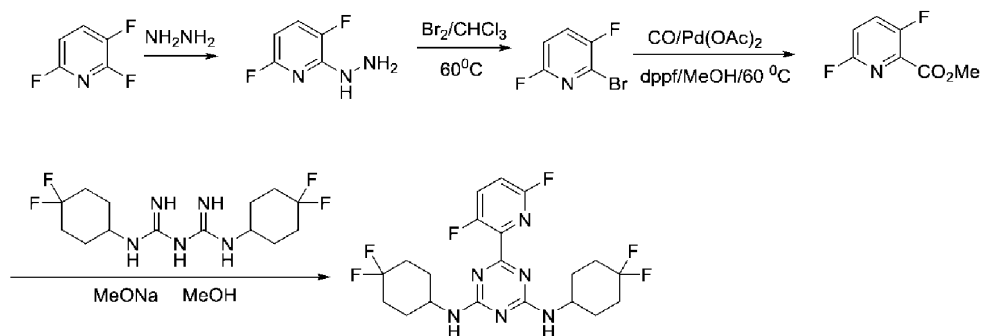
В смесь 6-(4,6-бис-((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколинамида (36 мг, 0,1 ммоль) в сухом пиридине (3,0 мл) добавляли трихлорид фосфора (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением 6-(4,6-бис-((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколинонитрила.

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).

LC-MS: масса/заряд 350 (M+H)⁺.

Пример 16. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 16.

Схема 16



Стадия 1. Получение 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина.

В ледяной раствор 2,3,6-трифторпиридина (1,0 г, 7,5 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидразин-гидрат (0,75 г, 15,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до к.т., реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина.

LC-MS (масса/заряд): 146 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 2-бром-3,6-дифторпиридина.

В перемешанный раствор 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина (1,1 г, 7,0 ммоль) в хлороформе (20 мл) при к.т. по каплям добавляли бром (1,8 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью дихлорметана (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 2-бром-3,6-дифторпиридина.

LC-MS: масса/заряд 194 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение метил-3,6-дифторпиколината.

К раствору 2-бром-3,6-дифторпиридина (0,8 г, 4,1 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли dppe (0,3 г, 0,56 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,1 г, 0,45 ммоль) и Et₃N (1,6 мл, 8,2 ммоль). Суспензию дегазировали и повторно насыщали атмосферой CO трижды. Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO (60 фунтов/кв. дюйм) при 70°C в течение 12 ч, затем охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с EtOAc (150 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-3,6-дифторпиколината.

LC-MS: масса/заряд 174 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение N¹,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В суспензию N¹,N⁵-бис-(4,4-дифторциклогексил)бигуанида (167 мг, 0,50 ммоль) и метил-3,6-дифторпиколината (130 мг, 0,75 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaOMe (81 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали с помощью

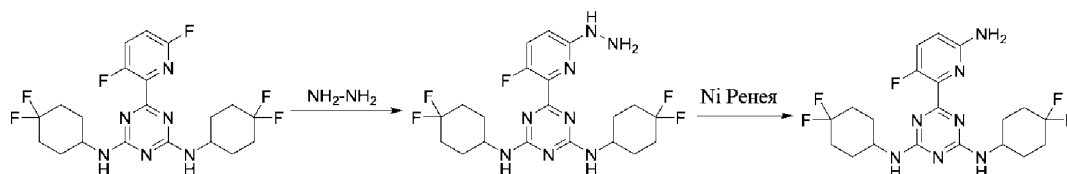
EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 17. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 17.

Схема 17



Стадия 1. Получение N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фтор-6-гидразинилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

К раствору N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (230 мг, 0,50 ммоль) в THF (20 мл) добавляли гидразингидрат (150 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта.

LC-MS (масса/заряд): 473,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение 6-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

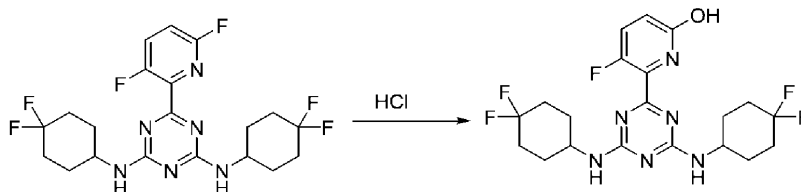
К раствору N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фтор-6-гидразинилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (47 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (5,0 мл) добавляли Ni Ренея (100 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи при к.т., затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^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: масса/заряд 458,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 18. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 18.

Схема 18



Стадия 1. Получение 6-(4,6-бис-((4,4-дифторциклогексил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-5-фторпиридин-2-ола.

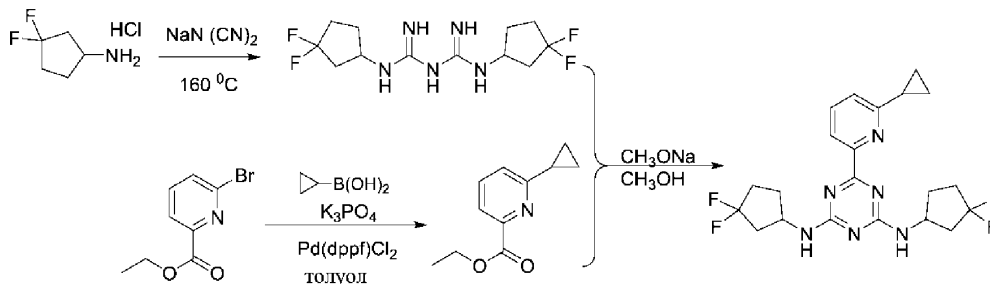
Смесь N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (100 мг, 0,22 ммоль) в конц. HCl (5,0 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^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).

LC-MS: масса/заряд 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 19. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 19.

Схема 19



Стадия 1. Получение N¹,N⁵-бис-(3,3-дифторциклопентил)бигуанида.

Смесь гидрохлорида 3,3-дифторциклопентанамина (3 г, 19,1 ммоль) и дицианамида натрия (1,7 г, 19,1 ммоль) нагревали при 160°C в течение 1 ч. Полученный продукт растворяли в MeOH и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 310,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение этил-6-циклопропилпиколината.

В смесь этил-6-бромпиколината (200 мг, 0,87 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (149 мг, 1,74 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли K₃PO₄ (369 мг, 1,74 ммоль) и дихлор(дифенилфосфиноферроцен)палладий (11 мг, 0,017 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N² при 100°C в течение ночи, затем охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 192,1 (M+H)⁺.

Стадия 3. 6-(6-Циклопропилпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

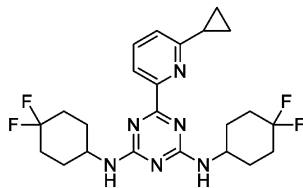
В смесь N¹,N⁵-бис-(3,3-дифторциклопентил)бигуанида (50 мг, 0,16 ммоль) и этил-6-циклопропилпиколината (62 мг, 0,33 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaOMe (44 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 437,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 19, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

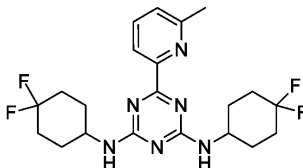
Соединение 6-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 465 (M+H)⁺.

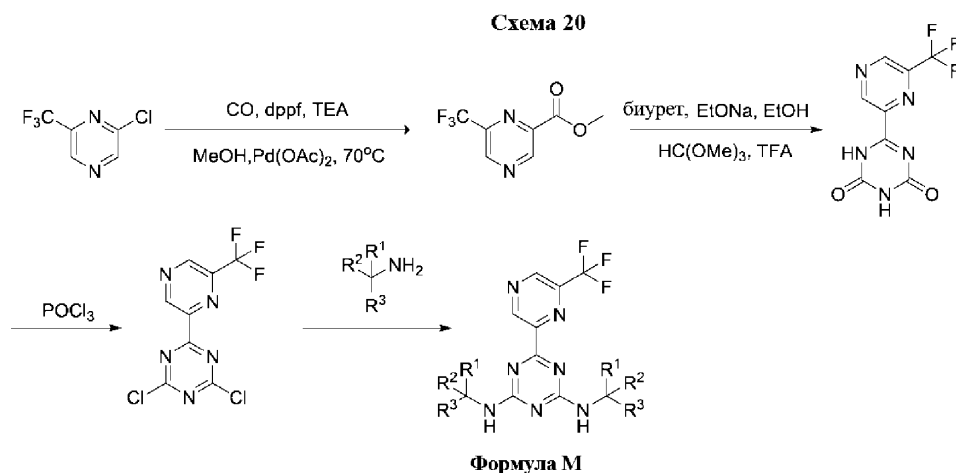
Соединение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-метилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,181-8,11 (m, 1H), 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).

LC-MS: масса/заряд 439 (M+H)⁺.

Пример 20. Получение симметричных диалкилатических соединений триазины формулы М. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 20.



Стадия 1. Получение метил-6-(трифторметил)пирозин-2-карбоксилата.

В смесь 2-хлор-6-(трифторметил)пирозина (1 г, 5,5 ммоль) в MeOH (5,5 мл) добавляли dppf (0,16 г, 0,29 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,1 г, 0,44 ммоль) и Et₃N (0,12 мл, 8,2 ммоль). Суспензию дегазировали под вакуумом и затем повторно насыщали CO трижды. Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO (80 фунтов/кв. дюйм) при 70°C в течение 2 дней до завершения реакции. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении при 30°C. К остатку добавляли EtOAc (150 мл). Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 207 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 6-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона.

Процедура была такой же, как в стадии 2 примера 1, описанной выше.

LC-MS: масса/заряд 260 (M+H)⁺.

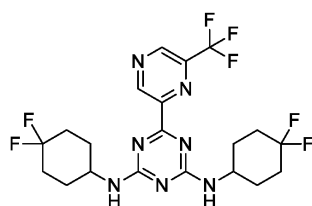
Стадия 3. Получение 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)-1,3,5-триазины.

К раствору 6-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (2,8 г, 0,011 моль) в POCl₃ (30 мл) добавляли Et₃N (0,3 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч до завершения реакции. Полученную смесь концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 296 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

Процедура была такой же, как на стадии 4 примера 1.

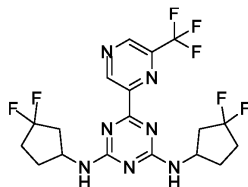


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,73 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 5,49-5,15 (m, 2H), 4,17-3,99 (m, 2H), 2,17-1,58 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 494 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 20 выше, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

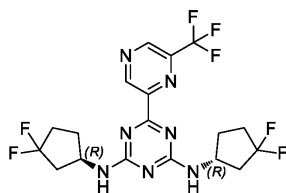
N²,N⁴-бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 466 (M+H)⁺.

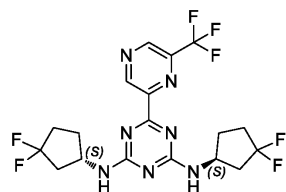
N^2, N^4 -бис-((R)-3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

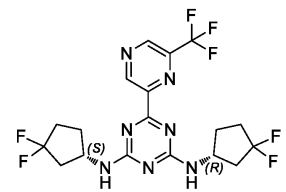
N^2, N^4 -бис-((S)-3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

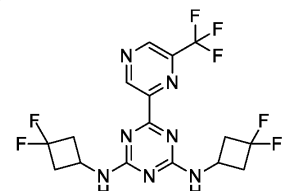
N^2 -((R)-3,3-Дифторциклопентил)- N^4 -((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

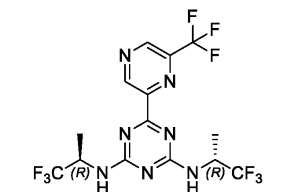
N^2, N^4 -бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

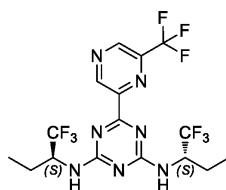
6-(6-(Трифторметил)пиразин-2-ил)- N^2, N^4 -бис-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 5,22-4,88 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 6H).

LC-MS: масса/заряд 450,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N^2, N^4 -бис-((S)-1,1,1-Трифторбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



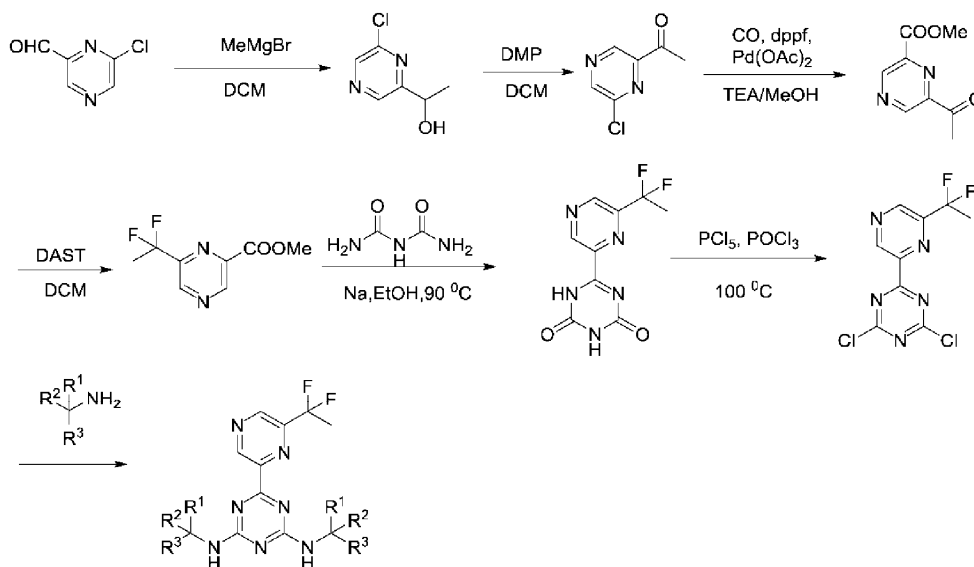
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,86-9,69 (m, 1H), 9,37 (d, 1H), 8,68-8,28 (m, 2H), 5,04-4,71 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 4H), 0,97-0,90 (m, 6H).

LC-MS: масса/заряд 478,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 21. Получение симметричных диалкилатических соединений триазина формулы N.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 21.

Схема 21



Формула N

Стадия 1. Получение 1-(6-хлорпиазин-2-ил)этанола.

К раствору метил-6-формилпиазин-2-карбоксилата (590 мг, 4,15 ммоль) в безводном THF (5 мл) при -5°C по каплям добавляли CH_3MgBr (2,1 мл, 6,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем гасили насыщ. водн. NH_4Cl при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 159,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение 1-(6-хлорпиазин-2-ил)этанола.

К раствору 1-(6-хлорпиазин-2-ил)этанола (370 мг, 2,3 ммоль) в DCM (5 мл) при к.т. добавляли DMP (1,5 г, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,12 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 2,72 (s, 3H).

LC-MS: масса/заряд 157,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3. Получение метил-6-ацетилпиазин-2-карбоксилата.

К раствору 1-(6-хлорпиазин-2-ил)этанола (260,0 мг, 1,7 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли dppe (94,0 мг, 0,17 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,1 ммоль) и Et_3N (0,4 мл, 2,6 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере CO (60 фунтов/кв. дюйм) при 60°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 181,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4. Получение метил-6-(1,1-дифторэтил)пиазин-2-карбоксилата.

К раствору метил-6-ацетилпиазин-2-карбоксилата (240 мг, 1,3 ммоль) в безводном DCM (3 мл) при 0°C медленно добавляли DAST (0,86 мл, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем гасили холодным насыщ. водн. NaHCO_3 при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 203,1 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение 6-(6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона.

Процедура была такой же, как в стадии 2 примера 1, описанной выше.

LC-MS: масса/заряд 256,1 (M+H)⁺.

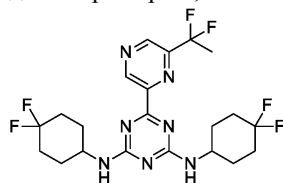
Стадия 6. Получение 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазина.

Процедура была такой же, как в стадии 3 примера 1, описанной выше.

LC-MS: масса/заряд 292,0 (M+H)⁺.

Стадия 7. Получение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

Процедура была такой же, как в стадии 4 примера 1, описанной выше.

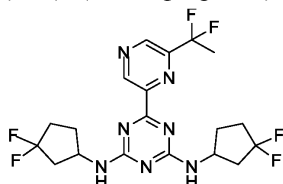


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,59 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,79-1,55 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 490,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 21, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

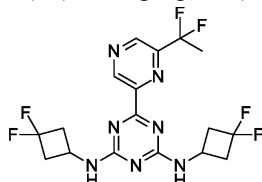
N²,N⁴-бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 462,2 (M+H)⁺.

N²,N⁴-бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

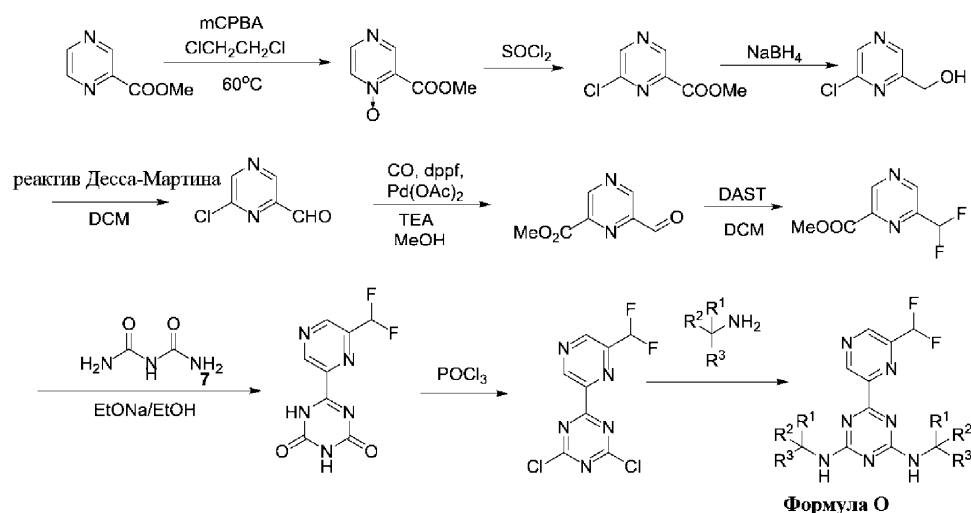


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,62-9,57 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 5,75-5,44 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 434,2 (M+H)⁺.

Пример 22. Получение симметричных диалфатических соединений триазина формулы О. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 22.

Схема 22



Стадия 1. Получение 2-(метоксикарбонил)пиразин-1-оксида.

К раствору метилпиразин-2-карбоксилата (10,0 г, 70 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (120 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (25,0 г, 140 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат сушили над безводным K₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с гексаном, фильтровали и сушили с получением 2-(метоксикарбонил)пиразин-1-оксида.

LC-MS: масса/заряд 155,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение метил-6-хлорпиразин-2-карбоксилата.

Смесь 2-(метоксикарбонил)пиразин-1-оксида (4,8 г, 30 ммоль) в SOCl₂ (50 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-6-хлорпиразин-2-карбоксилата. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,01 (s, 1H).

LC-MS: масса/заряд 173,0 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение (6-хлорпиразин-2-ил)метанола.

К раствору метил-6-хлорпиразин-2-карбоксилата (2,0 г, 11,6 ммоль) в воде (20 мл) при 0°C частями добавляли NaBH₄ (2,3 г, 58,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением насыщ. водн. K₂CO₃ (40 мл) и EtOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч и экстрагировали с помощью EA (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением (6-хлорпиразин-2-ил)метанола.

LC-MS: масса/заряд 145,0 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение 6-хлорпиразин-2-карбальдегида.

К раствору (6-хлорпиразин-2-ил)метанола (600 мг, 4,2 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (2,6 г, 6,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 6-хлорпиразин-2-карбальдегида.

LC-MS: масса/заряд 143,0 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение метил-6-формилпиразин-2-карбоксилата.

В смесь 6-хлорпиразин-2-карбальдегида (1,0 г, 7,0 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли dppe (388 мг, 0,7 ммоль), Pd(OAc)₂ (90 мг, 0,4 ммоль) и Et₃N (1,5 мл, 10,5 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере CO (60 фунтов/кв. дюйм) при 60°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-6-формилпиразин-2-карбоксилата.

LC-MS: масса/заряд 167,0 (M+H)⁺.

Стадия 6. Получение метил-6-(диформетил)пиразин-2-карбоксилата.

В смесь метил-6-формилпиразин-2-карбоксилата (4,1 г, 24,7 ммоль) в безводном DCM (40 мл) при 0°C медленно добавляли DAST (16,3 мл, 123,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем гасили холодным насыщ. водн. NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с полу-

чением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 189,0 (M+H)⁺.

Стадия 7. Получение 6-(6-(дифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона.

В высушенную пламенем трехгорлую круглодонную колбу добавляли биурет (659 мг, 6,4 ммоль) и метил-6-(дифторметил)пиразин-2-карбоксилат (1,0 г, 5,3 ммоль) с последующим добавлением EtOH (12 мл). Смесь дегазировали и повторно насыщали N² трижды. Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем нагревали до 50°C. Затем в вышеуказанную смесь добавляли HC(OMe)₃ (0,7 мл, 6,4 ммоль) и TFA (0,04 мл, 0,53 ммоль). Смесь (бледно-желтая взвесь) перемешивали при данной температуре в течение 30 мин с последующим добавлением по каплям раствора NaOEt в EtOH (20 вес %, 7,2 г, 21,2 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (10 мл) и снова концентрировали для удаления остатка этанола. Конечный остаток суспендировали в воде (30 мл), охлаждали до 10°C, затем кислотность доводили до pH 1 путем медленного добавления бн. HCl (твердое вещество осаждалось) и затем перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали вод. HCl (pH 1). Твердое вещество собирали и суспендировали в DCM (30 мл). Суспензию перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем снова фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 242,0 (M+H)⁺.

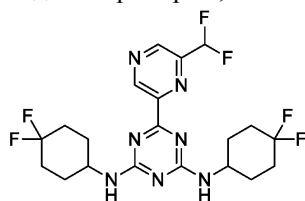
Стадия 8. Получение 2,4-дихлор-6-(6-(дифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазина.

Процедура была такой же, как на стадии 3 примера 1, описанной выше.

LC-MS: масса/заряд 2782,0 (M+H)⁺.

Стадия 8. Получение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(дифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

Процедура была такой же, как на стадии 4 примера 1, описанной выше.

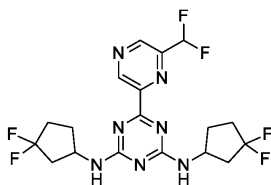


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,69 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,53-5,12 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 2,23-1,67 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 476,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 22, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

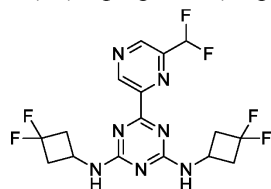
N²,N⁴-бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(дифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 448,2 (M+H)⁺.

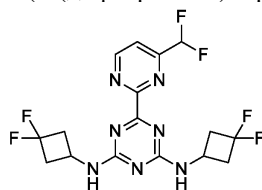
N²,N⁴-бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(6-(дифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 420,1 (M+H)⁺.

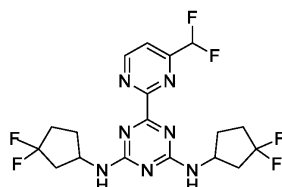
N^2, N^4 -бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 420 ($M+H$) $^+$.

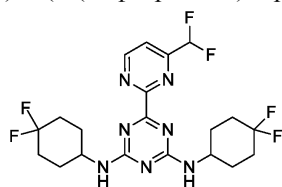
N^2, N^4 -бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: масса/заряд 448 ($M+H$) $^+$.

N^2, N^4 -бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

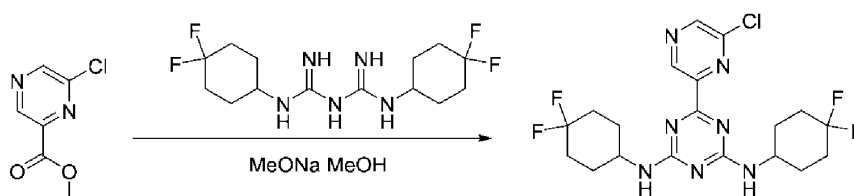


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ (m, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 6,91-6,64 (m, 1H), 5,72-5,20 (m, 2H), 4,26-4,02 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 8H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 476 ($M+H$) $^+$.

Пример 23. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 23.

Схема 23



Стадия 1. Получение 6-(6-хлорпиразин-2-ил)- N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

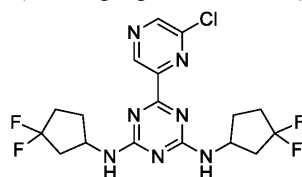
В смесь метил-6-хлорпиразин-2-карбоксилата (300 мг, 1,74 ммоль) и N^1, N^5 -ди-(4,4-дифторциклогексанамины)бигуанида (700 мг, 2,10 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли MeONa (340 мг, 6,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем разделяли между EtOAc (30 мл) и H_2O (30 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

LC-MS: масса/заряд 460 ($M+H$) $^+$.

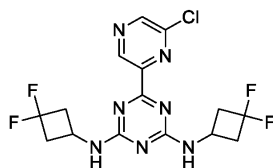
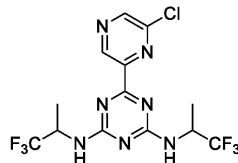
Процедуру, представленную в примере 23, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

6-(6-Хлорпиразин-2-ил)- N^2, N^4 -бис-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



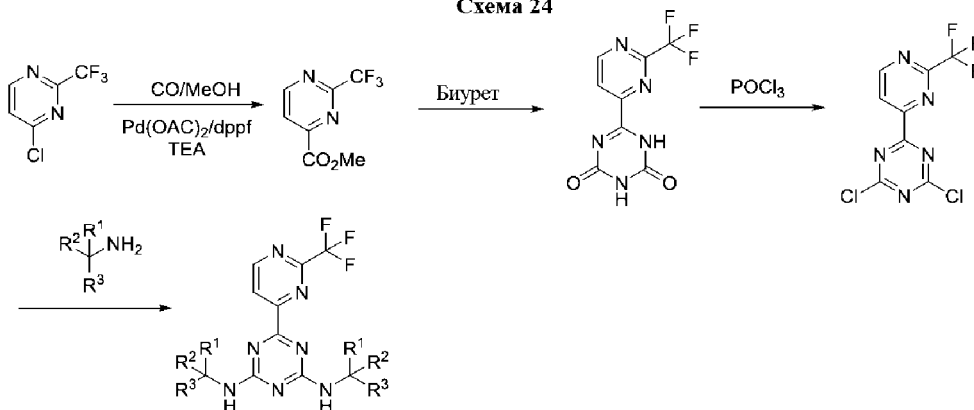
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 5,65 (d, 2H), 4,53-4,37 (m, 2H), 3,07-2,60 (m,

8Н).

LC-MS: масса/заряд 432 (M+H)⁺.6-(6-Хлорпиазин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин¹H 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: масса/заряд 404 (M+H)⁺.6-(6-Хлорпиазин-2-ил)-N²,N⁴-бис-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин¹H 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).LC-MS: масса/заряд 416 (M+H)⁺.

Пример 24. Получение симметричных диалкилатических соединений триазина формулы Р. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 24.

Схема 24



Формула Р

Стадия 1. Получение метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата.

К раствору 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидина (10 г, 54,9 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли dppf (3,0 г, 5,5 ммоль), Pd(OAc)₂ (630 мг, 2,8 ммоль) и Et₃N (11,4 мл, 41,2 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере CO (60 фунтов/кв. дюйм) при 60°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 207,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона.

Процедура была такой же, как на стадии 2 примера 1, описанной выше.

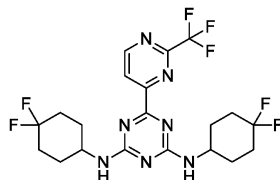
LC-MS: масса/заряд 260,0 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 2,4-дихлор-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазина.

Процедура была такой же, как на стадии 3 примера 1, описанной выше.

LC-MS: масса/заряд 296,0 (M+H)⁺.Стадия 4. Получение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

Процедура была такой же, как на стадии 4 примера 1, описанной выше.

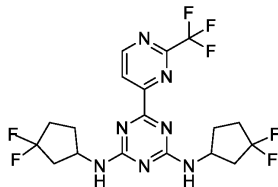


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,08 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 5,54-5,19 (m, 2H), 4,16-3,99 (m, 2H), 2,29-1,73 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 494,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 24, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

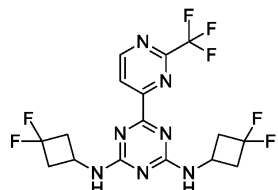
N^2, N^4 -бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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: масса/заряд 466,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

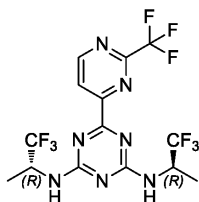
N^2, N^4 -бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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: масса/заряд 438,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

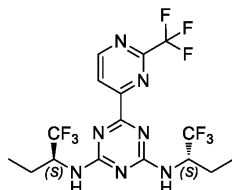
6-(2-(Трифторметил)пиримидин-4-ил)- N^2, N^4 -бис-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 450,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

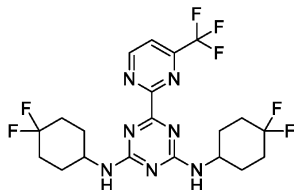
N^2, N^4 -бис-((S)-1,1,1-Трифторбутан-2-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 478,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

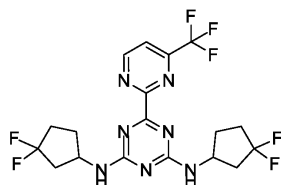
N^2, N^4 -бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 494,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

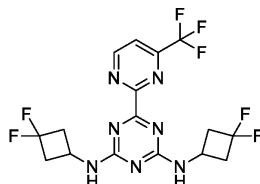
N^2,N^4 -бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 466,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

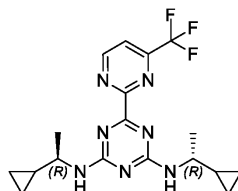
N^2,N^4 -бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: масса/заряд 438,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

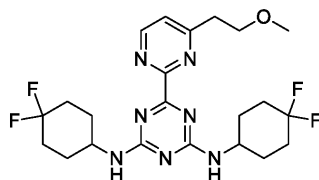
N^2,N^4 -бис-((R)-1-Циклопропилэтил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N^2,N^4 -бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(4-(2-метоксиэтил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

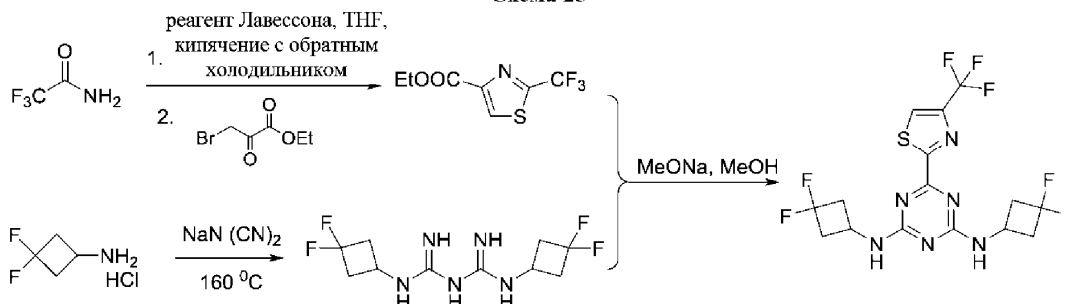


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,83-8,82 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 5,60-5,58 (m, 2H), 4,26-4,01 (m, 2H), 3,81-3,77 (t, $J=8$ Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, $J=8$ Гц, 2H), 2,11-2,05 (m, 8H), 1,94-1,86 (m, 4H), 1,74-1,69 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 25. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 25.

Схема 25



Стадия 1. Получение этил-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилата.

К раствору 2,2,2-трифторацетамида (1,42 г, 12,6 ммоль) в сухом THF (60 мл) добавляли реагент Лавессона (3,06 г, 7,56 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч и затем охлаждали с последующим добавлением этил-3-бром-2-оксoproпаноата (1,6 мл, 12,6 ммоль).

Смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 18 ч и затем охлаждали до к.т. Полученную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением этил-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H) 4,47 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,45 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

LC-MS: масса/заряд 226 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

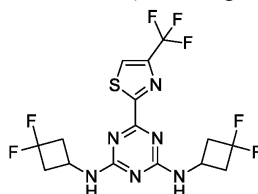
Стадия 2. Получение N^1, N^5 -бис-(3,3-дифторциклобутил)бигуанида.

Смесь гидрохлорида 3,3-дифторциклобутанамина (3,024 г, 0,021 моль) и $\text{NaN}(\text{CN})_2$ (890 мг, 0,01 моль) интенсивно перемешивали при 160°C в течение 2 ч, затем охлаждали до к.т. Полученную смесь растворяли в MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3. Получение N^2, N^4 -бис-(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В смесь N^1, N^5 -бис-(3,3-дифторциклобутил)бигуанида (60 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли этил-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилат (58,5 мг, 0,26 ммоль) и NaOMe (23,7 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 48 ч, затем разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N^2, N^4 -бис-(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

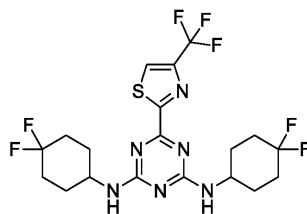


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,83 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,01-6,74 (m, 1H), 5,74-5,43 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 4H), 2,63-2,48 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 25, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

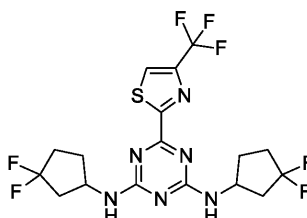
N^2, N^4 -бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

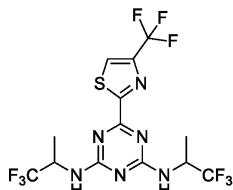
N^2, N^4 -бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

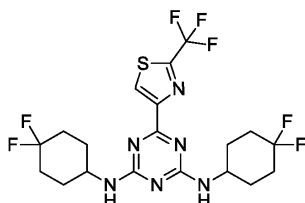
6-(4-(Трифторметил)тиазол-2-ил)-N²,N⁴-бис-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 455 (M+H)⁺.

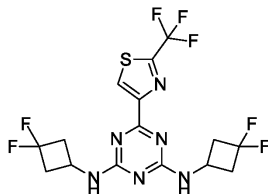
N²,N⁴-бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 499 (M+H)⁺.

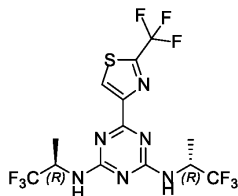
N²,N⁴-бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 443 (M+H)⁺.

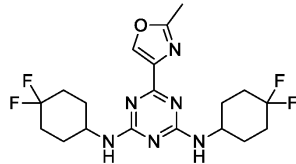
6-(2-(Трифторметил)тиазол-4-ил)-N²,N⁴-бис-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 455 (M+H)⁺.

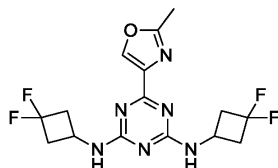
N²,N⁴-бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(2-метилоксазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 429 (M+H)⁺.

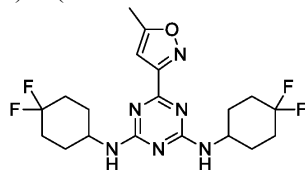
N²,N⁴-бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(2-метилоксазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 373 (M+H)⁺.

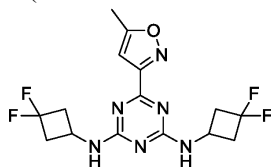
N^2,N^4 -бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N^2,N^4 -бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(5-метилизоксазол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

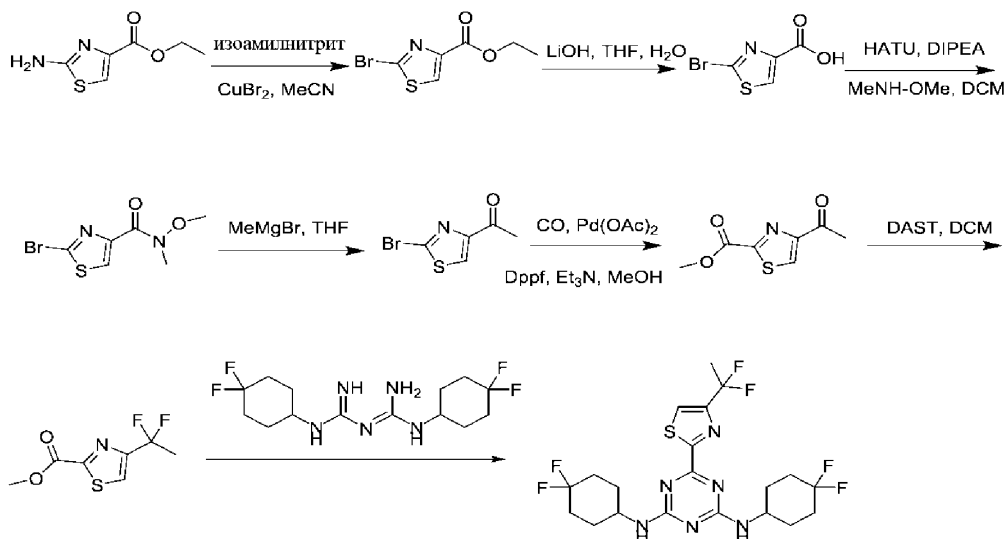


^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,51 (m, 1H), 5,86-5,33 (m, 2H), 4,65-4,13 (m, 2H), 3,04 (dd, $J=6,2$, 5,4 Гц, 4H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,50 (s, 3H).

LC-MS: масса/заряд 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 26. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 26.

Схема 26



Стадия 1. Получение этил-2-бромтиазол-4-карбоксилата.

К раствору этил-2-аминотиазол-4-карбоксилата (15,0 г, 87,1 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли изоамилнитрит (24,5 г, 209 ммоль) и CuBr_2 (27,5 г, 122 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, затем охлаждали до к.т., разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением этил-2-бромтиазол-4-карбоксилата.

LC-MS: масса/заряд 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты.

К раствору этил-2-бромтиазол-4-карбоксилата (18,0 г, 76,0 ммоль) в THF (90 мл) и H_2O (90 мл) добавляли LiOH (4,8 г, 114 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч и экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Водный слой отделяли, регулировали до pH 2-3 с использованием насыщ. водн. NH_4Cl и фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили под высоким вакуумом с получением 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты.

LC-MS: масса/заряд 206 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Стадия 3. Получение 2-бром-N-метокси-N-метилтиазол-4-карбоксамид.

К раствору 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты (11,4 г, 55,0 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламин (6,9 г, 71,0 ммоль), HATU (27,0 г, 71,0 ммоль) и DIPEA (21,2 г, 164,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем гасили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 2-бром-N-метокси-N-метилтиазол-4-карбоксамид.

LC-MS: масса/заряд 251 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанона.

К раствору 2-бром-N-метокси-N-метилтиазол-4-карбоксамида (6,8 г, 27,0 ммоль) в THF (60 мл) в атмосфере N² при 0°C медленно добавляли по каплям MeMgBr (9,9 мл, 29,7 ммоль, 3 М в THF). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанона.

LC-MS: масса/заряд 206 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение метил-4-ацетилтиазол-2-карбоксилата.

К раствору 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанона (340 мг, 1,65 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (20,0 мг, 0,08 ммоль), dppf (95,0 мг, 0,16 ммоль) и Et₃N (250 мг, 2,5 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в атмосфере CO (0,4 мПа) в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью стандартных способов с получением метил-4-ацетилтиазол-2-карбоксилата.

LC-MS: масса/заряд 186 (M+H)⁺.

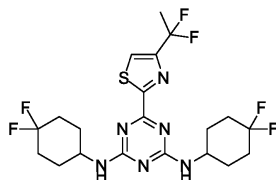
Стадия 6. Получение метил-4-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-карбоксилата.

К раствору 4-ацетилтиазол-2-карбоксилата (200 мг, 1,07 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C медленно добавляли по каплям DAST (1,64 г, 10,2 ммоль). Смесь затем нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь медленно гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-4-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-карбоксилата.

LC-MS: масса/заряд 208 (M+H)⁺.

Стадия 7. Получение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В смесь N¹,N⁵-бис-(3,3-дифторциклобутил)бигуанида (60 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли этил-4-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-карбоксилат (50 мг, 0,26 ммоль) и NaOMe (23,7 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 48 ч и затем разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

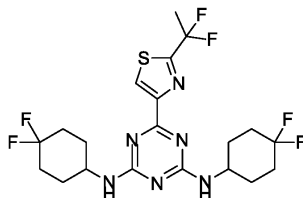


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,05 (d, J=49,4 Гц, 2H), 2,30-2,01 (m, 11H), 1,94 (d, J=9,2 Гц, 4H), 1,81-1,68 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 495 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 26, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

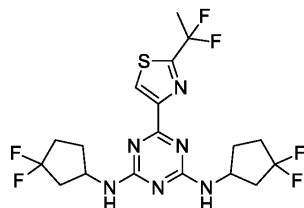
N²,N⁴-бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(2-(1,1-дифторэтил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 494 (M+H)⁺.

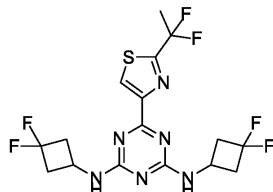
N^2,N^4 -бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(2-(1,1-дифторэтил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 467($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N^2,N^4 -бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(2-(1,1-дифторэтил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

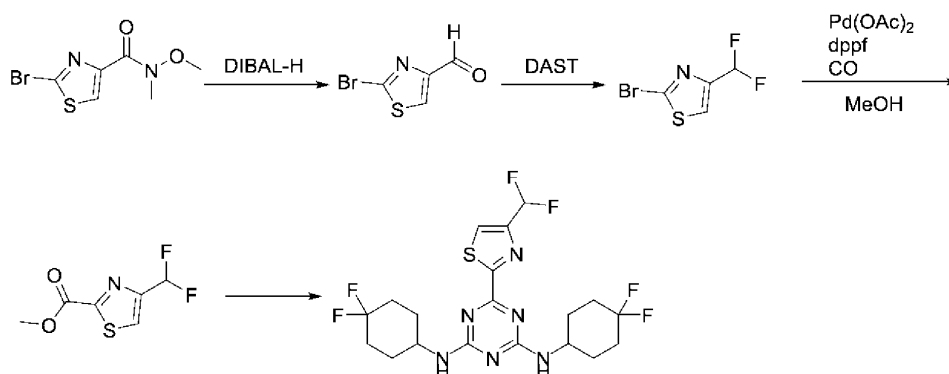


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,45-8,36 (m, 1H), 5,71-5,36 (m, 2H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,24-2,03 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 27. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 27.

Схема 27



Стадия 1. Получение 2-бромтиазол-4-карбальдегида.

В смесь 2-бром-N-метокси-N-метилтиазол-4-карбоксимида (10 г, 0,04 моль) в THF (80 мл) при -78°C медленно добавляли DIBAL-H (7,35 г, 0,052 моль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем регулировали pH до 5-6. Смесь разделяли между EtOAc (80 мл) и H_2O (60 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 192 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение 2-бром-4-(диформетил)тиазола.

В смесь 2-бромтиазол-4-карбальдегида (0,764 г, 0,004 моль) в DCM (7 мл) при 0°C по каплям добавляли DAST (3,22 г, 0,02 моль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч, затем гасили насыщ. водн. NaHCO_3 и регулировали pH до 8-10. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2x40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

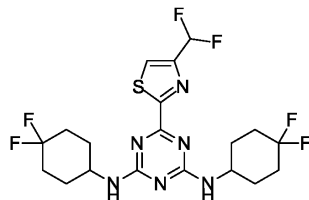
Стадия 3. Получение метил-4-(диформетил)тиазол-2-карбоксилата.

Смесь 2-бром-4-(диформетил)тиазола (0,6 г, 2,82 ммоль), dppf (0,14 г, 0,28 ммоль), Et_3N (0,43 г, 4,23 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,13 г, 0,56 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере CO в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток разделяли между DCM (30 мл) и H_2O . Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 194 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4. Получение N^2,N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В суспензию N^1,N^5 -бис-(3,3-дифторциклобутил)бигуанида (45 мг, 13,3 ммоль) и метил-4-(дифторметил)тиазол-2-карбоксилата (40 мг, 20,7 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaOMe (20 мг, 37,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

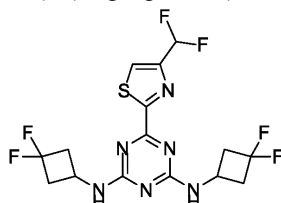


1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,75 (s, 1H), 6,94-6,67 (t, 1H), 5,40-5,08 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 8H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 481 ($M+H$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 27, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

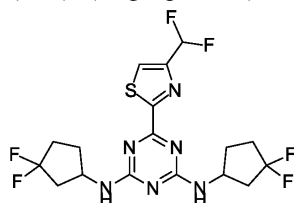
N^2,N^4 -бис-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(4-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 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).

LC-MS: масса/заряд 425 ($M+H$) $^+$.

N^2,N^4 -бис-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(4-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

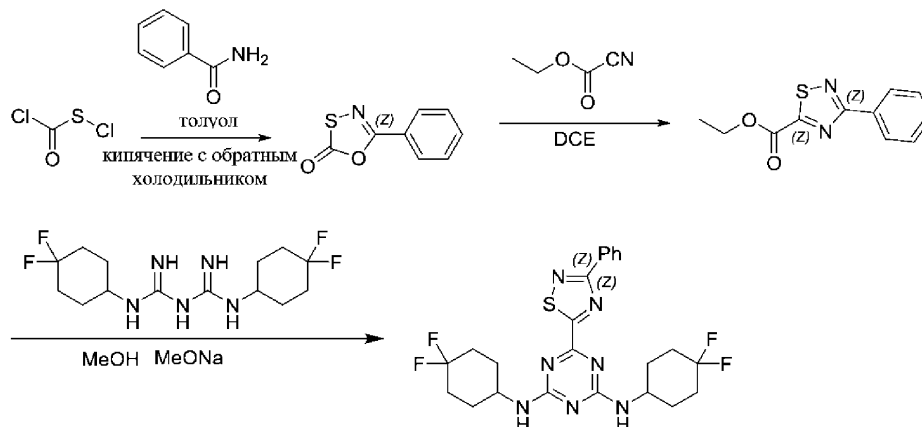


1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,84 (s, 1H), 7,04-6,76 (m, 1H), 5,65-5,36 (m, 2H), 4,66-4,55 (m, 2H), 2,66-1,85 (m, 12H).

LC-MS: масса/заряд 453 ($M+H$) $^+$.

Пример 28. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 28.

Схема 28



Стадия 1. Получение 5-фенил-1,3,4-оксатриазол-2-она.

К раствору бензамида (200 мг, 1,65 ммоль) в толуоле (2 мл) в атмосфере N^2 добавляли тиогипохлорит карбонилхлорида (0,16 мл, 1,98 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., затем гасили H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные

органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 180 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

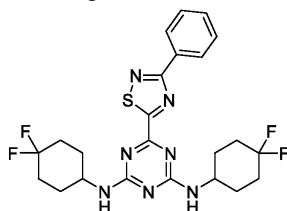
Стадия 2. Получение 3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилата.

Смесь 5-фенил-1,3,4-оксатиазол-2-она (270 мг, 1,5 ммоль) и этил-цианоформиата (790 мг, 6,0 ммоль) в DCE (2 мл) перемешивали в герметичном сосуде под микроволновым облучением при 160°C в течение 0,5 ч. Полученную смесь концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 235 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3. Получение N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В смесь N^1, N^5 -бис-(4,4-дифторциклогексил)бигуанида (90 мг, 0,27 ммоль) и этил-3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилата (75 мг, 0,32 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOMe (43 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

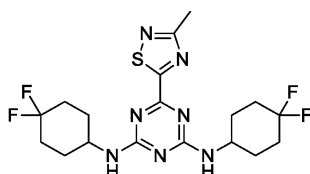


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (d, $J=3,3$ Гц, 2H), 7,48 (s, 3H), 5,68-5,01 (m, 2H), 4,27-3,87 (m, 2H), 2,26-1,63 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 508,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Процедуру, представленную в примере 28, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

N^2, N^4 -бис-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

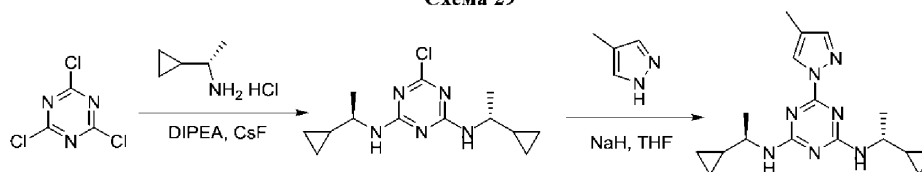


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,58-5,10 (m, 2H), 4,20-3,84 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-1,63 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 446 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 29. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 29.

Схема 29



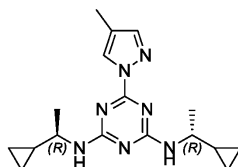
Стадия 1. Получение 6-хлор- N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

К раствору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (2 г, 10,9 ммоль) в ацетоне (35 мл) добавляли гидрохлорид (S)-1-циклопропилэтанамин (2,7 мг, 22,8 ммоль), DIPEA (3,5 мг, 27 ммоль) и CsF (3,3 мг, 21,8 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 282 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия В. Получение N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В ледяной раствор 4-метил-1H-пиразола (207 мг, 1,07 ммоль) в сухом THF (5 мл) медленно добавляли NaH (34 мг, 1,42 ммоль) в течение 30 мин с последующим добавлением раствора 6-хлор- N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (200 мг, 0,71 ммоль) в THF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

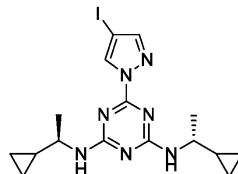


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,17 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,50-5,12 (m, 2H), 3,56 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (s, 6H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,54-0,32 (m, 6H), 0,26 (d, $J=4,1$ Гц, 2H).

LC-MS: масса/заряд 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 29, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

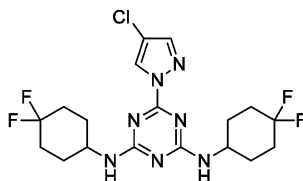
Соединение N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

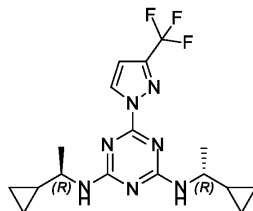
Соединение 6-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)- N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

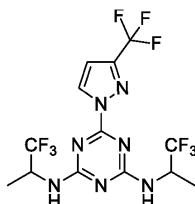
Соединение N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

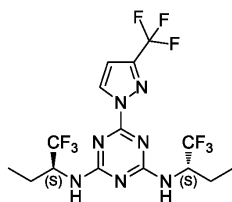
Соединение 6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)- N^2, N^4 -бис-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 438,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

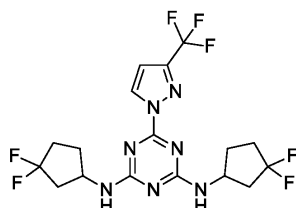
Соединение N²,N⁴-бис-((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 466 (M+H)⁺.

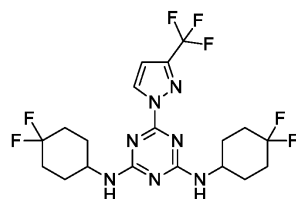
Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклопентил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 454 (M+H)⁺.

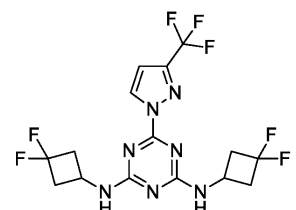
Соединение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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, 1H), 4,18-3,92 (m, 2H), 2,14-1,82 (m, 12H), 1,62 (s, 4H).

LC-MS: масса/заряд 482 (M+H)⁺.

Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклобутил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

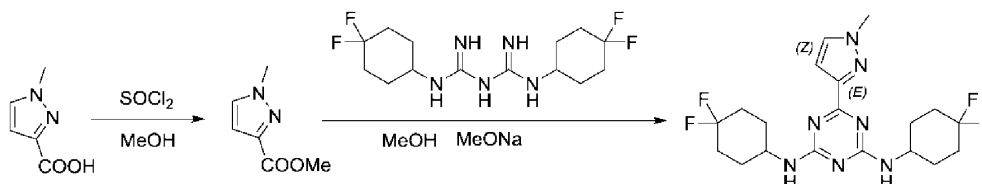


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,56-8,50 (m, 1H), 6,69 (d, J=6 Гц, 1H), 5,85-5,52 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 4H), 2,50-2,67 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 426 (M+H)⁺.

Пример 30. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 30.

Схема 30



Стадия 1. Получение метил-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата.

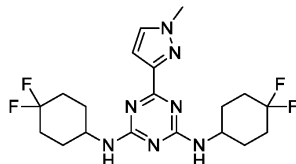
К раствору 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (504 мг, 4 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли SOCl₂ (1,4 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и концен-

трировали с получением метил-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата.

LC-MS: масса/заряд 141 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

К раствору N¹,N⁵-бис-(4,4-дифтор циклогексил)бигуанида (120 мг, 0,36 ммоль) и метил-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (60 мг, 0,43 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOMe (28 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

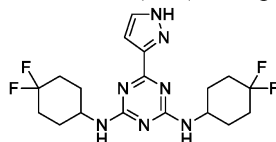


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,75-4,94 (m, 2H), 4,28-3,85 (m, 5H), 2,26-1,54 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 428 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 30, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

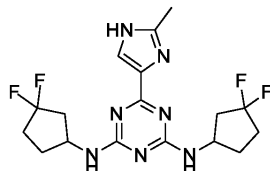
Соединение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(1Н-пиразол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 414 (M+H)⁺.

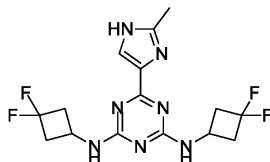
Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклопентил)-6-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



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: масса/заряд 400,1 (M+H)⁺.

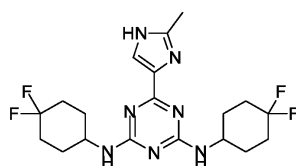
Соединение N²,N⁴-бис-(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



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: масса/заряд 372 (M+H)⁺.

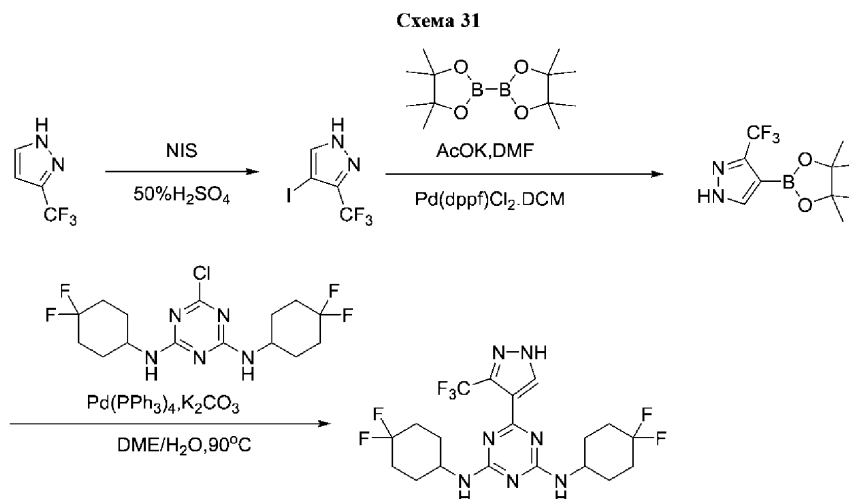
Соединение N²,N⁴-бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 5 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: масса/заряд 428,3 (M+H)⁺.

Пример 31. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 31.



Стадия 1. Получение 4-йод-3-(трифторметил)-1H-пиразола.

К раствору 3-(трифторметил)-1H-пиразола (500 мг, 3,7 ммоль) в 50% H_2SO_4 при 0°C добавляли NIS (992 мг, 4,4 ммоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при к.т. в течение 3 ч. Полученную смесь гасили водой (50 мл) и затем перемешивали в течение ночи. Осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 4-йод-3-(трифторметил)-1H-пиразола.

LC-MS: масса/заряд 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

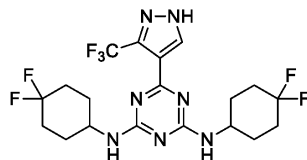
Стадия 2. Получение 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола.

В смесь 4-йод-3-(трифторметил)-1H-пиразола (100 мг, 0,38 ммоль) и (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (397 мг, 0,57 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорида-дихлорметана (31 мг, 0,04 ммоль) и ацетат калия (509 мг, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, затем гасили водой и экстрагировали с помощью Et_2O . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола.

LC-MS: масса/заряд 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3. Получение N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

К раствору 6-хлор- N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (145 мг, 0,38 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола (100 мг, 0,38 ммоль) в DME (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли K_2CO_3 (158 мг, 1,15 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч и затем фильтровали. Фильтрат разделяли между EtOAc и H_2O . Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N^2, N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

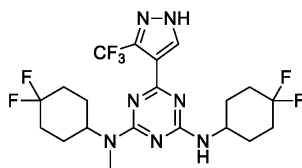


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,09-7,47 (m, 3H), 7,29-7,00 (m, 1H), 4,11-3,76 (m, 2H), 2,19-1,46 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Процедуру, представленную в примере 31, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

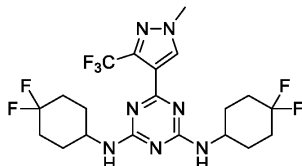
Соединение N^2,N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)- N^2 -метил-6-(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

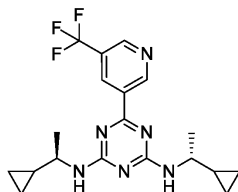
Соединение N^2,N^4 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

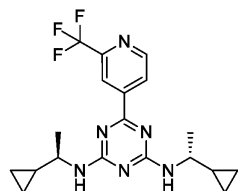
Соединение N^2,N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

LC-MS: масса/заряд 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

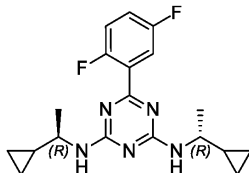
Соединение N^2,N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

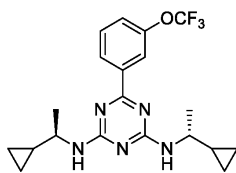
Соединение N^2,N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(2,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 360 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

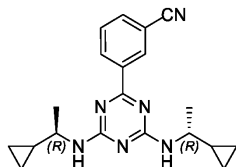
Соединение N^2, N^4 -бис-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(3-(трифторметокси)фенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 408 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение 3-(4,6-бис-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)бензонитрил



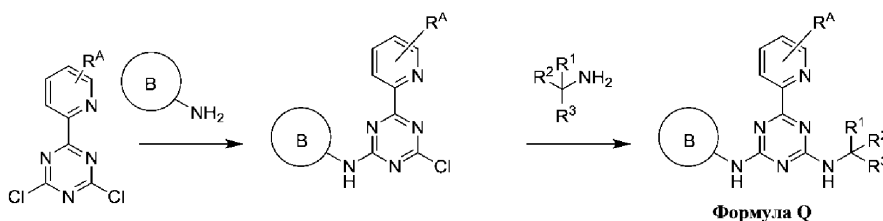
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63-8,55 (m, 2H), 7,75 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 5,53-5,21 (m, 2H), 3,69-3,55 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 0,90-8,86 (m, 2H), 0,57-0,30 (m, 1H).

LC-MS: масса/заряд 349 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 32. Получение ароматических-алифатических соединений триазина формулы Q.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 32.

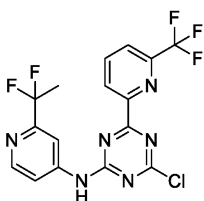
Схема 32



Формула Q

Стадия 1. Получение 4-хлор-N-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина.

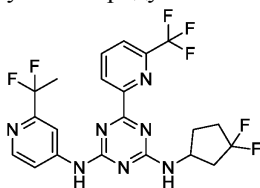
В смесь 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (188 мг, 0,64 ммоль) и 2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-амина (50 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере азота добавляли *t*-BuONa (61 мг, 0,64 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 80°C в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 417,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2. Получение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В смесь 4-хлор-N-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина (35 мг, 0,08 ммоль) и 3,3-дифторциклопентанамина (16 мг, 0,13 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CsF (24 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA (0,03 мл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.



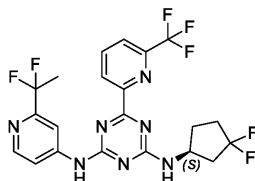
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,61 (m, 1H), 8,52 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,03-7,73 (m, 2H), 7,73-7,34 (m, 1H), 6,08-5,52 (m, 1H), 4,88-4,55 (m, 1H), 2,82-2,64 (m, 1H), 2,46-2,12 (m,

4H), 2,11-1,98 (m, 3H), 1,94-1,81 (m, 1H).

LC-MS: масса/заряд 502 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 32, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

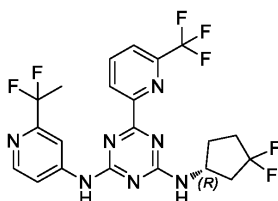
(S)-N²-(3,3-Дифторциклопентил)-N⁴-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 502 (M+H)⁺.

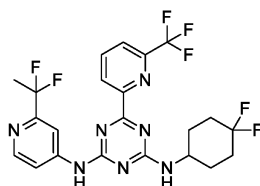
(R)-N²-(3,3-Дифторциклопентил)-N⁴-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 502 (M+H)⁺.

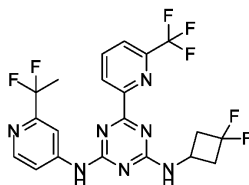
N²-(4,4-Дифторциклогексил)-N⁴-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 516 (M+H)⁺.

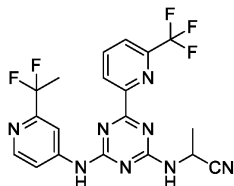
N²-(3,3-Дифторциклобутил)-N⁴-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 488 (M+H)⁺.

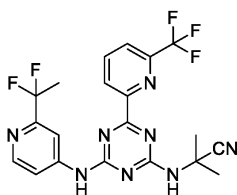
2-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пропаннитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 451 (M+H)⁺.

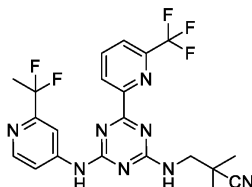
2-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропаннитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

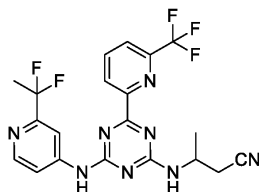
3-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

LC-MS: масса/заряд 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

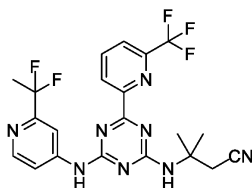
3-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бутаннитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

LC-MS: масса/заряд 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

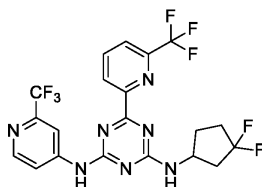
3-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-3-метилбутаннитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

LC-MS: масса/заряд 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

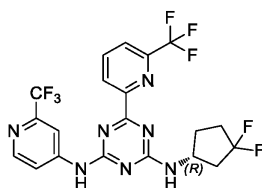
N^2 -(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

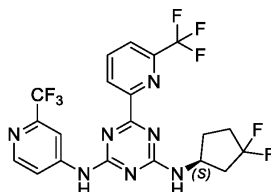
(R)-N²-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 506 (M+H)⁺.

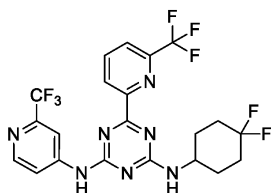
(S)-N²-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 506 (M+H)⁺.

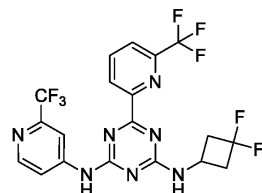
N²-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 520 (M+H)⁺.

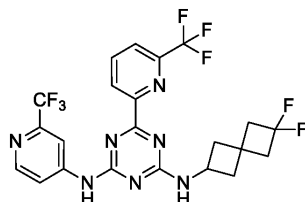
N²-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 492 (M+H)⁺.

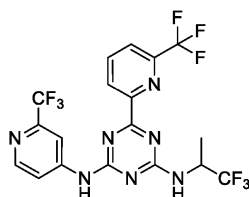
N²-(6,6-Дифторспиро[3.3]гептап-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 532 (M+H)⁺.

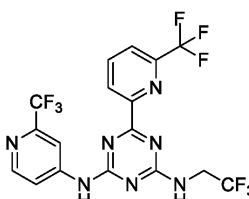
6-(6-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-N²-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 498 (M+H)⁺.

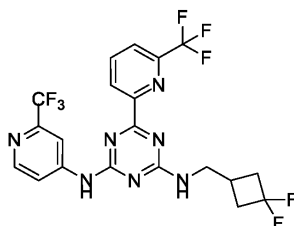
N²-(2,2,2-Трифторэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, 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).

LC-MS: масса/заряд 484 (M+H)⁺.

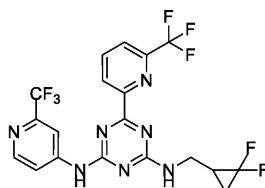
N²-((3,3-Дифторциклобутил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 506 (M+H)⁺.

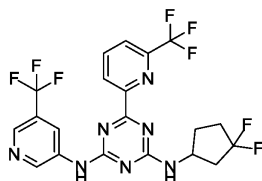
N²-((2,2-Дифторциклопропил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 492 (M+H)⁺.

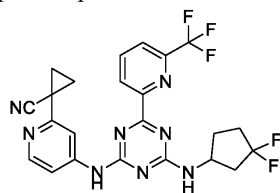
N²-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 506 (M+H)⁺.

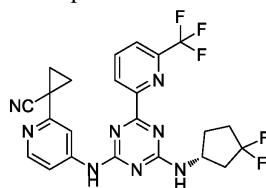
1-4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

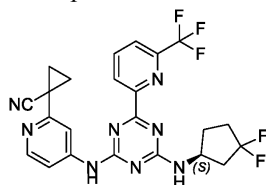
(R)-1-4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: масса/заряд 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

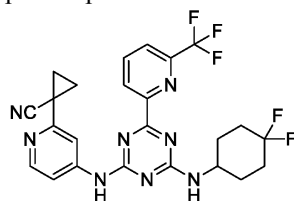
(S)-1-4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: масса/заряд 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

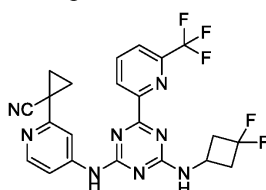
1-4-((4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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: масса/заряд 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

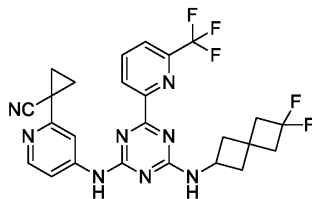
1-4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: масса/заряд 489 (M+H)⁺.

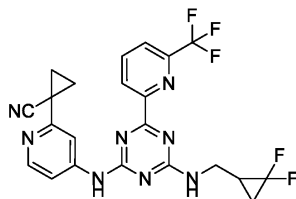
1-(4-((4-((6,6-Дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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).

LC-MS: масса/заряд 529 (M+H)⁺.

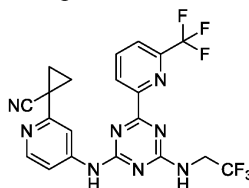
1-(4-((4-((2,2-Дифторциклопропил)метил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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), 1,52 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 489 (M+H)⁺.

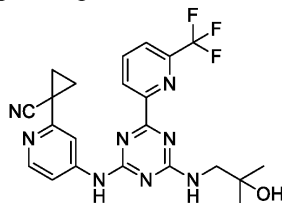
1-(4-((4-((2,2,2-Трифторэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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: масса/заряд 481,2 (M+H)⁺.

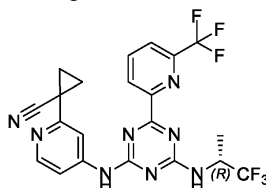
1-(4-((4-((2-Гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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: масса/заряд 471 (M+H)⁺.

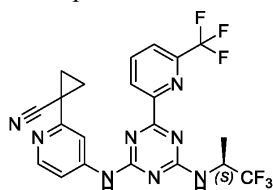
(R)-1-(4-((4-((6-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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: масса/заряд 495 (M+H)⁺.

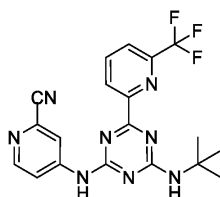
(S)-1-(4-((4-(6-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

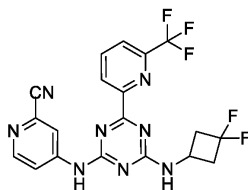
4-((4-(трет-Бутиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 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).

LC-MS: масса/заряд 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

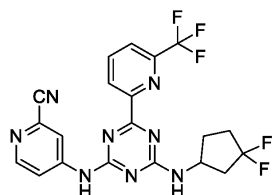
4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 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).

LC-MS: масса/заряд 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

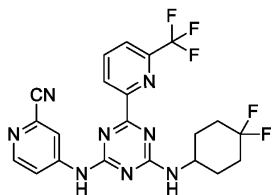
4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

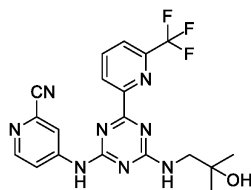
4-((4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 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: масса/заряд 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

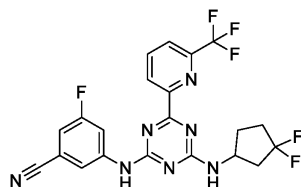
4-((4-((2-Гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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 (m, 1H), 3,74-3,58 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

LC-MS: масса/заряд 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

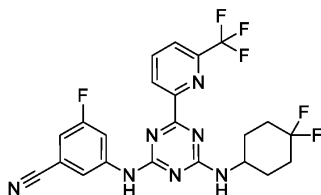
3-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

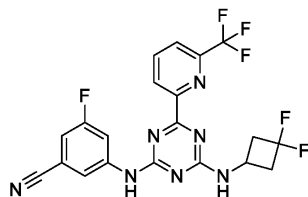
3-((4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

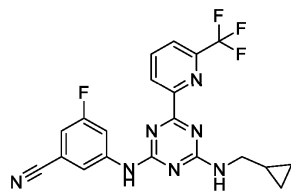
3-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

LC-MS: масса/заряд 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

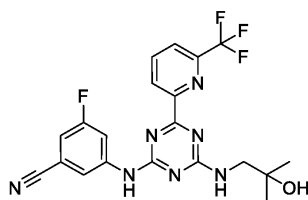
3-((4-((Циклопропилметил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

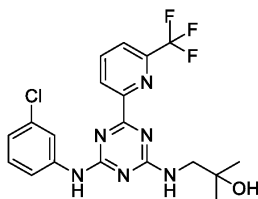
3-Фтор-5-((4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 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).

LC-MS: масса/заряд 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

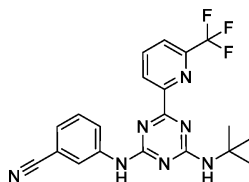
1-((4-((3-Хлорфенил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 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).

LC-MS: масса/заряд 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

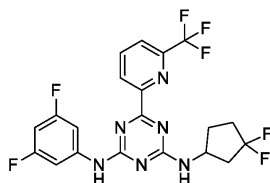
3-((4-(трет-Бутиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 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).

LC-MS: масса/заряд 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

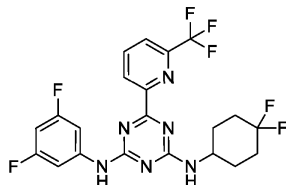
N^2 -(3,3-Дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

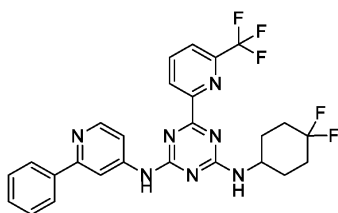
N^2 -(4,4-Дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 487,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

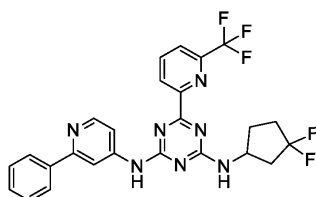
N^2 -(4,4-Дифторциклогексил)- N^4 -(2-фенилпиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 2,15-1,68 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

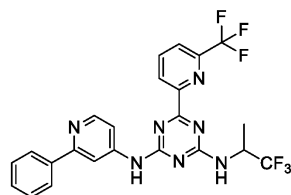
N^2 -(3,3-Дифторциклопентил)- N^4 -(2-фенилпиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

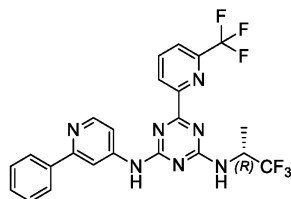
N^2 -(2-Фенилпиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

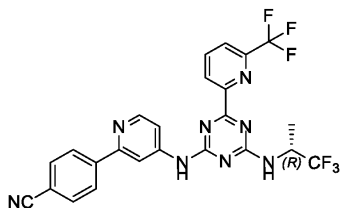
(*R*)- N^2 -(2-Фенилпиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

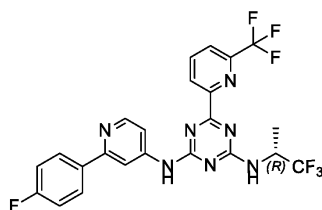
(*R*)-4-(4-((4-(6-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)бензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

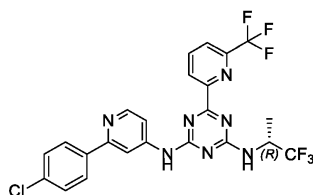
(R)-N²-(2-(4-Фторфенил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 524,1 (M+H)⁺.

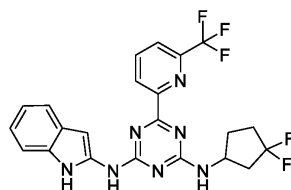
(R)-N²-(2-(4-Хлорфенил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 540 (M+H)⁺.

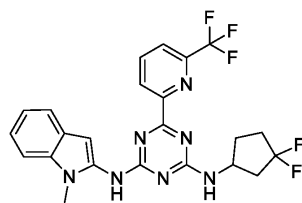
N²-(3,3-Дифторциклопентил)-N⁴-(1H-индол-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 476 (M+H)⁺.

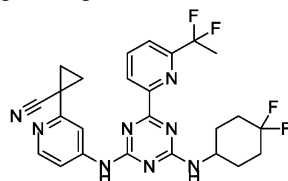
N²-(3,3-Дифторциклопентил)-N⁴-(1-метил-1H-индол-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 490 (M+H)⁺.

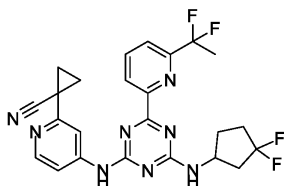
1-(4-((4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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: масса/заряд 513 (M+H)⁺.

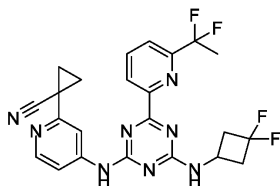
1-4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

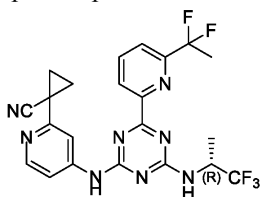
1-4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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: масса/заряд 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

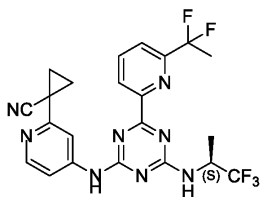
(R)-1-4-((4-((6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

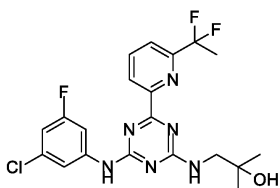
(S)-1-4-((4-((6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

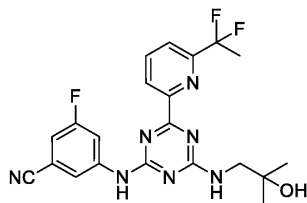
1-((4-((3-Хлор-5-фторфенил)амино)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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: масса/заряд 453 (M+H)⁺.

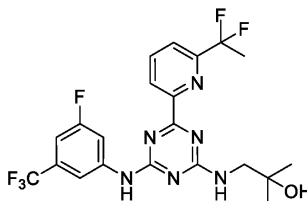
3-((4-(6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-2-ил)-6-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



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: масса/заряд 444 (M+H)⁺.

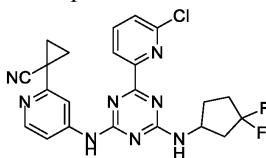
1-((4-(6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-2-ил)-6-((3-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



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: масса/заряд 487 (M+H)⁺.

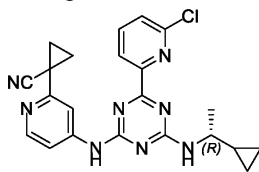
1-(4-((4-(6-Хлорпиридин-2-ил)-6-((3,3-дифторциклопентил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 469 (M+H)⁺.

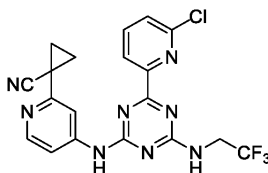
(R)-1-(4-((4-(6-Хлорпиридин-2-ил)-6-((1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 433 (M+H)⁺.

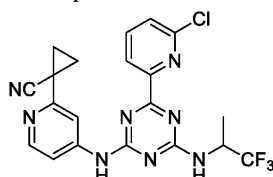
1-(4-((4-(6-Хлорпиридин-2-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 447 (M+H)⁺.

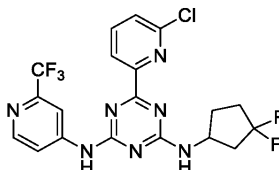
1-4-((4-(6-Хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

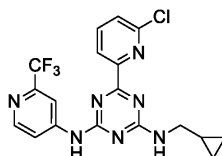
6-(6-Хлорпиридин-2-ил)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

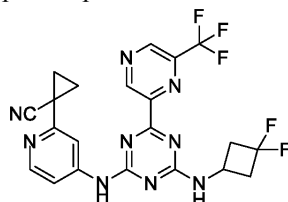
6-(6-Хлорпиридин-2-ил)- N^2 -(циклопропилметил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

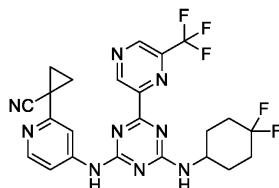
1-4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

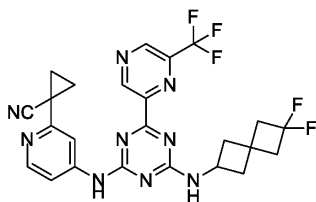
1-4-((4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 518 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

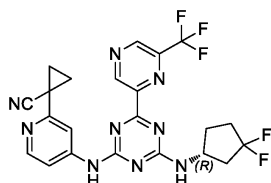
1-(4-((4-((6,6-Дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 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).

LC-MS: масса/заряд 530 ($M+H$) $^+$.

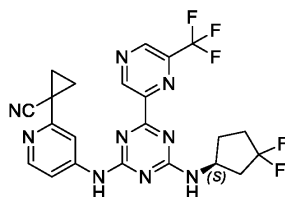
(R)-1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 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).

LC-MS: масса/заряд 504 ($M+H$) $^+$.

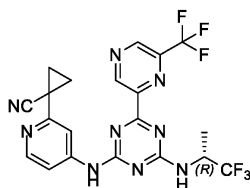
(S)-1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 504 ($M+H$) $^+$.

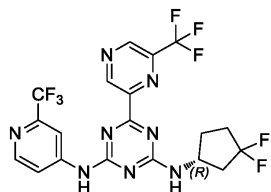
(R)-1-(4-((4-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 496 ($M+H$) $^+$.

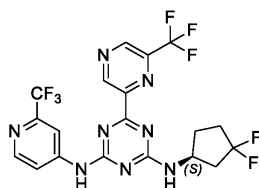
(R)-N 2 -(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-N 4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 507 ($M+H$) $^+$.

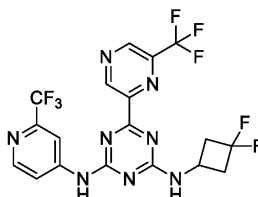
(S)-N²-(3,3-Дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 507 (M+H)⁺.

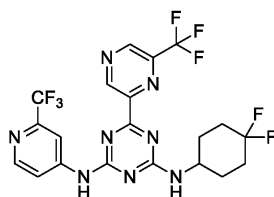
N²-(3,3-Дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 493 (M+H)⁺.

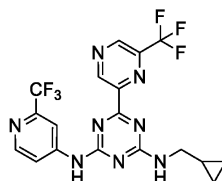
N²-(4,4-Дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 521 (M+H)⁺.

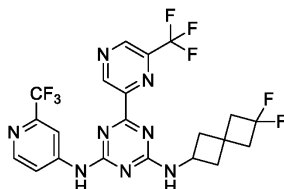
N²-(Циклопропилметил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,2 (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: масса/заряд 457 (M+H)⁺.

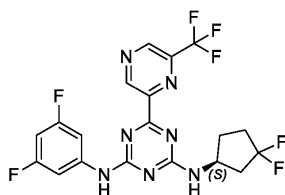
N²-(6,6-Дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 533 (M+H)⁺.

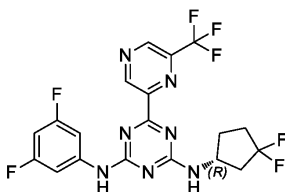
(S)-N²-(3,3-Дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 474 (M+H)⁺.

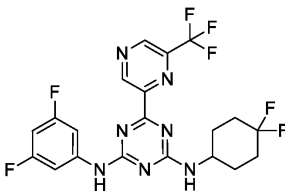
(R)-N²-(3,3-Дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 474 (M+H)⁺.

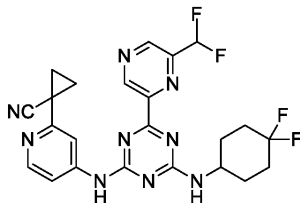
N²-(4,4-Дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 488 (M+H)⁺.

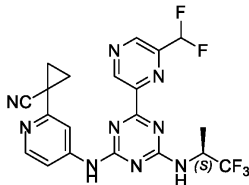
1-(4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(дифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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: масса/заряд 500 (M+H)⁺.

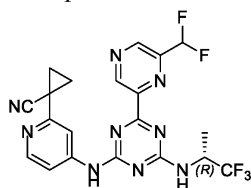
(S)-1-(4-((6-(Дифторметил)пиазин-2-ил)-6-((1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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: масса/заряд 478 (M+H)⁺.

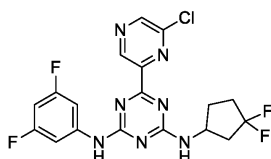
(R)-1-(4-((4-(6-(Дифторметил)пиразин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

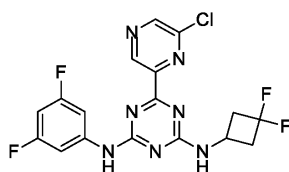
6-(6-Хлорпиразин-2-ил)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

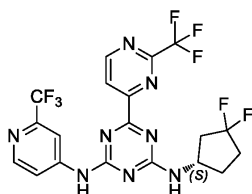
6-(6-Хлорпиразин-2-ил)- N^2 -(3,3-дифторциклобутил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

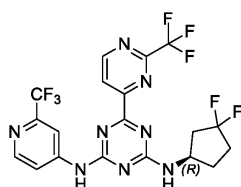
(S)- N^2 -(3,3-Дифторциклопентил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(2-(трифторметил)-пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

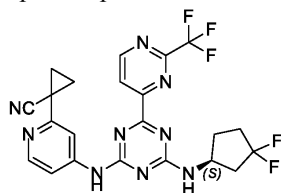
(R)- N^2 -(3,3-Дифторциклопентил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(2-(трифторметил)-пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

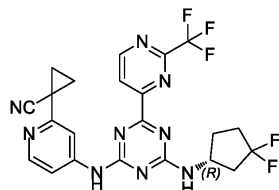
(S)-1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

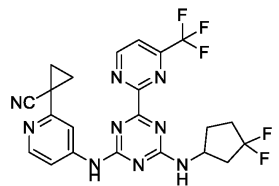
(R)-1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

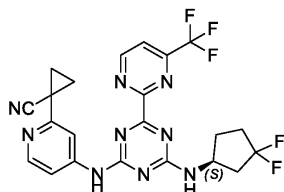
1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

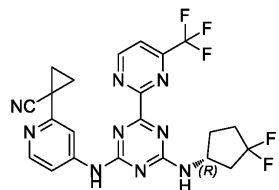
(S)-1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

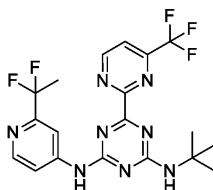
(R)-1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

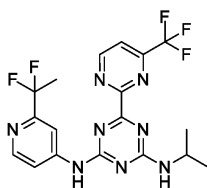
N²-(трет-Бутил)-N⁴-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 455 (M+H)⁺.

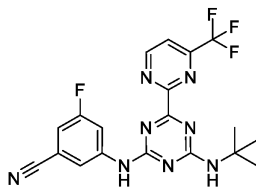
N²-(2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)-N⁴-изопропил-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 441 (M+H)⁺.

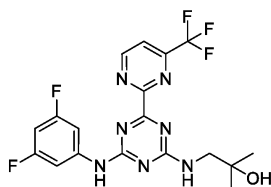
3-((4-(трет-Бутиламино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 433 (M+1)⁺.

1-((4-((3,5-Дифторфенил)амино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол

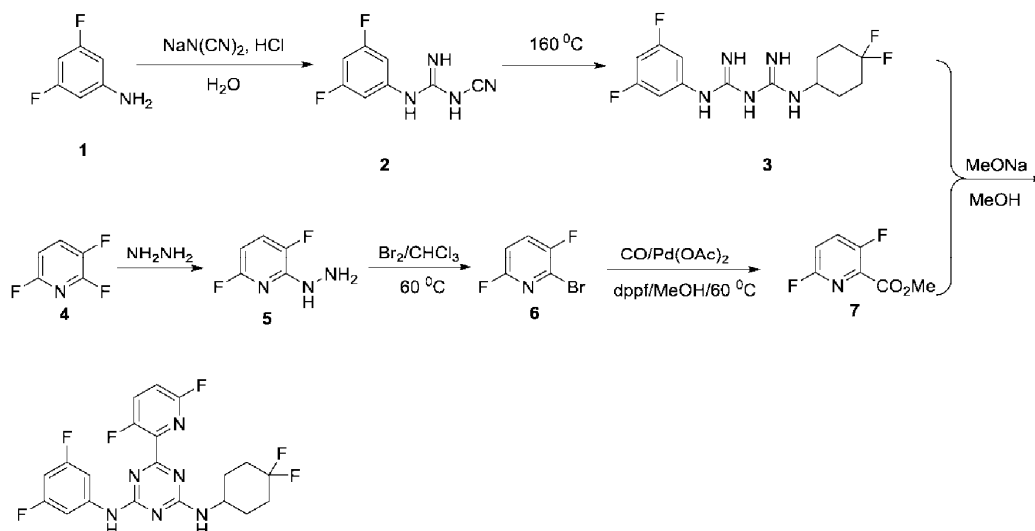


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,70-10,20 (m, 1H), 9,50-9,27 (m, 1H), 8,37-7,94 (m, 2H), 7,80-7,50 (m, 2H), 6,98-6,71 (m, 1H), 4,75-4,48 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

LC-MS: масса/заряд 442 (M+H)⁺.

Пример 33. Получение ароматических-алифатических соединений триазина.
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 33.

Схема 33



Стадия 1. Получение NH-(3,5-дифторфенил)-N³-нитрил-гуанидина.

К раствору NaN(CN)₂ (4,1 г, 46,5 ммоль) в воде (34 мл) при 80°C добавляли раствор 3,5-дифторанилина (3 г, 23,2 ммоль) в смешанном растворителе из воды и конц. HCl (2 М, 2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., гасили с помощью насыщ. водн. NaHCO₂ и регулировали до pH 7-8. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 197 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение N¹-(3,5-дифторфенил)-N⁵-(4,4-дифторциклогексил)гуанидина.

Смесь NH-(3,5-дифторфенил)-N³-нитрил-гуанидина (300 мг, 1,53 ммоль) и гидрохлорида 4,4-дифторциклогексанамина (262 мг, 1,53 ммоль) тщательно смешивали вместе и затем перемешивали при 160°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и затем растирали со смешанным растворителем из EtOAc и PE. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации и сушили с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 332 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина.

В ледяную смесь 2,3,6-трифторпиридина (1,0 г, 7,5 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидразин-гидрат (0,75 г, 15,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т., затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина.

LC-MS: масса/заряд 146 (M+H)⁺.

Стадия 4. Получение 2-бром-3,6-дифторпиридина.

К перемешанному раствору 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина (1,1 г, 7,0 ммоль) в хлороформе (20 мл) при к.т. по каплям добавляли бром (1,8 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., затем гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью дихлорметана (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 2-бром-3,6-дифторпиридина.

LC-MS: масса/заряд 194 (M+H)⁺.

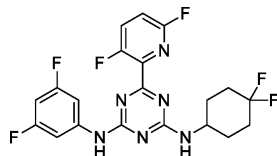
Стадия 5. Получение метил-3,6-дифторпиридина.

К раствору 2-бром-3,6-дифторпиридина (0,8 г, 4,1 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли dppe (0,3 г, 0,56 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,1 г, 0,45 ммоль) и Et₃N (1,6 мл, 8,2 ммоль). Суспензию дегазировали и повторно насыщали атмосферой CO трижды. Смесь затем перемешивали в атмосфере CO (60 фунтов/кв. дюйм) при 70°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с EtOAc (150 мл). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-3,6-дифторпиридина.

LC-MS: масса/заряд 174 (M+H)⁺.

Стадия 6. Получение N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

В суспензию N¹-(3,5-дифторфенил)-N⁵-(4,4-дифторциклогексил)-гуанидина (191 мг, 0,58 ммоль) и метил-3,6-дифторпиридината (100 мг, 0,58 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOMe (94 мг, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

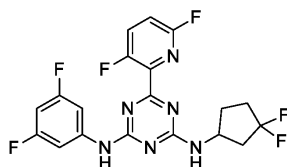


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,70 (td, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,37-7,17 (m, 2H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,55 (t, J=8,9 Гц, 1H), 5,67-5,37 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 2,18 (d, J=8,3 Гц, 4H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,73-1,70 (d, J=11,2 Гц, 2H).

LC-MS: масса/заряд 455 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 33, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

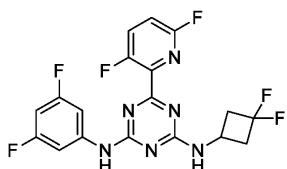
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 441 (M+H)⁺.

Соединение N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

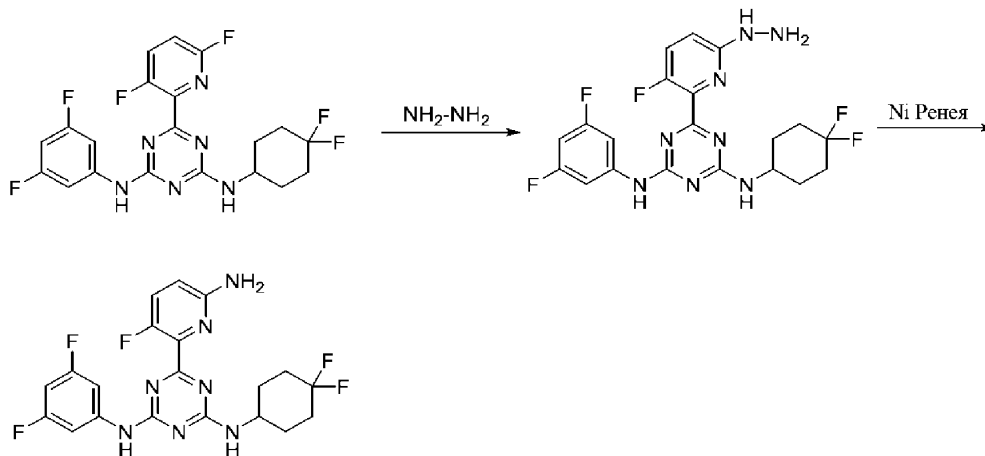


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,70 (m, 1H), 7,58-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,73-6,30 (m, 1H), 6,18-5,37 (m, 1H), 4,63-4,31 (m, 1H), 3,40-2,93 (m, 2H), 2,88-2,19 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 427 (M+H)⁺.

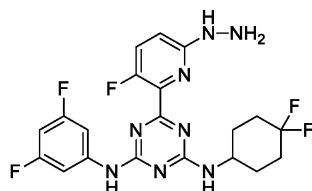
Пример 34. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 34.

Схема 34



Стадия 1. Получение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(3-фтор-6-гидразинилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

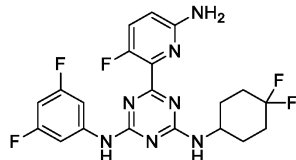
К раствору N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (225 мг, 0,49 ммоль) в THF (20 мл) добавляли гидразингидрат (150 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 60°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта.



LC-MS: масса/заряд 467 ($M+H$)⁺.

Стадия 2. Получение 6-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)- N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

К раствору N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(3-фтор-6-гидразинилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (46 мг, 0,1 ммоль) в метаноле (5,0 мл) добавляли Ni Ренея (100 мг). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H_2 в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 6-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)- N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

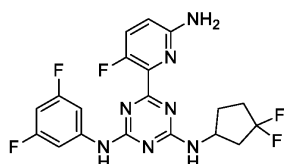


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,52-7,50 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,63-6,54 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,26-4,05 (m, 1H), 1,73-2,21 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 452 ($M+H$)⁺.

Процедуру, представленную в примере 34, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

Соединение 6-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

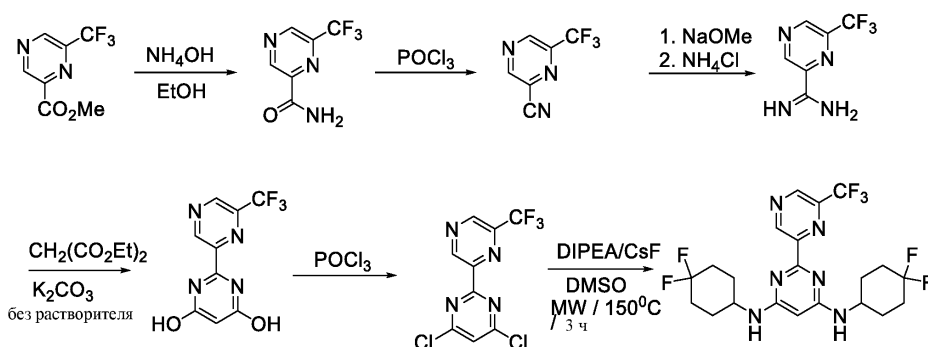


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,50-7,36 (m, 3H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 4,89-4,51 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 4H), 1,92-1,58 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 438 ($M+H$)⁺.

Пример 35. Получение N^4, N^6 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-2-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиримидин-4,6-диамина

Схема 35



Стадия А. 6-(Трифторметил)пиазин-2-карбоксамид.

К раствору метил-6-(трифторметил)пиазин-2-карбоксилата (15 г, 72,8 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли NH_4OH (6 мл, 156 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с H_2O (10 мл) и затем фильтровали с получением 6-(трифторметил)пиазин-2-карбоксамида.

LC-MS: масса/заряд 192 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия В. 6-(Трифторметил)пиазин-2-карбонитрил.

Смесь 6-(трифторметил)пиазин-2-карбоксамида (10 г, 52 ммоль) в POCl_3 (80 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между DCM и ледяной водой. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 6-(трифторметил)пиазин-2-карбонитрила.

LC-MS: масса/заряд 174 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия С. Гидрохлорид 6-(трифторметил)пиазин-2-карбоксимидамида.

К раствору 6-(трифторметил)пиазин-2-карбонитрила (3,4 г, 15 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор металлического натрия (35 мг, 1,5 ммоль) в MeOH. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч с последующим добавлением NH_4Cl (1,5 г, 30 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч, затем охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOH (10 мл) и перемешивали при температуре возврата флегмы в течение 0,5 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 6-(трифторметил)пиазин-2-карбоксимидамида.

LC-MS: масса/заряд 191 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия D. 2-(6-(Трифторметил)пиазин-2-ил)пиримидин-4,6(1H,5H)-дион.

В смесь гидрохлорида 6-(трифторметил)пиазин-2-карбоксимидамида (1,6 г, 7,0 ммоль) в диэтилмалонате (3,2 г, 21,2 ммоль) добавляли карбонат калия (3,0 г, 21,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 8 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и растирали с петролевым эфиром. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали петролевым эфиром, затем обрабатывали MeOH с образованием суспензии. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиримидин-4,6(1H,5H)-диона.

LC-MS: масса/заряд 259 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

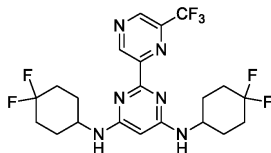
Стадия Е. 4,6-Дихлор-2-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиримидин.

Смесь 2-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиримидин-4,6(1H,5H)-диона (1,4 г, 5,4 ммоль) в POCl_3 (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EA = от 20/1 до 10/1) с получением 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиримидина.

LC-MS: масса/заряд 295 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия F. N^4, N^6 -бис-(4,4-Дифторциклогексил)-2-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиримидин-4,6-диамин.

В смесь 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиримидина (100 мг, 0,34 ммоль), CsF (103 мг, 0,68 ммоль) и гидрохлорида 4,4-дифторциклогексанамина (116 мг, 0,68 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли DIPEA (220 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере азота и затем перемешивали при 150°C в течение 6 ч под микроволновым облучением. Полученную смесь охлаждали до к.т., гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением N^4, N^6 -бис-(4,4-дифторциклогексил)-2-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиримидин-4,6-диамина.

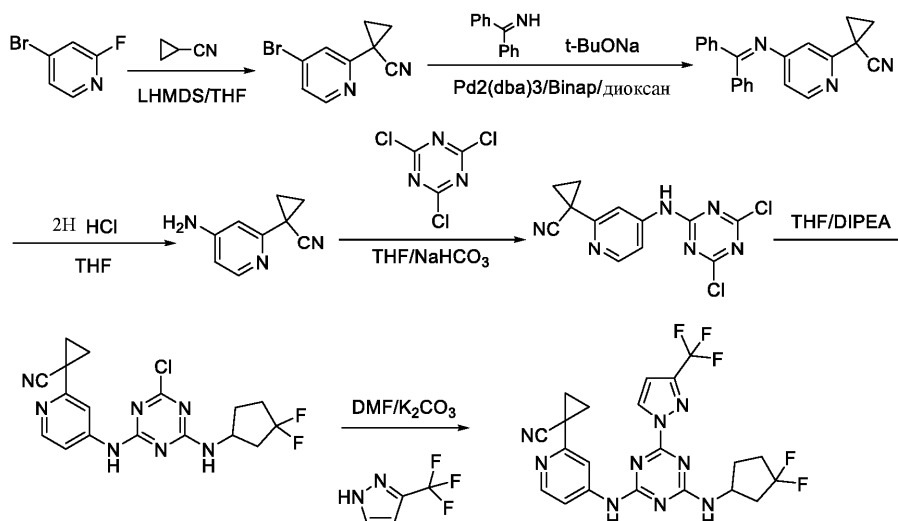


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,73 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 8H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 493 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 36. Получение ароматических-алифатических соединений триазины. Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 36.

Схема 36



Стадия 1. Получение 1-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.

К раствору 4-бром-2-фторпиридина (30 г, 170,47 ммоль) и циклопропанкарбонитрила (22,9 г, 340,94 ммоль) в THF (400 мл) при температуре ниже -10°C медленно добавляли по каплям LiHMDS (1,2 ммоль/л, 284 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до 0°C , затем гасили соевым раствором (200 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные слои сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 223 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение 1-(4-(дифенилметиленамино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.

К раствору 1-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (30 г, 134,48 ммоль) и дифенилметанимина (29,3 г, 161,38 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли трет-БуONa (19,4 г, 201,73 ммоль), Binar (5,0 г, 8,1 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (2,5 г, 2,69 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 324 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 1-(4-аминопиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.

Смесь 1-(4-(дифенилметиленамино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (42,1 г сухого вещества, 130 ммоль) и THF/ вод. HCl (2н.) (200 мл, об.:об.=2:1) перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали с помощью PE (3×100 мл), затем регулировали до pH 8-9 с использованием насыщ. водн. Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, и концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

¹H ЯМР (CDCl₃): 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: масса/заряд 160 (M+H)⁺.

Стадия	4	Получение	1-(4-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.
--------	---	-----------	--

К раствору 1-(4-аминопиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (2,5 г, 15,7 ммоль), 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (3,5 г, 18,8 ммоль) в THF (40 мл) добавляли NaHCO_3 (2,64 г, 31,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 307 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение 1-(4-(4-хлор-6-(3,3-дифторциклопентиламино)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.

К раствору 1-(4-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (0,75 г, 2,44 ммоль) и гидрохлорида 3,3-дифторциклопентанамина (0,39 г, 2,44 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C медленно добавляли по каплям DIPEA (0,63 г, 4,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 8 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и раствором HCl (10 вес.%, 3 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и

очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 392 (M+H)⁺.

Стадия 6. Получение 1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила.

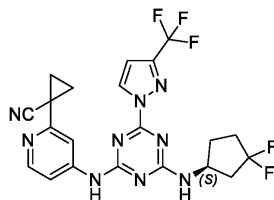
К раствору 1-(4-(4-хлор-6-(3,3-дифторциклопентиламино)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (0,6 г, 1,53 ммоль) в DMF (600 мл) добавляли 3-(трифторметил)-1H-пиразол (0,2 г, 1,53 ммоль) и K₂CO₃ (0,42 г, 3,06 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), затем промывали последовательно вод. 10% раствором LiCl (2×5 мл), 5% раствором HCl (2×5 мл) и насыщ. водн. NaHCO₃ (2×5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 492 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 36, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

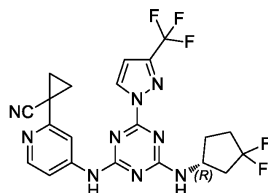
Соединение (S)-1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 492 (M+H)⁺.

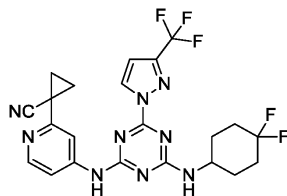
Соединение (R)-1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 492 (M+H)⁺.

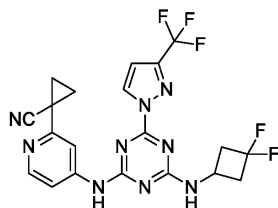
Соединение 1-(4-((4-(4,4-дифторциклогексил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 506 (M+H)⁺.

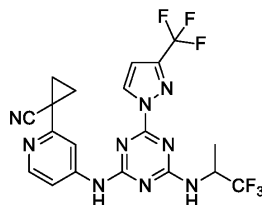
Соединение 1-(4-((4-(3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

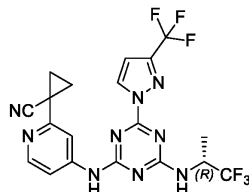
Соединение 1-(4-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,49 (t, $J=8,4$ Гц, 3H).

LC-MS: масса/заряд 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

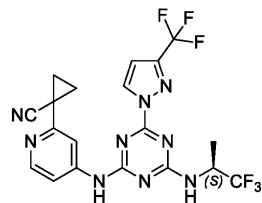
Соединение (R)-1-(4-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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), 7,14 (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).

LC-MS: масса/заряд 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

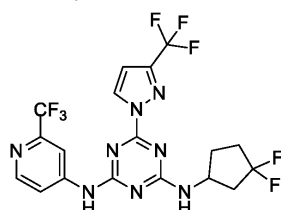
Соединение (S)-1-(4-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

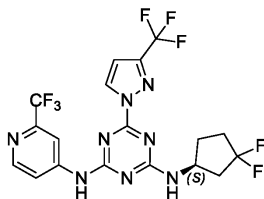


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,52 (m, 3H), 8,01-7,37 (m, 2H), 6,76 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,79-

4,53 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,47-2,09 (m, 4H), 1,93-1,86 (m, 1H).

LC-MS: масса/заряд 495 (M+H)⁺.

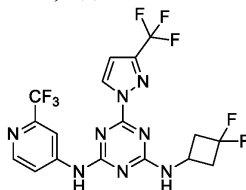
Соединение (S)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 495 (M+H)⁺.

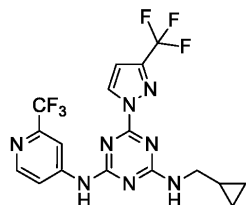
Соединение N²-(3,3-дифторциклобутил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 481 (M+H)⁺.

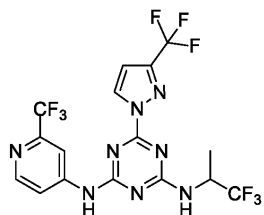
Соединение N²-(циклопропилметил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 445 (M+H)⁺.

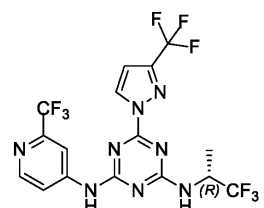
Соединение 6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N²-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 487 (M+H)⁺.

Соединение (R)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N²-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

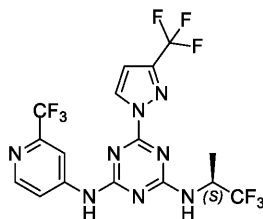


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,74-8,48 (m, 2H), 8,46-7,74 (m, 2H), 7,72-7,34 (m, 1H), 6,77 (d, J=2,7 Гц,

¹H), 6,08-5,53 (m, 1H), 5,11-4,77 (m, 1H), 1,52 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 487 (M+H)⁺.

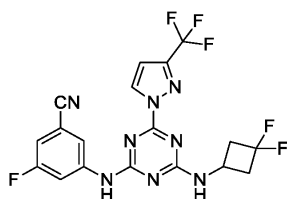
Соединение (S)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N²-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 487 (M+H)⁺.

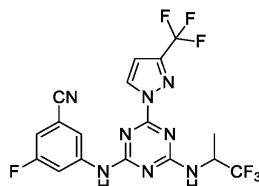
Соединение 3-((4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 455 (M+H)⁺.

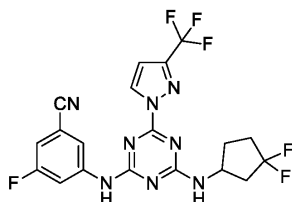
Соединение 3-фтор-5-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бензонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 461 (M+H)⁺.

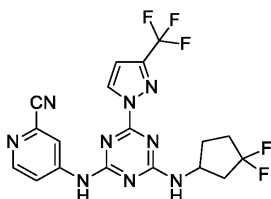
Соединение 3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 469 (M+H)⁺.

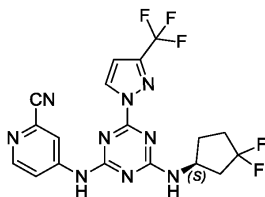
Соединение 4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

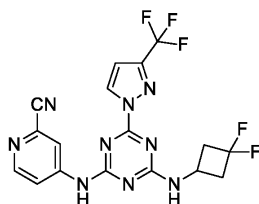
Соединение (S)-4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

LC-MS: масса/заряд 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

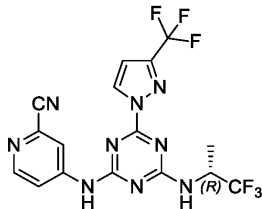
Соединение 4-((4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

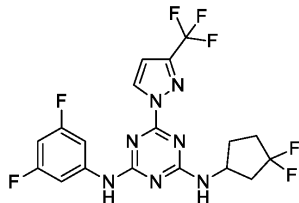
Соединение (R)-4-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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).

LC-MS: масса/заряд 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

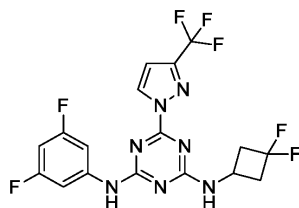
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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: масса/заряд 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

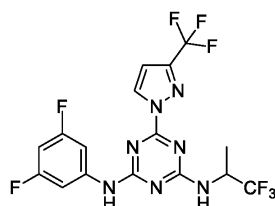
Соединение N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 448 (M+H)⁺.

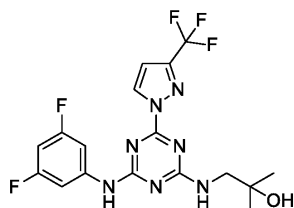
Соединение N²-(3,5-дифторфенил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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: масса/заряд 454 (M+H)⁺.

Соединение 1-((4-((3,5-дифторфенил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



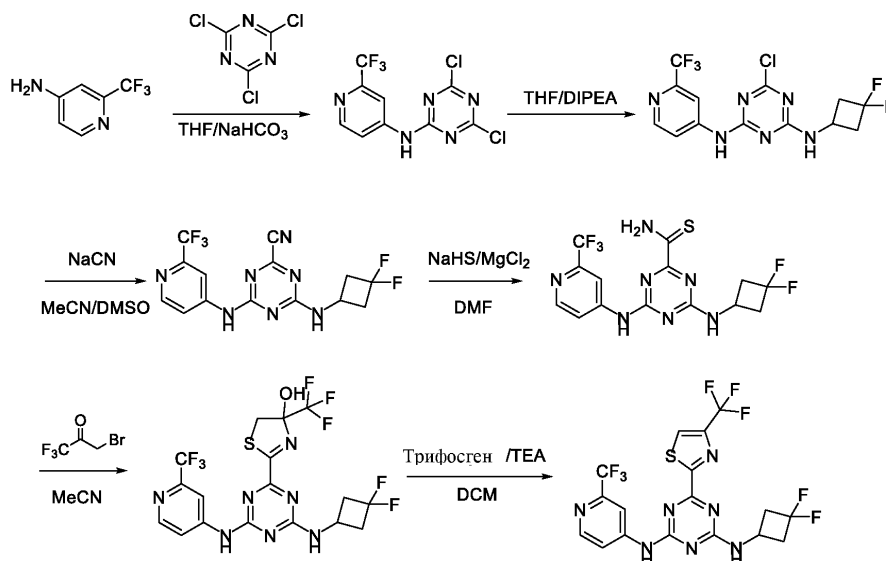
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,53 (d, J=4 Гц, 1H), 7,70-7,53 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,28-6,08 (m, 1H), 3,73-3,56 (m, 2H), 2,46-1,49 (m, 6H), 1,24 (m, 1H).

LC-MS: масса/заряд 430 (M+H)⁺.

Пример 37. Получение ароматических-алифатических соединений триазина формулы (Ic).

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 37.

Схема 37



Стадия 1. Получение 4,6-дихлор-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин.

К раствору 2-(трифторметил)пиридин-4-амин (3 г, 18,7 ммоль) и 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (3,6 г, 19,5 ммоль) в THF (40 мл) добавляли NaHCO_3 (3,1 г, 37,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 310 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2. Получение 6-хлор-N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

К раствору 4,6-дихлор-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (4 г, 12,9 ммоль) и гидрохлорида 3,3-дифторциклобутанамина (1,9 г, 13,5 ммоль) в THF (40 мл) добавляли DIPEA (4,8 г, 37,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc (200 мл) и вод. HCl (10 вес.%, 50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 381 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3. Получение 4-(3,3-дифторциклобутиламино)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-карбонитрила.

К раствору 6-хлор-N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (2,2 г, 5,77 ммоль) в MeCN (30 мл) и DMSO (10 мл) при к.т. добавляли NaCN (2,9 г, 60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, затем разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (20 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 372 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4. Получение 4-(3,3-дифторциклобутиламино)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-карботиоамида.

К раствору 4-(3,3-дифторциклобутиламино)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-карбонитрила (0,7 г, 1,88 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли NaHS (0,5 г, 9,0 ммоль) и MgCl_2 (0,85 г, 9,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, затем разделяли между EtOAc (30 мл) и H₂O (10 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 406 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 5. Получение 2-(4-(3,3-дифторциклобутиламино)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-тиазол-3-ола.

Смесь 4-(3,3-дифторциклобутиламино)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-карботиоамида (350 мг, 0,86 ммоль) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-ола (180 мг, 0,95 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч, затем разделяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (10 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

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: масса/заряд 516 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 6. Получение N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

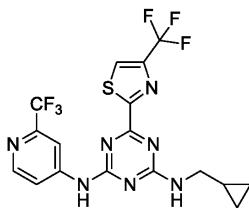
К раствору 2-(4-(3,3-дифторциклобутиламино)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-тиазол-3-ола (250 мг, 0,48 ммоль) и TEA (0,4 мл, 2,4 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор трифосгена (290 мг, 0,96 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и затем разделяли между DCM (20 мл) и H₂O (10 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

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: масса/заряд 498 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Процедуру, представленную выше в примере 37, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

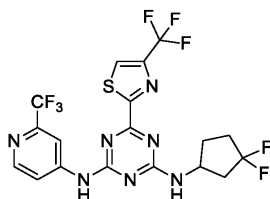
Соединение N²-(циклопропилметил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)-тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 462 (M+H)⁺.

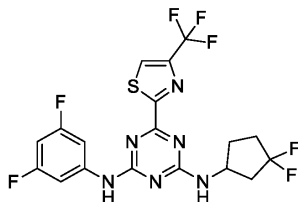
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)-тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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: масса/заряд 512 (M+H)⁺.

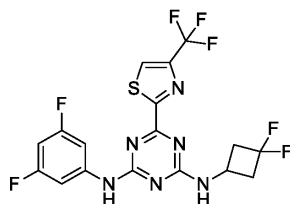
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 479 (M+H)⁺.

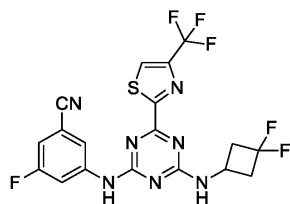
Соединение N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LC-MS: масса/заряд 465 (M+H)⁺.

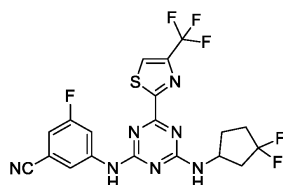
Соединение 3-((4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



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).

LC-MS: масса/заряд 472 (M+H)⁺.

Соединение 3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



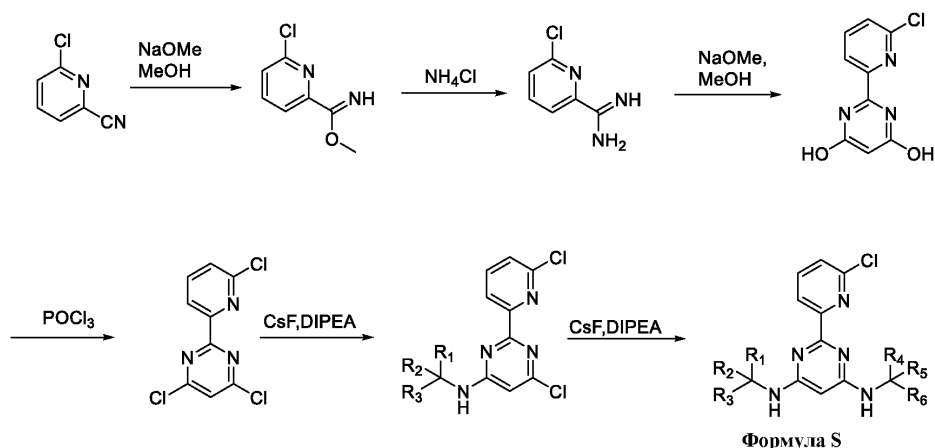
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,00 (s, 1H), 7,28-7,02 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,01-5,76 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,27-1,10 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 38. Получение диалкилатических соединений пиримидина формулы S.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 32.

Схема 32



Стадия 1. Получение метил-6-хлорпиколинимидата.

К раствору 6-хлорпиколионитрила (3 г, 22 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли свежеприготовленный раствор металлического натрия (55 мг, 2,4 моль) в MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 171 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение 6-хлорпиколинимидамида.

Смесь хлорида аммония (2,18 г, 40 ммоль) и метил-6-хлорпиколинимидата (3,5 г, 20 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч, затем охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOH (40 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Полученную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 156 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3. Получение 2-(6-хлорпиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диола.

К раствору металлического натрия (0,9 г, 40 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 6-хлорпиколинимид-амид (2 г, 13 ммоль) и диметилмалонат (1,7 г, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с EtOAc (30 мл) и фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили под высоким вакуумом с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 224 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4. Получение 4,6-дихлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)пиримидина.

Смесь 2-(6-хлорпиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диола (2 г, 9 ммоль) в POCl_3 (20 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток медленно вливали в насыщ. водн. NaHCO_3 при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

LC-MS: масса/заряд 260 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 5. Получение (R)-6-хлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-4-амин.

Смесь 4,6-дихлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)пиримидина (200 мг, 0,77 ммоль), гидрохлорида 1,1,1-трифторпропан-2-амин (255 мг, 1,7 ммоль), CsF (258 мг, 1,7 ммоль) и DIPEA (497 мг, 3,85 ммоль) в

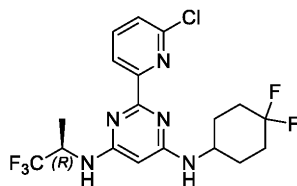
DMSO (3 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Полученную смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

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: масса/заряд 337 (M+H)⁺.

Стадия 6. Получение (R)-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-N⁴-(4,4-дифторциклогексил)-N⁶-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-4,6-диамина.

Смесь (R)-6-хлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-4-амина (100 мг, 0,3 ммоль), гидрохлорида 4,4-дифторциклогексанамина (114 мг, 0,66 ммоль), CsF (100 мг, 0,66 ммоль) и DIPEA (194 мг, 1,5 ммоль) в DMSO (3 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Полученную смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.



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).

LC-MS: масса/заряд 436 (M+H)⁺.

Ферментативный и клеточный анализы.

Анализы ингибиторов IDH1m (R132H или R132C) *in vitro*.

Далее описаны экспериментальные процедуры, которые можно применять при получении данных в колонках 2 и 4 табл. 7 и колонке 2 табл. 8.

В первичной реакции восстановление α-KG кислоты до 2-HG сопровождается сопутствующим окислением NADPH до NADP. Количество NADPH, остающееся по истечении времени реакции, измеряли во вторичной реакции с диафоразой/резазурином, в которой NADPH расходуется в молярном соотношении 1:1 при превращении резазурина в резафурин, характеризующийся сильной флуоресценцией. Не подвергшиеся ингибированию реакции проявляли низкую флуоресценцию по истечении анализа, в то время как реакции, в которых расход NADPH под действием IDH1 R132H был ингибирован низкомолекулярным соединением, демонстрировали высокую степень флуоресценции.

Первичную реакцию выполняли в объеме 50 мкл 1X буфера (150 mM NaCl, 20 mM трис 7,5, 10 mM MgCl₂, 0,05% (вес./об.) бычьего сывороточного альбумина), содержащего 0,25 мкг/мл (2,7 nM) гетеродимера IDH1 wt/IDH1 R132H, 0,3 mM альфа-кетоглутарата, 4 мкМ NADPH и либо 300 мкМ NADP (условие насыщения), либо 30 мкМ NADP (без насыщения) и 1 мкл 50X соединения в DMSO. Смесь соединения, фермента и кофактора предварительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением альфа-кетоглутарата. Для выполнения вторичной реакции 10 мкл 1X буфера, содержащего 36 мкг/мл диафоразы и 30 mM резазурина, добавляли в первичную реакцию и инкубировали в течение дополнительных 5 мин при 25°C. Флуоресценцию считывали на спектрофотометре для прочтения планшетов Spectramax при Ex 544 Em 590. Соединения или разведения соединений готовили в DMSO с концентрацией 100% и при конечной реакции разбавляли 1:50. IDH1 wt/IDH1 R132C анализировали в аналогичных условиях за исключением того, что 1X буфер представлял собой: 50 mM K₂HPO₄, pH 6,5; 10 mM MgCl₂; 10% глицерина; 0,03% (вес./об.) бычьего сывороточного альбумина и конечные концентрации составляли 0,4 мкг/мл (4,3 nM) гетеродимера IDH1 wt/IDH1 R132C, 0,02 mM альфа-кетоглутарата, 4 мкМ NADPH и либо 300 мкМ NADP (условие насыщения), либо 30 мкМ NADP (без насыщения). Определяли значения IC₅₀.

IDH1 или IDH2 дикого типа (wt) и мутантные гетеродимеры экспрессировали и очищали с помощью способов, известных из уровня техники. Например, гетеродимер IDH1wt/R132m экспрессировали и очищали следующим образом. Совместную экспрессию IDH1wt-his и IDH1R132C-flag проводили в клетках насекомых sf9. Клетки (25 г) ресуспендировали в 250 мл 50 mM Tris, 500 mM NaCl, pH 7,4, при 4°C при перемешивании. Клетки разрушали путем 4 пропусканий через Microfluidizer M-Y110 (Microfluidics), установленный на 500 фунтов/кв. дюйм и затем центрифугировали при 22000 rcf в течение 20 мин при 4°C. Надосадочную жидкость собирали и загружали при 15 см/ч в колонку Histrap FF 5×1 мл (GE), которую уравнивали 50 mM Tris, 500 mM NaCl, pH 7,4. Загрязняющие примеси из клеток-хозяев удаляли путем промывания колонки уравнивающим буфером, а затем уравнивающим буфером, содержащим 20 mM имидазола и 60 mM имидазола на исходном уровне. Гомодимер IDH1wt-his и IDH1wt-

his/IDH1R132C-flag элюировали с помощью уравнивающего буфера, содержащего 250 мМ имидазола. Фракции, элюированные с помощью 250 мМ имидазола, объединяли вместе и загружали при 15 см/ч в колонку, предварительно заполненную 10 мл афинного геля M2 ANTI-FLAG® (Sigma), колонку уравнивали с помощью 50 мМ Tris, 500 мМ NaCl, pH 7,4. После промывания уравнивающим буфером гетеродимер IDH1wt-his/IDH1R132C-flag элюировали с помощью уравнивающего буфера, содержащего пептид flag (0,2 мг/мл). Аликвоты IDH1wt-his/IDH1R132C-flag быстро замораживали в жидком N² и хранили при -80°C. Такие же условия использовали для очистки IDH1wt-his/IDH1R132H-flag.

Анализ ингибиторов IDH1m (R132H или R132C) *in vitro*.

Далее описаны экспериментальные процедуры, которые можно применять при получении данных в колонках 3 и 6 табл. 7.

Тестируемое соединение готовили как 10 мМ исходный раствор в DMSO и разбавляли до 50X конечной концентрации в DMSO для получения 50 мкл реакционной смеси. Ферментативную активность IDH по превращению альфа-кетоглутарата в 2-гидроксиглутаровую кислоту измеряли с применением анализа расхода NADPH. В данном анализе оставшийся кофактор измеряли по истечении реакции путем добавления каталитического избытка диафоразы и резазурина, что приводит к образованию флуоресцентного сигнала, пропорционального количеству оставшегося NADPH. Фермент - гомодимер IDH1-R132 разбавляли до 0,125 мкг/мл в 40 мкл буфера для анализа (150 мМ NaCl, 20 мМ Tris-Cl, pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,05% BSA, 2 мМ b-меркаптоэтанола); добавляли 1 мкл разведения тестируемого соединения в DMSO и инкубировали смесь в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакцию запускали путем добавления 10 мкл субстратной смеси (20 мкл NADPH, 5 мМ альфа-кетоглутарата в буфере для анализа) и смесь инкубировали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакцию прекращали путем добавления 25 мкл буфера для обнаружения (36 мкг/мл диафоразы, 30 мМ резазурина в 1X буфере для анализа) и инкубировали в течение 1 мин перед считыванием на спектрофотометре для прочтения планшетов SpectraMax при Ex544/Em590.

Соединения анализировали на их активность в отношении IDH1 R132C путем выполнения такого же анализа, который указан выше, со следующими модификациями. Буфер для анализа был следующим (50 мМ фосфата калия, pH 6,5; 40 мМ карбоната натрия, 5 мМ MgCl₂, 10% глицерина, 2 мМ b-меркаптоэтанола и 0,03% BSA). Концентрации NADPH и альфа-кетоглутарата в субстратном буфере составляли 20 мкМ и 1 мМ соответственно.

Анализ ингибиторов IDH1m (R132H или R132C) *in vitro*.

Далее описаны экспериментальные процедуры, которые можно применять при получении данных в колонках 3 и 5 табл. 8.

Тестируемое соединение готовили как 10 мМ исходный раствор в DMSO и разбавляли до 50X конечной концентрации в DMSO для получения 50 мкл реакционной смеси. Ферментативную активность IDH по превращению альфа-кетоглутарата в 2-гидроксиглутаровую кислоту измеряли с применением анализа расхода NADPH. В данном анализе оставшийся кофактор измеряли по истечении реакции путем добавления каталитического избытка диафоразы и резазурина, что приводит к образованию флуоресцентного сигнала, пропорционального количеству оставшегося NADPH. Фермент-гомомер IDH1-R132H разбавляли до 0,125 мкг/мл в 40 мкл буфера для анализа (150 мМ NaCl, 20 мМ Tris-Cl, pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,05% BSA, 2 мМ b-меркаптоэтанола), содержащем 5 мкМ NADPH и 37,5 мкМ NADP; добавляли 1 мкл разведения тестируемого соединения в DMSO и инкубировали смесь в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакцию запускали путем добавления 10 мкл субстратной смеси (20 мкл NADPH, 5 мМ альфа-кетоглутарата в буфере для анализа) и смесь инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакцию прекращали путем добавления 25 мкл буфера для обнаружения (36 мкг/мл диафоразы, 30 мМ резазурина в 1X буфере для анализа) и инкубировали в течение 1 мин перед считыванием на спектрофотометре для прочтения планшетов SpectraMax при Ex544/Em590.

Соединения анализировали на их активность в отношении IDH1 R132C путем выполнения такого же анализа, который указан выше, со следующими модификациями. Фермент-гомомер IDH1-R132C разбавляли до 0,1875 мкг/мл в 40 мкл буфера для анализа (50 мМ фосфата калия, pH 6,5; 40 мМ карбоната натрия, 5 мМ MgCl₂, 10% глицерина, 2 мМ b-меркаптоэтанола и 0,03% BSA), содержащем 5 мкМ NADPH и 28,75 мкМ NADP. Концентрация альфа-кетоглутарата в субстратном буфере составляла 1 мМ.

Анализ ингибиторов IDH2m R140Q *in vitro*

Далее описаны экспериментальные процедуры, применяемые при получении данных в колонке 7 табл. 7.

Соединения анализировали на ингибирующую активность в отношении IDH2 R140Q посредством анализа расхода кофактора. Соединения предварительно инкубировали с ферментом, затем реакцию запускали путем добавления NADPH и α-KG и обеспечивали возможность протекания в течение 60 мин в условиях, которые ранее показали линейность с точки зрения времени расходования как кофактора, так и субстрата. Реакцию прекращали путем добавления второго фермента, диафоразы, и соответствующего субстрата, резазурина. Диафораза восстанавливает резазурин до резозурина, характеризующегося силь-

ной флуоресценцией, с сопутствующим окислением NADPH до NADP, при этом как прекращает реакцию IDH2 путем расходования доступного запаса кофактора, так и облегчает количественную оценку количества кофактора, оставшегося после определенного периода времени благодаря количественной выработке легко обнаруживаемого флуорофора.

Конкретно, в каждую из 12 лунок 384-луночного планшета помещали 1 мкл из серии 100× разведения соединения с последующим добавлением 40 мкл буфера (50 мМ фосфата калия (K_2HPO_4), pH 7,5; 150 мМ NaCl; 10 мМ $MgCl_2$, 10% глицерина, 0,05% бычьего сывороточного альбумина, 2 мМ бета-меркаптоэтанол), содержащего 0,25 мкг/мл белка IDH2 R140Q. Тестируемое соединение затем инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре с ферментом перед запуском реакции с IDH2 путем добавления 10 мкл субстратной смеси, содержащей 4 мкМ NADPH и 1,6 мМ α -KG в буфере, описанном выше. После дополнительных 16 ч инкубирования при комнатной температуре реакцию прекращали и остаток NADPH измеряли при помощи превращения резазурина в резофурин путем добавления 25 мкл стоп-смеси (36 мкг/мл фермента диафоразы и 60 мкМ резазурина в буфере). Через 1 мин инкубирования планшет считывали на спектрофотометре для прочтения планшетов при Ex544/Em590.

Для определения ингибиторной активности соединений в отношении IDH2 R140Q в формате анализа, подобном описанному выше, выполняли аналогичную процедуру, за исключением того, что конечные концентрации при тестировании составляли 0,25 мкг/мл белка IDH2 R140Q, 4 мкМ NADPH и 1,6 мМ α -KG.

Для определения ингибиторной активности соединений в отношении IDH2 R140Q в формате скрининга с высокой пропускной способностью выполняли аналогичную процедуру, за исключением того, что на стадии предварительного инкубирования использовали 0,25 мкг/мл белка IDH2 R140Q и реакцию начинали путем добавления 4 мкМ NADPH и 8 мкМ α -KG.

Анализ ингибиторов IDH2m R140Q *in vitro*.

Далее описаны экспериментальные процедуры, применяемые при получении данных в колонке 6 табл. 8.

Соединения анализировали на ингибирующую активность в отношении IDH2 R140Q посредством анализа расхода кофактора. Соединения предварительно инкубировали с ферментом и кофактором, затем реакцию запускали путем добавления α -KG и обеспечивали возможность ее протекания в течение 60 мин в условиях, которые ранее показали линейность. Реакцию прекращали путем добавления второго фермента, диафоразы, и соответствующего субстрата, резазурина. Диафораза восстанавливает резазурин до резофурина, характеризующегося сильной флуоресценцией, с сопутствующим окислением NADPH до NADP, при этом как прекращает реакцию IDH2 путем расходования доступного запаса кофактора, так и облегчает количественную оценку количества кофактора, оставшегося после определенного периода времени благодаря количественной выработке легко обнаруживаемого флуорофора.

Конкретно, в каждую из 12 лунок 384-луночного планшета помещали 1 мкл из серии 50× разведения соединения с последующим добавлением 40 мкл буфера (50 мМ фосфата калия (K_2HPO_4), pH 7,5; 150 мМ NaCl; 10 мМ $MgCl_2$, 10% глицерина, 0,05% бычьего сывороточного альбумина, 2 мМ бета-меркаптоэтанол), содержащего 0,39 мкг/мл белка IDH2 R140Q, 5 мкМ NADPH и 750 мкМ NADP. Тестируемое соединение затем инкубировали в течение 16 ч при комнатной температуре с ферментом и кофакторами перед запуском реакции с IDH2 путем добавления 10 мкл субстратной смеси, содержащей 8 мМ α -KG (конечная концентрация 1,6 мМ) в буфере, описанном выше. После дополнительного 1 ч инкубирования при комнатной температуре реакцию прекращали и оставшийся NADPH измеряли благодаря превращению резазурина в резофурин при добавлении 25 мкл стоп-смеси (36 мкг/мл фермента диафоразы и 60 мкМ резазурина в буфере). Через 1 мин инкубирования планшет считывали на спектрофотометре для прочтения планшетов при Ex544/Em590.

Клеточные анализы ингибиторов IDH1m (R132H или R132C).

Далее описаны экспериментальные процедуры, которые можно применять при получении данных в колонке 5 табл. 7.

Клетки (HT1080 или U87MG) выращивали в матрасах T125 в DMEM, содержащей 10% FBS, 1× пенициллин/стрептомицин и 500 мкг/мл G418 (только в случае клеток U87MG). Их собирали с помощью трипсина и высевали в 96-луночные планшеты с лунками с белым дном при плотности 5000 клеток/лунка в 100 мкл/лунка DMEM с 10% FBS. В столбцы 1 и 12 клетки не помещали. Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в 5% CO_2 . На следующий день готовили тестируемые соединения при конечной концентрации 2× и в каждую лунку добавляли по 100 мкл. Конечная концентрация DMSO составляла 0,2%, и контрольные лунки с DMSO располагались в ряду G. Планшеты затем помещали в инкубатор на 48 ч. Через 48 ч 100 мкл среды отбирали из каждой лунки и анализировали с помощью LC-MS для определения концентраций 2-HG. Планшет с клетками помещали обратно в инкубатор на дополнительные 24 ч. Через 72 ч после добавления соединения реагент Promega Cell Titer Glo из расчета 10 мл/планшет размораживали и смешивали. Планшет с клетками вынимали из инкубатора и обеспечивали возможность уравнивания температуры с комнатной температурой. Затем в каждую лунку со средой добавляли по 100 мкл реагента Promega Cell Titer Glo. Планшет с клетками затем помещали на

орбитальный встряхиватель на 10 мин и затем обеспечивали осаждение при комнатной температуре в течение 20 мин. Планшет затем считывали в отношении люминесценции с временем интеграции 500 мс.

Анализы на основе клеток U87MG pLVX-IDH2 R140Q-нео и HT1080.

Далее описаны экспериментальные процедуры, которые применяли при получении данных в колонке 8 табл. 7.

Клетки U87MG pLVX-IDH2 R140Q-нео поддерживали в DMEM, содержащей 10% FBS, 1× пенициллин/стрептомицин и 500 мкг/мл G418. Клетки HT1080 поддерживали в RPMI, содержащей 10% FBS, 1× пенициллин/стрептомицин. Клетки высевали при плотности 5000 (U87MG R140Q) или 2500 (HT1080) клеток/лунка в 96-луночные микротитрационные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂. На следующий день соединения готовили в 100% DMSO и затем разбавляли в средах для конечной концентрации 0,2% DMSO. Из планшетов с клетками удаляли среду и в каждую лунку вносили по 200 мкл разведений соединений. Через 48 ч инкубирования с соединением при 37°C из каждой лунки отбирали по 100 мкл среды и анализировали с помощью LC-MS для определения концентраций 2-HG, как описано в Dang, L. et al. *Nature*, 2009, 462, 139-144. Планшеты с клетками затем оставляли для инкубирования на дополнительные 24 ч. Через 72 ч после добавления соединения в каждую лунку добавляли реагент Promega Cell Titer Glo и планшеты считывали в отношении люминесценции для определения любых эффектов соединений в отношении ингибирования роста (GI₅₀). Клеточные анализы ингибиторов IDH1m R132H.

Далее описаны экспериментальные процедуры, которые можно применять при получении данных в колонке 4 табл. 8.

Клетки, образующие нейросферы (TS603), выращивали при 37°C в 5% CO₂ в средах NS-A Stem Cell Technologies NeuroCult™, дополненных 1% примочином, 1% нормочином, 0,0002% гепарином, 20 нг/мл EGF и 10 нг/мл bFGF. Клетки собирали, осаждали центрифугированием и ресуспендировали в Accumax для диссоциации и подсчета клеток. Клетки подсчитывали и затем ресуспендировали в средах NeuroCult с 2× гепарином, EGF и bFGF из расчета 4 млн клеток/10 мл среды. 100 мкл раствора клеток высевали в каждую из лунок 96-луночного планшета за исключением столбцов 1 и 12. В столбцах 1 и 12 содержалось по 200 мкл PBS. Эффекты дозы соединений устанавливали при концентрации 2× в средах Neurocult без гепарина, EGF и bFGF. Конечная концентрация DMSO составляла 0,25%. Контрольные лунки с исключительно DMSO располагались в ряду H. Планшеты затем помещали в инкубатор на 48 ч. Через 48 ч из каждой лунки отбирали по 100 мкл среды и анализировали с помощью LC-MS для определения концентрации 2-HG. Планшет с клетками помещали обратно в инкубатор на дополнительные 24 ч. Через 72 ч после добавления соединения реагент Promega Cell Titer Glo из расчета 10 мл/планшет размораживали и смешивали. Планшет с клетками вынимали из инкубатора и обеспечивали возможность уравнивания температуры с комнатной температурой. Затем в каждую лунку со средой добавляли по 100 мкл реагента Promega Cell Titer Glo. Планшет с клетками затем помещали на орбитальный встряхиватель на 10 мин и затем обеспечивали осаждение при комнатной температуре в течение 20 мин. Планшет затем считывали в отношении люминесценции с временем интеграции 500 мс.

Данные для разных соединений согласно одному аспекту настоящего изобретения, полученные с помощью ферментативного анализа с R132H, ферментативного анализа с R132C, ферментативного анализа с R140Q, клеточного анализа с R132C и клеточного анализа с R140Q, описанных выше или аналогичных им, представлены в табл. 7 и 8. Для каждого анализа значения, обозначенные как "A", представляют собой значение IC₅₀ меньше 50 нМ; значения, обозначенные как "B", представляют собой значение IC₅₀ от 50 до 100 нМ; значения, обозначенные как "C", представляют собой значение IC₅₀ больше 100 нМ и меньше 1 мкМ; значения, обозначенные как "D", представляют собой значение IC₅₀ больше или равное 1 мкМ; значения, обозначенные как "не соответствует", указывают на неактивные соединения, и пустые ячейки показывают, что соединение было либо неактивным, либо не тестировалось в данном конкретном анализе.

Таблица 7

Ингибиторная активность репрезентативных соединений формулы I

№ соединения	IDH1 wt/R132H, NADPH/NADP, IC50 без насыщения	IDH1 R132H, IC50	IDH1 wt/R132C, NADPH/NADP, IC50	HT1080, IC50	IDH1 R132C, IC50	IDH2 R140Q, IC50	U87MG IC50
1		D			D	A	A
2		A		A	A	A	A
3		C			B		
4		B		B	B	A	
5		D			Не соответствует		
6		D			C		
7		C			D	A	
8		Не соответствует			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			He соответствует		
48		D			He соответствует		
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	He соответствует						
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		He соответствует			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						

Таблица 8

Ингибиторная активность репрезентативных соединений формулы I

№ соединения	IDH1 wt/R132H, NADPH/NADP, IC50 насыщение	IDH1 R132H NADPH/NADP, IC50	Нейросфера IC50	IDH R132C, NADPH/NADP, IC50	IDH2 R140Q, 16 ч, 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				

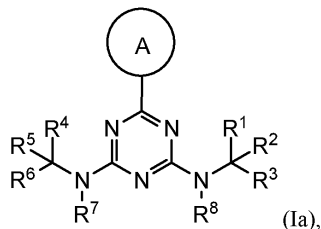
344	B		A		
345	A		A		
346	A		A		
347	A		A		
348	A		A		
349	A		A		
350	A	A	A	B	
351	A		A		
352	A		A		
353	A		A		
354	B		A		
355	A		A		
356	A		A		
357	B		A		
358	A		A		
359	A		A		
360	A		A		
361	B		A		
362	B				
363	A		A		
364	B		A		
365	B		A		
366	A		A		
367	A		A		
368	A	A	A		
369	A		A		
370	A		A		
371	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			

Описав таким образом некоторые аспекты некоторых вариантов осуществления, все же следует понимать, что различные изменения, модификации и улучшения будут совершенно очевидны для специалистов в данной области. Предполагается, что такие изменения, модификации и улучшения являются частью настоящего раскрытия, и предполагается, что они находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, вышеизложенное описание и графические материалы приведены только в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль:



где кольцо А выбрано из фенила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и тиазолила, замещенных 0-2 заместителями из галогена, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -C₁-C₄-гидроксиалкила, -NH-S(O)₂(C₁-C₄-алкил), S(O)₂NH(C₁-C₄-алкил), S(O)₂-(C₁-C₄-алкил), C₁-C₄-алкокси, -NH-(C₁-C₄-алкил), -OH, OCF₃, CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(C₁-C₄-алкил), -C(O)N(C₁-C₄-алкил)₂, фенила, азетидинила и циклопропила, замещенного 0-1 OH;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо замещен 0-3 заместителями из -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄-алкила, -NH(C₁-C₄-алкил) или -N(C₁-C₄-алкил)₂;

каждый из R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆-алкил)-CO₂H, -(C₂-C₆-алкенила или -алкинила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-(C₀-C₆-алкилен)-Q, -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆-алкилен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆-

алкила), $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^6)-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{-алкил})-Q$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-S(O)_{1-2}-N(R^6)(R^6)$, $-(C_1-C_4\text{-алкилен})-S(O)_{1-2}-N(R^6)-(C_1-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-O-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-O-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-O-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-O-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкил})-Q$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-O-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-O-(C_1-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-O-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-O-(C_1-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-O-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-O-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент замещен 0-3 заместителями из $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-CO_2H$ или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , может быть заменен на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой водород;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых замещен 0-3 заместителями из галогена, $-C_1-C_4\text{-алкила}$, $-C_1-C_4\text{-галогеналкила}$, $C_1-C_4\text{-алкокси}$, $=O$, $-C(O)-C_1-C_4\text{-алкила}$ и CN ;

R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовать карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил или гетероциклил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4\text{-алкила}$, $-C_1-C_4\text{-галогеналкила}$, $C_1-C_4\text{-алкокси}$, $-CN$, $=O$, $-OH$ и $-C(O)-C_1-C_4\text{-алкила}$; или

R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовать карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил или гетероциклил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4\text{-алкила}$, $-C_1-C_4\text{-галогеналкила}$, $C_1-C_4\text{-алкокси}$, $-CN$, $=O$, $-OH$ и $-C(O)-C_1-C_4\text{-алкила}$;

где термин "алкил" относится к полностью насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, которая может представлять собой неразветвленную цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное число атомов углерода;

"галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены на галоген, включая алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода были заменены на галоген;

"алкилен" относится к двухвалентному алкилу;

"алкенил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода и имеющей одну или несколько двойных связей, где один из атомов углерода, образующий двойную связь, может быть точкой прикрепления алкенильного заместителя;

"алкинил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 2-12 атомов углерода и характеризующейся содержанием одной или нескольких тройных связей, где один из атомов углерода, образующий тройную связь, может быть точкой прикрепления алкинильного заместителя;

"арил" относится к фенилу, нафтилу или антраценилу, где любой атом углерода может быть замещен;

"карбоциклил" относится к 3-12-членной неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, включая полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы и включая спироциклические фрагменты, где любой атом в кольце в карбоциклиле может быть замещен одним или несколькими заместителями;

"гетероарил" относится к полностью ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической кольцевой системы, причем указанные гетероатомы выбраны из O , N или S (или их окисленных форм, таких как N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$);

"гетероциклил" относится к неароматической, 3-10-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической кольцевой системы, причем указанные гетероатомы выбраны из O , N или S (или окисленных форм, таких как N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$), и где гетероатом может являться точкой прикрепления гетероциклильного заместителя;

где (i) если A представляет собой фенил, замещенный так, как описано выше, то (a) ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ или 4-[[2-[2-(2-аминоэтокс)этокси]этил]амино] и (b) оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)\text{-фенил}$, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{фенил}$, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2\text{-фенил}$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ или $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) если А представляет собой пиридил, замещенный так, как показано выше, то (а) ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ или $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (б) оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHCH_2CH_2OH$, NH -циклогексил и $NHCH_2$ -фенил и (с) если $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ представляет собой $NHC(CH_3)_3$, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляет собой $NHCH_2$ -фенил или $NH-CH_2CH_3$;

(iii) если А представляет собой пиразолил, оксазолил, изоксазолил, пиридилил, пиримидинил, пирозинил и тиазолил, замещенные, как описано выше, то оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHCH_2CH_2$ -изопропил или $NHCH_2CH(CH_3)_2$;

(iv) если А представляет собой 1-пиразолил, замещенный, как описано выше, то ни $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ни $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой NH -изопропил, $NHCH_2CH_3$ или $NHCH_2CH_2SO_3H$;

(v) если А представляет собой замещенный 1-пиразолил, то оба $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ и $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не представляют собой $NHC(CH_3)_3$;

(vi) соединение не выбирают из группы:

(1) N -(2-аминофенил)-4-[[4-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-6-фенил-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]бензамид,

(2) N^2,N^4 -дициклогексил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(3) 6-(4-аминопиридин-3-ил)- N^2 -бензил- N^4 -(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(4) N^2,N^4 -бис-(циклогексилметил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(5) N^2 -изопропил-6-фенил- N^4 -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

(6) N -[[4-[[4-(циклопропиламино)-6-(2-пиридилил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино]метил]циклогексил]метил]-4-фторбензолсульфонамид,

(7) N^2,N^4 -бис-[(4-метоксифенил)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, -O- C_1 - C_4 -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо замещен 0-3 заместителями из -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 -алкила, -NH(C_1 - C_4 -алкил) или -N(C_1 - C_4 -алкил)₂;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из -(C_1 - C_6 -алкила), -(C_1 - C_6 -алкил)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 -алкил)-CO₂H, -(C_2 - C_6 -алкенила или -алкинила), -(C_1 - C_6 -алкилен)-O-(C_1 - C_6 -алкила), -(C_6 - C_6 -алкилен)-C(O)N(R^6)-(C_1 - C_6 -алкила) и -(C_6 - C_6 -алкилен)-C(O)-(C₁- C_6 -алкила);

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент замещен 0-3 заместителями из -OH, -O(C_1 - C_4 -алкила), -CO₂H или галогена;

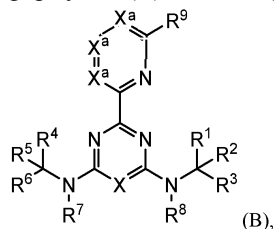
любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , необязательно заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(OCF₃), CN или CO₂H;

R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовать карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, - C_1 - C_4 -алкила, - C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, -CN, =O, -OH и -C(O)- C_1 - C_4 -алкила; или

R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовать карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, - C_1 - C_4 -алкила, - C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, -CN, =O, -OH и -C(O)- C_1 - C_4 -алкила,

где если А представляет собой фенил, 2-пирролил или 1-имидазолил, замещенные, как описано выше, то $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ не является таким же, как $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$.

3. Соединение, характеризующееся формулой (B), или его фармацевтически приемлемая соль:



где X представляет собой N, CH или C-галоген;

X^a представляет собой N или C- R^{9a} при условии, что если один X^a представляет собой N, то оба из двух других X^a представляют собой C- R^{9a} ;

R^9 представляет собой галоген, - C_1 - C_4 -алкил, - C_1 - C_4 -галогеналкил, - C_1 - C_4 -гидроксиалкил, -NH-S(O)₂-(C_1 - C_4 -алкил), -S(O)₂NH(C_1 - C_4 -алкил), -S(O)₂-(C_1 - C_4 -алкил), C_1 - C_4 -алкокси, -NH(C_1 - C_4 -алкил), -N(C_1 - C_4 -алкил)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_1 - C_4 -алкил), -C(O)-N(C_1 - C_4 -алкил)₂, -(C_1 - C_6 -алкилен)-O-(C_1 - C_6 -алкил), арил и циклопропил, замещенный 0-1 OH;

каждый R^{9a} независимо выбран из водорода, галогена, - C_1 - C_4 -алкила, - C_1 - C_4 -галогеналкила, - C_1 - C_4 -гидроксиалкила, -NH-S(O)₂-(C_1 - C_4 -алкила), -S(O)₂NH(C_1 - C_4 -алкила), -CN, -S(O)₂-(C_1 - C_4 -алкила), C_1 - C_4 -алкокси, -NH(C_1 - C_4 -алкила), -N(C_1 - C_4 -алкила)₂, -OH, -OCF₃, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N-(C_1 - C_4 -алкила), -

$C(O)-N(C_1-C_4\text{-алкила})_2$, $-(C_1-C_6\text{-алкилена})-O-(C_1-C_6\text{-алкила})$, арила и циклопропила, замещенного 0-1 OH; каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -галогеналкила, $-O-C_1-C_4$ -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо замещен 0-3 заместителями из $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-NH(C_1-C_4\text{-алкила})$ или $-N(C_1-C_4\text{-алкила})_2$;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкил})-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{-алкил})-CO_2H$, $-(C_2-C_6\text{-алкенила или алкинила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})-O-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)N(R^6)$, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-Q$;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент замещен 0-3 заместителями из $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{-алкила})$, $-CO_2H$ или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , может быть заменен на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой водород;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых замещен 0-3 заместителями из галогена, $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, C_1-C_4 -алкокси, $=O$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкила и CN;

R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовать карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил или гетероциклил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, C_1-C_4 -алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$ и $-C(O)-C_1-C_4$ -алкила; или

R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовать карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил или гетероциклил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, C_1-C_4 -алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$ и $-C(O)-C_1-C_4$ -алкила;

где термин "алкил" относится к полностью насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепи, которая может представлять собой неразветвленную цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное число атомов углерода;

"галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены на галоген, включая алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода были заменены на галоген;

"алкилен" относится к двухвалентному алкилу;

"алкенил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода и имеющей одну или несколько двойных связей, где один из атомов углерода, образующий двойную связь, может быть точкой прикрепления алкенильного заместителя;

"алкинил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 2-12 атомов углерода и характеризующейся содержанием одной или нескольких тройных связей, где один из атомов углерода, образующий тройную связь, может быть точкой прикрепления алкинильного заместителя;

"арил" относится к фенилу, нафтилу или антраценилу, где любой атом углерода может быть замещен;

"карбоциклил" относится к 3-12-членной неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, включая полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы и включая спироциклические фрагменты, где любой атом в кольце в карбоциклиле может быть замещен одним или несколькими заместителями;

"гетероарил" относится к полностью ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической кольцевой системы, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или окисленных форм, таких как N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$);

"гетероциклил" относится к неароматической, 3-10-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической кольцевой системы, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или их окисленных форм, таких как N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$), и где гетероатом может являться точкой прикрепления гетероциклильного заместителя; и

соединение не выбирают из группы:

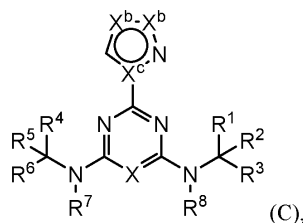
(1) 4,6-пиримидиндиамин, 2-(6-метил-2-пиридирил)- N^4, N^6 -дипропил-;

(2) 4,6-пиримидиндиамин, N^4 -этил-2-(6-метил-2-пиридирил)- N^6 -пропил-;

(3) 4,6-пиримидиндиамин, N^4, N^4 -диэтил-2-(6-метил-2-пиридирил)- N^6 -пропил-.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовать 3-6-членный карбоциклил или 3-6-членный гетероциклил, где карбоциклил или гетероциклил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, C_1-C_4 -алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$ и $-C(O)-C_1-C_4$ -алкила.

5. Соединение, характеризующееся формулой (C), или его фармацевтически приемлемая соль:



где X представляет собой N;

каждый X^b независимо представляет собой $N-R^{9b}$, O, S, C-H или $C-R^{9c}$ при условии, что по меньшей мере один X^b представляет собой $C-R^{9c}$, если один X^b представляет собой C-H или $C-R^{9c}$ и другой представляет собой $C-R^{9c}$, то X^c представляет собой N, и если один X^b представляет собой $N-R^{9b}$, O или S, то X^c представляет собой C;

R^{9b} представляет собой водород или $-C_1-C_4$ -алкил;

R^{9c} представляет собой галоген, $-C_1-C_4$ -алкил, $-C_1-C_4$ -галогеналкил, $-C_1-C_4$ -гидроксиалкил, $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$ -алкил), $-S(O)_2N-(C_1-C_4$ -алкил), $-S(O)_2-(C_1-C_4$ -алкил), C_1-C_4 -алкокси, $-NH(C_1-C_4$ -алкил), $-N(C_1-C_4$ -алкил)₂, $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ -алкил), $-C(O)-N(C_1-C_4$ -алкил)₂, $-(C_1-C_6$ -алкилен)-O-(C_1-C_6 -алкил), арил и циклопропил, необязательно замещенный 0-1 OH;

каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -галогеналкила, $-O-C_1-C_4$ -алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо замещен 0-3 заместителями из $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-NH(C_1-C_4$ -алкила) или $-N(C_1-C_4$ -алкила)₂;

каждый из R^2 и R^5 независимо выбран из $-(C_1-C_6$ -алкила), $-(C_1-C_6$ -алкил)-C(O)-NH₂, $-(C_1-C_6$ -алкил)-CO₂H, $-(C_0-C_6$ -алкилен)-Q, $-(C_0-C_6$ -алкилен)-C(O)-(C_1-C_6 -алкила), $-(C_0-C_6$ -алкилен)-C(O)-(C_0-C_6 -алкилен)-Q;

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент замещен 0-3 заместителями из $-OH$, $-O(C_1-C_4$ -алкила), $-CO_2H$ или галогена;

любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R^2 и R^5 , может быть заменен на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN или CO_2H ;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой водород;

Q выбран из арила, гетероарила, карбоциклила и гетероциклила, любой из которых замещен 0-3 заместителями из галогена, $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, C_1-C_4 -алкокси, $=O$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкила и CN;

R^1 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать $C(=O)$;

или R^4 и R^6 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать $C(=O)$;

или R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил или гетероциклил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, C_1-C_4 -алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$ и $-C(O)-C_1-C_4$ -алкила; или

R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил или гетероциклил замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, C_1-C_4 -алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$ и $-C(O)-C_1-C_4$ -алкила;

где термин "алкил" относится к полностью насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепи, которая может представлять собой неразветвленную цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное число атомов углерода;

"галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены на галоген, включая алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода были заменены на галоген;

"алкилен" относится к двухвалентному алкилу;

"алкенил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода и имеющей одну или несколько двойных связей, где один из атомов углерода, образующий двойную связь, может быть точкой прикрепления алкенильного заместителя;

"алкинил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 2-12 атомов углерода и характеризующейся содержанием одной или нескольких тройных связей, где один из атомов углерода, образующий тройную связь, может быть точкой прикрепления алкинильного заместителя;

"арил" относится к фенилу, нафтилу или антраценилу, где любой атом углерода может быть замещен;

"карбоциклил" относится к 3-12-членной неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, включая полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы и включая спироциклические фрагменты, где любой атом в кольце в карбоциклиле может быть замещен одним или несколькими заместителями;

"гетероарил" относится к полностью ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной

бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической кольцевой системы, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или их окисленных форм, таких как N^+-O^- , S(O) и S(O)₂);

"гетероцикл" относится к неароматической, 3-10-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической кольцевой системы, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или их окисленных форм, таких как N^+-O^- , S(O) и S(O)₂), и гетероатом может являться точкой прикрепления гетероциклического заместителя.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{9c} представляет собой галоген, -OH, CN, -NH₂, -O-C₁-C₄-алкил, -NH(C₁-C₄-алкил), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил и -(C₁-C₆-алкилен)-O-(C₁-C₆-алкил);

каждый из R¹ и R⁴ представляет собой водород;

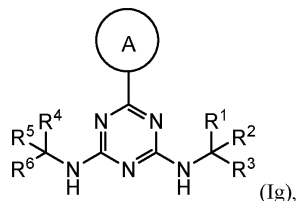
каждый из R³ и R⁶ независимо выбран из C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, -O-C₁-C₄-алкила и CN;

каждый из R² и R⁵ представляет собой -(C₁-C₆-алкил), где присутствующий в R² и R⁵ алкильный фрагмент замещен 0-3 заместителями из -OH, -O(C₁-C₄-алкила), -CO₂H или галогена и любой концевой метильный фрагмент, присутствующий в R² и R⁵, может быть заменен на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN или CO₂H.

7. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R¹ и R⁴ независимо выбран из C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-галогеналкила и каждый R² и R⁵ представляет собой -(C₁-C₆-алкил).

8. Соединение по любому из пп.1, 3 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где оба R³ и R⁶ представляют собой водород, каждый из R¹ и R⁴ независимо выбран из C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-галогеналкила и каждый из R² и R⁵ представляет собой -(C₁-C₆-алкил).

9. Соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемая соль:



где кольцо A представляет собой 5-6-членный моноциклический арил или моноциклический гетероарил, замещенный 0-2 заместителями из галогена, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -C₁-C₄-гидроксиалкила, -NH-S(O)₂(C₁-C₄-алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₄-алкил), S(O)₂-(C₁-C₄-алкил), C₁-C₄-алкокси, -NH-(C₁-C₄-алкил), -OH, OCF₃, CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(C₁-C₄-алкил), -C(O)N(C₁-C₄-алкил)₂, азетилина, фенила и циклопропила, замещенного 0-1 OH;

оба R³ и R⁶ представляют собой водород;

каждый из R¹ и R⁴ независимо выбран из C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-галогеналкила;

каждый из R² и R⁵ представляет собой -(C₁-C₆-алкил); или

R¹ и R², взятые вместе, могут образовывать карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, -CN, =O, -OH и -C(O)-C₁-C₄-алкила; или

R⁴ и R⁵, взятые вместе, могут образовывать карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, -CN, =O, -OH и -C(O)-C₁-C₄-алкила;

где термин "алкил" относится к полностью насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепи, которая может представлять собой неразветвленную цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное число атомов углерода;

"галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены на галоген, включая алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода были заменены на галоген;

"моноциклический арил" означает фенил, который может быть замещен одним или несколькими заместителями, которые не могут образовывать конденсированное бициклическое или трициклическое кольцо;

"карбоцикл" относится к 3-12-членной неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, включая полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы и включая спироциклические фрагменты, где любой атом в кольце в карбоцикле может быть замещен одним или несколькими заместителями;

"моноциклический гетероарил" означает моноциклическую полностью ароматическую кольцевую систему с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, O, S (или их окисленных форм N^+-O^- , S(O) или S(O)₂), необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, которые не могут образовывать конденсированное бициклическое или трициклическое кольцо;

где (i) кольцо А не представляет собой триазилил, замещенный, как показано выше, или 3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил;

(ii) если R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовать незамещенный циклогексил и R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовать незамещенный циклогексил, то А не представляет собой дизамещенный 1-пиразолил или незамещенный фенил;

(iii) соединение не выбирают из группы:

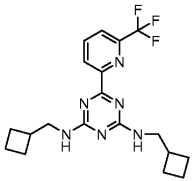
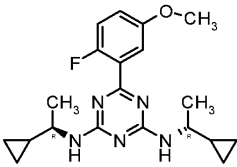
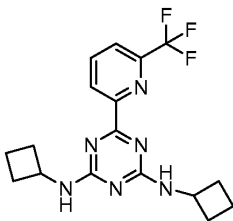
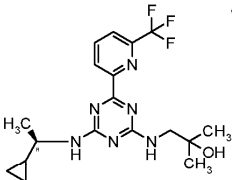
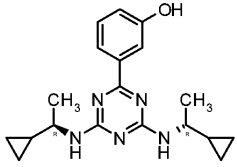
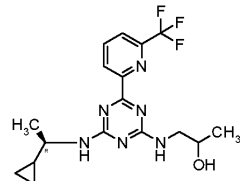
(1) 6-(1Н-имидазол-1-ил)- N^2, N^4 -бис-(1-метилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин или

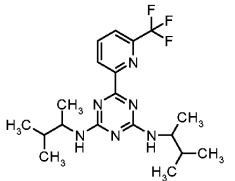
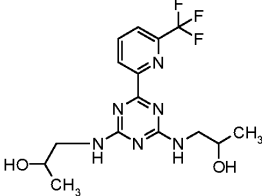
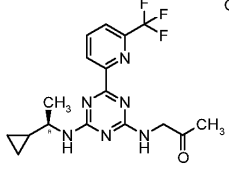
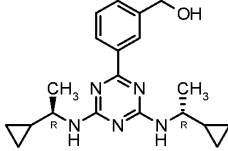
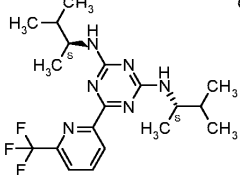
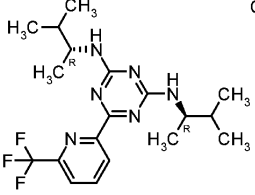
(2) N^2, N^4 -бис-(1-метилпропил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

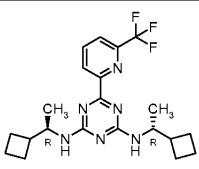
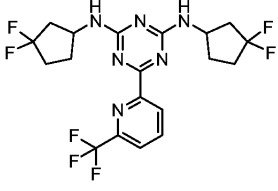
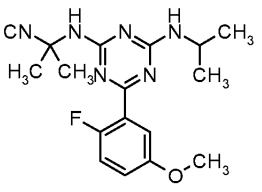
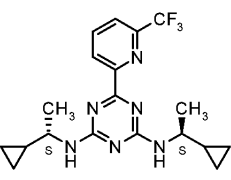
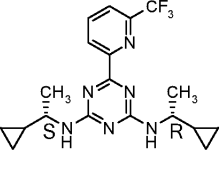
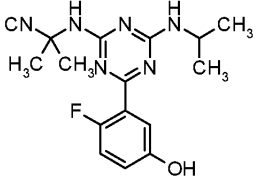
10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пиридилил, замещенный 0-2 заместителями из галогена, $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-C_1-C_4$ -гидроксипропила, $-NH-S(O)_2(C_1-C_4$ -алкил), $-S(O)_2NH(C_1-C_4$ -алкил), $S(O)_2(C_1-C_4$ -алкил), C_1-C_4 -алкокси, $-NH(C_1-C_4$ -алкил), $-OH$, OCF_3 , CN , $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ -алкил), $-C(O)N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$, азетидинила, фенила и циклопропила, замещенного 0-1 OH .

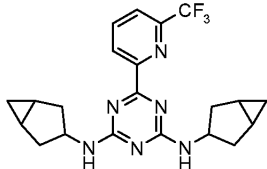
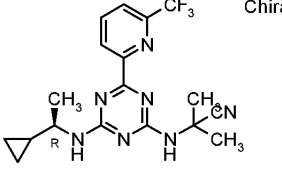
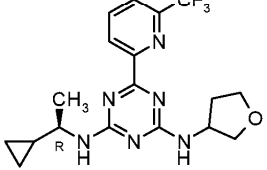
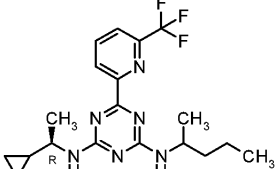
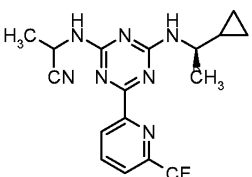
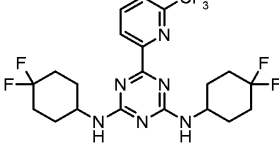
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из соединений следующих структур, где "chiral" означает "хиральное":

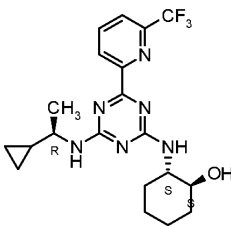
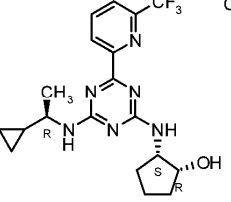
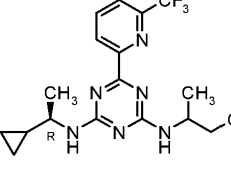
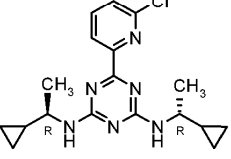
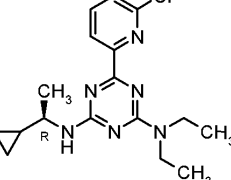
1	
2	 Chiral
3	
4	
5	 Chiral
6	 Chiral

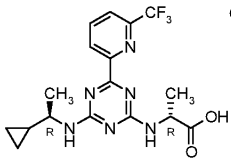
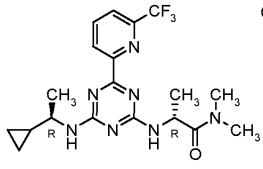
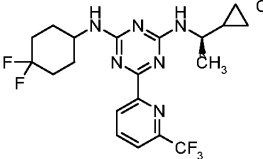
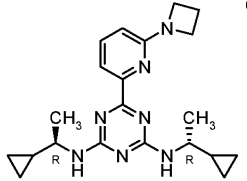
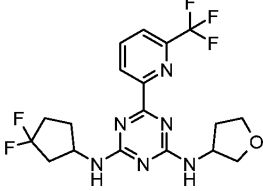
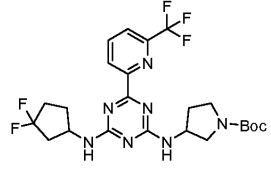
7	
8	 Chiral
9	
10	 Chiral
11	 Chiral
12	

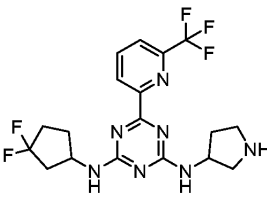
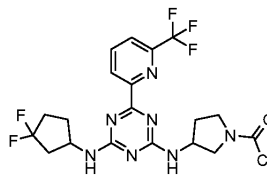
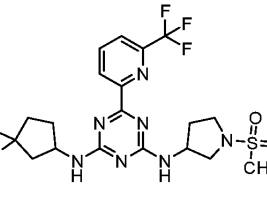
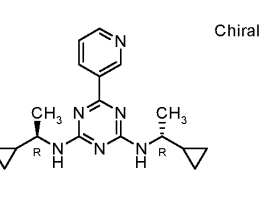
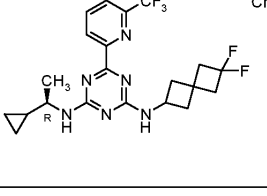
13	
14	
15	
16	
17	
18	

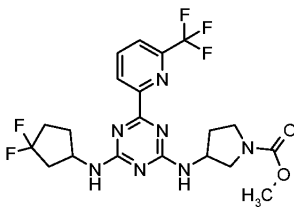
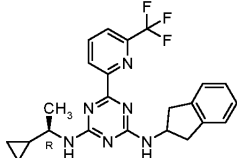
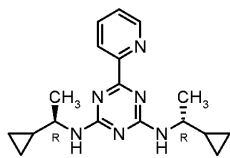
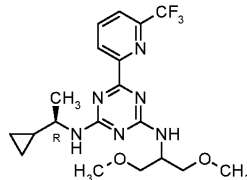
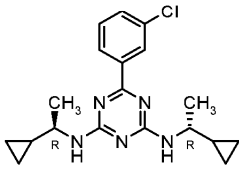
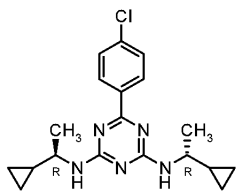
19	 Chiral
31	
32	
33	 Chiral
34	 Chiral
35	

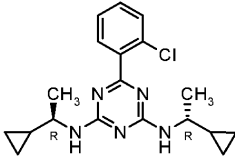
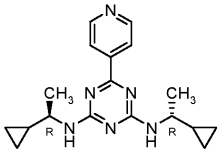
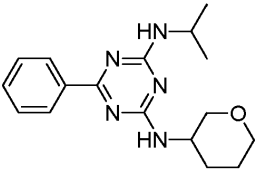
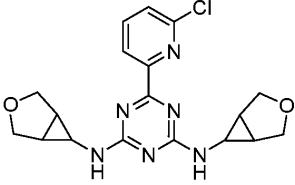
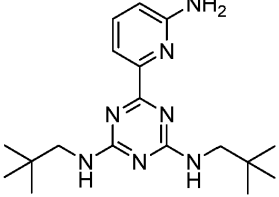
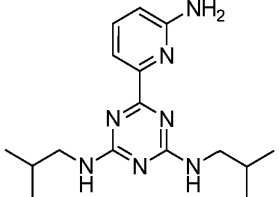
36	
37	
38	
39	
40	
41	

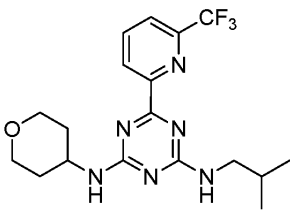
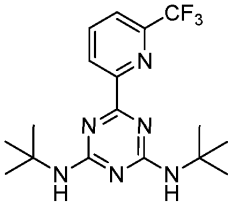
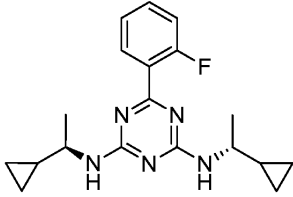
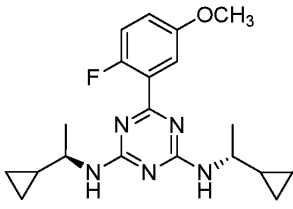
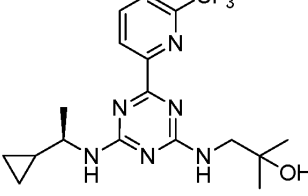
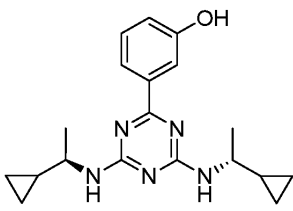
42	 Chiral
43	 Chiral
44	
45	 Chiral
46	 Chiral

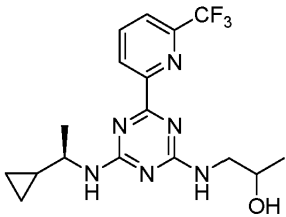
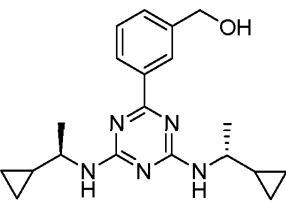
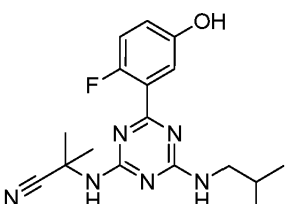
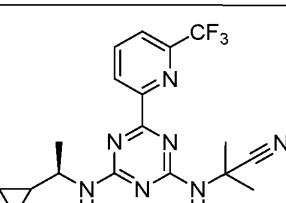
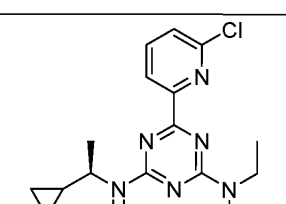
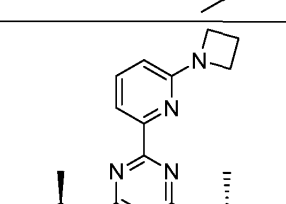
47	
48	
50	
51	
52	
53	

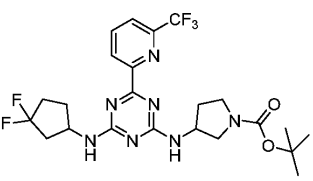
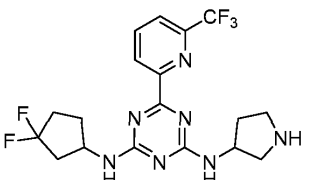
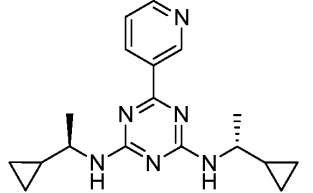
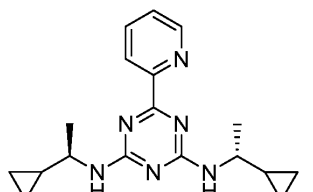
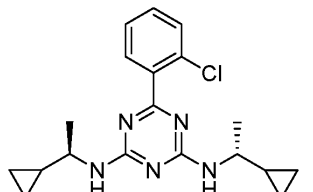
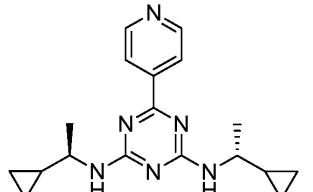
54	
55	
56	
57	Chiral 
58	Chiral 

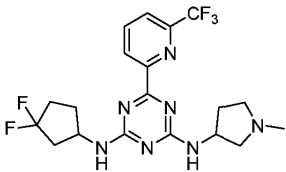
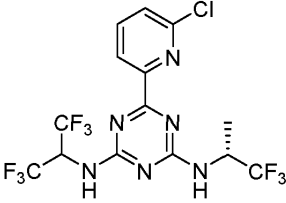
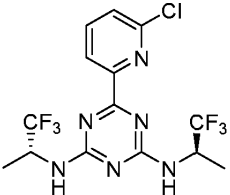
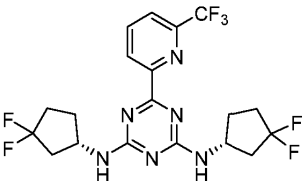
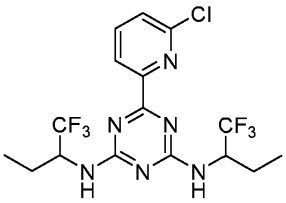
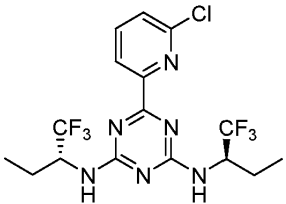
59	
60	 Chiral
61	 Chiral
63	 Chiral
64	 Chiral
65	 Chiral

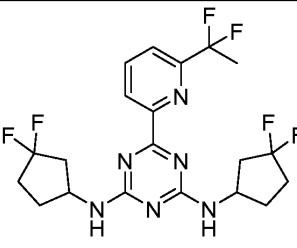
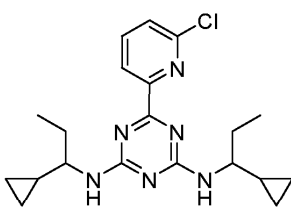
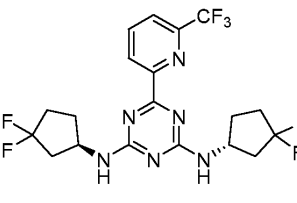
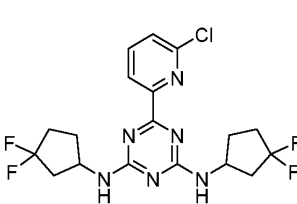
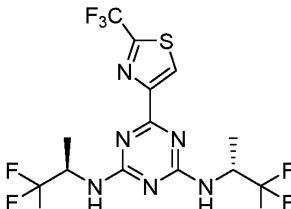
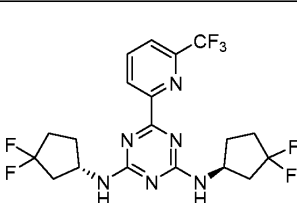
66	Chiral 
67	Chiral 
69	
72	
73	
74	

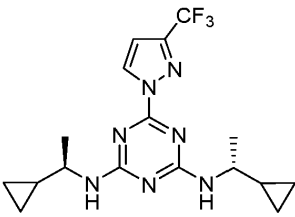
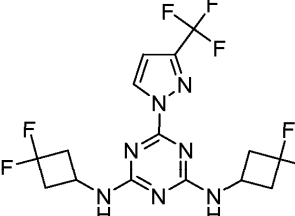
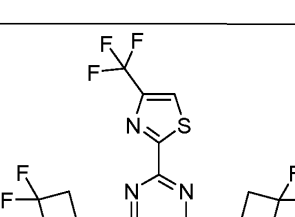
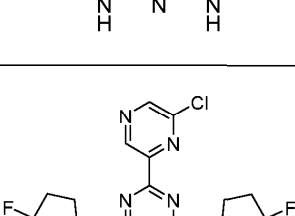
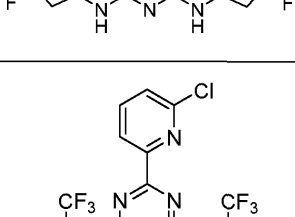
75	
76	
77	
78	
79	
80	

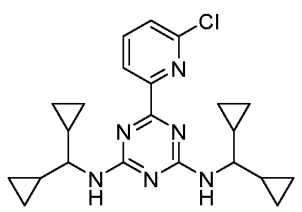
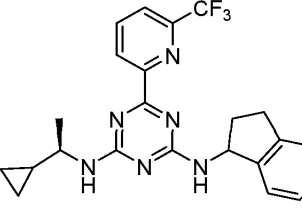
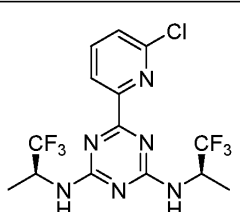
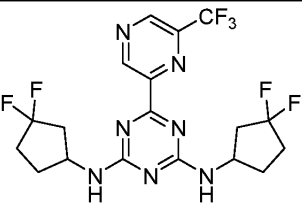
81	
82	
86	
87	
88	
89	

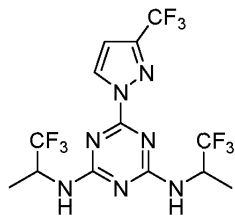
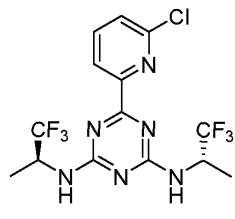
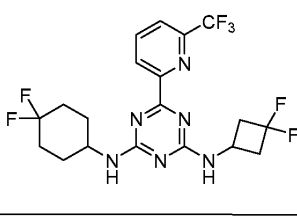
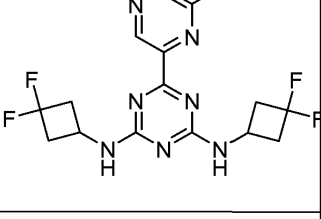
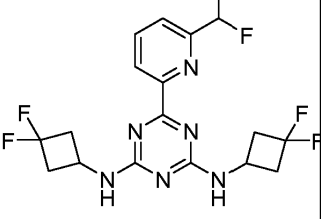
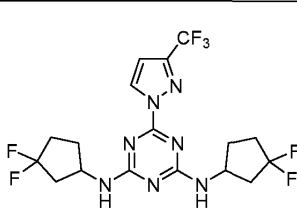
90	
91	
92	
93	
94	
95	

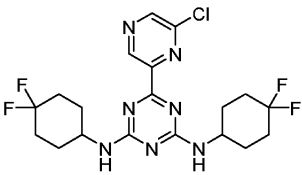
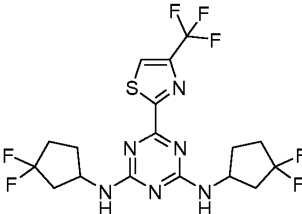
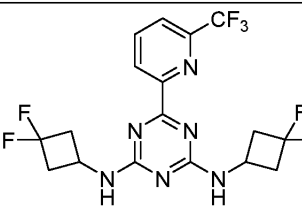
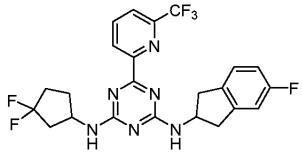
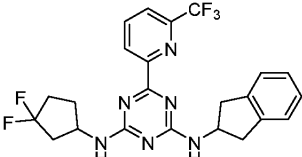
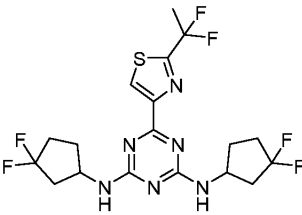
96	
100	
101	
102	
103	
104	

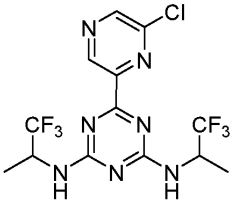
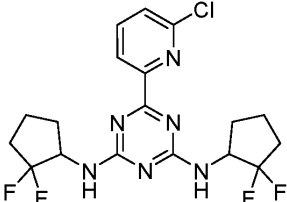
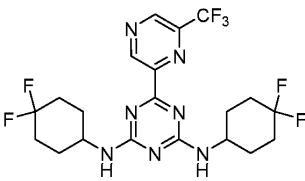
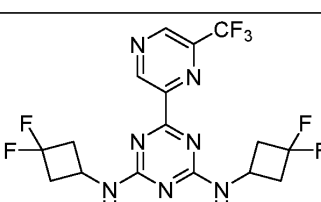
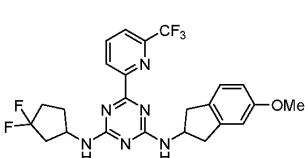
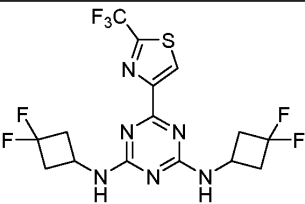
105	
110	
111	
113	
114	
118	

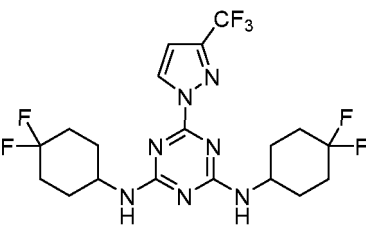
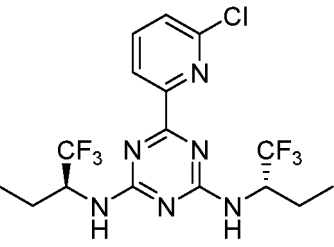
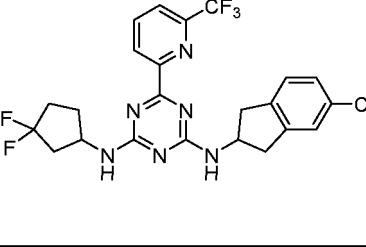
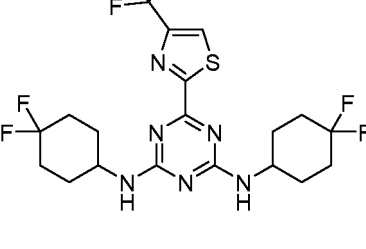
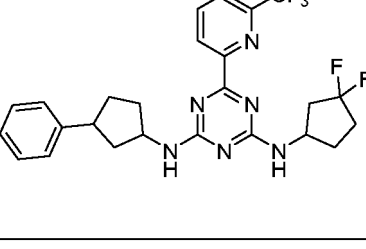
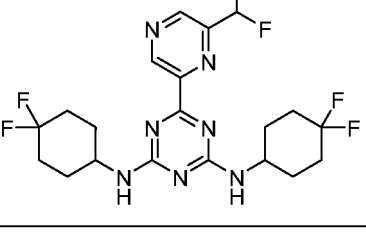
121	
126	
128	
129	
130	

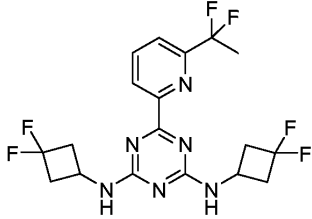
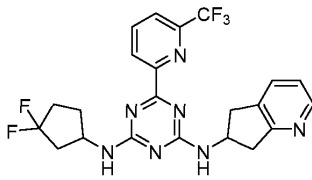
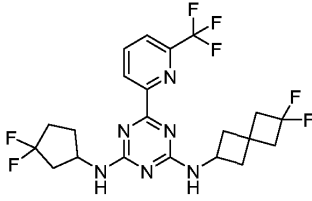
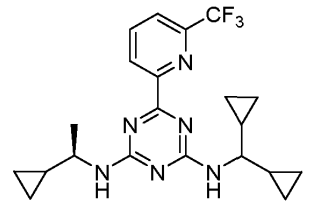
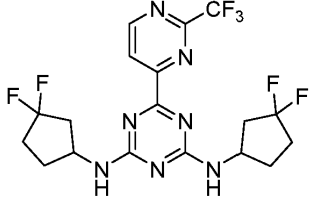
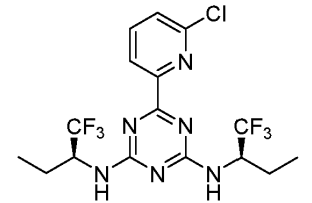
131	
135	
136	
138	

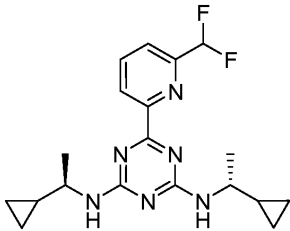
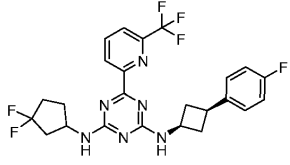
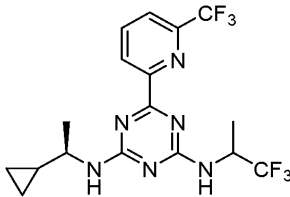
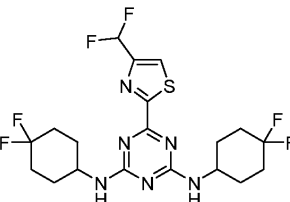
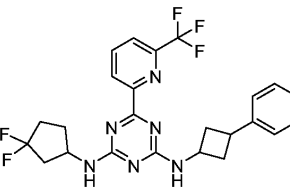
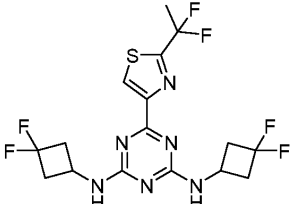
141	
142	
143	
144	
145	
146	

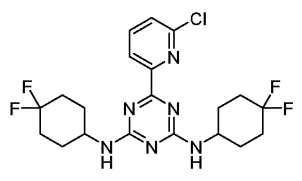
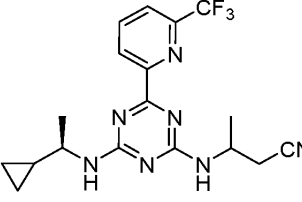
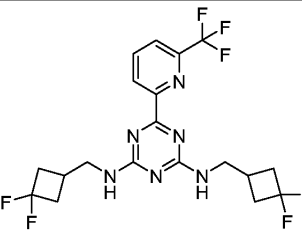
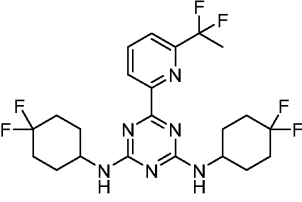
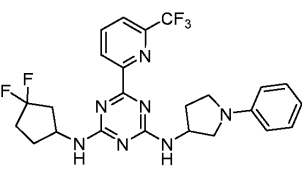
147	
148	
149	
150	
152	
155	

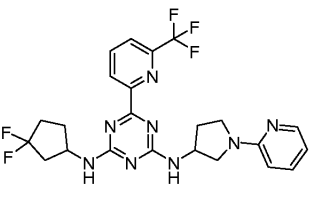
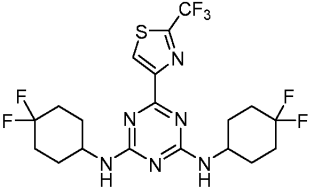
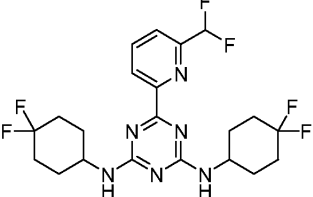
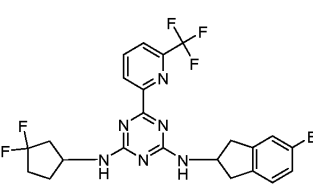
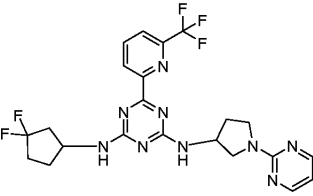
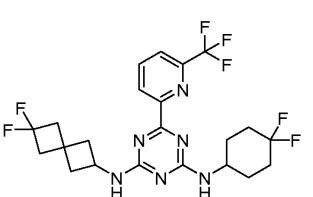
156	
157	
160	
161	
166	
170	

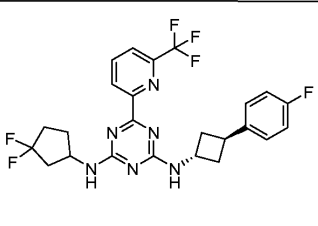
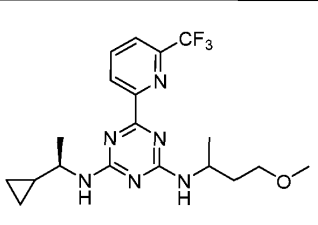
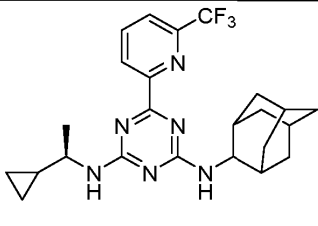
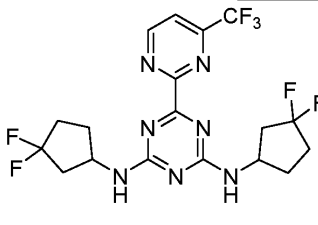
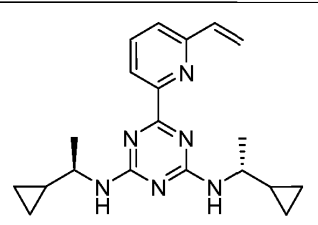
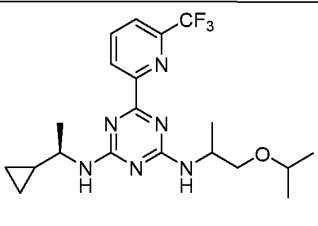
176	
180	
182	
183	
184	
186	

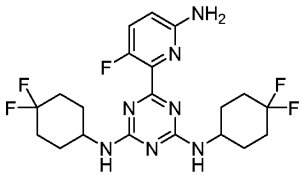
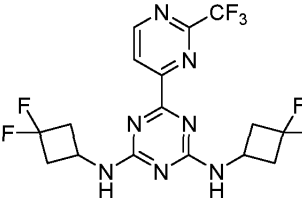
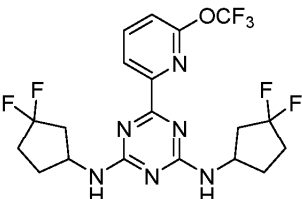
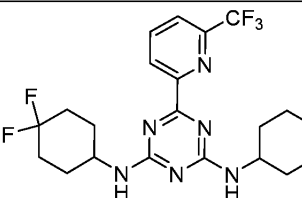
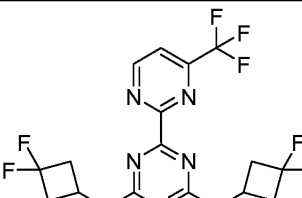
187	
188	
191	
193	
194	
196	

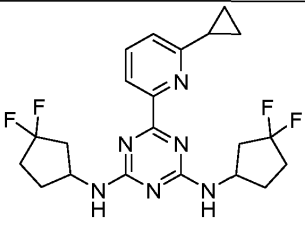
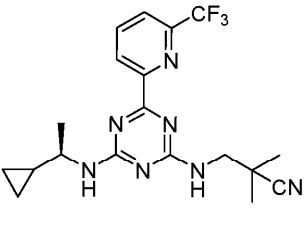
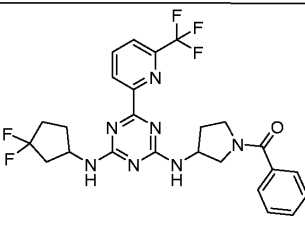
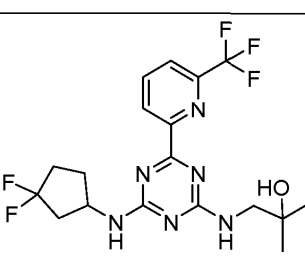
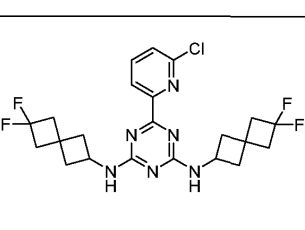
198	
199	
203	
205	
208	
209	

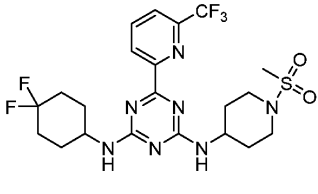
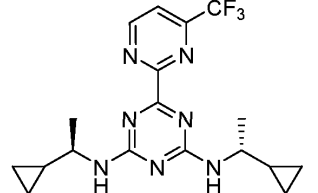
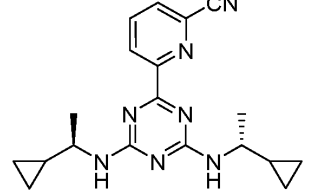
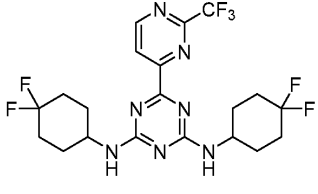
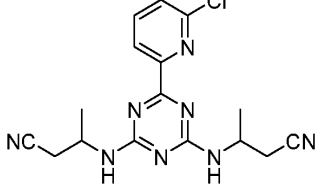
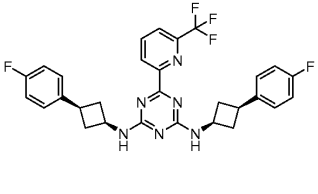
212	
214	
216	
218	
219	

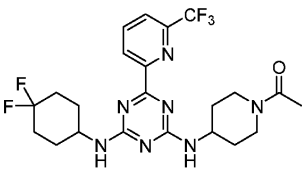
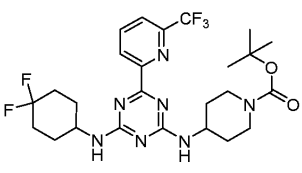
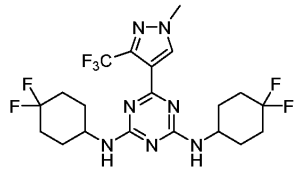
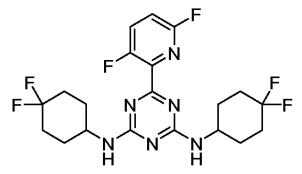
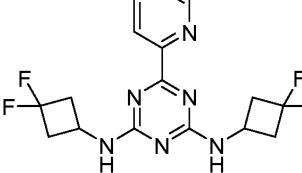
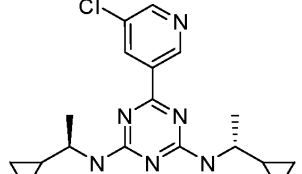
222	
223	
224	
225	
227	
228	

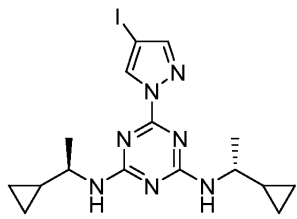
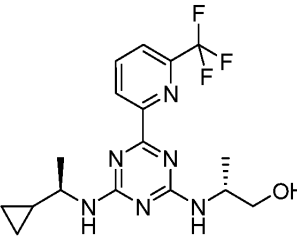
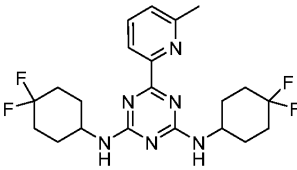
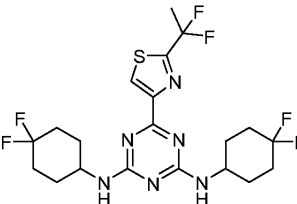
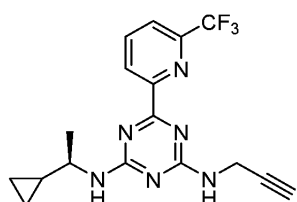
230	
233	
234	
237	
240	
241	

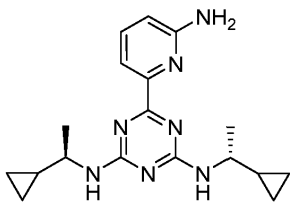
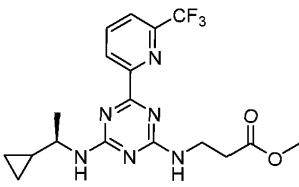
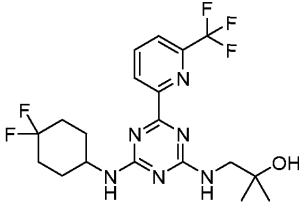
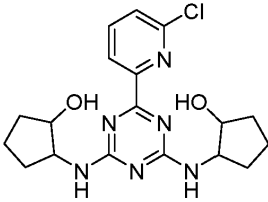
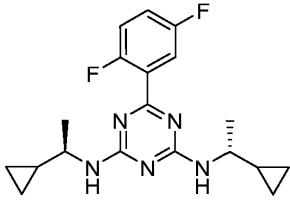
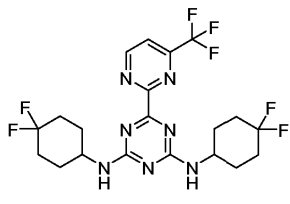
249	
251	
252	
255	
256	

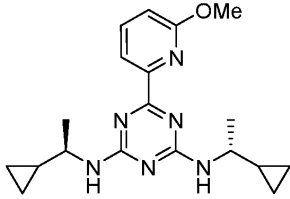
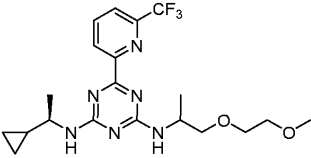
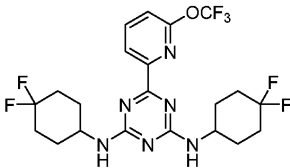
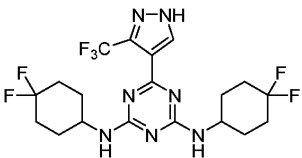
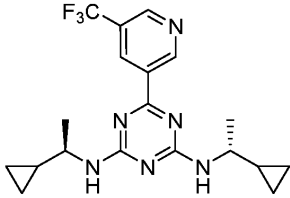
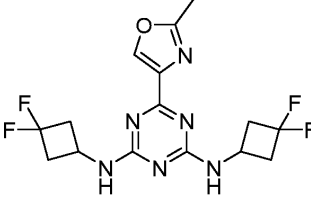
258	
262	
263	
264	
265	

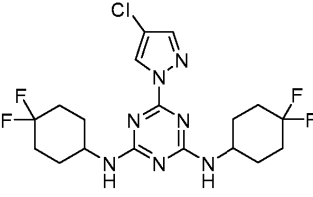
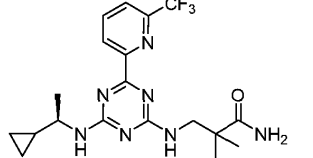
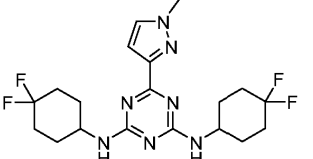
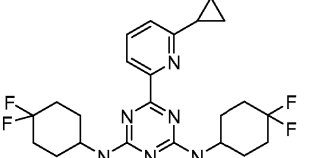
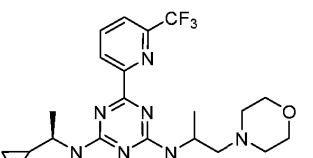
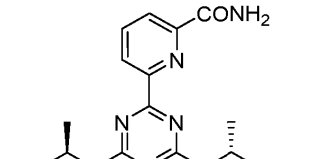
266	
268	
269	
270	
271	
272	

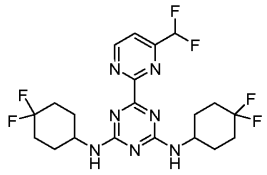
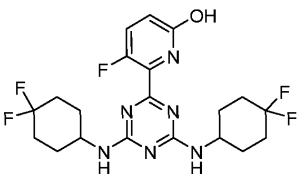
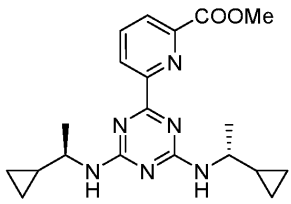
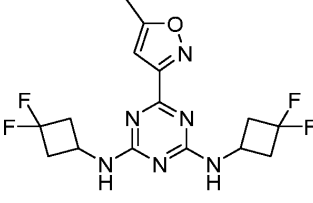
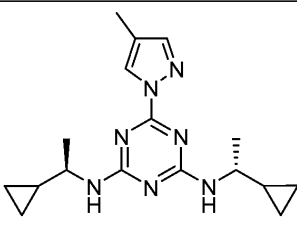
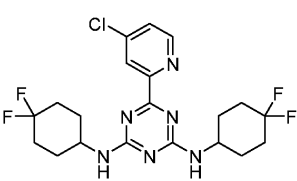
273	
274	
275	
276	
277	
278	

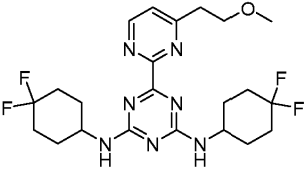
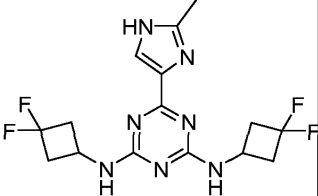
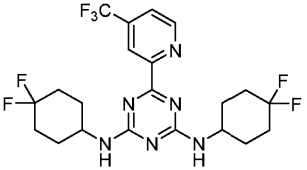
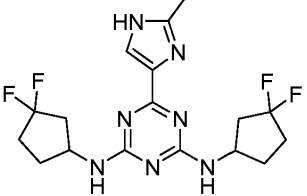
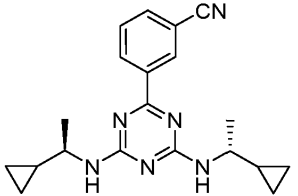
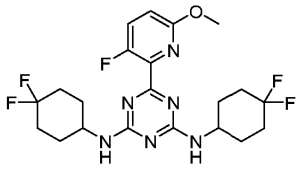
279	
281	
282	
283	
284	

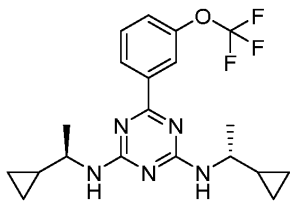
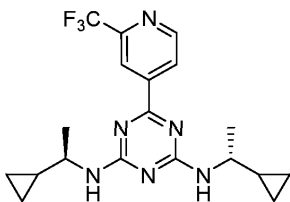
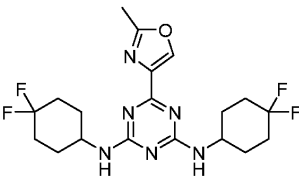
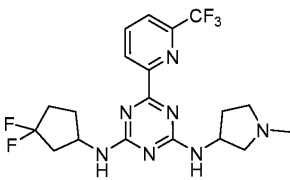
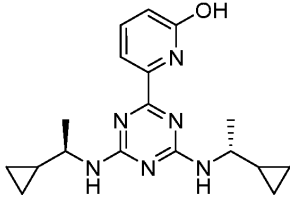
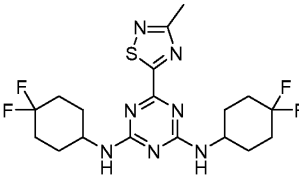
285	
286	
287	
290	
292	
293	

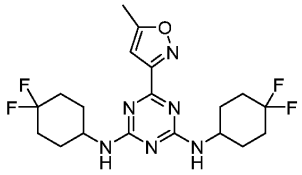
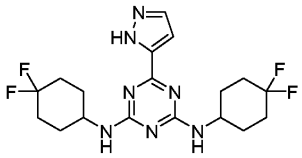
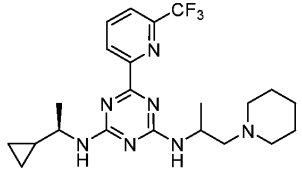
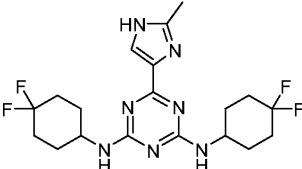
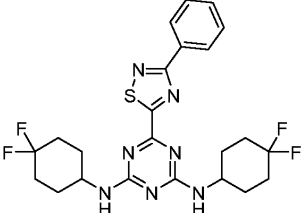
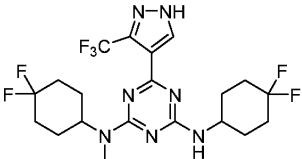
294	
295	
296	
297	
300	
301	

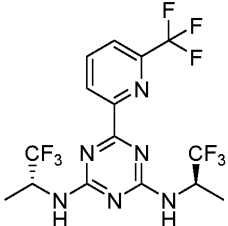
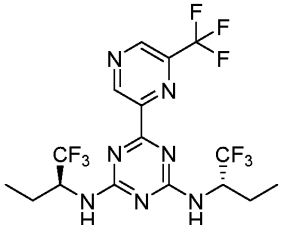
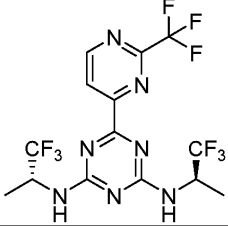
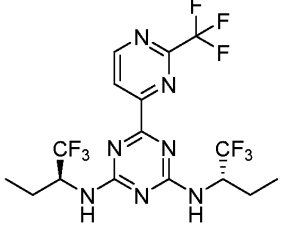
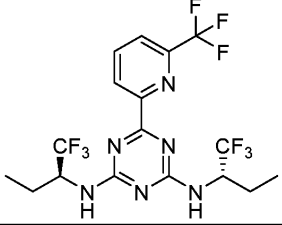
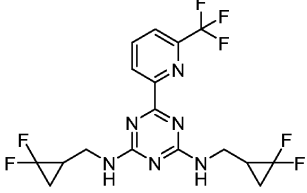
302	
303	
304	
305	
306	
307	

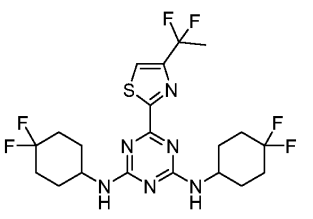
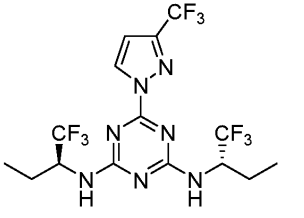
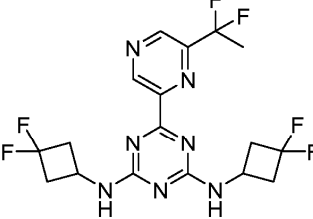
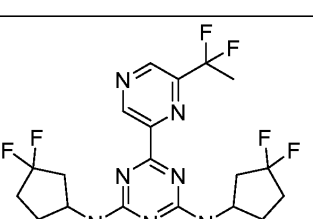
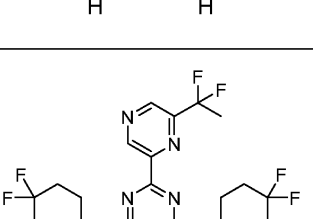
308	
309	
310	
311	
312	
314	

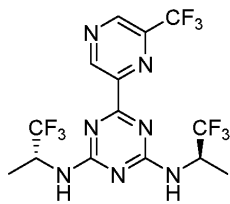
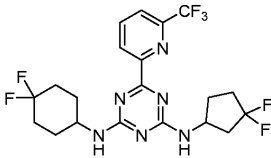
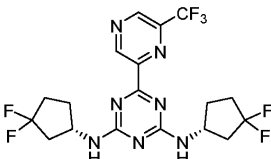
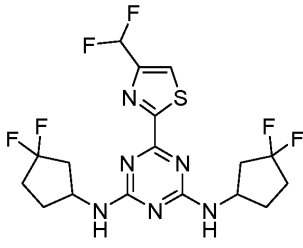
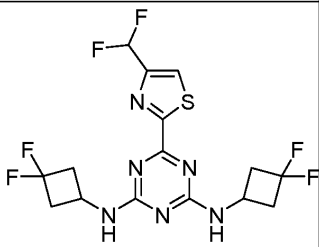
315	
317	
318	
319	
320	
321	

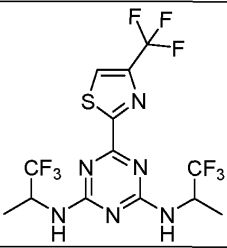
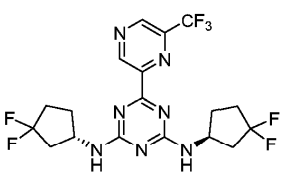
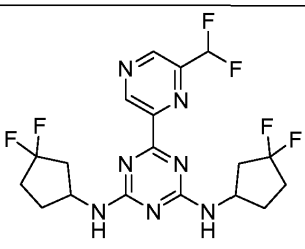
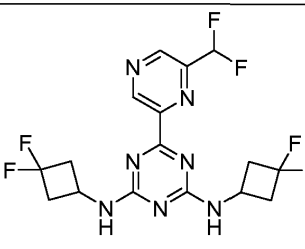
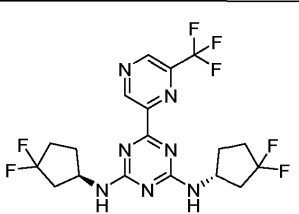
322	
323	
324	
326	
327	
328	

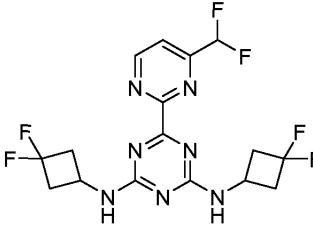
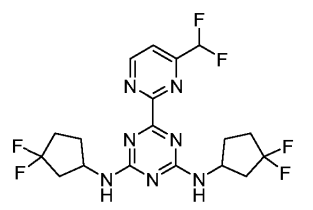
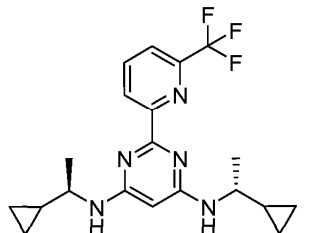
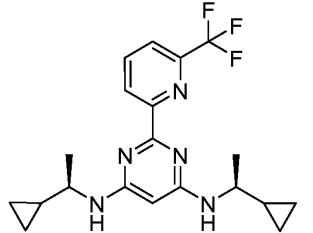
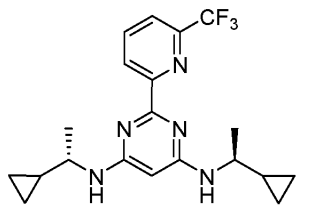
329	
330	
331	
332	
333	
334	

335	
339	
344	
345	
346	
354	

357	
363	
366	
370	
374	

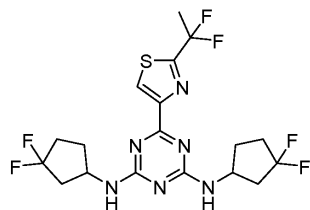
386	
395	
399	
402	
403	

404	 <chem>CC(C)Nc1nc2nc(NC(C)C)c3nc(C4=CN(C4)C(F)(F)F)s3n12</chem>
406	 <chem>FC1=NC=CC(=N1)c2nc3nc(NC(F)(F)F)nc3n2</chem>
408	 <chem>FC(F)C1=NC=CC(=N1)c2nc3nc(NC(F)(F)F)nc3n2</chem>
409	 <chem>FC(F)C1=NC=CC(=N1)c2nc3nc(NC(F)(F)F)nc3n2</chem>
410	 <chem>FC1=NC=CC(=N1)c2nc3nc(NC(F)(F)F)nc3n2</chem>

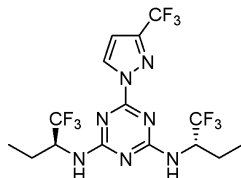
411	
412	
414	
415	
416	

417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	

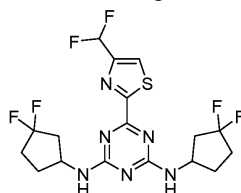
12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



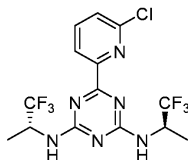
13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



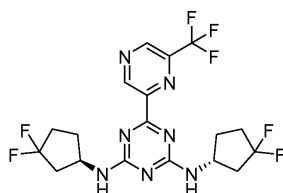
14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



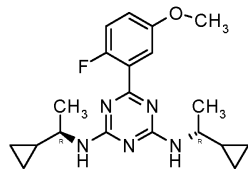
15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



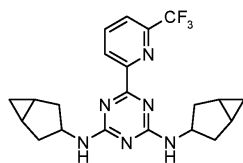
16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



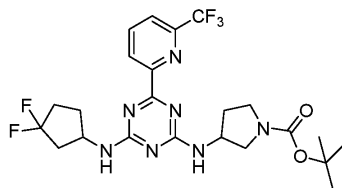
17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



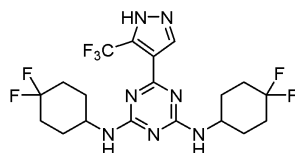
18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



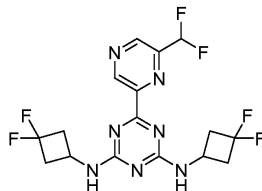
19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



20. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую структуру:



22. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Способ лечения рака, характеризующегося присутствием мутации IDH1, где мутация IDH1 приводит к новой способности фермента катализировать восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п.22.

24. Способ по п.23, где мутация IDH1 представляет собой мутацию R132H или R132C IDH1.

25. Способ по п.24, где рак выбран из глиомы (глиобластомы), острого миелоидного лейкоза, саркомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), холангиокарцином, хондросаркомы, миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), рака толстой кишки и ангиоиммунобластной неходжкинской лимфомы (NHL) у пациента.

26. Способ по п.25, где рак представляет собой глиому.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2