



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.19

(21) Номер заявки
201890411

(22) Дата подачи заявки
2014.07.10

(51) Int. Cl. C07D 251/48 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2013/079200

(32) 2013.07.11

(33) CN

(43) 2019.02.28

(62) 201690206; 2014.07.10

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

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

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

(56) MONA SALEH et al. Synthesis and antimicrobial activity of 2-fluorophenyl-4,6-disubstituted[1,3,5]triazines. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, vol. 20, p. 945-949, схема 1, табл. 2, соединения 5, 10-13

JACQUELINE T. BORK et al. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of resin-bound chlorotriazines. Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, p. 6141-6144, схема 1, табл. 1, 2

HAIHONG JIN et al. Substituted 3-(4-(1,3,5-triazin-2-yl)-phenyl)-2-aminopropanoic acids as novel tryptophan hydroxylase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, vol. 19, p. 5229-5232, схема 1, табл. 1, 2

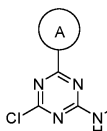
CAROLINE COURME et al. Synthesis of aryl phosphates based on pyrimidine and triazine scaffolds. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, vol. 45, p. 244-255, фиг. 3, схема 1, 3, 7, примеры 4.2.1., 4.2.2., 4.2.9., 4.2.10., 4.2.11., 4.2.12

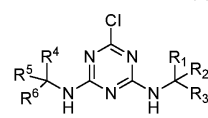
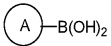
WO-A1-1999031088

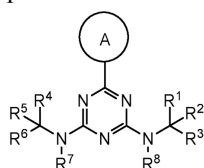
WO-A1-2004099163

WO-A1-2009049157

(57) Изобретение относится к способам получения соединения формулы (Ia) путем взаимодействия

соединения формулы  с соединением формулы  или путем взаимодействия

соединения формулы  с соединением формулы . Полученные соединения предназначены для лечения рака.



Соединение (Ia)

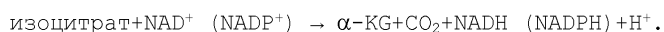
Уровень техники изобретения

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 изофермент 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 Sjoeblohm et al., Science 314:268-274 (2006).

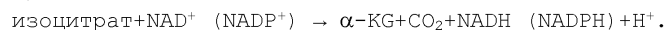
Немутантный, например, дикого типа, IDH1 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат, тем самым восстанавливая NAD^+ (NADP^+) в NADH (NADPH), например, в прямой реакции:



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:

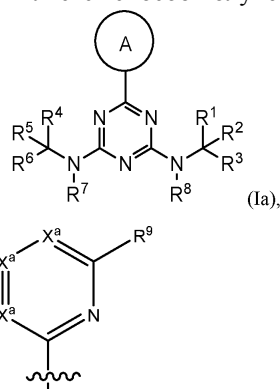


Было обнаружено, что мутации IDH2, присутствующие в определенных раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). 2HG не образуется с помощью IDH2 дикого типа. Считается, что выработка 2HG способствует 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

Объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (Ia)



где кольцо А представляет собой , в котором X^a представляет собой N или C-R^{9a}, при условии, что когда один X^a означает N, тогда два других X^a оба означают C-R^{9a};

R⁹ представляет собой галоген, -C₁-C₄алкил, -C₁-C₄галогеналкил, -C₁-C₄гидроксиалкил, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₄алкил), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄алкил), C₁-C₄алкокси, -NH(C₁-C₄алкил), -N(C₁-C₄алкил)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₄алкил), -C(O)-N(C₁-C₄алкил)₂, -(C₁-C₆алкилен)-O-(C₁-C₆алкил), арил и циклопропил, необязательно замещенный OH;

каждый R^{9a} независимо выбран из водорода, галогена, -C₁-C₄алкила, -C₁-C₄галогеналкила, -C₁-C₄гидроксиалкила, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄алкила), -S(O)₂NH(C₁-C₄алкила), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄алкила), C₁-C₄алкокси, -NH(C₁-C₄алкила), -N(C₁-C₄алкила)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкила), -C(O)-N(C₁-C₄алкила)₂, -(C₁-C₆алкилена)-O-(C₁-C₆алкила), арила и циклопропила, необязательно замещенного OH;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, -O-C₁-C₄алкила и CN, где каждый указанный алкильный фрагмент из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо замещен 0-3 заместителями -OH, -CN, -O-C₁-C₄алкила, -NH(C₁-C₄алкил) или -N(C₁-C₄алкил)₂;

каждый из R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆алкила), -(C₁-C₆алкил)-C(O)-NH₂, -(C₂-C₆алкилена), -(C₂-C₆алкинила), -(C₁-C₆алкилен)-O-(C₁-C₆алкила), -(C₀-C₆алкилен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкила), -(C₀-C₆алкилен)-Q и -(C₀-C₆алкилен)-C(O)-(C₁-C₆алкила), где

любой присутствующий в R² и R⁵ алкильный или алкиленовый фрагмент замещен 0-3 заместителями, выбранными из -OH, -O(C₁-C₄алкила), -CO₂H или галогена;

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;

Q выбран из карбоциклила и гетероциклила, любой из которых замещен 0-3 заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, =O, -C(O)-C₁-C₄алкила и CN;

где R¹ и R², взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄алкила, -C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, -CN, =O, -OH, арила, гетероарила, -SO₂C₁-C₄алкила, -CO₂C₁-C₄алкила, -C(O)арила и -C(O)-C₁-C₄алкила; или

R⁴ и R⁵, взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄алкила, -C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, -CN, =O, -OH, арила, гетероарила, -SO₂C₁-C₄алкила, -CO₂C₁-C₄алкила, -C(O)арила и -C(O)-C₁-C₄алкила;

каждый из R⁷ и R⁸ представляет собой водород;

где соединение не является выбранным из группы:

- (1) 4,6-пиримидиндиамин, 2-(6-метил-2-пиридирил)-N⁴,N⁶-дипропил-;
- (2) 4,6-пиримидиндиамин, N⁴-этил-2-(6-метил-2-пиридирил)-N⁶-пропил-;
- (3) 4,6-пиримидиндиамин, N⁴,N⁴-диэтил-2-(6-метил-2-пиридирил)-N⁶-пропил-; и

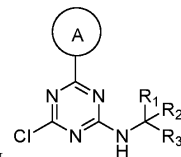
где термин "арил" относится к фенилу, нафтилу и антраценилу;

термин "карбоциклил" относится к 3-12-членной неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, включающей полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы и включающей спироциклические фрагменты;

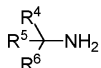
термин "гетероарил" относится к полностью ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или окисленных форм N⁺-O⁻, S(O) и S(O)₂);

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 N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$), причем гетероатом может являться точкой прикрепления гетероциклического заместителя;

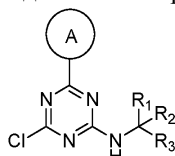


где предложенный способ включает взаимодействие соединения формулы

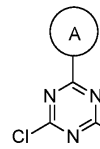


с соединением формулы

В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа указанное взаимодействие проводят при температуре от 40 до 80°C. В предпочтительном варианте осуществления предложенного



способа соединение формулы



с соединением формулы

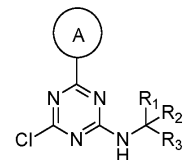


получают путем взаимодействия соединения формулы

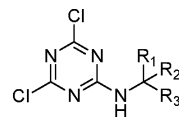
В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа указанное взаимодействие проводят при температуре от 30 до 50°C.

В ещё одном предпочтительном варианте осуществления предложенного способа указанное выше взаимодействие проводят в присутствии основания, где основание предпочтительно выбирают из CsF, $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэтанолamina (TEA), пиридина или их сочетаний. В более предпочтительном варианте основание представляет собой смесь CsF и DIPEA.

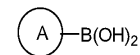
В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа соединение формулы



получают путем взаимодействия соединения формулы

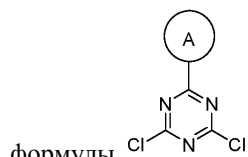


с соединением



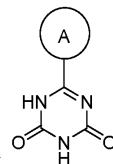
. Причем в предпочтительном варианте осуществления предложенного способа это взаимодействие проводят в присутствии палладиевого катализатора и основания, где палладиевый катализатор предпочтительно представляет собой $Pd(PPh_3)_4$, и где основание представляет собой K_2CO_3 .

В другом предпочтительном варианте осуществления предложенного выше способа соединение

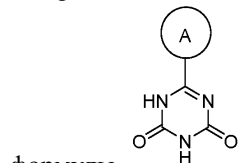


формулы и $POCl_3$.

получают способом, включающим взаимодействие соединения формулы



Предпочтительно это взаимодействие проводят дополнительно в присутствии PCl_5 , предпочтительно при температуре 80-110°C. В ещё одном варианте осуществления предложенного способа соединение

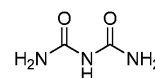


формулы

получают взаимодействием соединения формулы



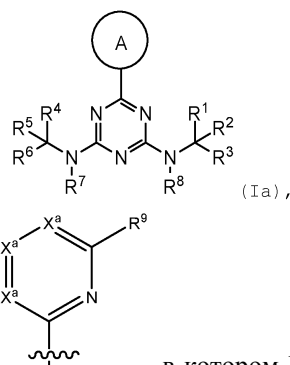
с



в присутствии

основания, где основание предпочтительно представляет собой алкоксидное основание, растворенное в соответствующем спирте, причем алкоксид предпочтительно представляет собой этоксид натрия, растворенный в этаноле. Предпочтительно указанное взаимодействие проводят при температуре 70-110°C.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение представляет собой способ получения соединения формулы (Ia)



где кольцо А представляет собой , в котором X^a представляет собой N или $C-R^{9a}$, при условии, что когда один X^a означает N, тогда два других X^a оба означают $C-R^{9a}$;

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), $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4$ 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 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) $_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(O)-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-(C_1-C_6$ алкилена)-O-(C_1-C_6 алкила), арила и циклопропила, необязательно замещенного 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, выбранными из $-OH$, $-CN$, $-O-C_1-C_4$ 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)-NH $_2$, $-(C_2-C_6$ алкенила), $-(C_2-C_6$ 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 и $-(C_0-C_6$ алкилен)-C(O)-(C $_1-C_6$ алкила), где

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент замещен 0-3 заместителями, выбранными из $-OH$, $-O(C_1-C_4$ алкила), $-CO_2H$ или галогена;

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

Q выбран из карбоциклила и гетероциклила, любой из которых замещен 0-3 заместителями, выбранными 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;

где R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$, арила, гетероарила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-CO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)$ арила и $-C(O)-C_1-C_4$ алкила; или

R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$, арила, гетероарила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-CO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)$ арила и $-C(O)-C_1-C_4$ алкила;

каждый из R^7 и R^8 представляет собой водород;

где соединение не является выбранным 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-; и

где термин "арил" относится к фенилу, нафтилу и антраценилу;

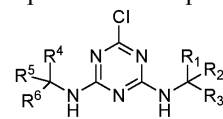
термин "карбоциклил" относится к 3-12-членной неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, включающей полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы и включающей спироциклические фрагменты;

термин "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, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или окисленных форм N $^+$ -O $^-$, S(O) и S(O) $_2$);

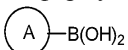
термин "гетероциклил" относится к неароматической, 3-10-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в

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 N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$), причем гетероатом может являться точкой прикрепления гетероциклического заместителя;

где способ включает взаимодействие соединения формулы

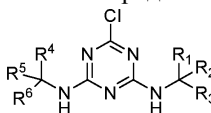


с соединением формулы

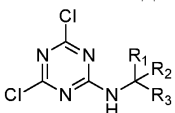


В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанное взаимодействие проводят в присутствии палладиевого катализатора и основания, причем палладиевый катализатор предпочтительно представляет собой $Pd(PPh_3)_4$, а основание предпочтительно представляет собой K_2CO_3 .

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа соединения формулы



получают взаимодействием соединения формулы

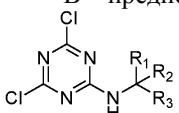


с соединением формулы

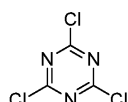


формулы , где указанное взаимодействие предпочтительно проводят при температуре 30-60°C.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа соединения формулы



получают взаимодействием соединения формулы



с соединением формулы



, причем указанное взаимодействие предпочтительно проводят при температуре 20-60°C и присутствии основания, где основание предпочтительно выбирают из CsF , $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэаноламина (TEA), пиридина или их сочетаний.

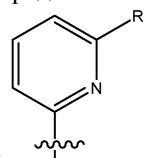
В предпочтительном варианте осуществления обоих предложенных способов R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовывать карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, такого как фтор, $-C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$, арила, гетероарила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-CO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)$ арила и $-C(O)-C_1-C_4$ алкила; или

R^4 и R^5 , взятые вместе образуют карбоцикл, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, такого как фтор, $-C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$ и $-C(O)-C_1-C_4$ алкила.

Причем, в предпочтительном варианте R^9 выбран из галогена и -галогеналкила; и R^{9a} выбран из водорода, галогена и -галогеналкила.

В ещё одном предпочтительном варианте осуществления обоих предложенных способов кольцо A

представляет собой



, где R^9 выбран из галогена и -галогеналкила.

В ещё одном предпочтительном варианте осуществления обоих предложенных способов каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо выбран из водорода, алкила и $-CN$, где каждый указанный алкильный остаток в R^1 , R^3 , R^4 и R^6 независимо замещен 0-1 заместителем $-OH$, $-CN$, $-O$ -алкил; и каждый R^2 и R^5 независимо выбран из $-(C_1-C_6)$ алкила и $-(C_0-C_6)$ алкилена)-Q.

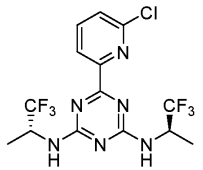
В ещё одном предпочтительном варианте осуществления обоих предложенных способов Q выбран из пиридинила, тетрагидрофуранила, циклобутила, циклопропила, пиазолила, морфолинила и оксетанила, где Q замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогеналкила, $=O$, фтора, хлора и брома, предпочтительно Q означает циклопропил.

В ещё одном предпочтительном варианте осуществления обоих предложенных способов R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксетанил, бицикло[2.2.1]гептанил, оксобицикло[3.1.0]гексанил, азетидинил, любой из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, $-OH$, $-C(O)CH_3$, фтора и хлора.

В ещё одном предпочтительном варианте осуществления обоих предложенных способов R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксетанил, бицикло[2.2.1]гептанил, оксобицикло[3.1.0]гексанил или азетидинил, любой

из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄алкила, алкокси, -ОН, -C(O)CH₃, фтора и хлора.

В ещё одном предпочтительном варианте осуществления обоих предложенных способов полученное соединение представляет собой



Определения.

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

Термин "алкил" относится к полностью насыщенным или ненасыщенным углеводородным цепям, которая может представлять собой неразветвленную цепь или разветвленную цепь, содержащую указанное число атомов углерода. Например, C₁-C₁₂алкил 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. Арилалкил 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. Карбоциклические группы включают полностью насыщенные кольцевые системы (например, циклоалкилы) и частично насыщенные кольцевые системы. Карбоциклические 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 карбоциклическими (например, циклоалкильными). Примеры таких карбоциклических фрагментов включают без ограничения 2,3-дигидро-1H-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 5-8-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, 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.

Примеры гетероцикла включают без ограничения тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолино, пирролинил, пиримидинил и пирролидинил. Гетероциклические 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 гетероциклическими 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 карбоциклическими (например, циклоалкильными) или гетероциклическими группами соответственно.

Арильные, гетероарильные, карбоциклические (в том числе циклоалкильные) и гетероциклические 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, $-C=N$, C_1 - C_4 алкила, $=O$, $-OR^b$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-SR^b$, $-(C_1-C_4алкил)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4алкил)-N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^b)$, $-O-(C_1-C_4алкил)-N(R^b)(R^b)$, $-O-(C_1-C_4алкил)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4алкил)-O-(C_1-C_4алкил)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4алкил)-O-(C_1-C_4алкил)-N(R^b)(R^b)$, $-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4алкил)-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4алкил)-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-OR^b$, R^b , $-C(O)(C_1-C_4алкила)$, $-C(O)R^b$, $-C(O)N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^b)$, $-N(R^b)SO_2(R^b)$, $-SO_2N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)SO_2(R^b)$ и $-SO_2N(R^b)(R^b)$, где любой алкильный заместитель необязательно дополнительно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-O-(C_1-C_4алкила)$, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4алкила)$ или $-N(C_1-C_4алкила)_2$;

каждый R^b независимо выбран из водорода и $-C_1-C_4алкила$; или

два R^b , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-8-членный гетероцикл, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S и O; и

каждый R^b независимо выбран из C_3 - C_7 карбоцикла, фенила, гетероарила и гетероцикла, где одно или несколько замещаемых положений на указанном фенильном, циклоалкильном, гетероарильном или гетероциклическом заместителе необязательно дополнительно замещено одним или несколькими из $-(C_1-C_4алкила)$, $-(C_1-C_4фторалкила)$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4алкила)$, $-O-(C_1-C_4фторалкила)$, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4алкила)$ или $-N(C_1-C_4алкила)_2$.

Гетероциклические группы, либо отдельно, либо как часть группы, необязательно замещены на одном или нескольких любых замещаемых атомах азота оксо-, $-C_1-C_4алкилом$ или фтор-замещенным $C_1-C_4алкилом$.

Термин "замещенный" относится к замене атома водорода на другую группу.

Термин "биологическая жидкость" включает одно или несколько из амниотической жидкости, окружающей плод, водянисто-влаги, крови (например, плазмы крови), сыворотки, спинномозговой жидкости, ушной серы, химуса, 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.

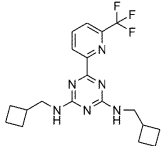
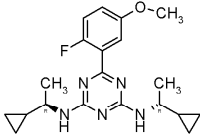
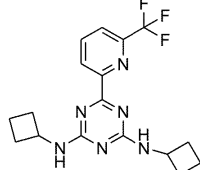
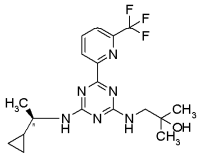
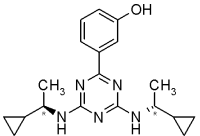
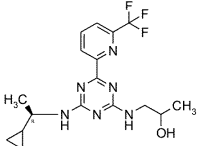
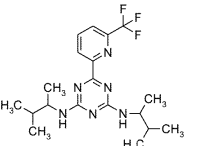
Используемый в данном документе термин "субъект" предусматривает включение человека и животных, не являющихся человеком. Иллюстративные субъекты-люди включают пациента-человека (называемого пациентом) с нарушением, например, нарушением, описанным в данном документе, или нор-

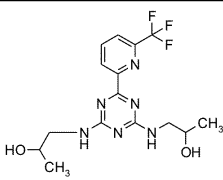
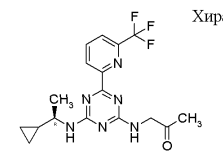
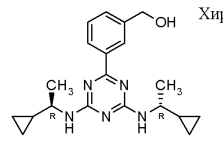
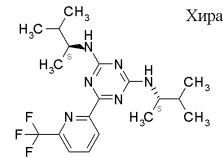
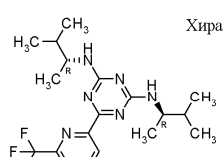
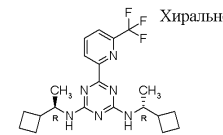
мального субъекта. Термин "животные, не являющиеся человеком" из одного аспекта настоящего изобретения включает всех позвоночных, например, не являющихся млекопитающими (таких как куры, амфибии, рептилии), и млекопитающих, таких как не являющиеся человеком приматы, одомашненные и/или полезные с точки зрения сельского хозяйства животные, например, овца, собака, кошка, корова, свинья и т.д.

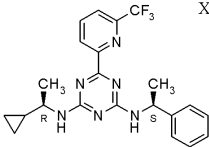
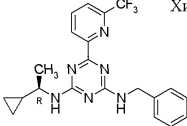
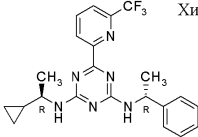
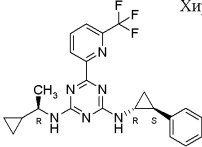
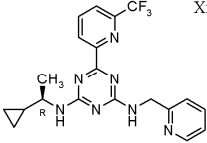
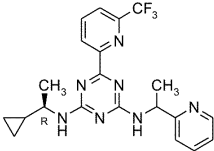
Репрезентативные соединения, полученные предложенными в настоящем изобретении способами, представлены в табл. А ниже.

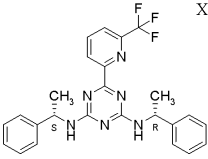
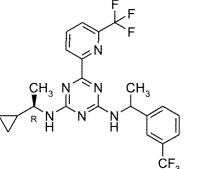
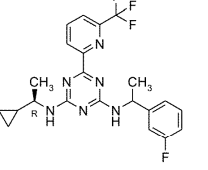
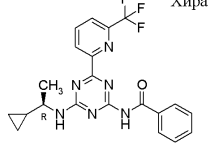
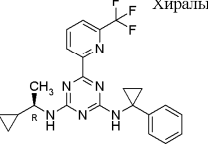
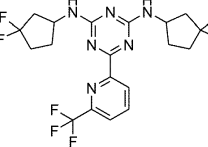
Таблица А
Репрезентативные соединения

Номер соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	 Хиральное
9	
10	 Хиральное
11	 Хиральное
12	
13	

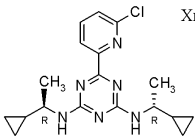
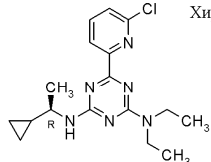
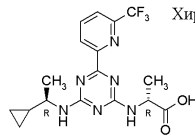
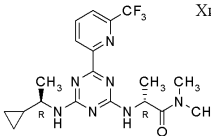
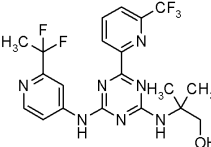
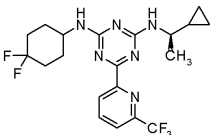
14	
15	 Хиральное
16	 Хиральное
17	 Хиральное
18	 Хиральное
19	 Хиральное

20	 Хиральное
21	 Хиральное
22	 Хиральное
23	 Хиральное
24	 Хиральное
25	

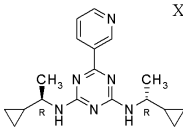
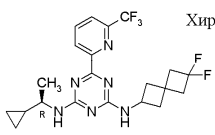
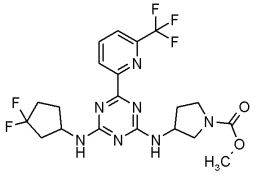
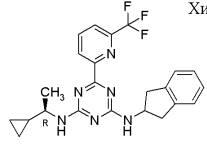
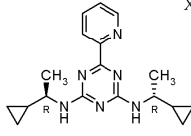
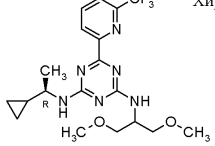
26	 Хиральное
27	
28	
29	 Хиральное
30	 Хиральное
31	

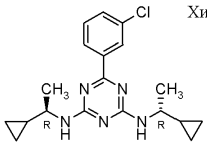
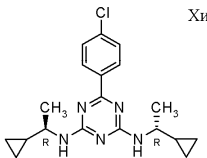
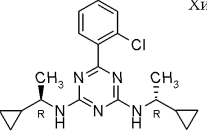
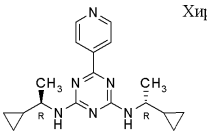
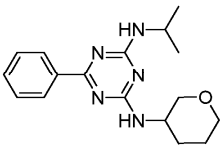
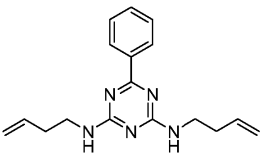
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

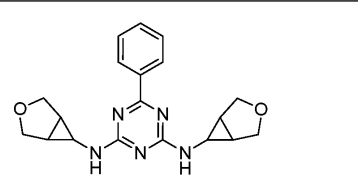
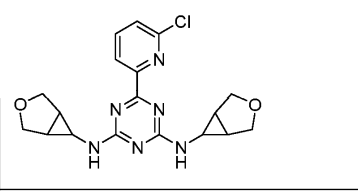
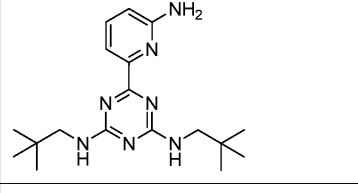
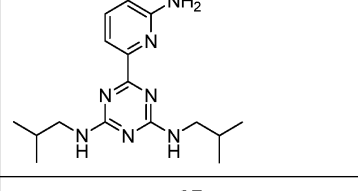
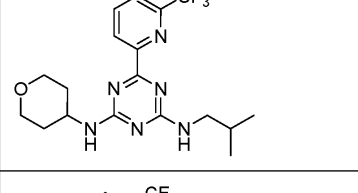
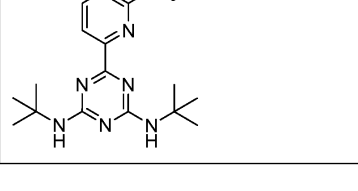
39	
40	
41	
42	
43	
44	

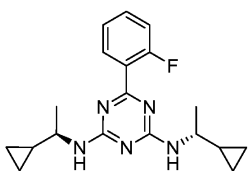
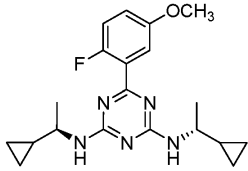
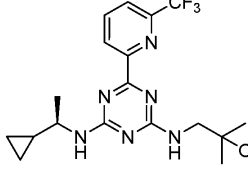
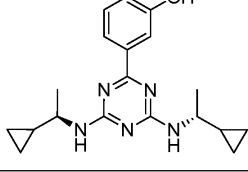
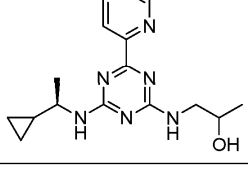
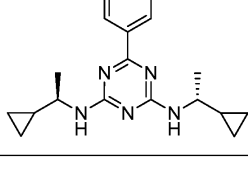
45	 Хиральное
46	 Хиральное
47	 Хиральное
48	 Хиральное
49	 Хиральное
50	 Хиральное

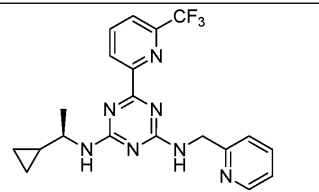
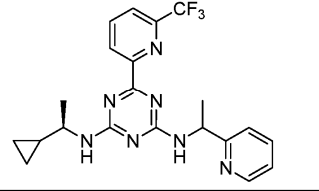
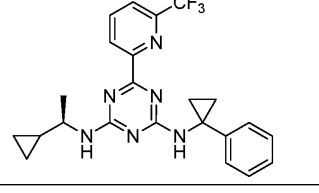
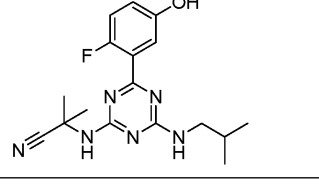
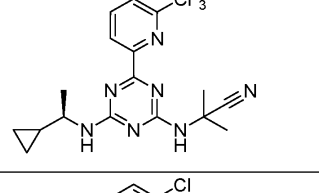
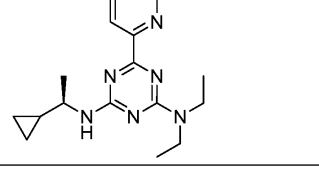
51	Хиральное
52	
53	
54	
55	
56	

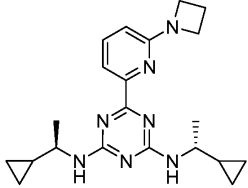
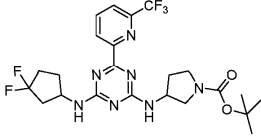
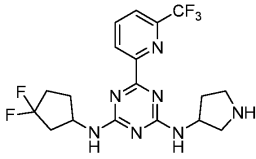
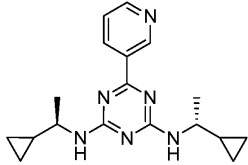
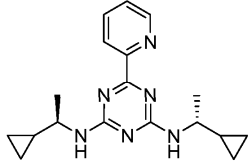
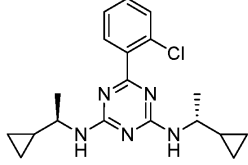
57	Хиральное 
58	Хиральное 
59	
60	Хиральное 
61	Хиральное 
63	Хиральное 

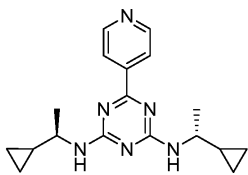
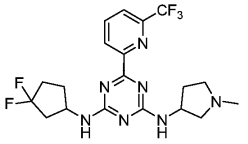
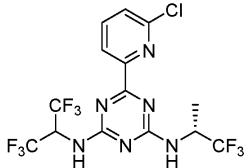
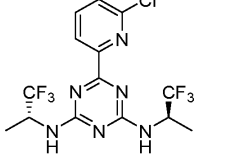
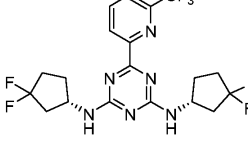
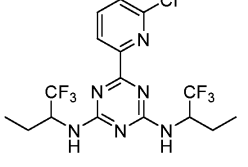
64	 Хиральное
65	 Хиральное
66	 Хиральное
67	 Хиральное
69	
70	

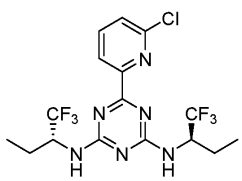
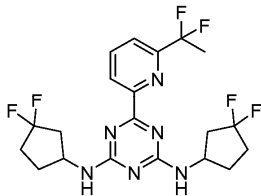
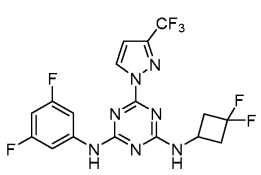
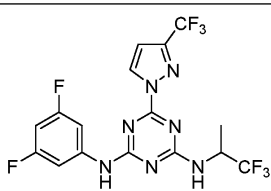
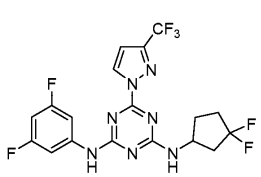
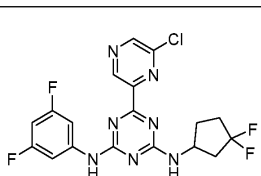
71	
72	
73	
74	
75	
76	

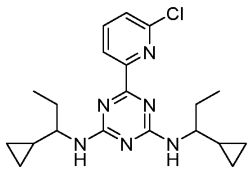
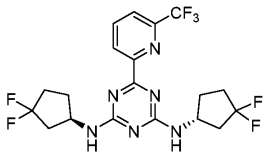
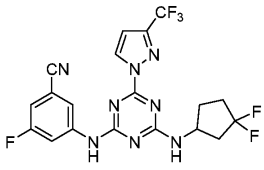
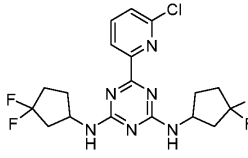
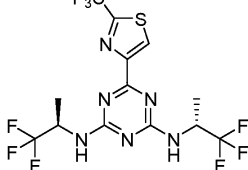
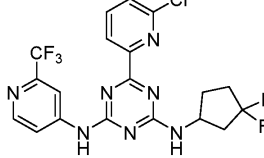
77	
78	
79	
80	
81	
82	

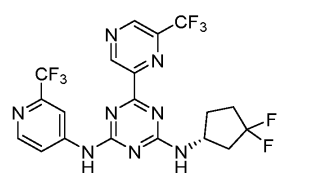
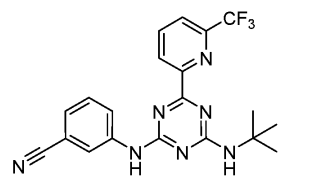
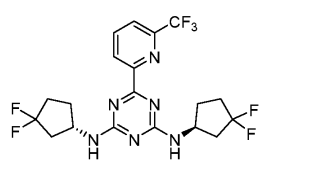
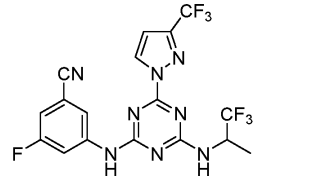
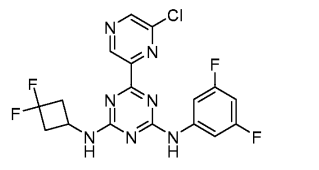
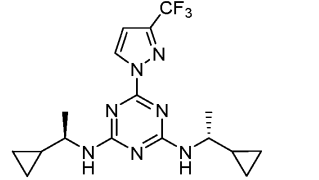
83	
84	
85	
86	
87	
88	

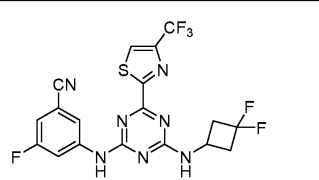
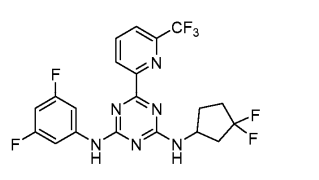
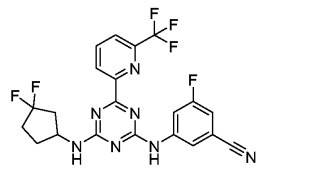
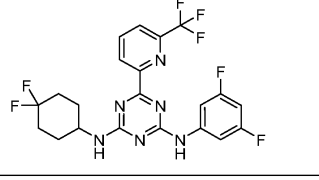
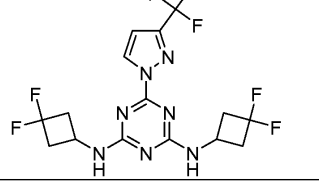
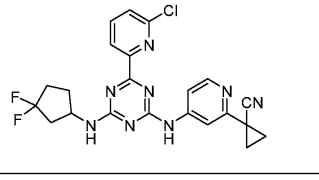
89	
90	
91	
92	
93	
94	

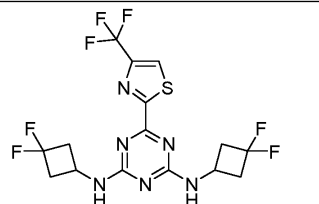
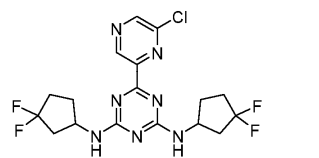
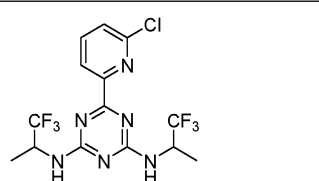
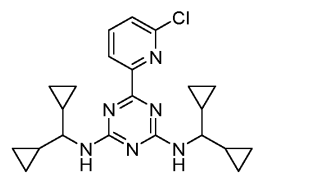
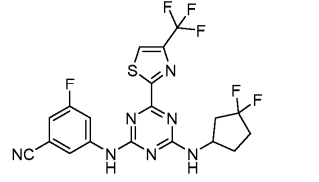
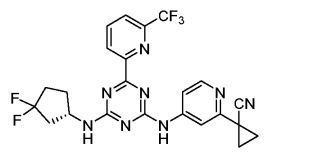
95	
96	
100	
101	
102	
103	

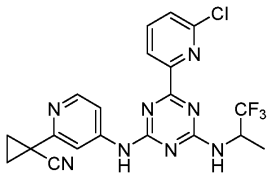
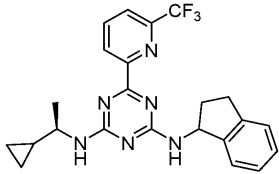
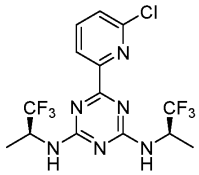
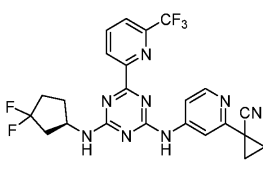
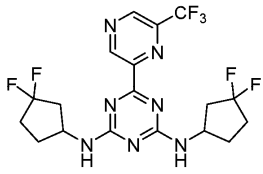
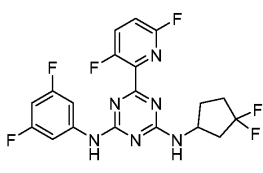
104	
105	
106	
107	
108	
109	

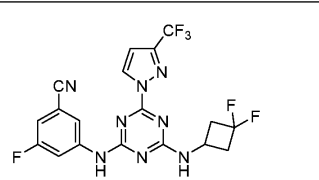
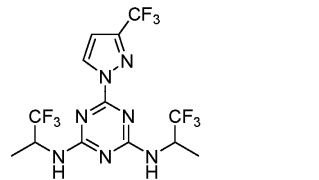
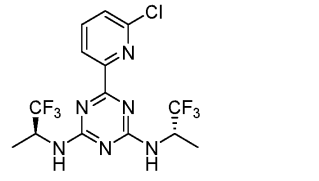
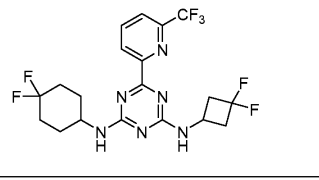
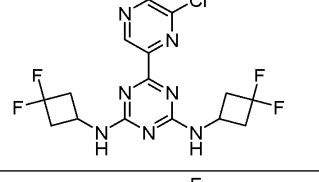
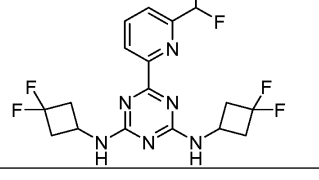
110	
111	
112	
113	
114	
115	

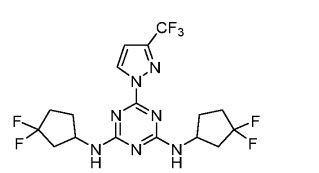
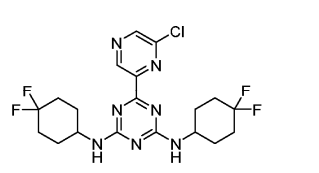
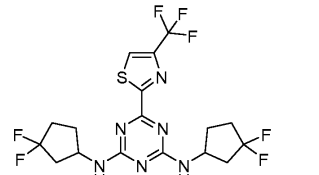
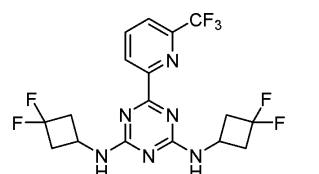
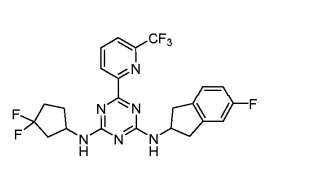
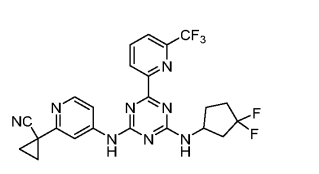
116	
117	
118	
119	
120	
121	

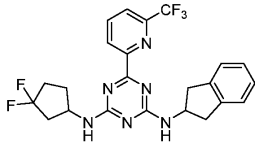
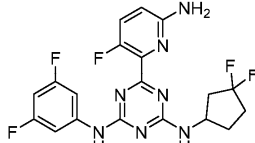
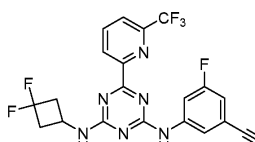
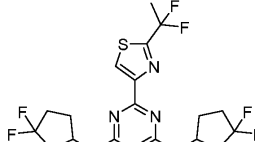
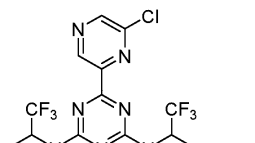
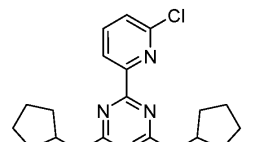
122	
123	
124	
125	
126	
127	

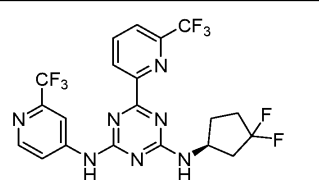
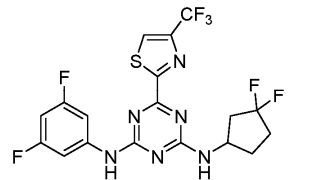
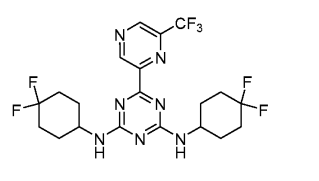
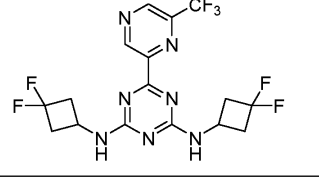
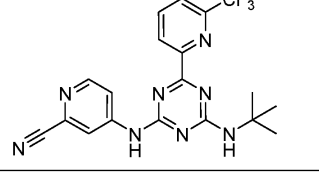
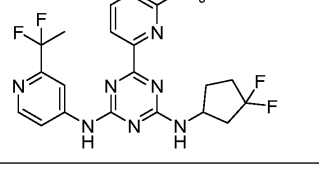
128	
129	
130	
131	
132	
133	

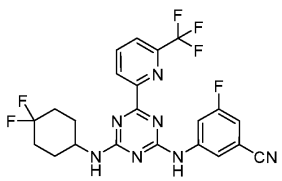
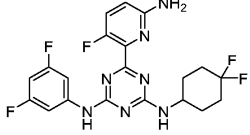
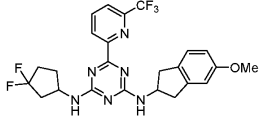
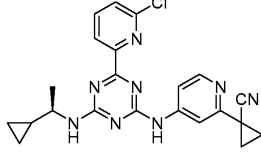
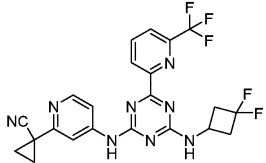
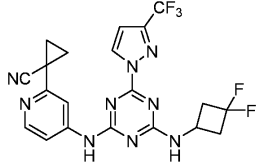
134	
135	
136	
137	
138	
139	

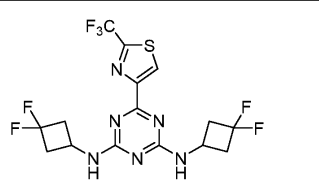
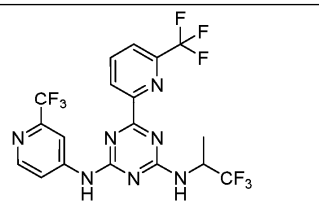
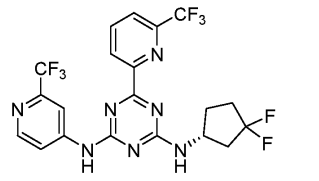
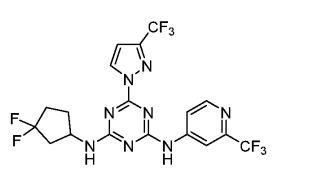
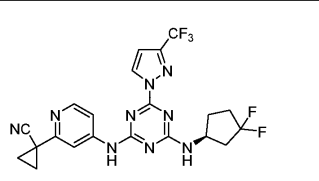
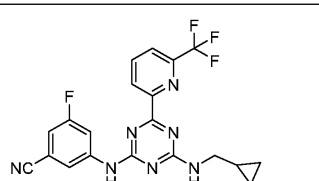
140	
141	
142	
143	
144	
145	

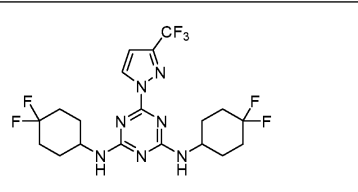
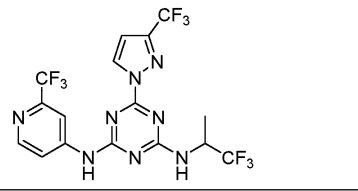
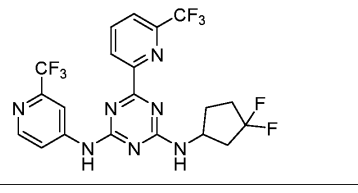
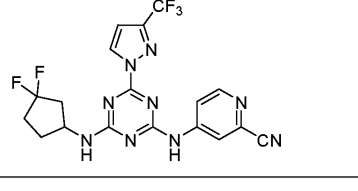
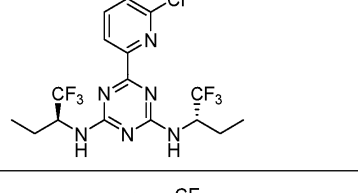
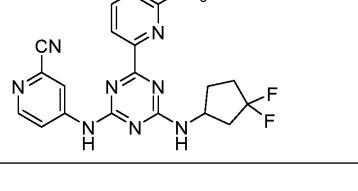
146	
147	
148	
149	
150	
151	

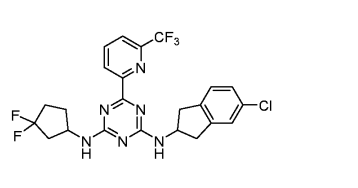
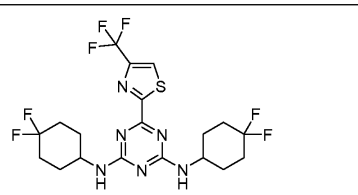
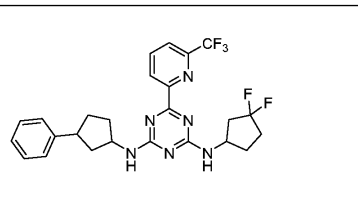
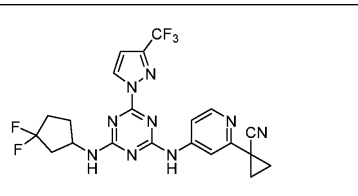
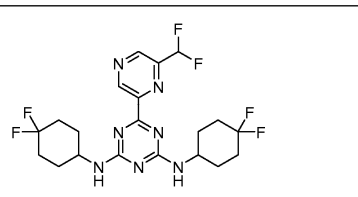
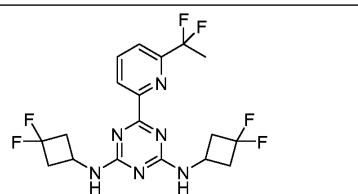
152	
153	
154	
155	
156	
157	

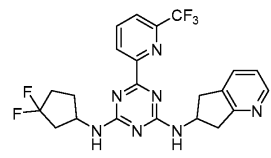
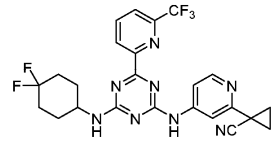
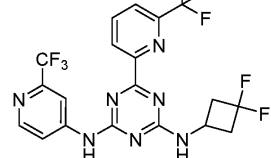
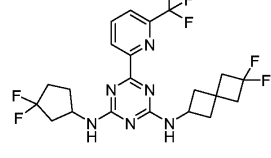
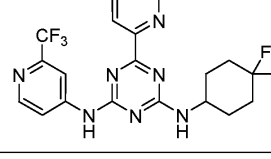
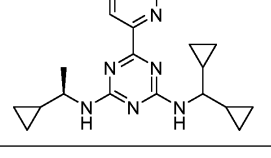
158	
159	
160	
161	
162	
163	

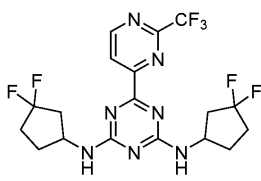
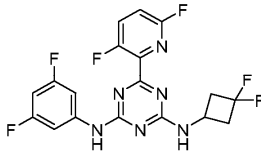
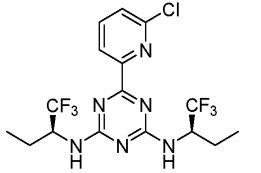
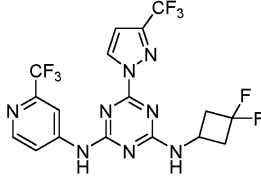
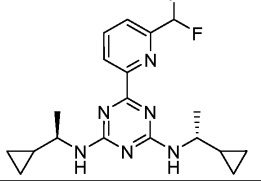
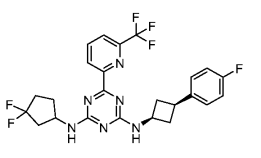
164	
165	
166	
167	
168	
169	

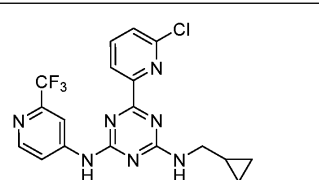
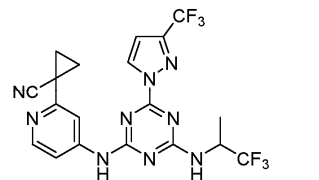
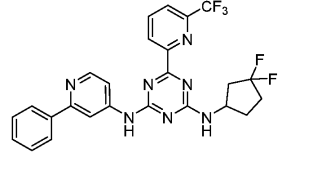
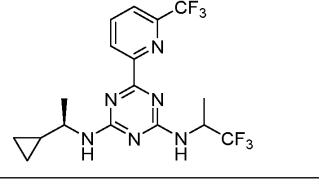
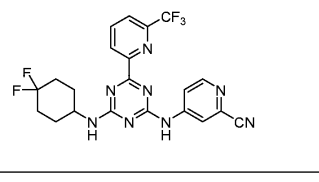
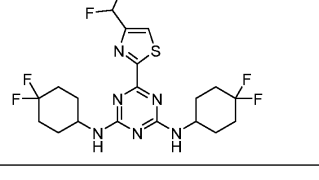
170	
171	
172	
173	
174	
175	

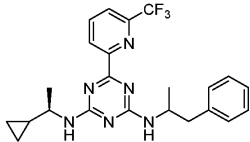
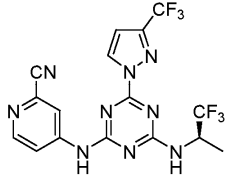
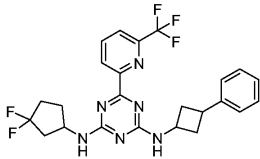
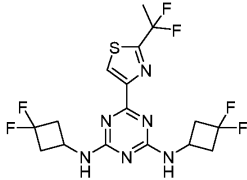
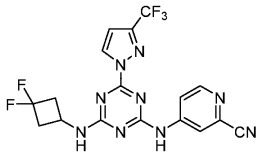
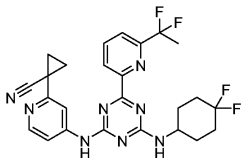
176	
177	
178	
179	
180	
181	

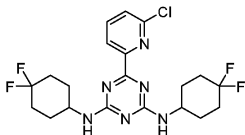
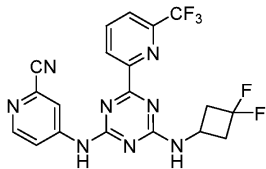
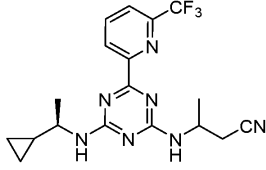
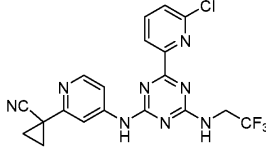
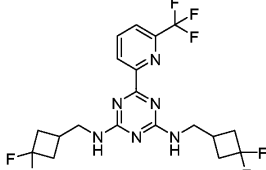
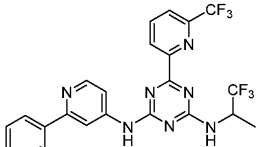
182	
183	
184	
185	
186	
187	

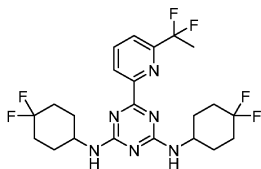
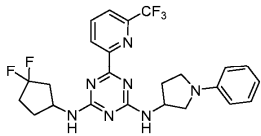
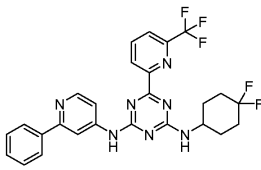
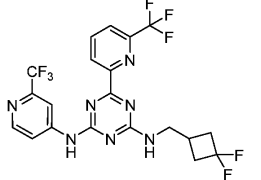
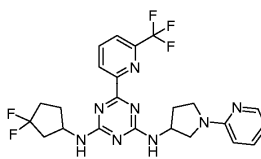
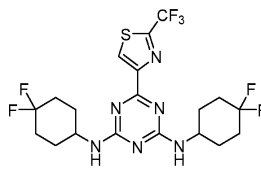
188	
189	
190	
191	
192	
193	

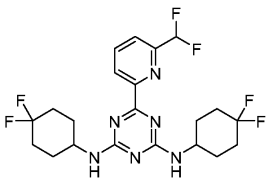
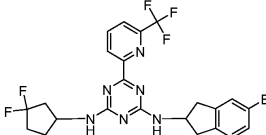
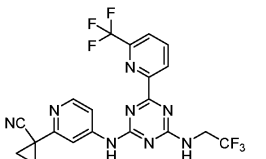
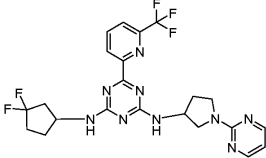
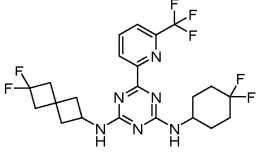
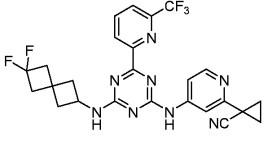
194	
195	
196	
197	
198	
199	

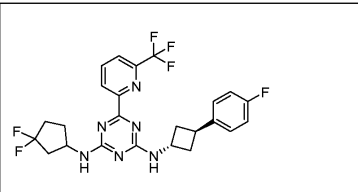
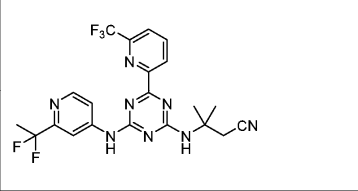
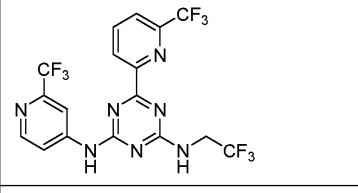
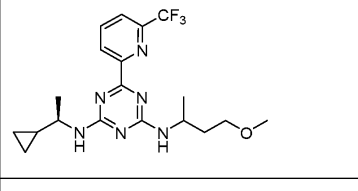
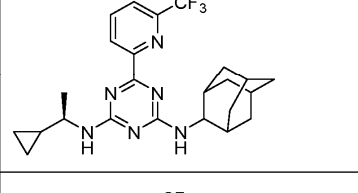
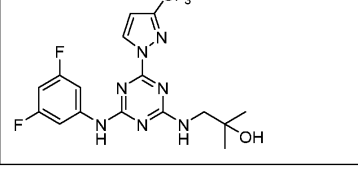
200	
201	
202	
203	
204	
205	

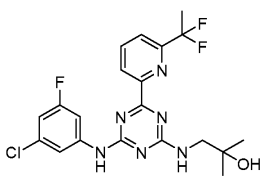
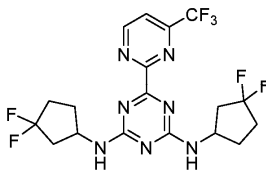
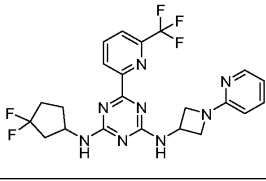
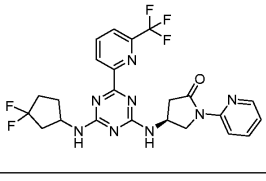
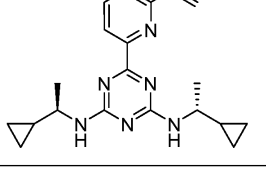
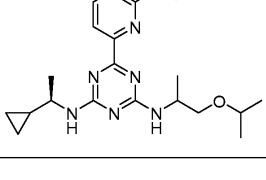
206	
207	
208	
209	
210	
211	

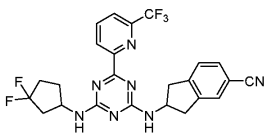
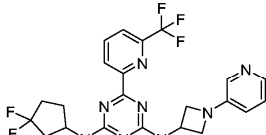
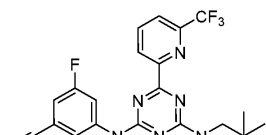
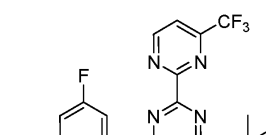
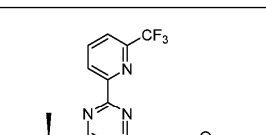
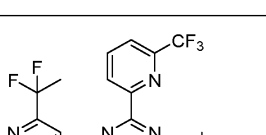
212	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc(Nc3ccc(F)cc3)nnc2c4ccc(Cl)cn4)cc1</chem>
213	 <chem>C#Cc1ccc(Nc2nc(Nc3ccc(F)cc3)nnc2c4ccc(C(F)(F)F)cn4)cn1</chem>
214	 <chem>CC(C)C#Nc1nc(NC2CC2)c2nc(NC3CC3)nnc2c4ccc(C(F)(F)F)cn4</chem>
215	 <chem>CC1(C)C#Nc2ccc(Nc3nc(Nc4ccc(Cl)cn4)nnc3c5ccc(NC6CC6)cn5)cc1</chem>
216	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc(Nc3ccc(F)cc3)nnc2c4ccc(C(F)(F)F)cn4)cc1</chem>
217	 <chem>CC(C)C#Nc1nc(Nc2ccc(Nc3ccc(NC4CC4)cn3)cn2)nnc1c5ccc(C(F)(F)F)cn5</chem>

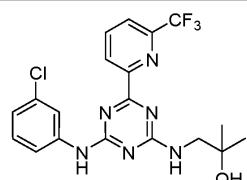
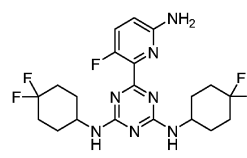
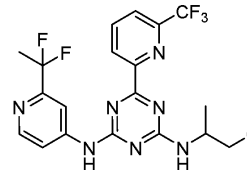
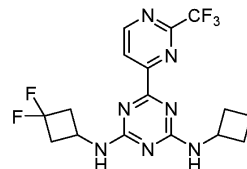
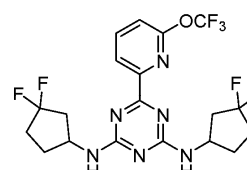
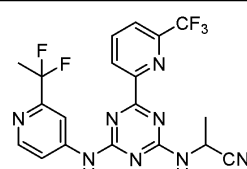
218	
219	
220	
221	
222	
223	

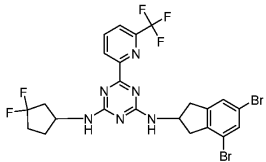
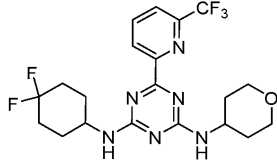
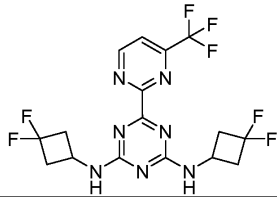
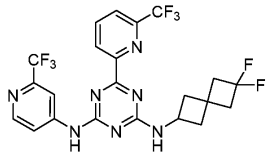
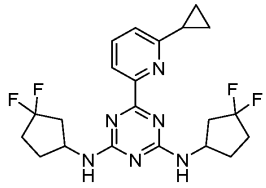
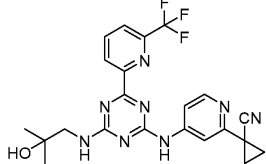
224	
225	
226	
227	
228	
229	

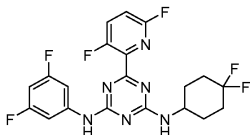
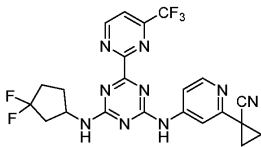
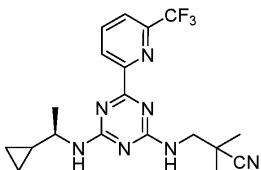
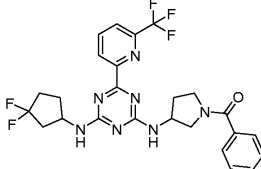
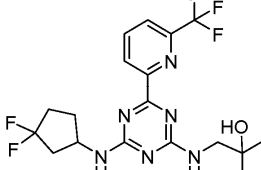
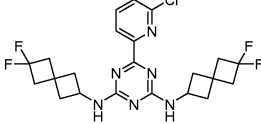
230	
231	
232	
233	
234	
235	

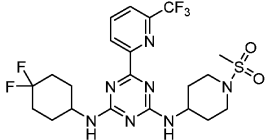
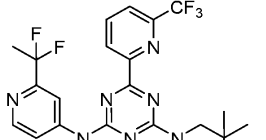
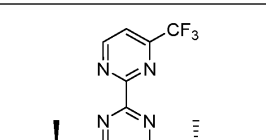
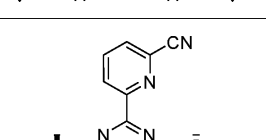
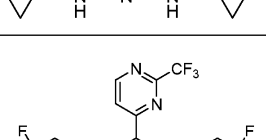
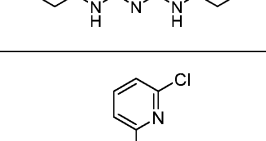
236	
237	
238	
239	
240	
241	

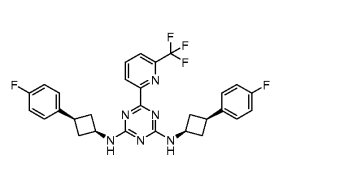
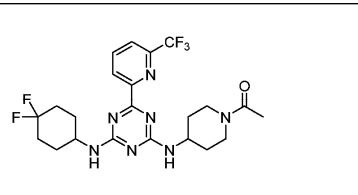
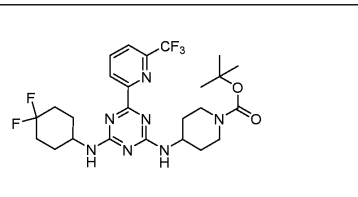
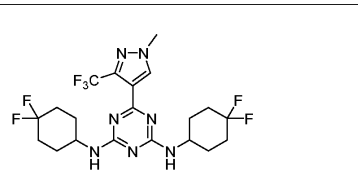
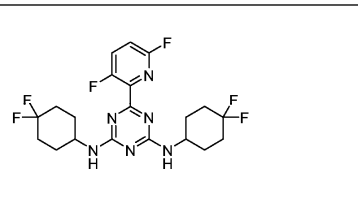
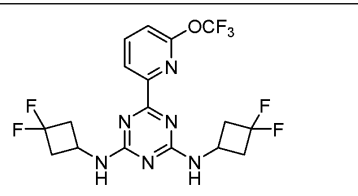
242	 <chem>Cc1ccc(cc1Nc2nc(nc2Nc3ccccc3C(F)(F)F)c4ccn(C(F)(F)F)n4)c5ccccc5</chem>
243	 <chem>Cc1ccc(cc1Nc2nc(nc2Nc3ccccc3C(F)(F)F)c4ccn(C(F)(F)F)n4)c5ccccc5</chem>
244	 <chem>Cc1ccc(cc1Nc2nc(nc2Nc3ccccc3C(F)(F)F)c4ccn(C(F)(F)F)n4)c5ccccc5</chem>
245	 <chem>Cc1ccc(cc1Nc2nc(nc2Nc3ccccc3C(F)(F)F)c4ccn(C(F)(F)F)n4)c5ccccc5</chem>
246	 <chem>Cc1ccc(cc1Nc2nc(nc2Nc3ccccc3C(F)(F)F)c4ccn(C(F)(F)F)n4)c5ccccc5</chem>
247	 <chem>Cc1ccc(cc1Nc2nc(nc2Nc3ccccc3C(F)(F)F)c4ccn(C(F)(F)F)n4)c5ccccc5</chem>

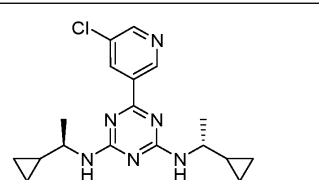
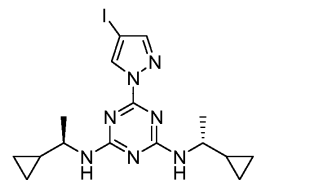
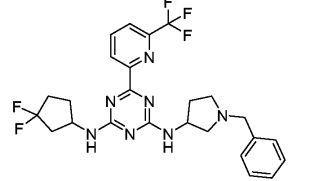
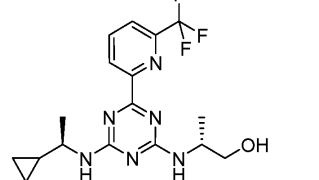
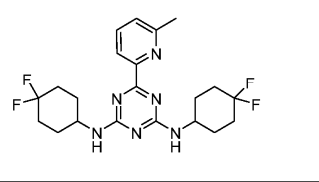
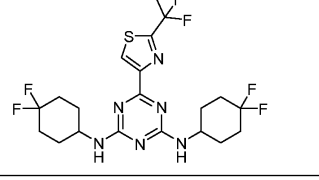
248	 <chem>CC(C)(O)Nc1nc(Nc2ccc(Cl)cc2)nc(Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)n1</chem>
249	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc(Nc3ccccc3F)nc(Nc4ccccc4F)n2)cc1</chem>
250	 <chem>CC(C#N)Nc1nc(Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2)nc(Nc3ccc(C(F)F)cc3)n1</chem>
251	 <chem>Fc1ccc(Nc2nc(Nc3ccccc3F)nc(Nc4ccccc4F)n2)cc1</chem>
252	 <chem>COc1ccc(Nc2nc(Nc3ccccc3F)nc(Nc4ccccc4F)n2)cc1</chem>
253	 <chem>CC(C#N)Nc1nc(Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2)nc(Nc3ccc(C(F)F)cc3)n1</chem>

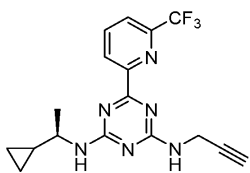
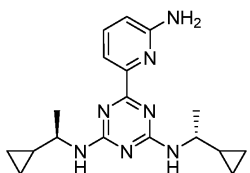
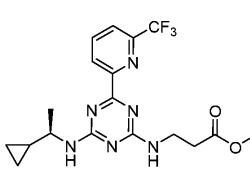
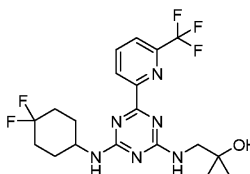
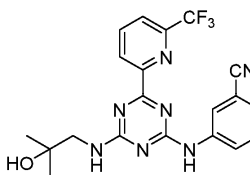
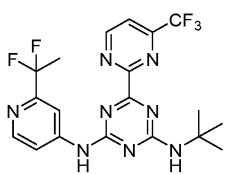
254	
255	
256	
257	
258	
259	

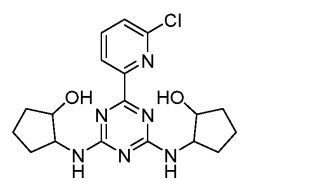
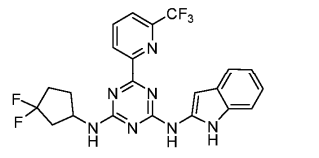
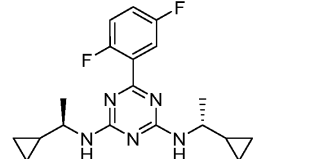
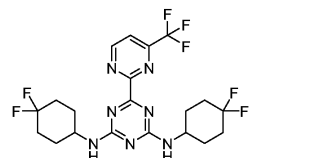
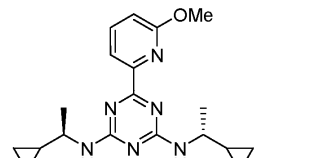
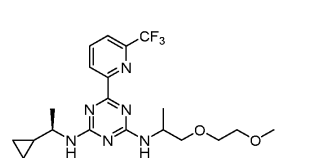
260	
261	
262	
263	
264	
265	

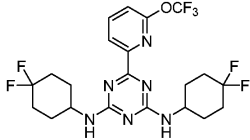
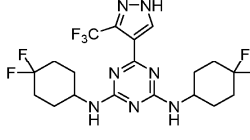
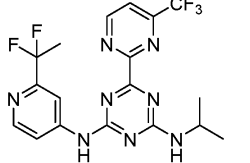
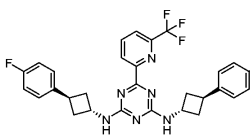
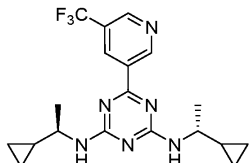
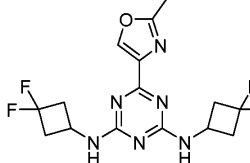
266	
267	
268	
269	
270	
271	

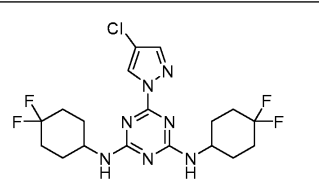
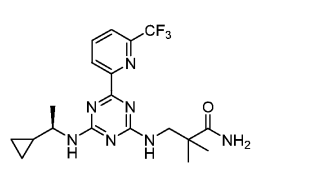
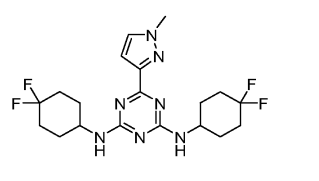
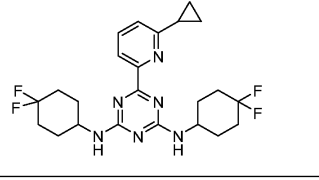
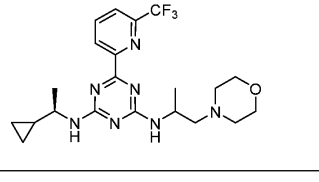
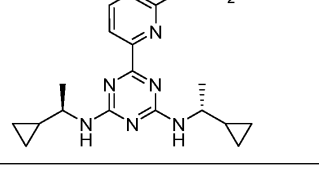
272	
273	
274	
275	
276	
277	

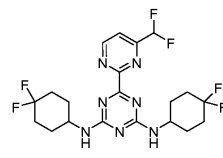
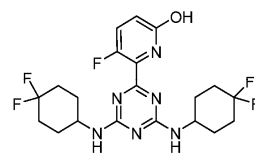
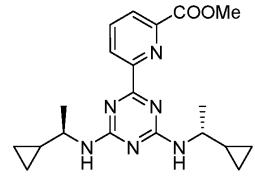
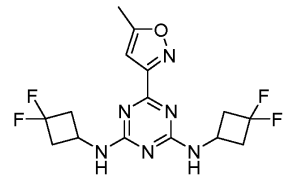
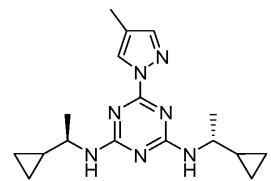
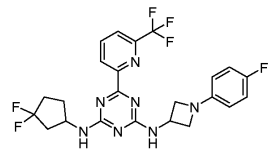
278	
279	
280	
281	
282	
283	

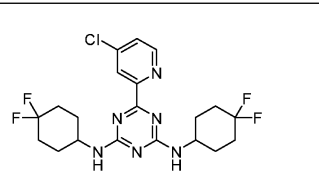
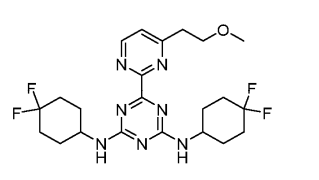
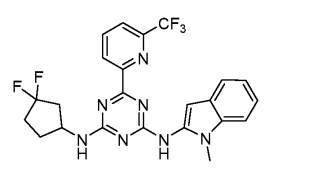
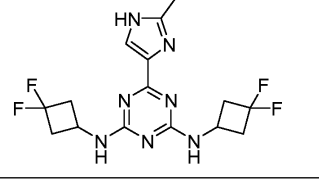
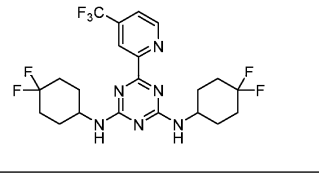
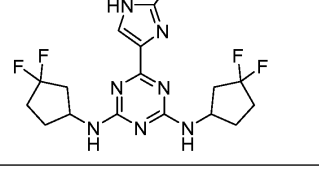
284	
285	
286	
287	
288	
289	

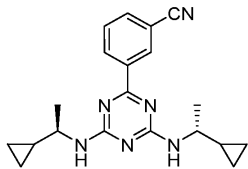
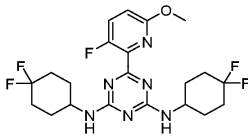
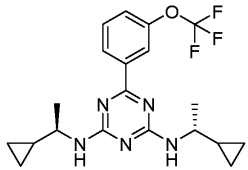
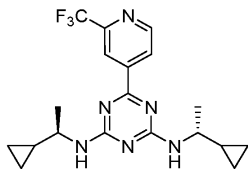
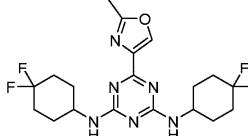
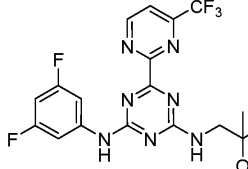
290	
291	
292	
293	
294	
295	

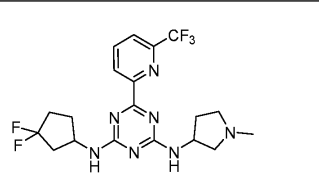
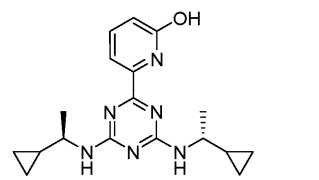
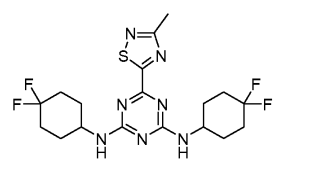
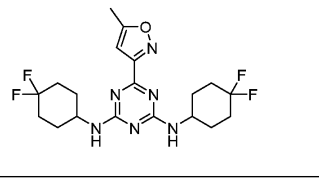
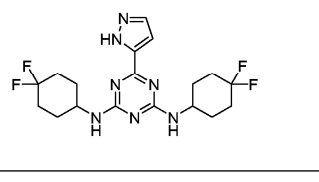
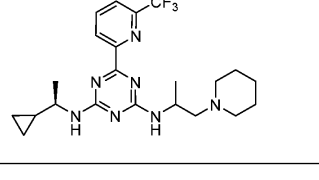
296	
297	
298	
299	
300	
301	

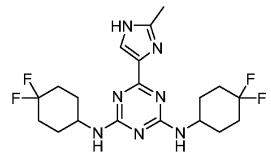
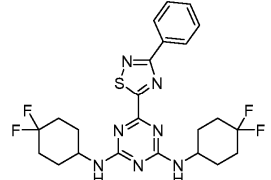
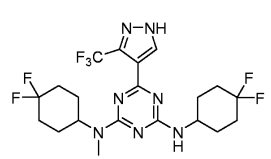
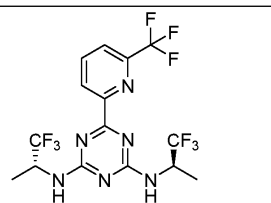
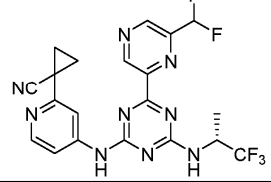
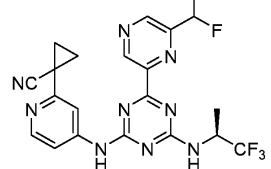
302	
303	
304	
305	
306	
307	

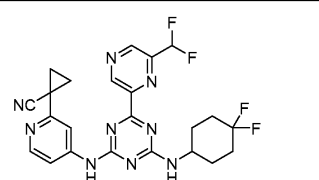
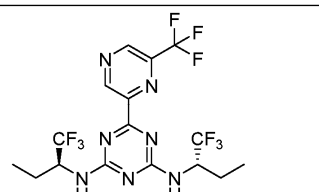
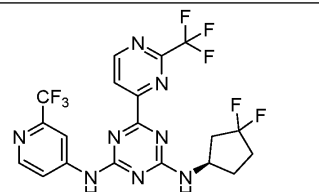
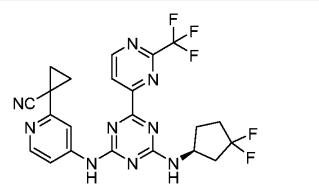
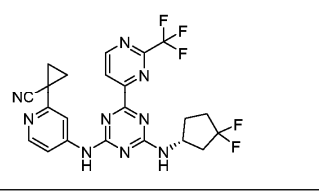
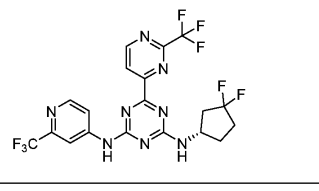
308	
309	
310	
311	
312	
313	

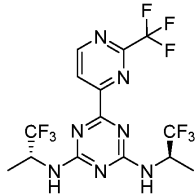
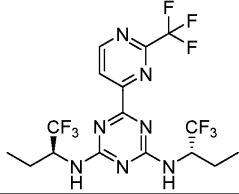
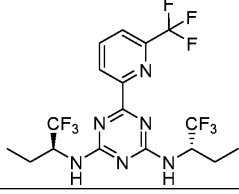
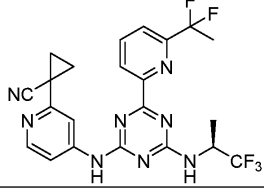
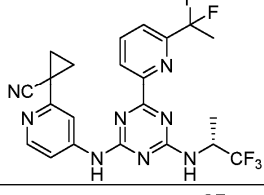
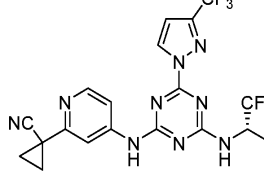
314	
315	
316	
317	
318	
319	

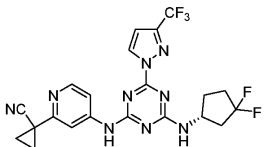
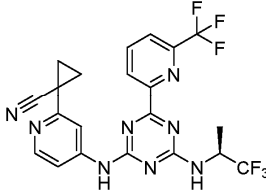
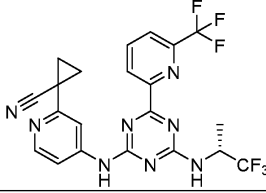
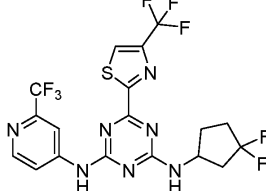
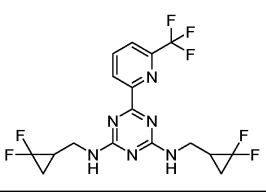
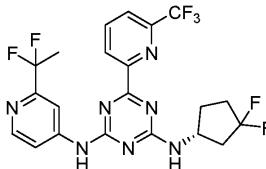
320	
321	
322	
323	
324	
325	

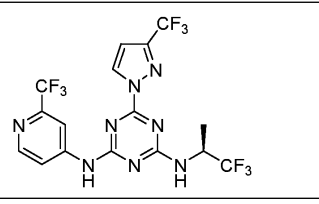
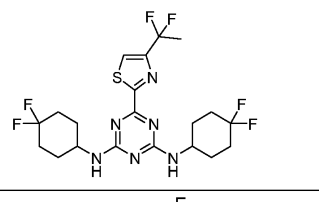
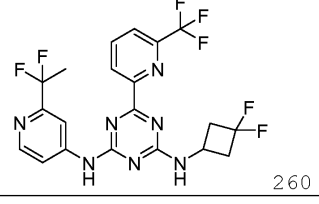
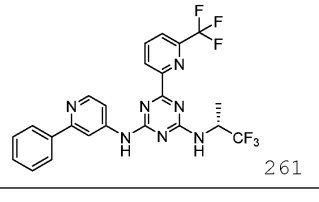
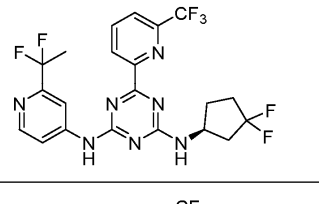
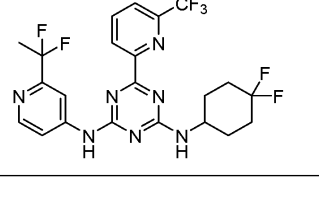
326	
327	
328	
329	
330	
331	

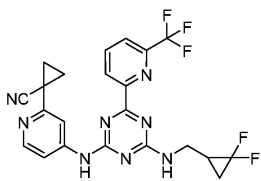
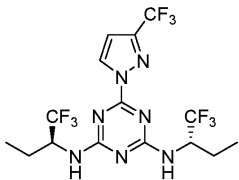
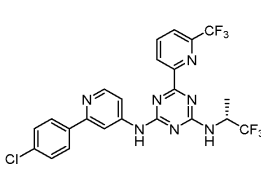
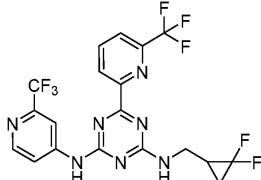
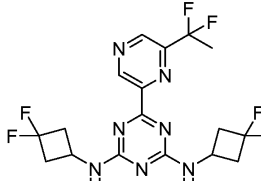
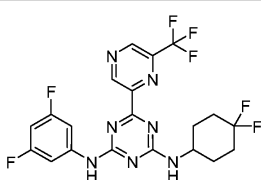
332	
333	
334	
335	
336	
337	

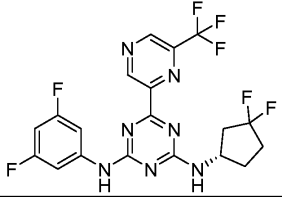
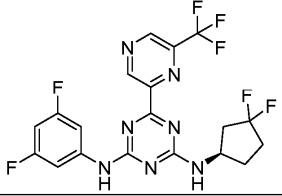
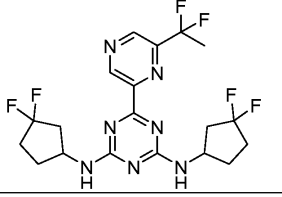
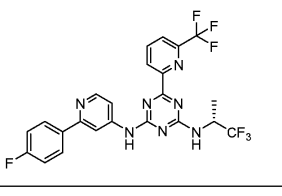
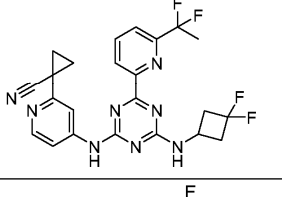
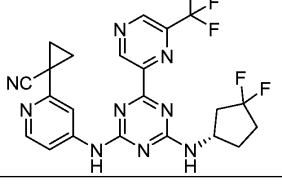
338	
339	
340	
341	
342	
343	

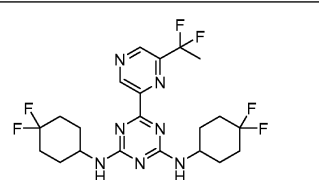
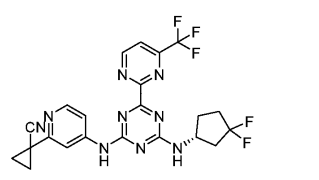
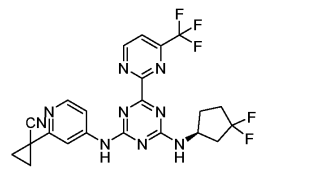
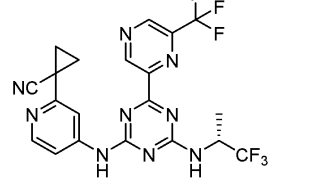
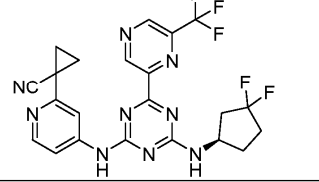
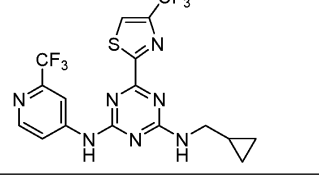
344	
345	
346	
347	
348	
349	

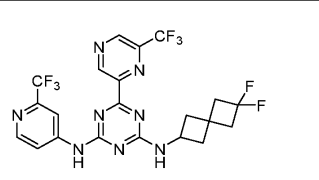
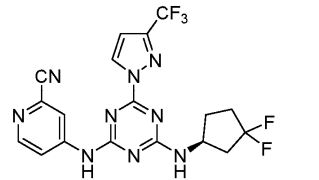
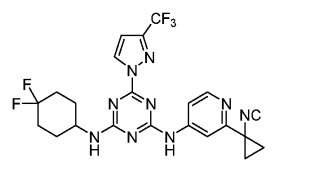
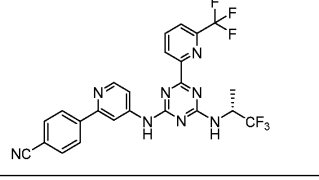
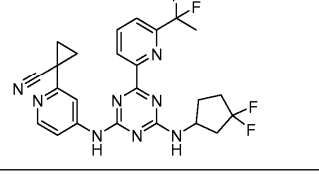
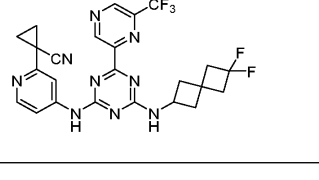
350	
351	
352	
353	
354	
355	

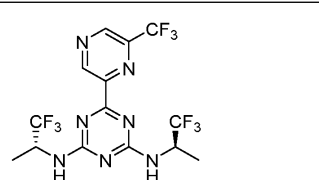
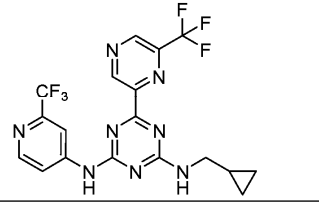
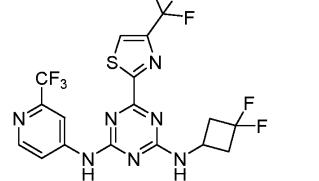
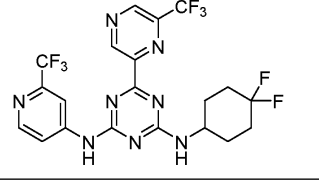
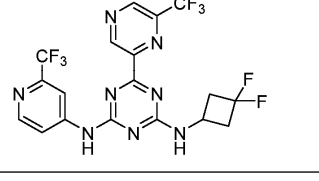
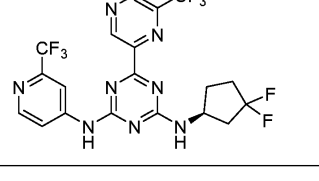
356	
357	
358	
359	
360	
361	

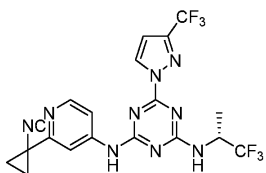
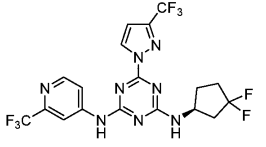
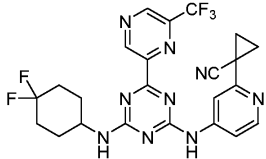
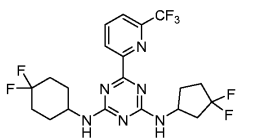
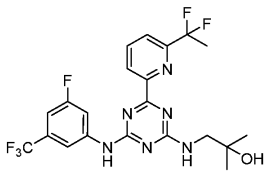
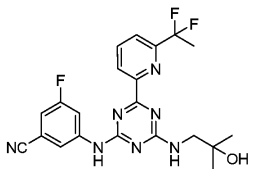
362	
363	
364	
365	
366	
367	

368	
369	
370	
371	
372	
373	

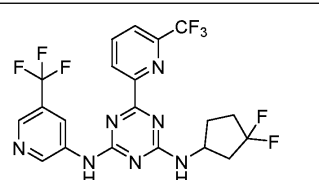
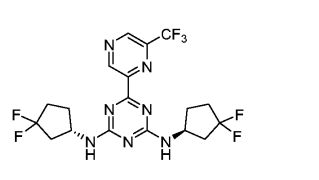
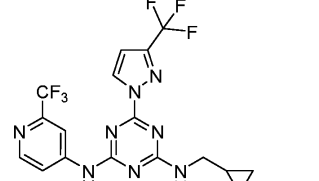
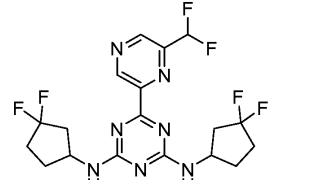
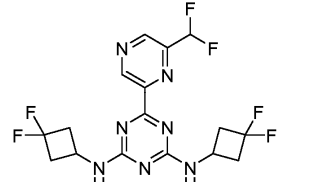
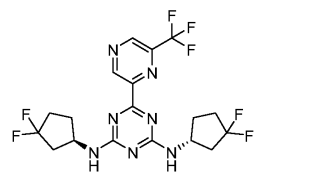
374	
375	
376	
377	
378	
379	

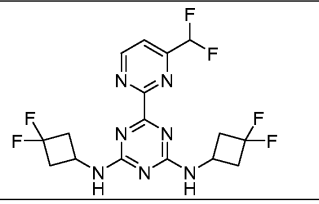
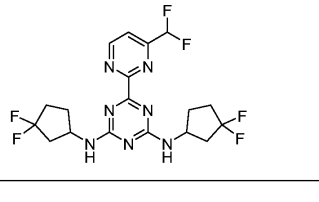
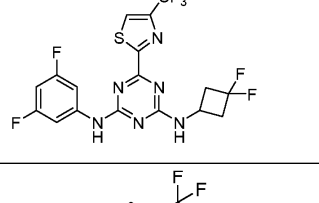
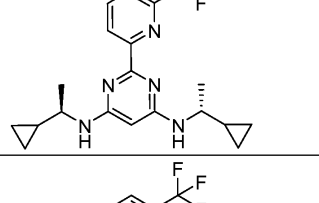
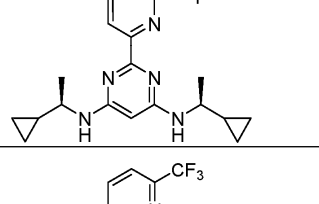
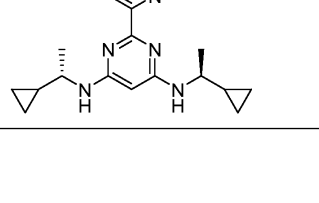
380	
381	
382	
383	
384	
385	

386	
387	
388	
389	
390	
391	

392	
393	
394	
395	
397	
398	

399	
400	
401	
402	
403	
404	

405	
406	
407	
408	
409	
410	

411	
412	
413	
414	
415	
416	

417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	

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, -COOH может представлять собой -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 щелочноземельных металлов, такие как Ca²⁺ и Mg²⁺, и другие катионы, такие как Al³⁺. Примеры подходящих органических катионов включают без ограничения ион аммония (т.е. NH₄⁺) и ионы замещенного аммония (например, NH₃R⁺, NH₂R²⁺,

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 триметамин, 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: хлористоводородной, бромистоводородной, йодистоводородной, серной, сернистой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

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

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 LCMS-2020 (Shimadzu, Япония). Реакции под действием микроволнового излучения проводили на установке для синтеза с применением микроволнового излучения Initiator 2.5 (Biotope, Швеция).

Для иллюстративных соединений, раскрытых в данном разделе, специфическое обозначение стереоизомера (например, (R) или (S) стереоизомера) указывает на получение этого соединения таким образом, что соединение обогащено по указанному стереоцентру по меньшей мере на приблизительно 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

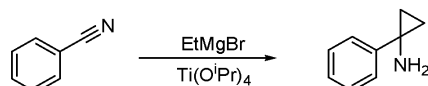
m	мультиплет
br	широкий
qd	квартет дублетов
dquin	дублет квинтетов
dd	дублет дублетов
dt	дублет триплетов

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
dppf	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-гидроксибензотриазол
Py	пиридин
Dppf	1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетра-метилуроний
BINAP	2, 2'-бис (дифенилфосфанил) -1, 1'-бинафтил

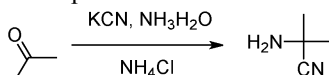
Получение промежуточных соединений

Получение 1-фенилциклопропанамина



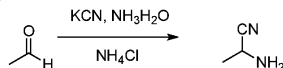
Этилмагнийбромид (48,5 мл, 146 ммоль) по каплям добавляли в течение 30 мин. к раствору бензонитрила (5 г, 48 ммоль, 3 экв.) и тетраизопропанолята титана (21,5 мл, 73 ммоль, 1,5 экв.) в сухом THF (140 мл) при -70°C . Раствор перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч с последующим добавлением по каплям эфирата трехфтористого 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 вод. 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



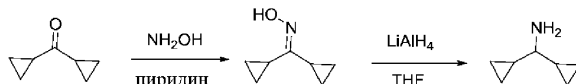
В смесь NH₄Cl (4,9 г, 92,3 ммоль) и ацетона (7 мл, 92,3 ммоль) в гидроксиде аммония (40 мл, 230,7 ммоль) добавляли KCN (5 г, 76,9 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 дней. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором,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

Получение 2-аминопропаннитрила

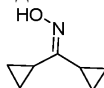


В смесь NH₄Cl (981 мг, 18,5 ммоль), ацетальдегида (1 мл, 18,5 ммоль) в гидроксиде аммония (3 мл) добавляли KCN (1 г, 15,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 дней. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым 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 гидроксилamina 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 вод. HCl и соевым 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.



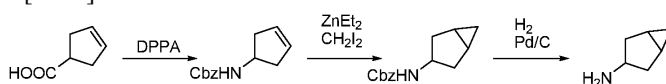
LC-MS: масса/заряд 124,1 (M-H)⁻.

Стадия 2. Получение дициклопропилметанамина. К охлажденному раствору дициклопропилметанонооксида (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 вод. 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.

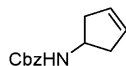


LC-MS: масса/заряд 112,1 (M+H)⁺.

Получение бицикло[3.1.0]гексан-3-амина

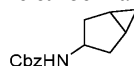


Стадия 1. Получение бензил-циклопент-3-енилкарбамата. К раствору циклопент-3-енкарбоновой кислоты (5 г, 44,6 ммоль, 1 экв.) и DPPA (13,5 г, 49 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (80 мл) добавляли Et_3N (7,4 мл, 53,5 ммоль, 1,2 экв.) при к.т. Смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 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 NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с использованием PE/EtOAc (5:1) в качестве элюента с получением требуемого продукта.



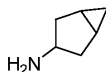
LC-MS: масса/заряд 218,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2. Получение бензил-бицикло[3.1.0]гексан-3-илкарбамата. К раствору бензил-циклопент-3-енилкарбамата (1 г, 4,6 ммоль, 1 экв.) в безводном DCM при 0°C в атмосфере азота добавляли ZnEt_2 (9,7 мл, 9,7 ммоль, 2,1 экв.) с последующим добавлением по каплям CH_2I_2 (0,78 мл, 9,7 ммоль, 2,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Полученную реакцию смесь гасили солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием PE/EtOAc (5:1) в качестве элюента с получением требуемого продукта.



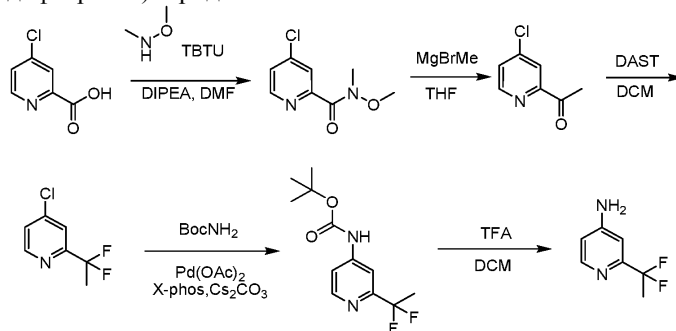
LC-MS: масса/заряд 232,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3. Получение бицикло[3.1.0]гексан-3-инамина. К раствору бензил-бицикло[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.

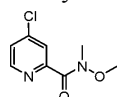


LC-MS: масса/заряд 98,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



Стадия 1. Получение 4-хлор-N-метокси-N-метилпиколинамида. К раствору 4-хлорпиколиновой 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 флеш-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 флеш-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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

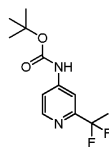
Стадия 3. 4-Хлор-2-(1,1-дифторэтил)пиридин. К раствору 1-(4-хлорпиридин-2-ил)этанона (6,3 г, 40,5 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DAST (65,2 г, 405 ммоль) при 0°C. Смесь затем перемешивали при к. т. в течение ночи и гасили насыщенным водным NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-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. вод. NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением требуемого продукта.



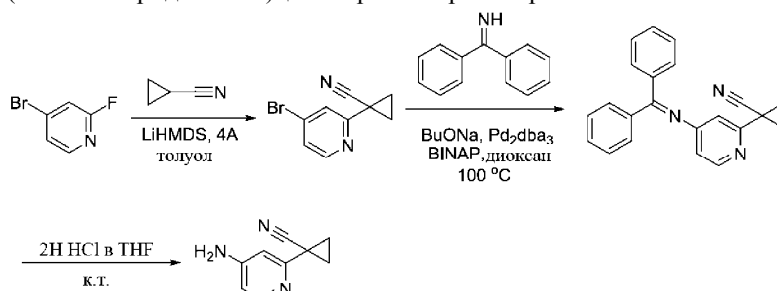
LC-MS: масса/заряд 259,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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 NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта, который применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

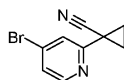


LC-MS: масса/заряд 159,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

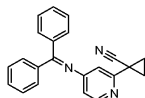


Стадия 1. Получение 1-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила. LiHMDS (1M в толуоле, 17,6 мл, 17,6 ммоль, 3,1 экв.) по каплям добавляли в холодную (-5°C) смесь 4-бром-2-фторпиридина (1 г, 5,7 ммоль), циклопропанкарбонитрила (1,25 мл, 17 ммоль, 3 экв.) и 4A MS в толуоле (20 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После выливания ее в воду, смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc и H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием PE/EtOAc (9:1) в качестве элюента с получением требуемого продукта.



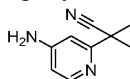
LC-MS: масса/заряд 223,0 (M+H)⁺.

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^tBu (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 (2Н, 2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. 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.

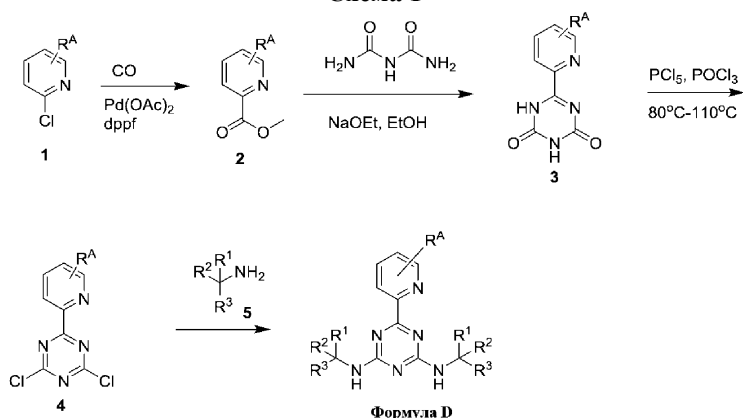


LC-MS: масса/заряд 160,1 (M+H)⁺.

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

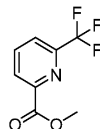
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 1, представленной ниже.

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.

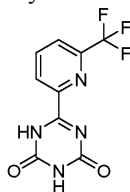


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, J=8 Гц, 1H), 8,06 (t, J=8 Гц, 1H), 8,88 (d, J=8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H).

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 обра-

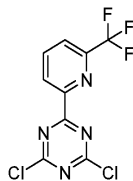
батывали насыщ. вод. NaHCO_3 для регулирования pH до 7. Осажденное твердое вещество собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе с получением требуемого соединения.



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

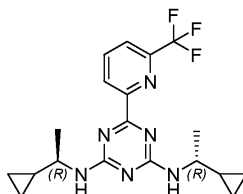
Стадия 3. Получение 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина. К раствору 6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (3,37 г, 0,013 моль) в POCl_3 (48 мл) добавляли PCl_5 (23 г, 0,1 моль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и затем промывали насыщ. вод. 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.

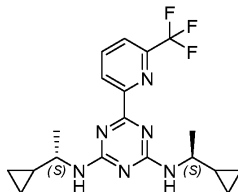


^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,70-8,68 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,61-0,39 (m, 8H).

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.

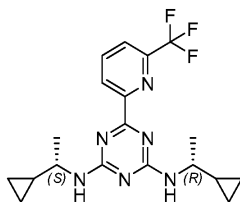
Соединение N^2, N^4 -бис((S)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

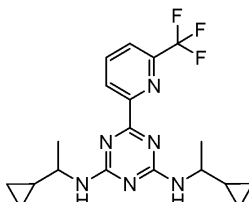
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -((S)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

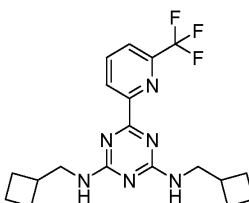
Соединение N^2, N^4 -бис(1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

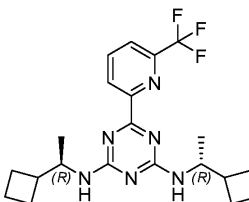
Соединение N^2, N^4 -бис(циклобутилметил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

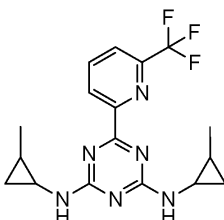
Соединение N^2, N^4 -бис((R)-1-циклобутилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

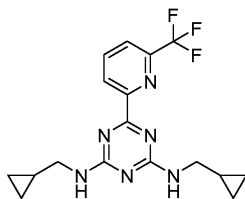
Соединение N^2, N^4 -бис(2-метилциклопропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

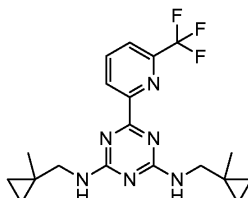
Соединение N^2, N^4 -бис(циклопропилметил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

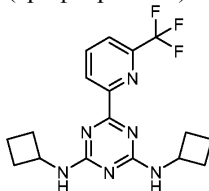
Соединение N^2, N^4 -бис((1-метилциклопропил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

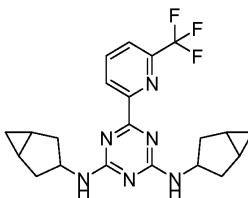
Соединение N^2, N^4 -дициклобутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

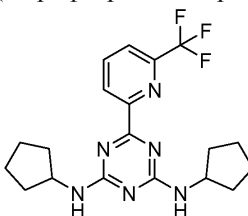
Соединение N^2, N^4 -ди(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

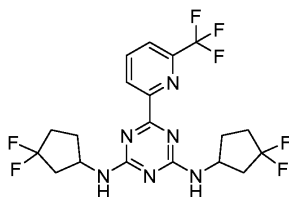
Соединение N, N' -дициклопентил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-[1,3,5]триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

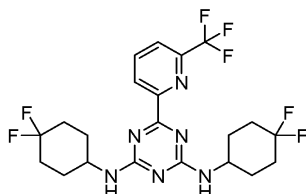
Соединение N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

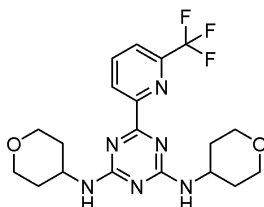
Соединение N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,64-8,42 (m, 1H), 8,05 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,24-5,25 (m, 2H), 4,18-4,01 (m, 2H), 2,43-1,48 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 493,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

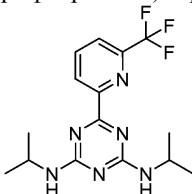
Соединение N, N' -бис-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-[1,3,5]триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,43-8,55 (m, 5H), 3,82-4,15 (m, 6H), 3,48-3,50 (m, 4H), 1,75-1,87 (m, 4H), 1,46-1,60 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 425,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

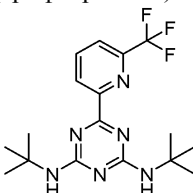
Соединение N^2, N^4 -диизопропил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

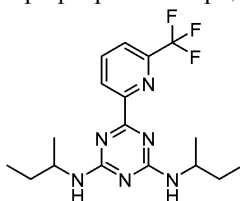
Соединение N^2, N^4 -ди-трет-бутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

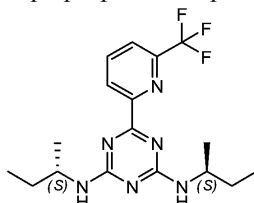
Соединение N, N' -ди-втор-бутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-[1,3,5]триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

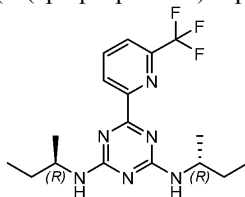
Соединение N,N' -ди-втор-бутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-[1,3,5]триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

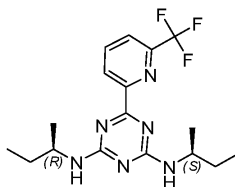
Соединение N^2,N^4 -ди-втор-бутил-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

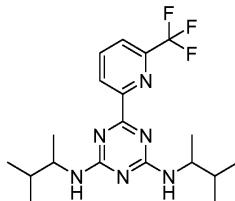
Соединение N^2 -(R)-втор-бутил- N^4 -((S)-втор-бутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

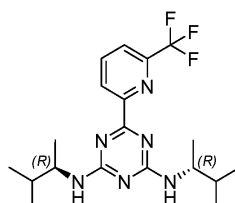
Соединение N^2,N^4 -бис(3-метилбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

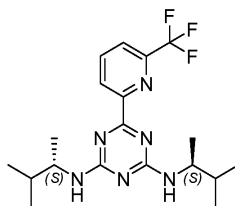
Соединение N^2,N^4 -бис((R)-3-метилбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

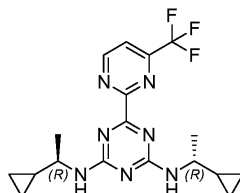
Соединение N^2,N^4 -бис((S)-3-метилбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

LC-MS: масса/заряд 397,2 (M+H)⁺.

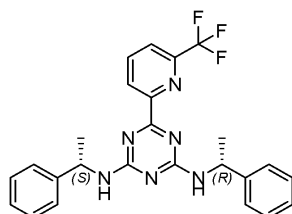
Соединение N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропилэтил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,46 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 1,26 (m, 8H), 0,91 (s, 2H), 0,65-(-0,27) (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 394,2 (M+H)⁺.

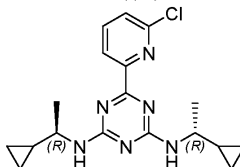
Соединение N²-((R)-1-фенилэтил)-N⁴-((S)-1-фенилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

LC-MS: масса/заряд 465,2 (M+H)⁺.

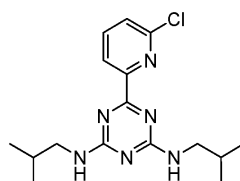
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

LC-MS: масса/заряд 359,2 (M+H)⁺.

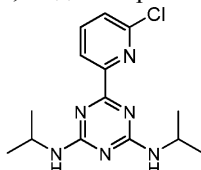
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-диизобутил-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,5-8,38 (m, 1H), 8,0-7,9 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 4H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 12H).

LC-MS: масса/заряд 335,1 (M+H)⁺.

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

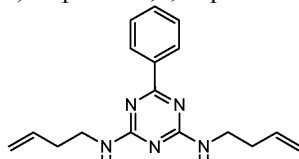


¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,25-8,19 (m, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,26-4,11 (m,

2H), 1,15 (d, J=6, 0 Гц, 12H).

LC-MS: масса/заряд 307,1 (M+H)⁺.

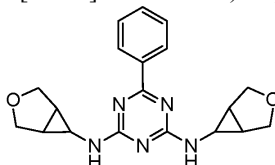
Соединение N²,N⁴-ди(бут-3-ен-1-ил)-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

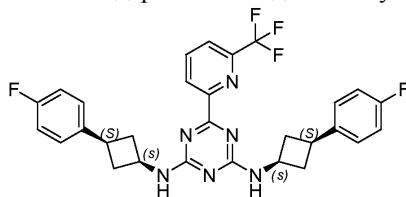


¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,35-8,1 (m, 2H), 8,3-8,2 (m, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 4,1-4,0 (m, 4H), 3,85-3,7 (m, 4H), 2,9-2,55 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H).

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.).

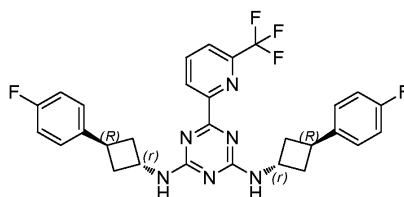
Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с использованием стандартных методик с получением требуемого продукта.



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)⁺.

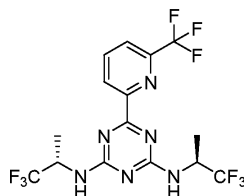
Соединение N²,N⁴-бис((1R,3R)-3-(4-фторфенил)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

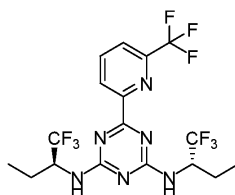
LC-MS: масса/заряд 553,2 (M+H)⁺.

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)⁺.

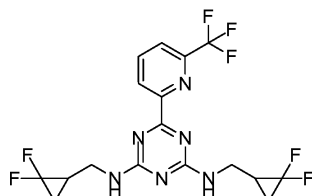
Соединение N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,83 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,64-5,15 (m, 2H), 4,93-4,71 (m, 2H), 2,0-1,94 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 6H).

LCMS: масса/заряд 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

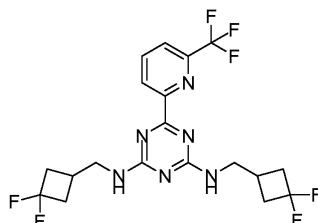
Соединение N^2, N^4 -бис((2,2-дифторциклопропил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

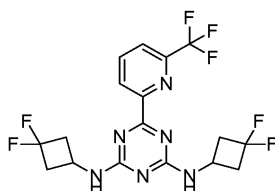
Соединение N^2, N^4 -бис((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (m, 1H), 8,02 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

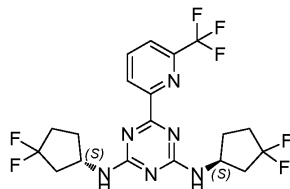
Соединение N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56-8,48 (m, 1H), 8,04-8,02 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

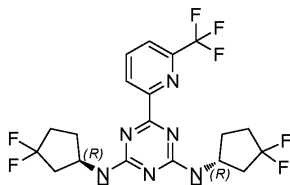
Соединение N^2, N^4 -бис((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

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

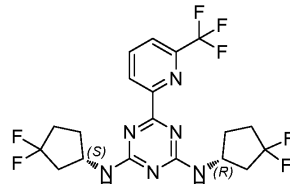
Соединение N^2, N^4 -бис((R)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

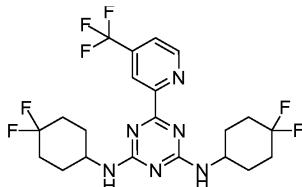
Соединение N^2 -((R)-3,3-дифторциклопентил)- N^4 -((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

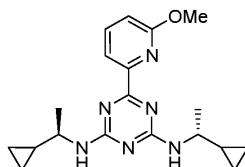
Соединение N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

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

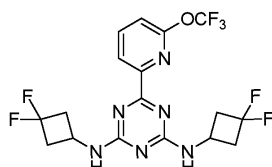
Соединение N^2, N^4 -бис((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-метоксипиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

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

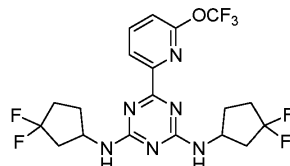
Соединение N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

LCMS: масса/заряд 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

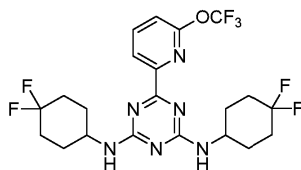
Соединение N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33-8,26 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,22 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,65-5,28 (m, 2H), 4,67-4,52 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,30-1,79 (m, 10H).

LCMS: масса/заряд 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

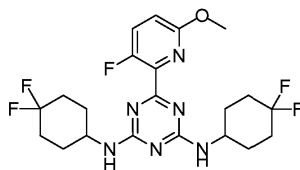
Соединение N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,24 (d, $J=12$ Гц, 1H), 5,44-5,08 (m, 2H), 4,16-3,98 (m, 2H), 2,15-1,65 (m, 16H).

LCMS: масса/заряд 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45-7,41 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,43-5,07 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 5H), 2,11-2,01 (m, 8H), 1,96-1,89 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 4H).

LCMS: масса/заряд 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Таблица 1

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

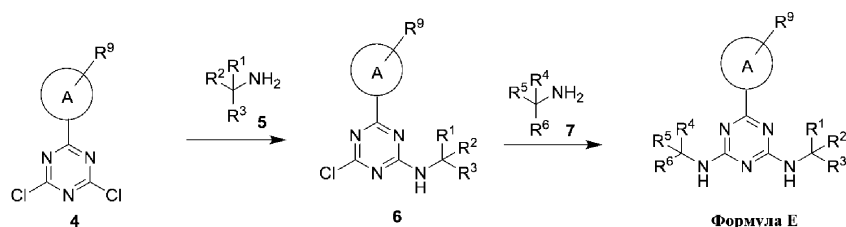
№ соединения	Название	Структура	LCMS	
			Расчетное значение MW	Полученное значение ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
72	N^2, N^4 -ди((1R, 5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		386,1	387,1
73	6-(6-аминопиридин-2-ил)- N^2, N^4 -динеопентил-1,3,5-триазин-2,4-диамин		343,2	344,2

74	6-(6-аминопиридин-2-ил)-N ² ,N ⁴ -диизобутил-1,3,5-триазин-2,4-диамин		315,2	316,2
	6-(6-аминопиридин-2-ил)-N ² ,N ⁴ -бис(3-метилбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		343,2	344,2

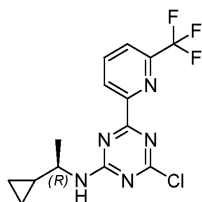
Пример 2. Получение диалкифатических соединений триазина формулы Е, где кольцо А представляет собой замещенный пиридин-2-ил или фенил.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 2, представленной ниже.

Схема 2

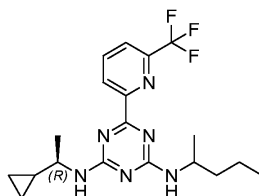


Стадия 1. Получение (R)-4-хлор-N-(1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин. В смесь 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (600 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлоридной соли (R)-1-циклопропилэтанамина (268 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) в THF (6 мл) при 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.

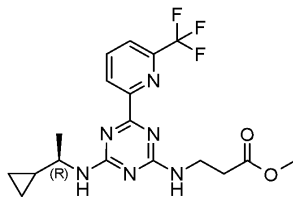


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,54-8,42 (m, 1H), 8,23 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (t, J=9,5 Гц, 1H), 4,27-3,96 (m, 1H), 3,65-3,47 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 3H), 1,22 (d, 6,5 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6, 1 Гц, 3H), 1,01-0,96 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,1 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 ис-

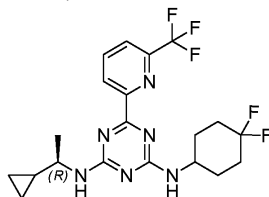
пользованием соответствующих исходных материалов.



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)⁺.

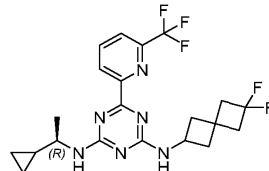
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

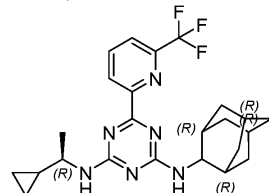
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

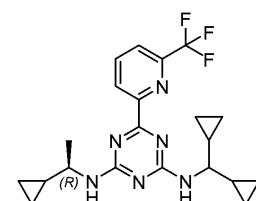
Соединение N²-((1R,3R,5R,7R)-адамантан-2-ил)-N⁴-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

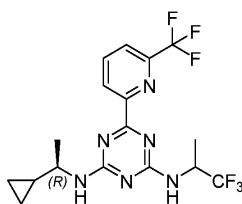
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(дициклопропилметил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

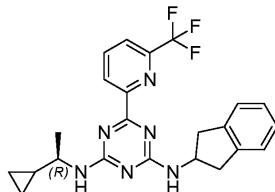
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,91-4,65 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 1,51-1,15 (m, 6H), 0,93 (s, 1H), 0,74-0,10 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 421,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

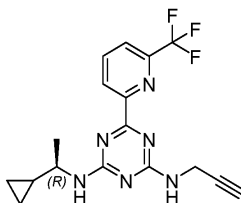
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

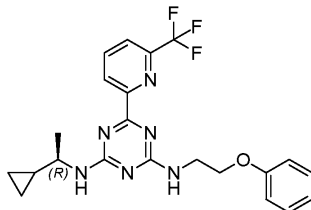
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(проп-2-ин-1-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

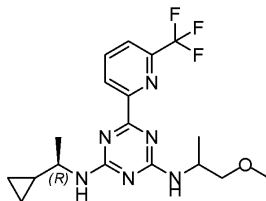
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(2-феноксиэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

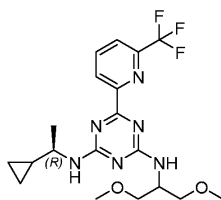
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-метоксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

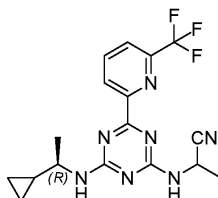
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

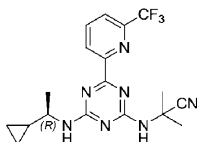
Соединение 2-((4-((R)-1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пропаннитрил



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

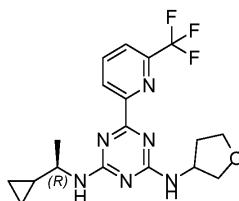
Соединение (R)-2-(4-(1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)-2-метилпропаннитрил



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

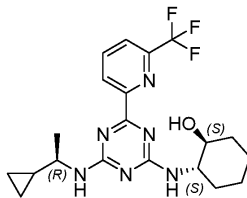
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(тетрагидрофуран-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

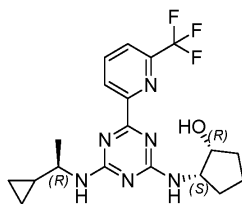
Соединение (1S,2S)-2-(4-((R)-1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)циклогексанол



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

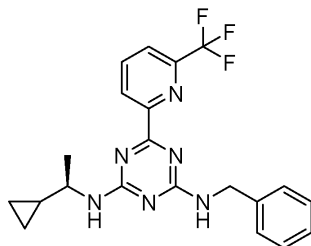
Соединение (1R,2S)-2-(4-((R)-1-циклопропилэтиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)циклопентанол



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)⁺.

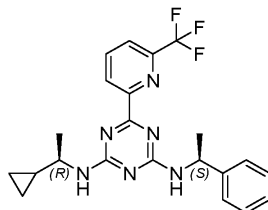
Соединение (R)-N²-бензил-N⁴-(1-циклопропилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

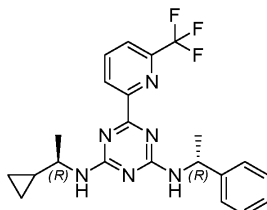
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-((S)-1-фенилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

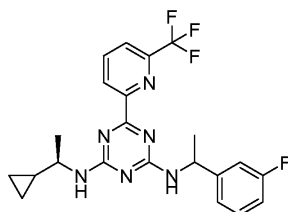
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-((R)-1-фенилэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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

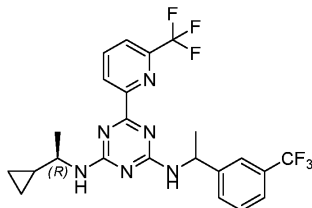


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,55-8,36 (m, 1H), 8,00 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,18-6,90 (m, 3H), 5,71-5,06 (m, 3H), 3,78-3,32 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,34-1,22 (m,

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)⁺.

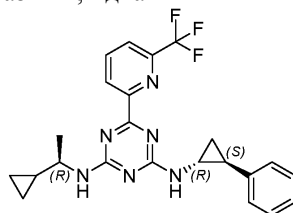
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

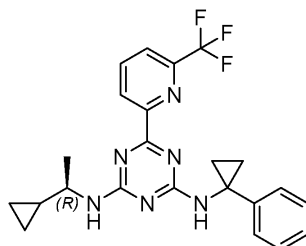
Соединение N²-((R)-1-циклопропилэтил)-N⁴-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

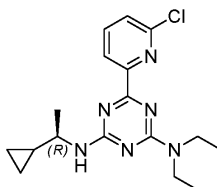
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(1-фенилциклопропил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,53-8,13 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45-7,04 (m, 5H), 3,30-3,19 (m, 1H), 1,38-1,09 (m, 5H), 1,07-0,75 (m, 3H), 0,43-(-0,09) (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 441,2 (M+H)⁺.

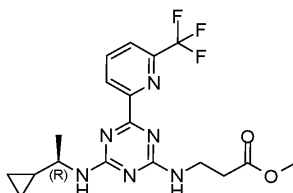
Соединение (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴,N⁴-диэтил-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,62 (m, 5H), 1,42-1,03 (m, 9H), 0,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 0,63-0,17 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 347,2 (M+H)⁺.

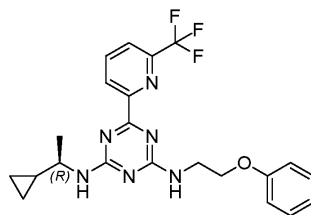
Соединение (R)-метил-3-((4-((1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пропаноат



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

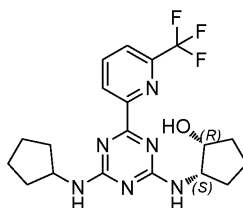
Соединение (R)-N²-(1-циклопропилэтил)-N⁴-(2-феноксиэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

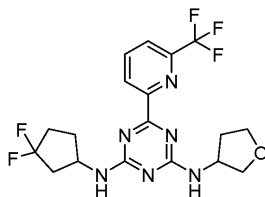
Соединение (1R,2S)-2-((4-(циклопентиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)циклопентанол



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

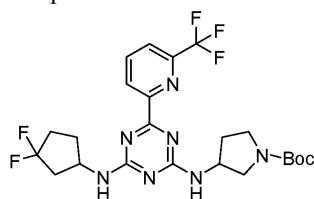
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(тетрагидрофуран-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

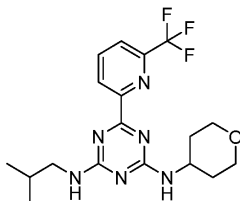
Соединение трет-бутил-3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

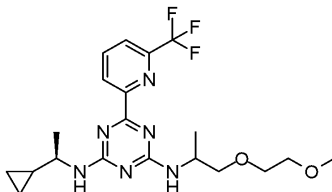
Соединение N²-изобутил-N⁴-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

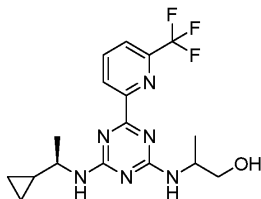
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(1-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

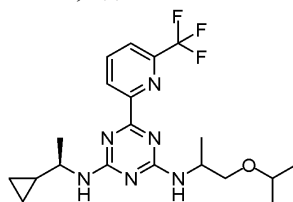
Соединение 2-((4-(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пропан-1-ол



^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).

LCMS: масса/заряд 383,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

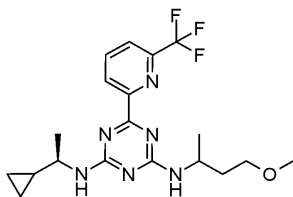
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(1-изопропоксипропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

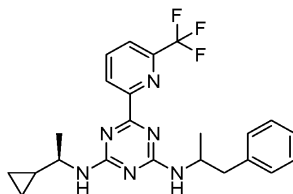
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(4-метоксибутан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63-8,48 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,77 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,54-5,25 (m, 2H), 4,44-4,22 (m, 1H), 3,64-3,49 (m, 3H), 3,33 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 5H), 0,93-0,83 (m, 2H), 0,53-0,28 (m, 4H).

LCMS: масса/заряд 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

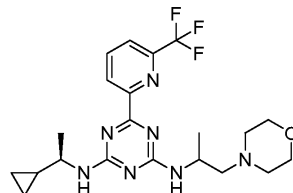
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(1-фенилпропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

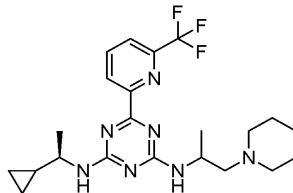
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(1-морфолинопропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51-8,50 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 6,39-5,86 (m, 2H), 4,44 (m, 7H), 3,79-3,52 (m, 5H), 3,25-2,53 (m, 5H), 0,95 (s, 1H), 0,54-0,26 (m, 4H).

LCMS: масса/заряд 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

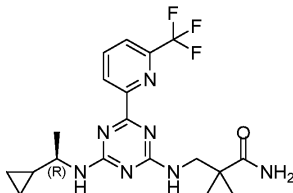
Соединение N^2 -((R)-1-циклопропилэтил)- N^4 -(1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,54-8,51 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,77 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,66-6,17 (m, 1H), 5,72-5,54 (m, 1H), 4,84-4,44 (m, 1H), 4,21 (s, 5H), 3,67-2,63 (m, 7H), 1,77 (d, $J=5,2$ Гц, 4H), 1,53 (s, 2H), 0,93 (d, $J=4$ Гц, 1H), 0,52-0,27 (m, 4H).

LCMS: масса/заряд 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

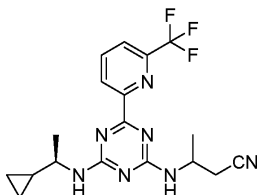
Соединение (R)-3-((4-((1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропанамид



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52-8,37 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,87-7,75 (m, 1H), 6,01-5,22 (m, 2H), 4,26-3,53 (m, 3H), 2,32-1,45 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 8H), 1,23-1,21 (m, 1H), 0,97-0,28 (m, 5H).

LCMS: масса/заряд 424 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

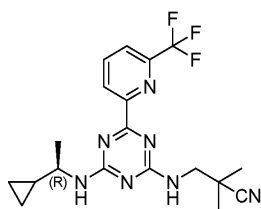
Соединение 3-((4-((R)-1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бутаннитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

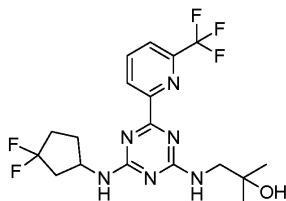
Соединение (R)-3-((4-((1-циклопропилэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

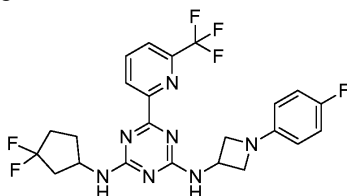
Соединение 1-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



^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).

LCMS: масса/заряд 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

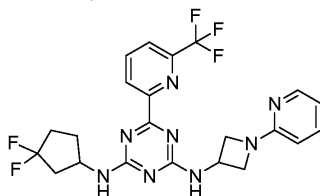
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(4-фторфенил)азетидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

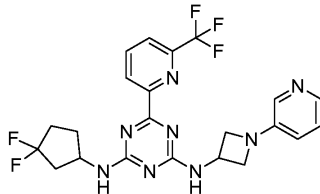
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(пиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

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

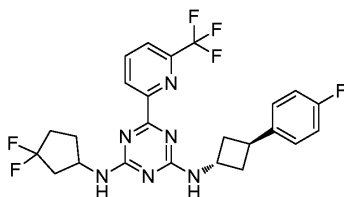
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

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

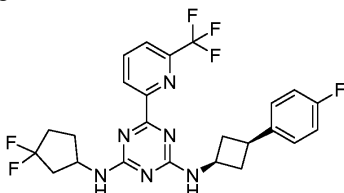
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -((1r,3r)-3-(4-фторфенил)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

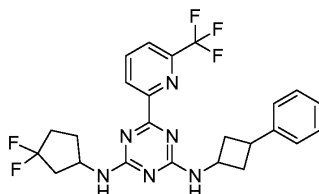
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -((1s,3s)-3-(4-фторфенил)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

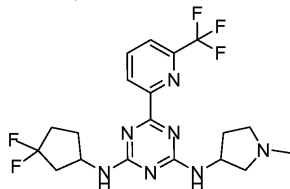
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3-фенилциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

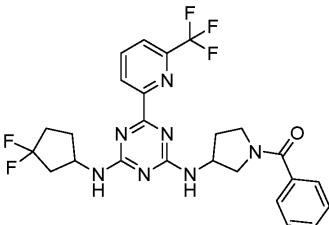
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-метилпирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

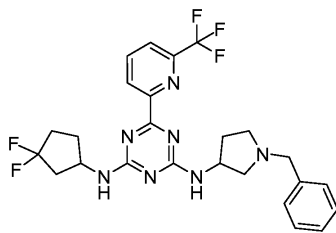
Соединение 3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил(фенил)метанон



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

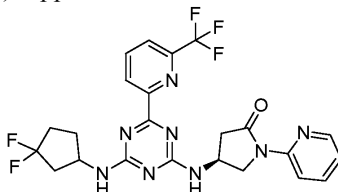
Соединение N^2 -(1-бензилпирролидин-3-ил)- N^4 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

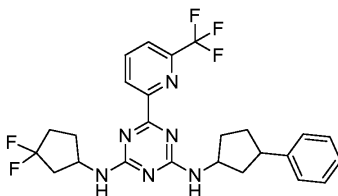
Соединение (4S)-4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-он



^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).

LCMS: масса/заряд 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

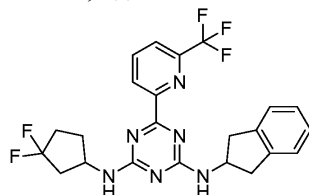
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3-фенилциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

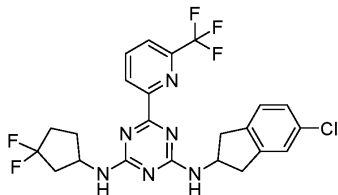
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение N^2 -(5-хлор-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

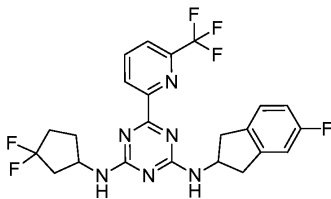


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,57-8,48 (m, 1H), 8,01 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,02-5,36 (m, 2H), 5,05-4,43 (m, 2H), 3,48-3,32 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,36-2,10 (m, 4H), 1,99-1,82 (m, 1H).

LCMS: масса/заряд 511 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(5-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

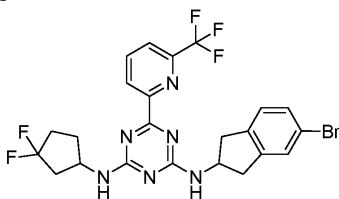
(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 495 (M+H)⁺.

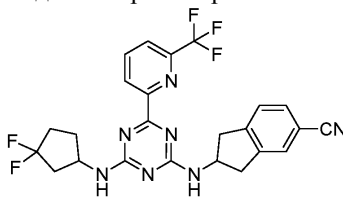
Соединение N²-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N⁴-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 556 (M+H)⁺.

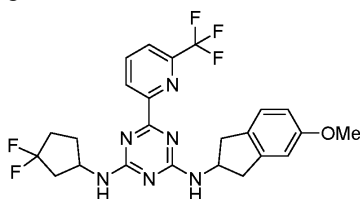
Соединение 2-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбонитрил



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).

LCMS: масса/заряд 502 (M+H)⁺.

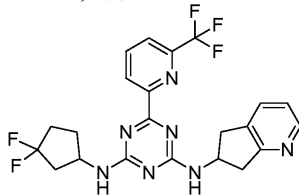
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 507 (M+H)⁺.

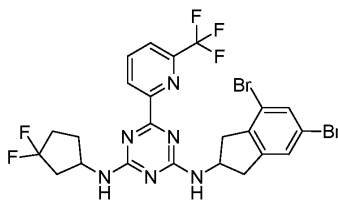
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-6-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,64-8,35 (m, 2H), 8,07-7,76 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,86-5,30 (m, 2H), 5,01-4,54 (m, 2H), 3,62-2,60 (m, 5H), 2,40-1,86 (m, 5H).

LCMS: масса/заряд 478,2 (M+H)⁺.

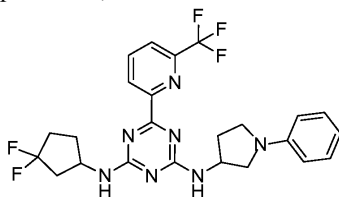
Соединение N^2 -(4,6-дибром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)- N^4 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

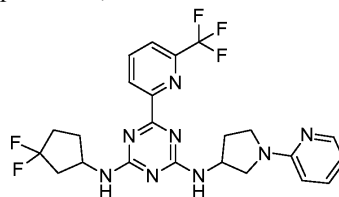
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-фенилпирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

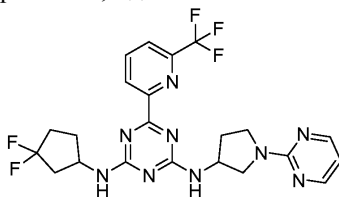
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

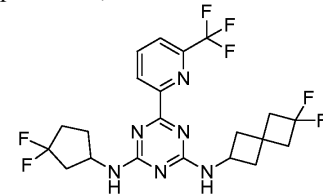
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-(пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

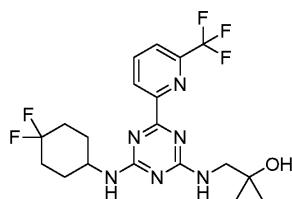
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

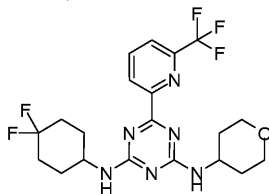
LC-MS: масса/заряд 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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, 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 ($M+H$) $^+$.

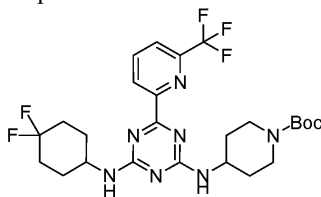
Соединение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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);

LCMS: масса/заряд 459,2 ($M+H$) $^+$.

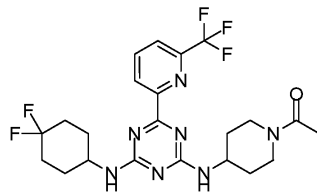
Соединение трет-бутил-4-((4-((4,4-дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



^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).

LCMS: масса/заряд 558,3 ($M+H$) $^+$.

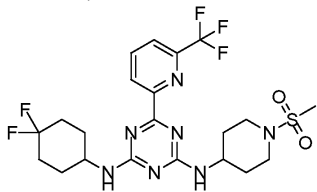
Соединение 1-(4-((4-((4,4-дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)этанол



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54-8,48 (m, 1H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,81 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,57-5,14 (m, 2H), 4,54-3,83 (m, 4H), 3,25-2,83 (m, 4H), 2,24-2,05 (m, 7H), 1,77-1,44 (m, 6H).

LCMS: масса/заряд 500,2 ($M+H$) $^+$.

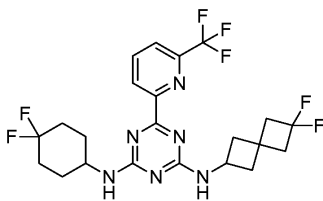
Соединение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 536,2 ($M+H$) $^+$.

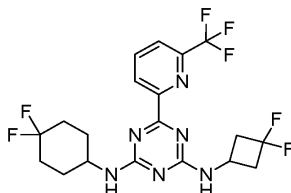
Соединение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

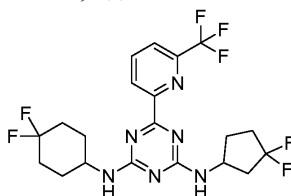
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклобутил)- N^4 -(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

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

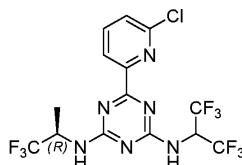
Соединение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48-8,56 (m, 1H), 8,01 (d, $J=4\text{Fu}$, 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).

LCMS: масса/заряд 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

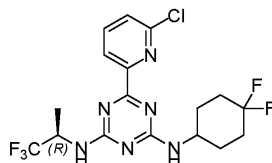
Соединение (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2 -(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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)- N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33 (m, 2H), 8,13-7,92 (m, 2H), 7,78-7,59 (m, 1H), 5,21-4,76 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,23-1,45 (m, 8H), 1,42-1,25 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Следующие целевые соединения (табл. 2) получали с помощью процедуры, описанной в схеме 2 выше.

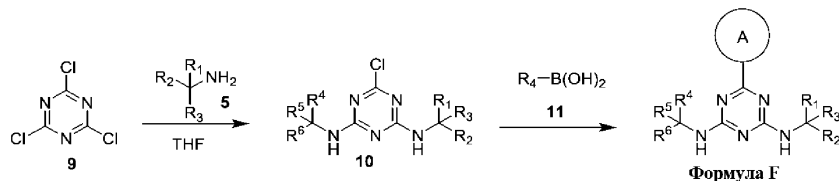
Таблица 2

ID соединения	Название	Структура	LCMS	
			Расчетное значение MW	Полученное значение (M+1) ⁺
12	1-(4-(1-циклопропилэтил-амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пропан-2-ол		382,2	383,2
10	1-(4-(1-циклопропилэтил-амино)-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	N ² -(1-циклопропилэтил)-N ⁴ -(1-(пиридин-2-ил)этил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		429,2	430,2
	1,3,5-триазин-2,4-диамин			
	N ² -циклогексил-N ⁴ -изопропил-6-фенил-1,3,5-триазин-2,4-диамин		311,2	312,2
69	N ² -изопропил-6-фенил-N ⁴ -(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		313,2	314,2

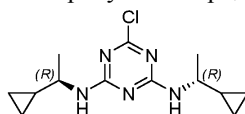
Пример 3. Получение диалкифатических соединений триазина формулы F.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 3, представленной ниже.

Схема 3

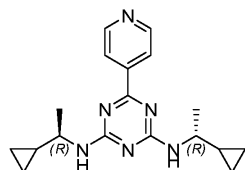


Стадия 1. Получение 6-хлор-N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В смесь 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (2 г, 10,9 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорида (R)-1-циклопропилэтанамин (2,7 г, 22,8 ммоль, 2,1 экв.) в ацетоне (50 мл) добавляли DIPEA (4,5 мл, 27,3 ммоль, 2,5 экв.) и CsF (3,3 г, 21,8 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 N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропилэтил)-6-(пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В смесь 6-хлор-N²,N⁴-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.

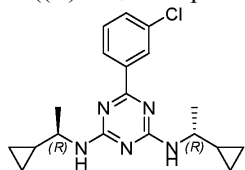


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,61-7,28 (m, 6H), 3,58-3,39 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 3H), 1,02-0,89 (m, 2H), 0,48-0,26 (m, 6H), 0,20-0,10 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 325,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную выше, применяли для получения следующих соединений с применением соответствующих исходных материалов.

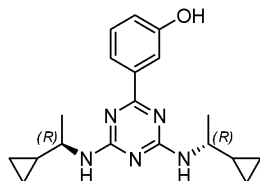
Соединение 6-(3-хлорфенил)-N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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 (табл. 3) получали с помощью процедуры, описанной в схеме 3 выше.

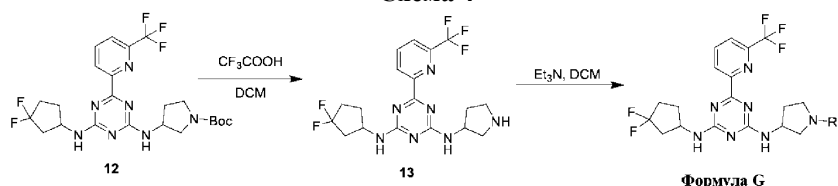
Таблица 3

ID соеди- нения	Название	Структура	LCMS	
			Расчетное значение MW	Полученное значение (M+1) ⁺
92	N ² ,N ⁴ -бис (R)-1-циклопропилэтил)-6-(пиридин-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		324,2	325,2
78	N ² ,N ⁴ -бис (R)-1-циклопропилэтил)-6-(2-фтор-5-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		371,2	372,2
	1,3,5-триазин-2,4-диамин			
66	6-(2-хлорфенил)-N ² ,N ⁴ -бис (R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		357,2	358,2
77	6-(2-фторфенил)-N ² ,N ⁴ -бис (R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		341,2	342,2
82	(3-(4,6-бис (R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)фенил)метанол		353,2	354,2
	N ² ,N ⁴ -бис (1-циклопропилэтил)-6-(1H-индол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		362,2	363,2
	N ² ,N ⁴ -бис (R)-1-циклопропилэтил)-6-(1H-индол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин		362,2	363,2

Пример 4. Получение диалкилфатических соединений триазина формулы G.

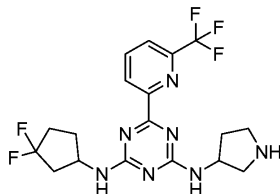
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 4, представленной ниже.

Схема 4



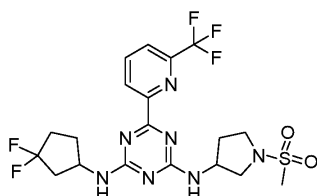
Стадия 1. Получение N²,N⁴-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(пирролидин-3-ил)-6-(6-

(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.

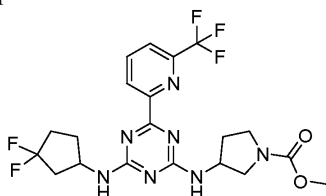


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,62-8,46 (m, 1H), 8,04 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,79-5,38 (m, 2H), 4,80-4,53 (m, 2H), 3,76-3,52 (m, 2H), 3,39-3,23 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,22-1,18 (m, 1H).

LC-MS: масса/заряд 508,1 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную выше, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующего исходного материала.

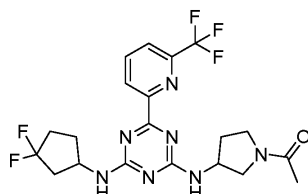
Соединение метил-3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



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

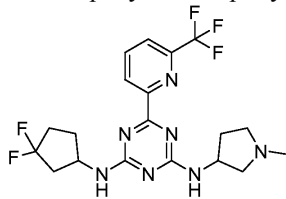


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,55 (m, 1H), 8,07 (d, J=6, 8 Гц, 1H), 7,85 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,84-4,30 (m, 2H), 3,97-3,52 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,50-2,22 (m, 3H), 2,22-1,98 (m, 3H), 1,25 (s, 3H).

LC-MS: масса/заряд 472,2 (M+H)⁺.

Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-(метилпирролидин-3-ил)-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 (25 мг, 0,05 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли LiAlH₄ (5 мг, 0,14 ммоль). Смесь пере-

мешивали 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 Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



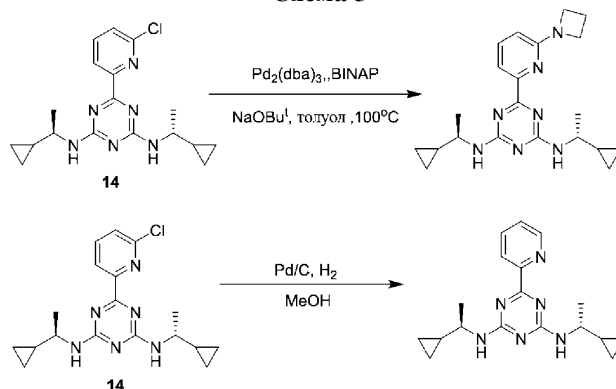
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,55 (m, 1H), 8,08-7,93 (m, 1H), 7,80 (t, J=7,4 Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,47-2,87 (m, 3H), 2,69 (m, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,84 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 444,2 (M+H)⁺.

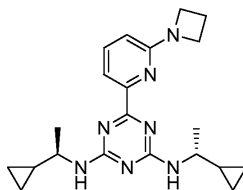
Пример 5. Получение диалкифатических соединений триазина.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 5, представленной ниже.

Схема 5



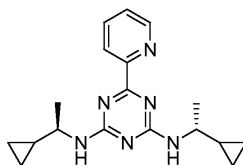
Стадия 1. Получение 6-(6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропил-этил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. Смесь 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропил-этил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (40 мг, 0,11 ммоль), азетидина (7,6 мг, 0,13 ммоль), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (6,9 мг, 0,01 ммоль), трет-бутоксид натрия (15 мг, 0,16 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)-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.



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,49 (s, 1H), 7,72-7,53 (m, 2H), 6,56 (d, J=7,4, 1H), 4,11 (t, J=7,4, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,42 (p, J=7,4, 2H), 1,30 (d, J=6,5, 6H), 0,98 (s, 2H), 0,67-0,13 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 380,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропил-этил)-6-(пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. К раствору 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1-циклопропил-этил)-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.



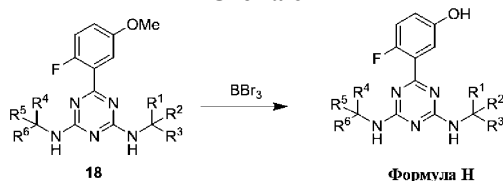
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,82-8,03 (m, 4H), 7,75 (m, 2H), 3,79-3,45 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,3 Гц, 6H), 1,07-0,84 (m, 2H), 0,55-0,05 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 325,2 (M+H)⁺.

Пример 6. Получение диалкифатических соединений триазины формулы Н.

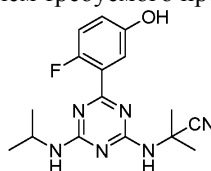
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 6, представленной ниже.

Схема 6



Стадия 1. Получение 2-((4-(2-фтор-5-гидроксифенил)-6-(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропаннитрила.

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 BBr₃ (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. вод. NaHCO₃ до значения pH 8. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.



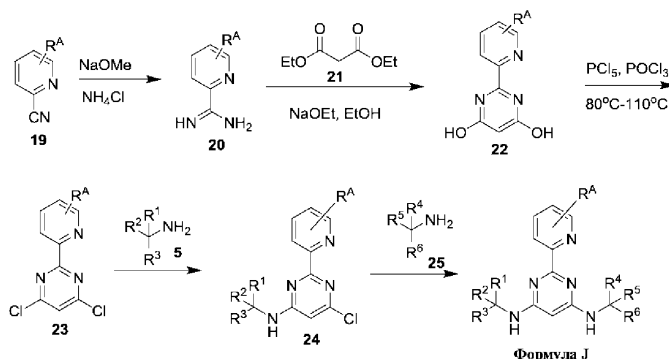
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,20 (s, 1H), 6,96 (t, J=9,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,72 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 1,79 (s, 6H), 1,26 (d, J=6,1 Гц, 6H).

LC-MS: масса/заряд 331,2 (M+H)⁺.

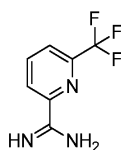
Пример 7. Получение диалкифатических соединений пиримидина формулы J.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 7, представленной ниже.

Схема 7



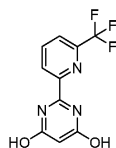
Стадия 1. Получение 6-(трифторметил)пиколинимидамида. К раствору 6-(трифторметил)пиколинонитрила (50 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в EtOH (3 мл) при 0°C добавляли NaOMe (1,6 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с последующим добавлением NH₄Cl (21 мг, 0,39 ммоль, 13 экв.). Полученную 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 соевым 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)⁺.

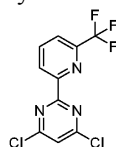
Стадия 2. Получение 2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диола. К раствору натрия (366 мг, 15,9 ммоль, 5,0 экв.) в безводном EtOH (6 мл) по каплям добавляли раствор 6-(трифторметил)пиколинимидамида (600 мг, 3,2 ммоль) в EtOH. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч с последующим добавлением диэтилмалоната (1 мл, 6,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь переме-

шивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. pH полученной смеси регулировали до 7 с помощью 1N вод. 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.



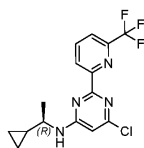
LC-MS: масса/заряд 256,0 (M-H)⁻.

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.



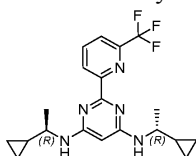
LC-MS: масса/заряд 294,0 (M+H)⁺.

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-амин (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли гидроклорид (R)-1-циклопропилэтанамина (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-циклопропилэтанамина (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 соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью стандартного способа с получением требуемого продукта.

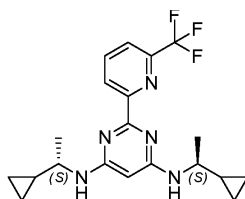


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,19 (m, 3H), 3,13 (d, J=6,3 Гц, 2H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 6H), 0,96-0,72 (m, 2H), 0,52-0,33 (m, 4H), 0,33-0,10 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 392,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную выше, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

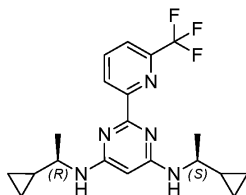
Соединение N⁴,N²-бис((S)-1-циклопропилэтил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диамин



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

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



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

Следующие соединения (табл. 7) получали с помощью процедуры, описанной на схеме 7 выше.

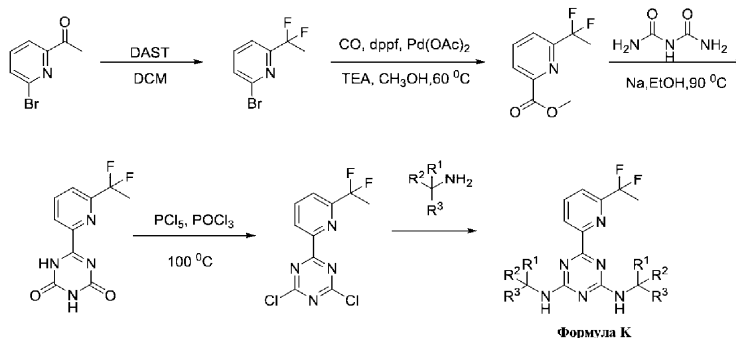
Таблица 7

ID соединения	Название	Структура	LCMS	
			Расчетное значение MW	Полученное значение ($\text{M}+1$) $^+$
	N^4 , N^6 -бис (-1-циклопропилэтил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диамин		391,2	392,2

Пример 9. Получение симметричных диалкилатических соединений триазина формулы К.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 9, представленной ниже.

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 Na_2SO_4 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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 1N 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)⁺.

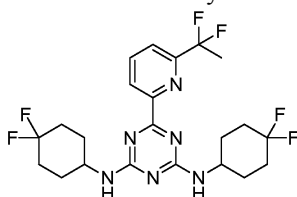
Стадия 4. Получение 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазина.

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.

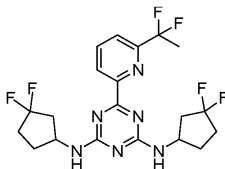


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32-8,40 (m, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 5,07-5,46 (m, 2H), 3,99-4,18 (m, 2H), 1,71-2,17 (m, 19H).

LC-MS: масса/заряд 489,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 9, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

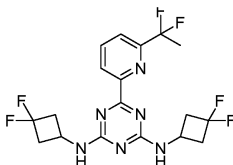
Соединение N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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



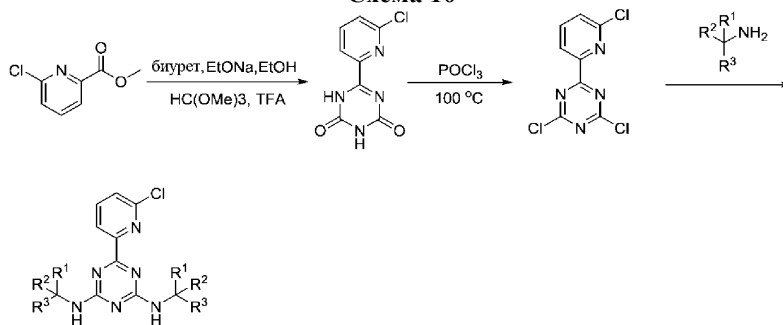
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35-8,42 (m, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 5,42-5,85 (m, 2H), 4,35-4,52 (m, 2H), 3,04 (bs, 4H), 2,62 (bs, 4H), 2,04-2,16 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 433,2 (M+H)⁺.

Пример 10. Получение симметричных диалкилатических соединений триазина формулы L.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 10, представленной ниже.

Схема 10

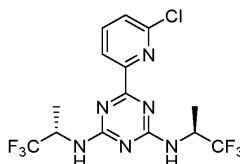


Формула I.

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-хлорпиколилат (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 сгущенную взвесь кипятят 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 6Н 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)-N,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), гидрхлорида (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.

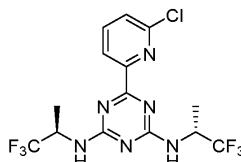


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,61 (m, 1,5H), 5,25 (m, 0,5H), 5,09 (m, 0,5H), 4,88 (m, 1,5H), 1,54-1,26 (m, 6H).

LC-MS: масса/заряд 415 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 10, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

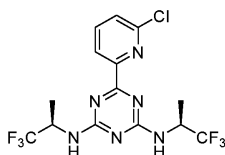
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

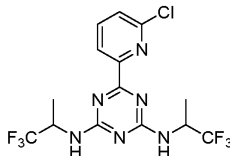
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

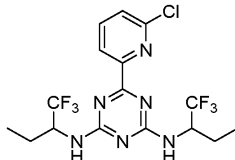
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

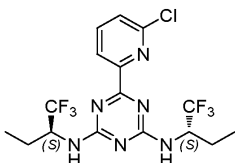
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

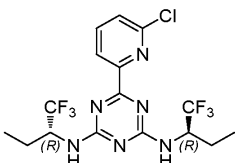
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

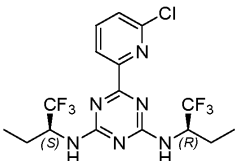
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

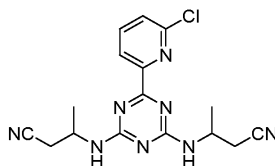
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

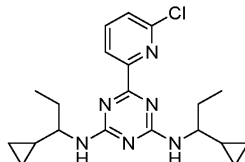
Соединение 3,3'-(((6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(азандиил))дибутаннитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

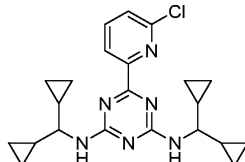
LC-MS: масса/заряд 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

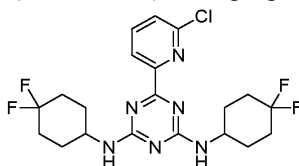
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(дициклопропилметил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

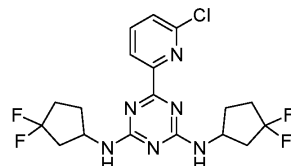
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

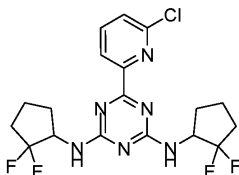
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41-8,25 (m, 1H), 7,85 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,78-5,37 (m, 2H), 4,69-4,53 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,51-1,98 (m, 8H), 1,85-1,76 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 431,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

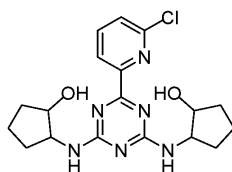
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(2,2-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48-8,26 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,63 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 2,41-2,08 (m, 6H), 1,83 (m, 4H), 1,66 (s, 2H).

LCMS: масса/заряд 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

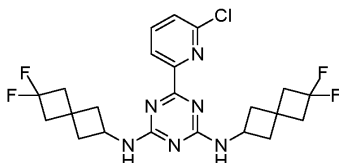
Соединение 2,2'-(((6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(азандиил))дициклопентанол



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,27-8,17 (m, 1H), 7,77 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,30-5,83 (m, 1H), 5,52 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,05-3,88 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,88-1,65 (m, 6H), 1,51 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

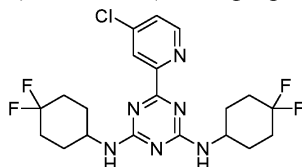
Соединение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(6, 6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25-7,78 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 4,45-4,24 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,61-2,50 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 4H).

LCMS: масса/заряд 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

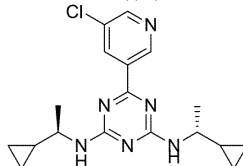
Соединение 6-(4-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



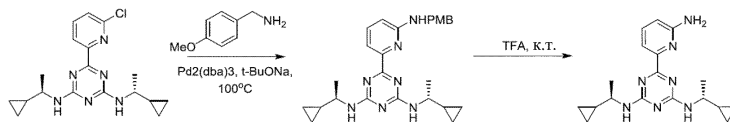
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,36 (m, 1H), 8,65 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,54 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,46-5,06 (m, 2H), 3,78-3,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,95-0,87 (m, 2H), 0,56-0,38 (m, 6H), 0,29 (s, 2H).

LC-MS: масса/заряд 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 11.

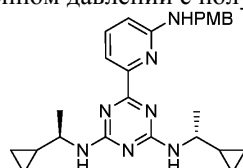
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 11, представленной ниже.

Схема 11



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

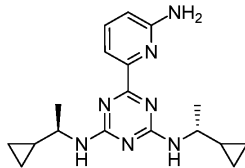
К раствору 6-(6-хлорпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (120 мг, 0,33 ммоль), (4-метоксифенил) метанамина (69 мг, 0,51 ммоль), BINAP (42 мг, 0,66 ммоль) и трет-БуОНa (63 мг, 0,66 ммоль) в безводном диоксане (2 мл) при к.т. в атмосфере N_2 в виде одной части добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,033 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 100°C в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта.



LCMS: масса/заряд 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

2,4-диамина. N^2, N^4 -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 N_2 . 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.



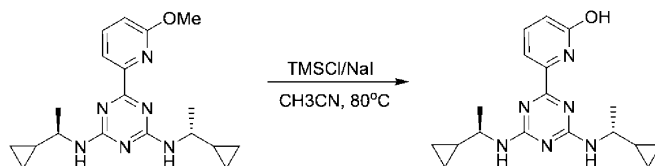
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71-7,54 (m, 2H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,24-5,30 (m, 2H), 3,70-3,54 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,58-0,26 (m, 8H).

LCMS: масса/заряд 340,2 ($M+H$)⁺.

Пример 12.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 12, представленной ниже.

Схема 12



Стадия 1. Получение 6-(4,6-бис((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола. В смесь N^2, N^4 -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 CH_3CN (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.

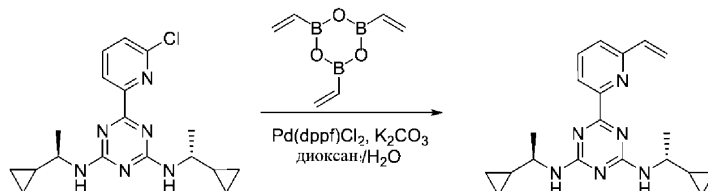
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,24 (br s, 1H), 7,51 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,42-5,31 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 6H), 0,98-0,87 (m, 2H), 0,62-0,21 (m, 8H).

LCMS: масса/заряд 341,2 ($M+H$)⁺.

Пример 13.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 13, представленной ниже.

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 $Pd(dppf)Cl_2$ (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 (20 мл×2). 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.

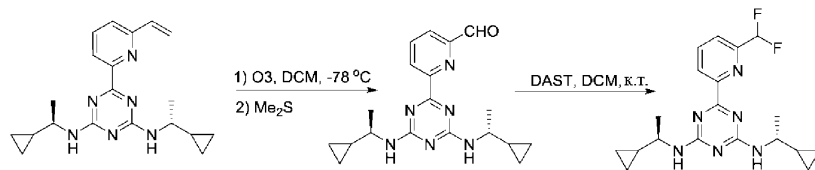
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28-8,15 (m, 1H), 7,77 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,15 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,42 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,44-5,16 (m, 2H), 3,72-3,52 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 6H), 0,98-0,86 (m, 2H), 0,58-0,21 (m, 8H).

LCMS: масса/заряд 351,1 ($M+H$)⁺.

Пример 14.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 14, представленной ниже.

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. LCMS: масса/заряд 353 ($M+H$) $^{+}$.

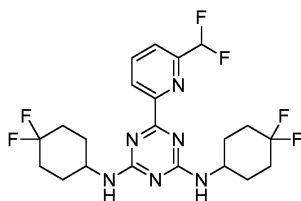
Стадия 2. Получение N^2,N^4 -бис(((R)-1-циклопропилэтил)-6-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. К раствору 6-(4,6-бис(((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил) пиколинальдегида (50 мг, 0,14 ммоль) в безводном DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли DAST (68 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную смесь медленно гасили насыщ. вод. 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).

LCMS: масса/заряд 375 ($M+H$) $^{+}$.

Процедуру, представленную в примере 14, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

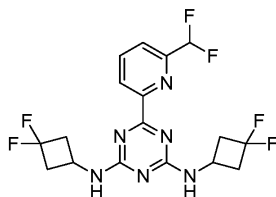
Соединение N^2,N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($M+H$) $^{+}$.

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



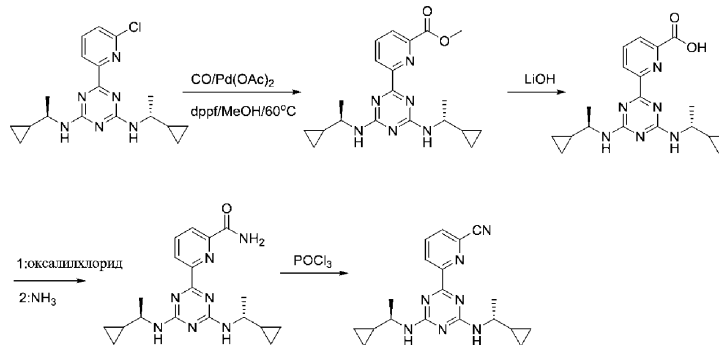
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64-8,35 (m, 1H), 8,10-7,92 (m, 1H), 7,81 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,98-5,29 (m, 2H), 4,70-4,16 (m, 2H), 3,24-2,92 (m, 4H), 2,79-2,44 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 419 ($M+H$) $^{+}$.

Пример 15.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 15, представленной ниже.

Схема 15



Стадия 1. Получение метил-6-(4,6-бис(((R)-1-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколината. В смесь 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис(((R)-1-циклопропилэтил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (0,25 г, 0,7 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли dppe (80 мг, 0,15 ммоль), Pd(OAc)₂ (60 мг, 0,27 ммоль) и Et₃N (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-циклопропилэтиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиколината.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (m, 1H), 8,24-8,22 (dd, 1H), 7,99-7,95 (t, 1H), 5,49 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 0,96-0,87 (m, 2H), 0,52-0,26 (m, 8H).

LCMS: масса/заряд 383 (M+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-циклопропилэтиламино)-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 (1H) до pH 5-6 и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта. LCMS: масса/заряд 367 (M-H)⁻.

Стадия 3. Получение 6-(4,6-бис(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-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).

LCMS: 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.

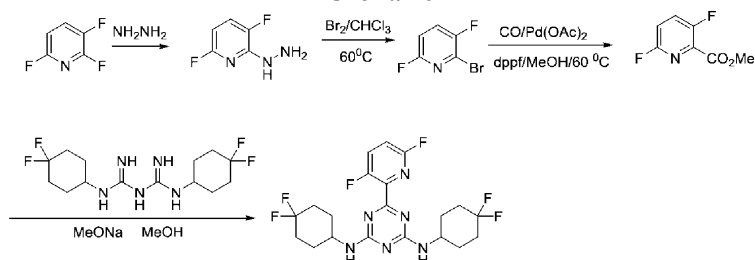
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50-8,48 (m, 1H), 8,24-8,22 (t, 1H), 7,73-7,71 (dd, 1H), 5,46-5,14 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 6H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,46-0,20 (m, 8H).

LCMS: масса/заряд 350 (M+H)⁺.

Пример 16.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 16, представленной ниже.

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 гидразингидрат (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., реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина. LC-MS (масса/заряд): 146 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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. вод. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью дихлорметана (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 2-бром-3,6-дифторпиридина. LC-MS: масса/заряд 194 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3. Получение метил-3,6-дифторпиридина. К раствору 2-бром-3,6-дифторпиридина (0,8 г, 4,1 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли dppf (0,3 г, 0,56 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 г, 0,45 ммоль) и Et_3N (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-дифторпиридина. LC-MS: масса/заряд 174 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4. Получение N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В суспензию N^1, N^5 -бис(4,4-дифторциклогексил)бигуанида (167 мг, 0,50 ммоль) и метил-3,6-дифторпиридина (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.

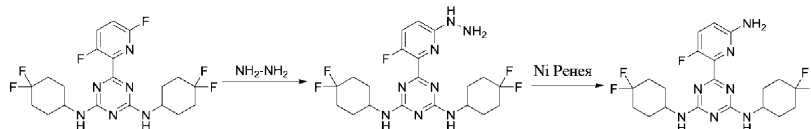
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,67-7,61 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,46-5,10 (m, 2H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 8H), 1,96-1,83 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 461 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 17.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 17, представленной ниже.

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 Ренсия (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.

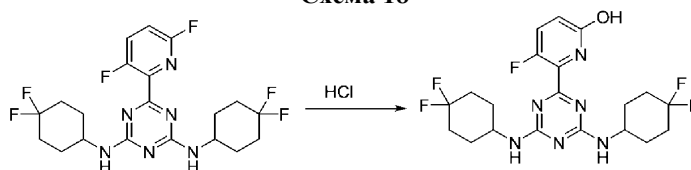
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,39 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 12H), 1,76-1,68 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 458,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 18.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 18, представленной ниже.

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.

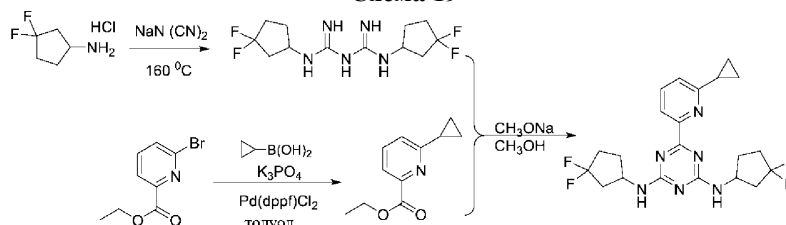
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,96 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 1H), 5,47-5,17 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 2,11-1,66 (m, 16H).

LCMS: масса/заряд 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 19.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 19, представленной ниже.

Схема 19



Стадия 1. Получение N^1, N^5 -бис(3,3-дифторциклопентил)бигуанида. Смесь гидрохлорида 3,3-дифторциклопентанамина (3 г, 19,1 ммоль) и дигуанида 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение этил-6-циклопропилпиридината. В смесь этил-6-бромпиридината (200 мг, 0,87 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (149 мг, 1,74 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли K_3PO_4 (369 мг, 1,74 ммоль) и дихлор(дифенилфосфиноферроцен)палладий (11 мг, 0,017 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

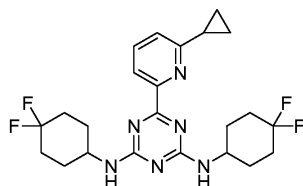
Стадия 3. 6-(6-циклопропилпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин. В смесь N^1, N^5 -бис(3,3-дифторциклопентил)бигуанида (50 мг, 0,16 ммоль) и этил-6-циклопропилпиридината (62 мг, 0,33 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaOMe (44 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь 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 Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43-8,33 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,25-7,23 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,66-6,52 (m, 1H), 5,90-5,79 (m, 1H), 4,74-4,45 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,38-2,16 (m, 8H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 1H), 1,25-1,01 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 437,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 19, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

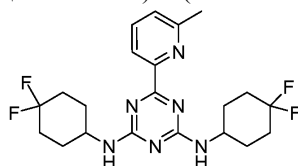
Соединение 6-(6-циклопропилпиридин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,17-4,01 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,16-1,74 (m, 16H), 1,25 (s, 2H), 1,02 (s, 2H), 0,87 (m, 1H).

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

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



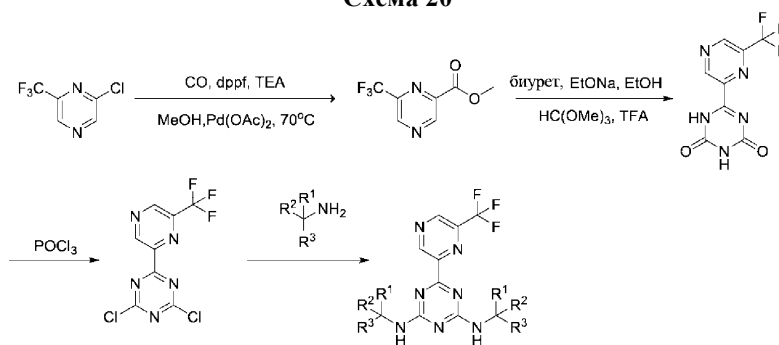
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,181-8,11 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,46-5,07 (m, 2H), 4,19-3,99 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 9H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 20. Получение симметричных диалифатических соединений триазина формулы М.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 20, представленной ниже.

Схема 20



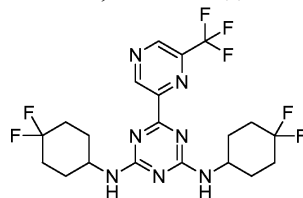
Формула М

Стадия 1. Получение метил-6-(трифторметил)пиразин-2-карбоксилата. В смесь 2-хлор-6-(трифторметил)пиразина (1 г, 5,5 моль) в MeOH (5,5 мл) добавляли dppe (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)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 260 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазина. К раствору 6-(6-(трифторметил)пиразин-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)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. Процедура была такой же, как на стадии 4 примера 1.

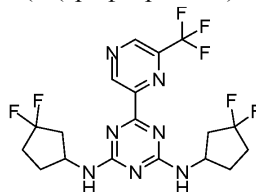


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 5,49-5,15 (m, 2H), 4,17-3,99 (m, 2H), 2,17-1,58 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 494 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 20 выше, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

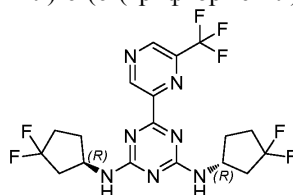
N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

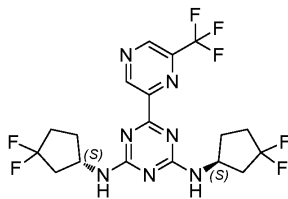
N²,N⁴-бис((R)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

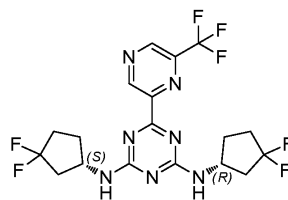
N^2, N^4 -бис((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

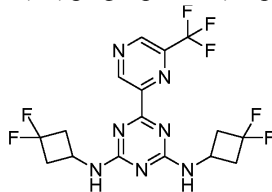
N^2 -((R)-3,3-дифторциклопентил)- N^4 -((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

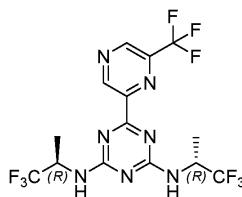
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

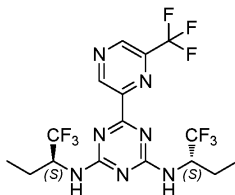
6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)- N^2, N^4 -бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



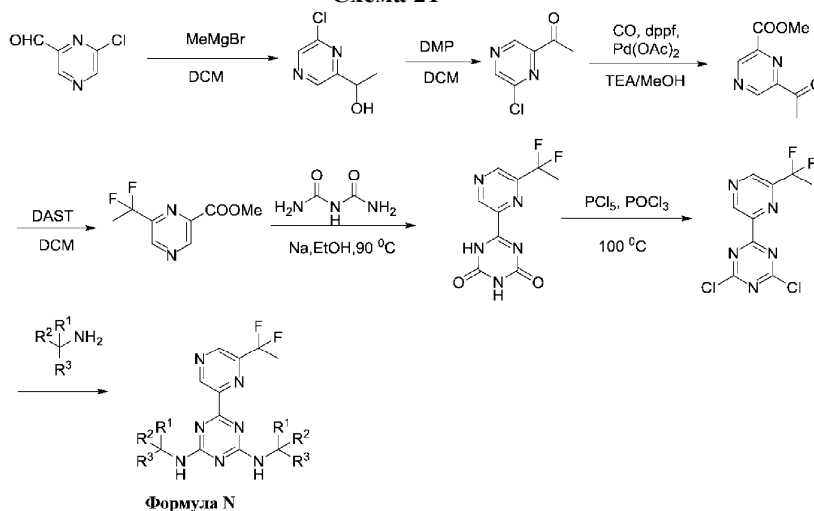
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86-9,69 (m, 1H), 9,37 (d, 1H), 8,68-8,28 (m, 2H), 5,04-4,71 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 4H), 0,97-0,90, 6H).

LC-MS: масса/заряд 478,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 21. Получение симметричных диалкифатических соединений триазина формулы N.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 21, представленной ниже.

Схема 21



Стадия 1. Получение 1-(6-хлорпирозин-2-ил)этанола. К раствору метил-6-формилпирозин-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. вод. 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-хлорпирозин-2-ил)этанона. К раствору 1-(6-хлорпирозин-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

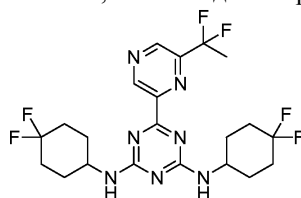
Стадия 3. Получение метил-6-ацетилпирозин-2-карбоксилата. К раствору 1-(6-хлорпирозин-2-ил)этанона (260,0 мг, 1,7 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли dppf (94,0 мг, 0,17 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,1 ммоль) и Et_3N (0,4 мл, 2,6 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере CO (60 фунтов/кв.дюйм) 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)пирозин-2-карбоксилата. К раствору метил-6-ацетилпирозин-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. вод. 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 5. Получение 6-(6-(1,1-дифторэтил)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 256,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 6. Получение 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторэтил)пирозин-2-ил)-1,3,5-триазина. Процедура была такой же, как в стадии 3 примера 1, описанной выше. LC-MS: масса/заряд 292,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 7. Получение N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пирозин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. Процедура была такой же, как в стадии 4 примера 1, описанной выше.

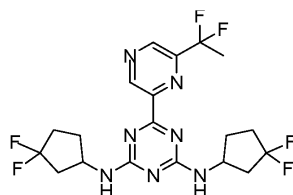


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,59 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,79-1,55 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 490,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Процедуру, представленную в примере 21, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

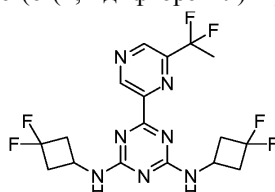
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пирозин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



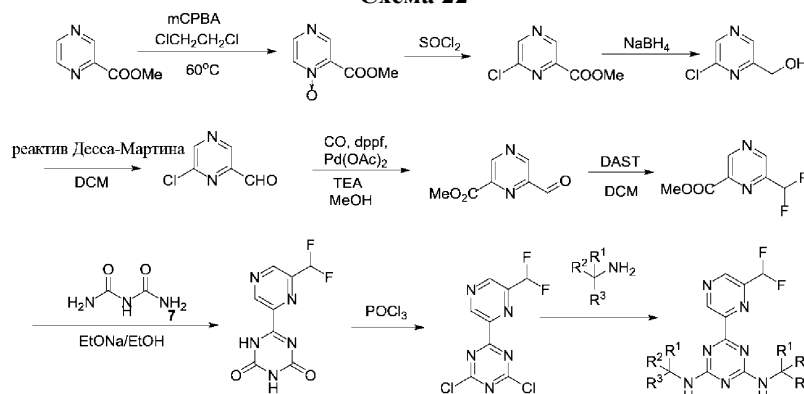
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,62-9,57 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 5,75-5,44 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 434,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 22. Получение симметричных диалфатических соединений триазина формулы О.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 22, представленной ниже.

Схема 22



Формула О

Стадия 1. Получение 2-(метоксикарбонил)пиазин-1-оксида. К раствору метилпиазин-2-карбоксилата (10,0 г, 70 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (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 K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с гексаном, и фильтровали, и сушили с получением 2-(метоксикарбонил)пиазин-1-оксида. LC-MS: масса/заряд 155,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение метил-6-хлорпиазин-2-карбоксилата. Смесь 2-(метоксикарбонил)пиазин-1-оксида (4,8 г, 30 ммоль) в SOCl_2 (50 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали с помощью насыщ. вод. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-6-хлорпиазин-2-карбоксилата.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,01 (s, 1H).

LC-MS: масса/заряд 173,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3. Получение (6-хлорпиазин-2-ил)метанола. К раствору метил-6-хлорпиазин-2-карбоксилата (2,0 г, 11,6 ммоль) в воде (20 мл) при 0°C частями добавляли NaBH_4 (2,3 г, 58,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением насыщ. вод. K_2CO_3 (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 Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением (6-хлорпиазин-2-ил)метанола. LC-MS: масса/заряд 145,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4. Получение 6-хлорпиазин-2-карбальдегида. К раствору (6-хлорпиазин-2-ил) метанола (600 мг, 4,2 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли реактив Десса-Мартин (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-хлорпиазин-2-карбальдегида. LC-MS: масса/заряд 143,0 (M+H)⁺.

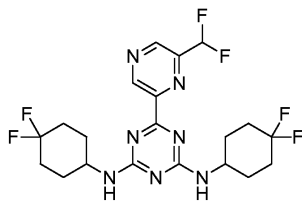
Стадия 5. Получение метил-6-формилпиазин-2-карбоксилата. В смесь 6-хлорпиазин-2-карбальдегида (1,0 г, 7,0 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли dppf (388 мг, 0,7 ммоль), Pd(OAc)₂ (90 мг, 0,4 ммоль) и Et₃N (1,5 мл, 10,5 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере CO (60 фунтов/кв.дюйм) при 60°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-6-формилпиазин-2-карбоксилата. LC-MS: масса/заряд 167,0 (M+H)⁺.

Стадия 6. Получение метил-6-(диформетил)пиазин-2-карбоксилата. В смесь метил-6-формилпиазин-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. вод. NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением требуемого продукта. LC-MS: масса/заряд 189,0 (M+H)⁺.

Стадия 7. Получение 6-(6-(диформетил)пиазин-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-(диформетил)пиазин-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 6N 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-(диформетил)пиазин-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-(диформетил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. Процедура была такой же, как на стадии 4 примера 1, описанной выше.

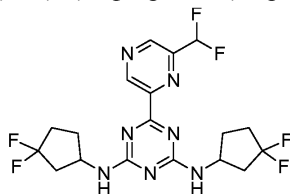


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,69 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,53-5,12 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 2,23-1,67 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 476,2 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 22, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

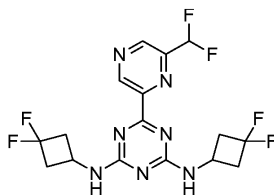
N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(диформетил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

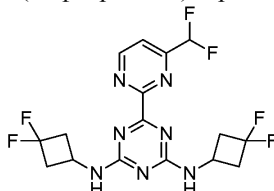
N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(диформетил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

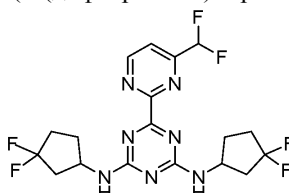
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

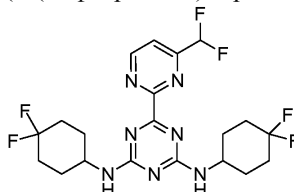
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(дифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



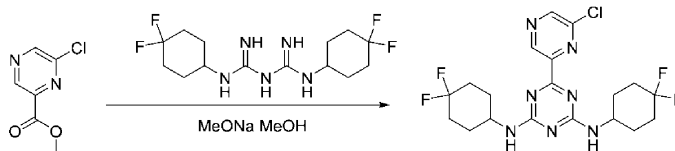
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (m, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 6,91-6,64 (m, 1H), 5,72-5,20 (m, 2H), 4,26-4,02 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 8H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 23.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 23, представленной ниже.

Схема 23



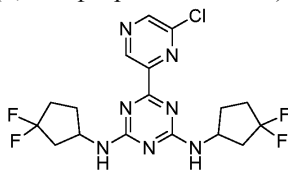
Стадия 1. Получение 6-(6-хлорпипразин-2-ил)- N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В смесь метил-6-хлорпипразин-2-карбоксилата (300 мг, 1,74 ммоль) и N^1, N^5 -ди-(4,4-дифторциклогексанамином)-бигуанида (700 мг, 2,10 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли MeONa (340 мг, 6,28 ммоль). 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 солевым 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).

LCMS: масса/заряд 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 23, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

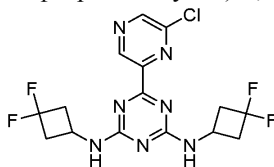
6-(6-хлорпиразин-2-ил)-N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 5,65 (d, 2H), 4,53-4,37 (m, 2H), 3,07-2,60 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 432 (M+H)⁺.

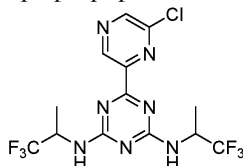
6-(6-хлорпиразин-2-ил)-N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклобутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 5,69-5,36 (m, 2H), 4,70-4,52 (m, 2H), 2,65-2,05 (m, 12H).

LC-MS: масса/заряд 404 (M+H)⁺.

6-(6-хлорпиразин-2-ил)-N²,N⁴-бис(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



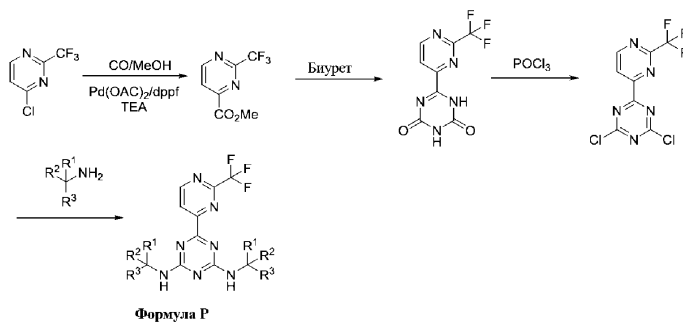
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,42 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 5,61-5,24 (m, 2H), 5,01-4,78 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 6H).

LCMS: масса/заряд 416 (M+H)⁺.

Пример 24. Получение симметричных диалкилатических соединений триазина формулы Р.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 24, представленной ниже.

Схема 24



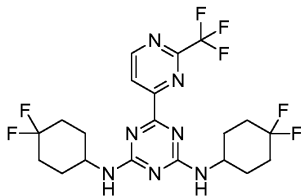
Формула Р

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.

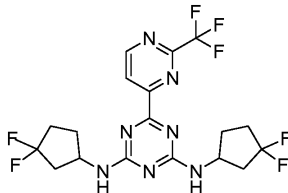


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,08 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 5,54-5,19 (m, 2H), 4,16-3,99 (m, 2H), 2,29-1,73 (m, 16H).

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.

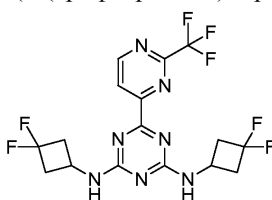
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

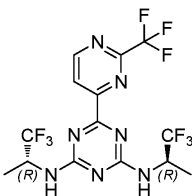
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

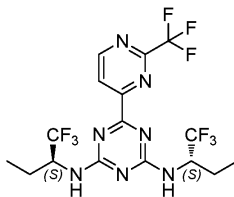
6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)- N^2, N^4 -бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

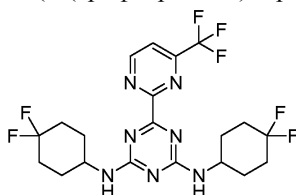
N^2, N^4 -бис((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

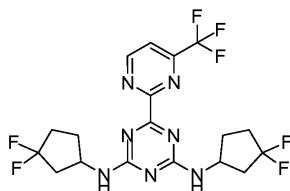
N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

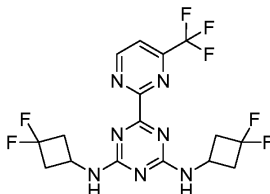
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,22 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,58-4,53 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 4H), 1,87-1,68 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 466,2 (M+H)⁺.

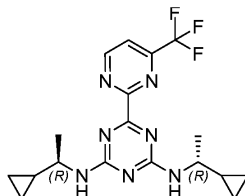
N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 (m, 1H), 8,64-8,00 (m, 3H), 4,46-4,10 (m, 2H), 3,07-2,83 (m, 4H), 2,74-2,62 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 438,1 (M+H)⁺.

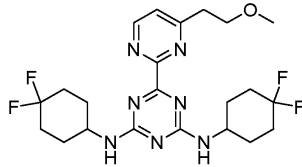
N²,N⁴-(бис(R)-1-циклопропилэтил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (s, 0,6H), 7,74-7,73 (m, 0,6H), 5,63-5,43 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 2H), 1,27-1,26 (m, 8H), 0,90 (m, 2H), 0,50-0,26 (m, 8H).

LCMS: масса/заряд 394 (M+H)⁺.

N²,N⁴-бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(2-метоксиэтил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



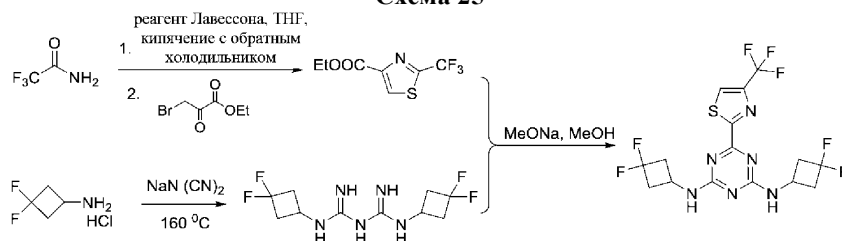
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,83-8,82 (m, 1H), 7, 40-7, 39 (m, 1H), 5, 60-5,58 (m, 2H), 4,26-4,01 (m, 2H), 3,81-3,77 (t, J=8 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, J=8 Гц, 2H), 2,11-2,05 (m, 8H), 1,94-1,86 (m, 4H), 1,74-1,69 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 484 (M+H)⁺.

Пример 25.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 25, представленной ниже.

Схема 25



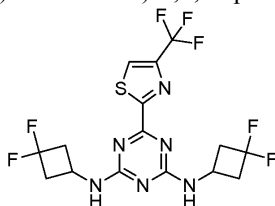
Стадия 1. Получение этил-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилата. К раствору 2,2,2-трифторацетамида (1,42 г, 12,6 ммоль) в сухом THF (60 мл) добавляли реагент Лавессона (3,06 г, 7,56 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч и затем охлаждали с последующим добавлением этил-3-бром-2-оксoproпаноата (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 Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением этил-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H) 4,47 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,45 (t, J=7,2 Гц, 3H).

LC-MS: масса/заряд 226 (M+H)⁺.

Стадия 2. Получение N¹,N⁵-бис(3,3-дифторциклобутил)бигуанида. Смесь гидрохлорида 3,3-дифторциклобутанамина (3,024 г, 0,021 моль) и NaN(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 (M+H)⁺.

Стадия 3. Получение N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)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-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 H₂O. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

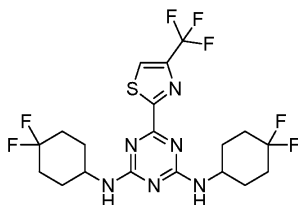


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,01-6,74 (m, 1H), 5,74-5,43 (m, 2 H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 4H), 2,63-2,48 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 443 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную в примере 25, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

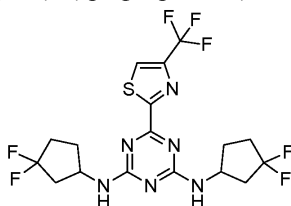
N²,N⁴-бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 5,42-5,07 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 2,06-1,79 (m, 13H), 1,67-1,57 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 499 (M+H)⁺.

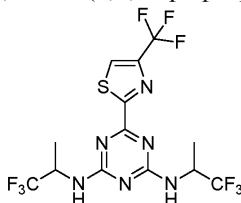
N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (d, J=4 Гц, 1H), 5,66-5,34 (m, 2H), 4,64-4,51 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,31-2,04 (m, 8H), 1,86-1,80 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 471 (M+H)⁺.

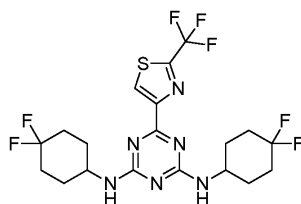
6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-N²,N⁴-бис(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 455 (M+H)⁺.

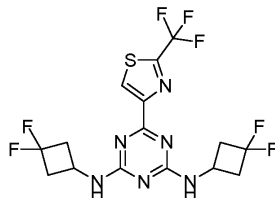
N²,N⁴-бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

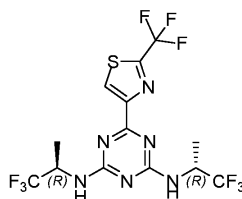
N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

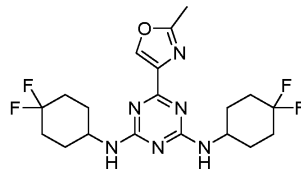
6-(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 455 (M+H)⁺.

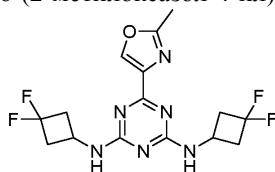
N²,N⁴-бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-метилоксазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 429 (M+H)⁺.

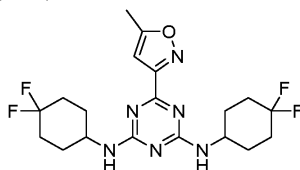
N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-метилоксазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

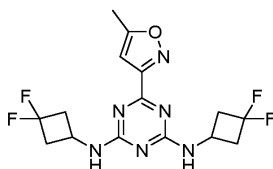
N²,N⁴-бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(5-метилизоксазол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,52-6,48 (m, 1H), 5,44-5,09 (m, 2H), 4,15-3,96 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,11-1,89 (m, 13H), 1,70-1,63 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 429 (M+H)⁺.

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



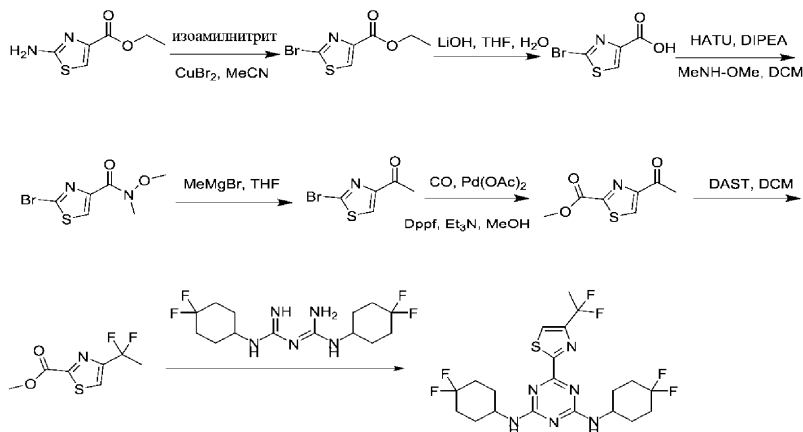
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 6,51 (m, 1H), 5,86-5,33 (m, 2H), 4,65-4,13 (m, 2H), 3,04 (dd, $J=6,2$, 5,4 Гц, 4H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,50 (s, 3H).

LC-MS: масса/заряд 373 ($M+H$) $^+$.

Пример 26.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 26, представленной ниже.

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 CuBr₂ (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 Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением этил-2-бромтиазол-4-карбоксилата. LC-MS: масса/заряд 236 ($M+H$) $^+$.

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 H₂O (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. вод. NH₄Cl и фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили под высоким вакуумом с получением 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты. LC-MS: масса/заряд 206 ($M-H$) $^-$.

Стадия 3. Получение 2-бром-N-метокси-N-метилтиазол-4-карбоксамида. 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 Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 2-бром-N-метокси-N-метилтиазол-4-карбоксамида. LC-MS: масса/заряд 251 ($M+H$) $^+$.

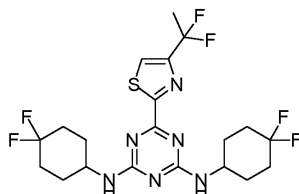
Стадия 4. Получение 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанона. К раствору 2-бром-N-метокси-N-метилтиазол-4-карбоксамида (6,8 г, 27,0 ммоль) в THF (60 мл) в атмосфере N₂ при 0°C медленно добавляли по каплям MeMgBr (9,9 мл, 29,7 ммоль, 3M в THF). Смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. вод. 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. вод. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением метил-4-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-карбоксилата. LC-MS: масса/заряд 208 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 7. Получение N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(1,1-дифторэтил)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-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 H_2O . Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

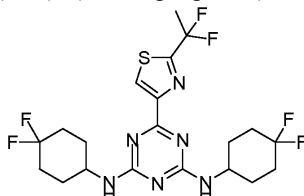


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,05 (d, $J=49,4$ Гц, 2H), 2,30-2,01 (m, 11H), 1,94 (d, $J=9,2$ Гц, 4H), 1,81-1,68 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 495 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Процедуру, представленную в примере 26, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

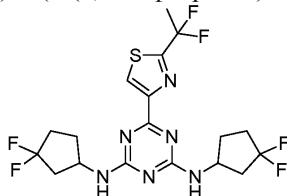
N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-(1,1-дифторэтил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

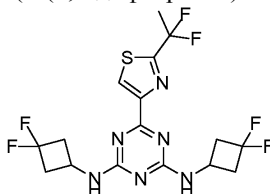
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(2-(1,1-дифторэтил)тиазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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, 11H), 1,82-1,75 (m, 2H).

LCMS: 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



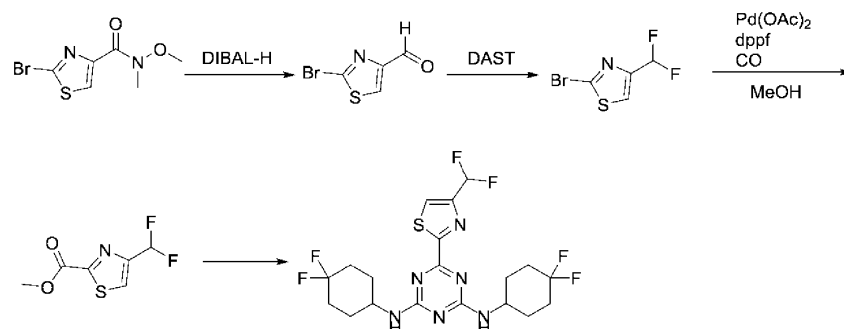
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,45-8,36 (m, 1H), 5,71-5,36 (m, 2H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,24-2,03 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 27.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 27, представленной ниже.

Схема 27

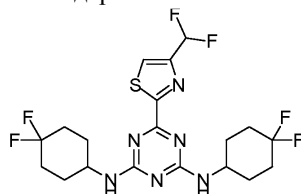


Стадия 1. Получение 2-бромтиазол-4-карбальдегида. В смесь 2-бром-N-метокси-N-метилтиазол-4-карбоксиамида (10 г, 0,04 моль) в THF (80 мл) при -78°C медленно добавляли DIBAL-H (7,35 г, 0,052 моль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем регулировали pH до 5-6. Смесь разделяли между 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-(дифторметил)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. вод. NaHCO_3 и регулировали pH до 8-10. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2× 40 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-(дифторметил)тиазол-2-карбоксилата. Смесь 2-бром-4-(дифторметил)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.

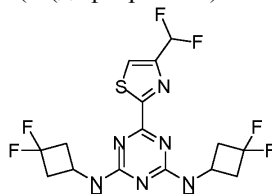


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 6,94-6,67 (t, 1H), 5,40-5,08 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 8H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 4H).

LC-MS: масса/заряд 481 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Процедуру, представленную в примере 27, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

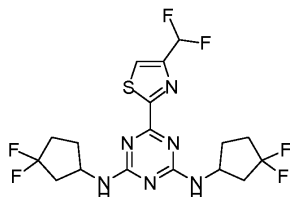
N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 425 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

N^2, N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(4-(дифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



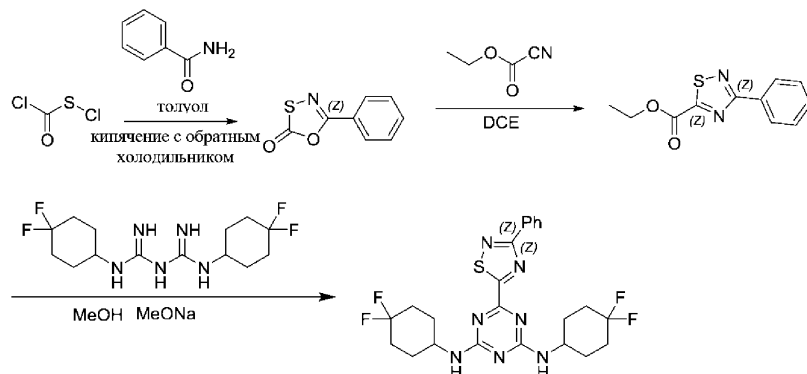
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,04-6,76 (m, 1H), 5,65-5,36 (m, 2H), 4,66-4,55 (m, 2H), 2,66-1,85 (m, 12H).

LCMS: масса/заряд 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 28.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 28, представленной ниже.

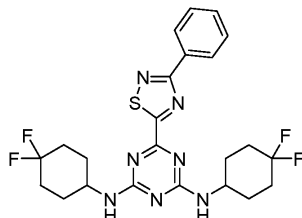
Схема 28



Стадия 1. Получение 5-фенил-1,3,4-оксатиазол-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 солевым 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-цианоформата (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.

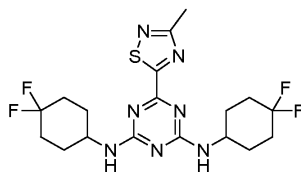


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J=3,3$ Гц, 2H), 7,48 (s, 3H), 5,68-5,01 (m, 2H), 4,27-3,87 (m, 2H), 2,26-1,63 (m, 8H).

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

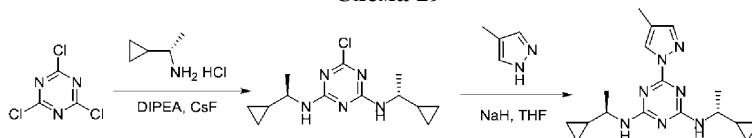


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,58-5,10 (m, 2H), 4,20-3,84 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-1,63 (m, 16H).
LC-MS: масса/заряд 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 29.

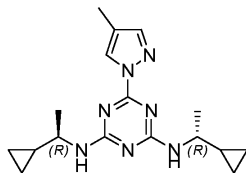
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 29, представленной ниже.

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 B. 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.

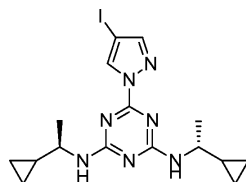


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,50-5,12 (m, 2H), 3,56 (d, $J=6$, 0 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (s, 6H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,54-0,32 (m, 6H), 0,26 (d, $J=4,1$ Гц, 2H).

LC-MS: масса/заряд 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 29, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

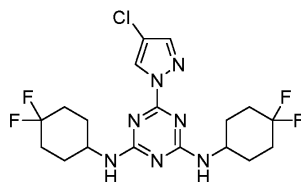
Соединение N^2, N^4 -бис((R)-1-циклопропилэтил)-6-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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

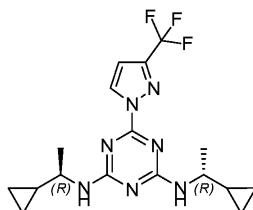


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43-8,38 (m, 1H), 7,68 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,41-5,18 (m, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 2,14-1,91 (m, 13H), 1,86-1,73 (m, 1,2H), 1,68-1,61 (m, 1,8H).

LCMS: 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-

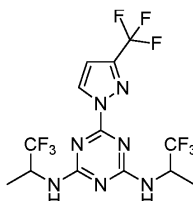
триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,63-5,23 (m, 2H), 3,63-3,45 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,91 (d, J=7,6 Гц, 2H), 0,58-0,26 (m, 8H).

LC-MS: масса/заряд 382 (M+H)⁺.

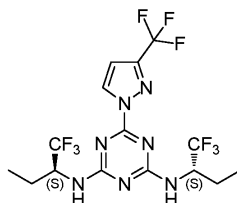
Соединение 6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-N²,N⁴-бис(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (m, 1H), 6,70 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,77-5,30 (m, 2H), 5,05-4,78 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 6H).

LC-MS: масса/заряд 438,1(M+H)⁺.

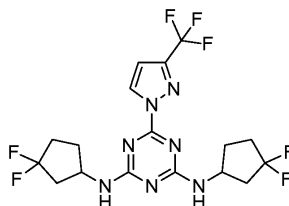
Соединение N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 466 (M+H)⁺.

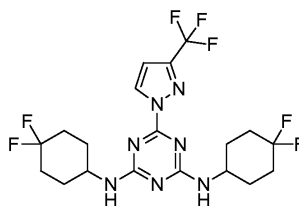
Соединение N²,N⁴-бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 454 (M+H)⁺.

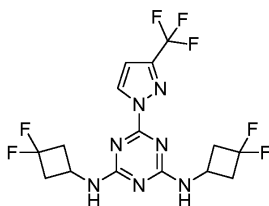
Соединение N²,N⁴-бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



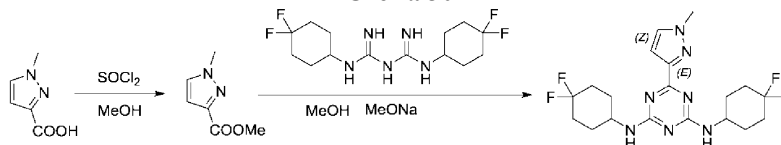
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56-8,50 (m, 1H), 6,69 (d, $J=6$ Гц, 1H), 5,85-5,52 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 4H), 2,50-2,67 (m, 4H).

LCMS: масса/заряд 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 30.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 30, представленной ниже.

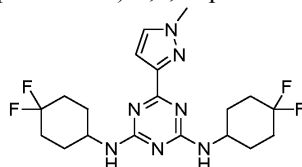
Схема 30



Стадия 1. Получение метил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата.

К раствору 1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (504 мг, 4 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли SOCl_2 (1,4 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщ. вод. NaHCO_3 и концентрировали с получением метил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата. LC-MS: масса/заряд 141 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Получение N^2,N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. К раствору N^1,N^5 -бис(4,4-дифтор циклогексил)бигуанида (120 мг, 0,36 ммоль) и метил-1-метил-1H-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 Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N^2,N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

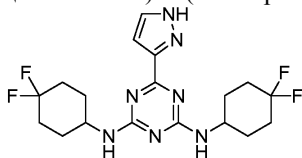


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,75-4,94 (m, 2H), 4,28-3,85 (m, 5H), 2,26-1,54 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 30, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

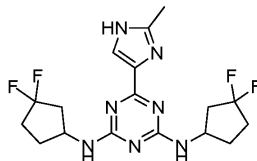
Соединение N^2,N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(1H-пиразол-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,55-4,84 (m, 2H), 4,15-3,80 (m, 2H), 2,05-1,56 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение N^2,N^4 -бис(3,3-дифторциклопентил)-6-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

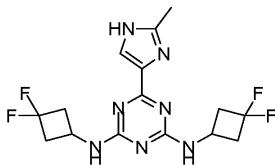


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 5,65-5,07 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 2H), 2,61-2,49 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09-1,92 (m, 9H).

LC-MS: масса/заряд 400,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение N^2,N^4 -бис(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-

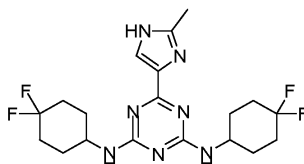
диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение N^2,N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



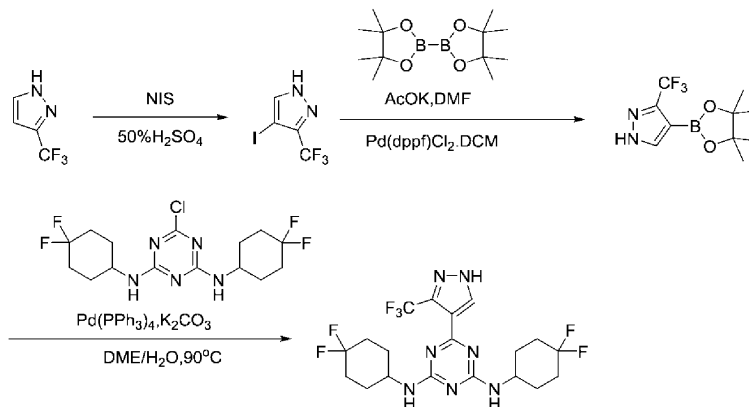
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,67-7,66 (m, 1H), 6,26-5,84 (m, 1H), 5,11-4,81 (m, 1H), 3,49-3,11 (m, 7H), 2,48 (s, 2H), 2,10-1,66 (m, 12H).

LC-MS: масса/заряд 428,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 31.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 31, представленной ниже.

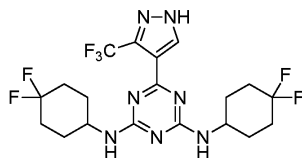
Схема 31



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-тетрамethyl-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). 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-тетрамethyl-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-тетрамethyl-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.

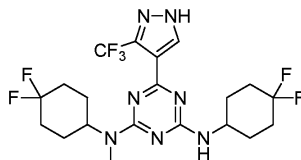


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09-7,47 (m, 3H), 7,29-7,00 (m, 1H), 4,11-3,76 (m, 2H), 2,19-1,46 (m, 16H).

LC-MS: масса/заряд 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, представленную в примере 31, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

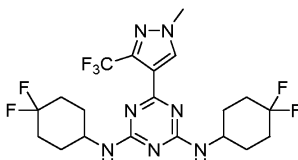
Соединение N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)- N^2 -метил-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

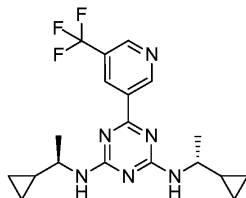
Соединение N^2, N^4 -бис(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

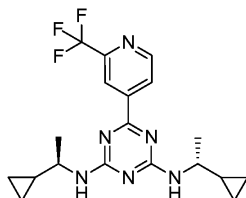
Соединение N^2, N^4 -бис((R)-1-циклопропилэтил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, 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).

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

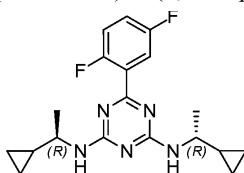
Соединение N^2, N^4 -бис((R)-1-циклопропилэтил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

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

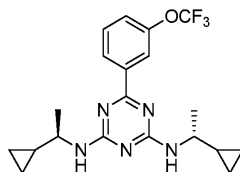
Соединение N^2, N^4 -бис((R)-1-циклопропилэтил)-6-(2,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

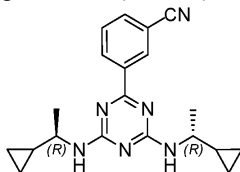
Соединение N^2, N^4 -бис((R)-1-циклопропилэтил)-6-(3-(трифторметокси)фенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 3-(4,6-бис(((R)-1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)бензонитрил



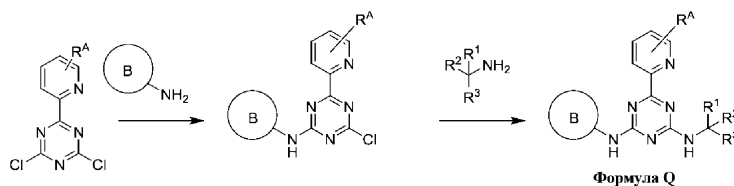
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63-8,55 (m, 2H), 7,75 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 5,53-5,21 (m, 2H), 3,69-3,55 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 0,90-8,86 (m, 2H), 0,57-0,30 (m, 1H).

LCMS: масса/заряд 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 32. Получение ароматических-алифатических соединений триазина формулы Q.

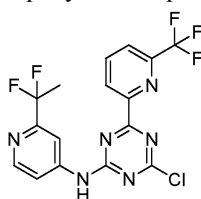
Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 32, представленной ниже.

Схема 32



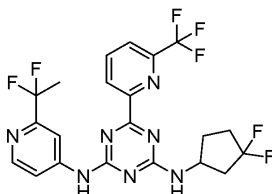
Формула Q

Стадия 1. Получение 4-хлор-N-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин. 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-амин (50 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере азота добавляли $^t\text{BuONa}$ (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-амин (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.



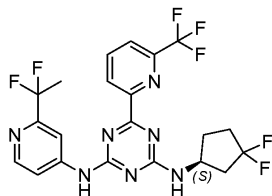
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (m, 1H), 8,52 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, $J=7,7$ Гц, 1H),

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)⁺.

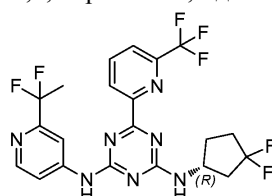
Процедуру, представленную в примере 32, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

(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).

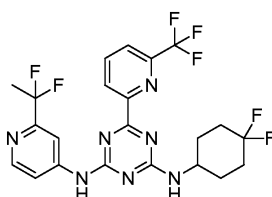
LC-MS: масса/заряд 502 (M+H)⁺. (R)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

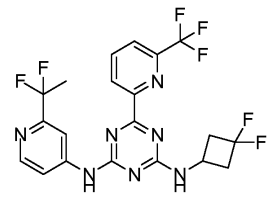
N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

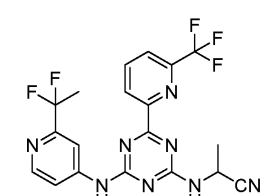
N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 488 (M+H)⁺.

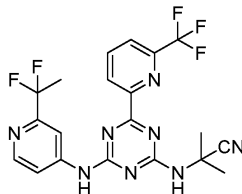
2-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пропаннитрил



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).

LCMS: масса/заряд 451 (M+H)⁺.

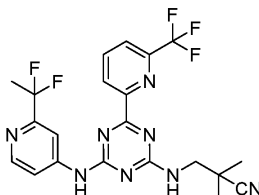
2-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропаннитрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88-8,43 (m, 2H), 8,03 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,86 (s, 6H).

LCMS: масса/заряд 465 (M+H)⁺.

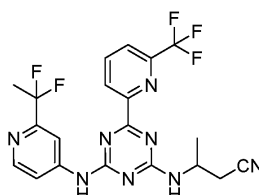
3-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,91-8,38 (m, 4H), 8,33 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,21-7,51 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,40 (d, J=3,9 Гц, 6H).

LCMS: масса/заряд 479 (M+H)⁺.

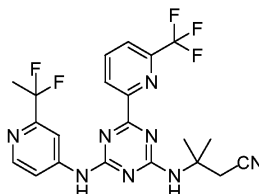
3-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бутаннитрил



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,90-10,25 (m, 1H), 8,75-8,52 (m, 2H), 8,52-8,20 (m, 3H), 8,18-7,75 (m, 2H), 4,67-4,26 (m, 1H), 3,09-2,72 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,35 (t, J=5,5 Гц, 3H).

LCMS: масса/заряд 465 (M+H)⁺.

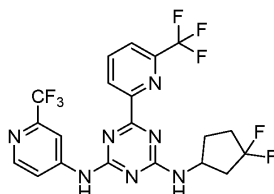
3-((4-((2-(1,1-Дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-3-метилбутаннитрил



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65-8,44 (m, 2H), 8,42-7,96 (m, 3H), 7,92-7,35 (m, 2H), 6,00-5,60 (m, 1H), 3,40-3,10 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,75-1,50 (m, 6H).

LCMS: масса/заряд 479 (M+H)⁺.

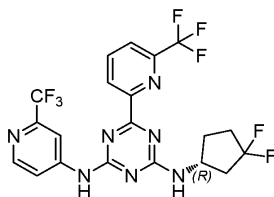
N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67-8,57 (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 (M+H)⁺.

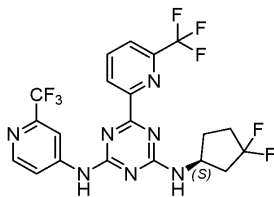
(R)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65-8,52 (m, 3H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 6,00-5,86 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H).

LCMS: масса/заряд 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

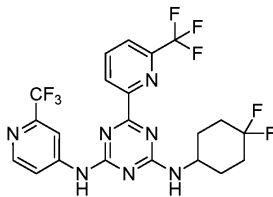
(S)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

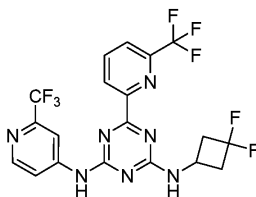
N²-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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);

LCMS: масса/заряд 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

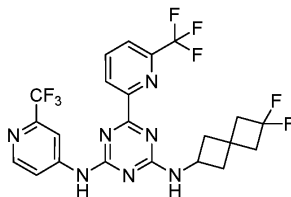
N²-(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65-8,55 (m, 2H), 8,51-8,32 (m, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,68-7,47 (m, 1H), 6,33-6,06 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,75-2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 1H).

LCMS: масса/заряд 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

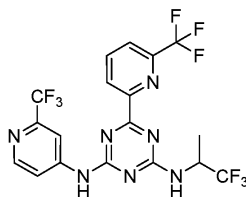
N²-(6,6-дифторспиро[3.3]гептап-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

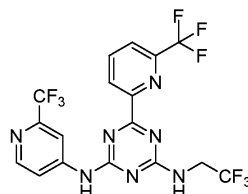
6-(6-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-N²-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62-8,59 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 7,87 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,75-7,50 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

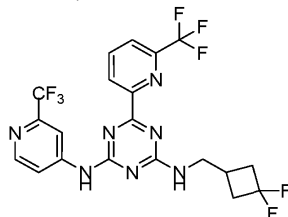
N^2 -(2,2,2-трифторэтил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,75-8,71 (m, 2H), 8,61-8,57 (m, 2H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,21-7,83 (m, 2H), 4,41-4,24 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

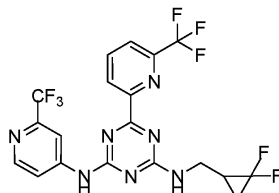
N^2 -((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70-8,41 (m, 3H), 7,96 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 5,95-5,58 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,77-2,13 (m, 5H).

LCMS: масса/заряд 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

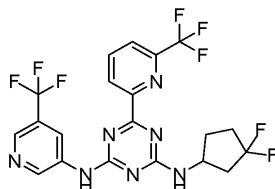
N^2 -((2,2-дифторциклопропил)метил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,76-10,69 (m, 1H), 8,74-8,66 (m, 2H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,11 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,96-7,86 (m, 1H), 3,61-3,43 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,67-1,32 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

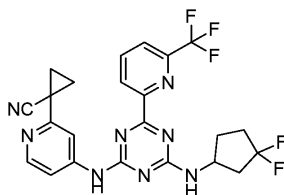
N^2 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

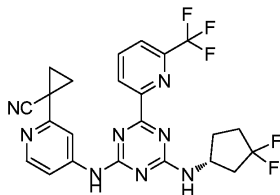
1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

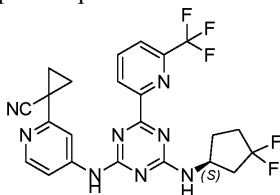
(R)-1-(4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

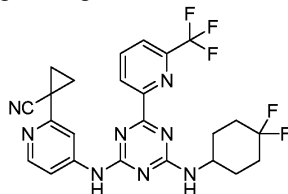
(S)-1-(4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

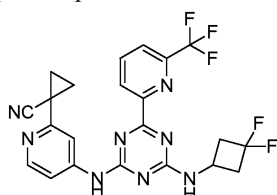
1-(4-((4,4-дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

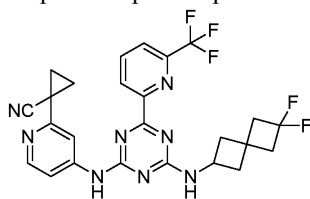
1-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

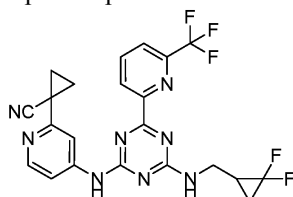
1-(4-((4-((6,6-Дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70-8,53 (m, 2H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,66-7,52 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 1H), 5,94-5,66 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 6H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

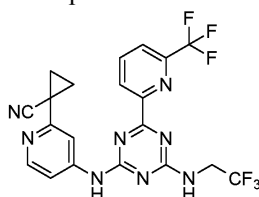
1-(4-((4-((2,2-Дифторциклопропил)метил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

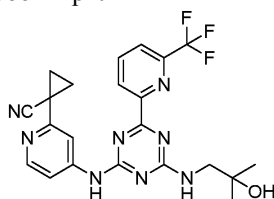
1-(4-((4-((2,2,2-трифторэтил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

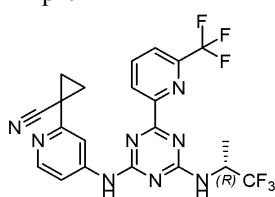
1-(4-((4-((2-Гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

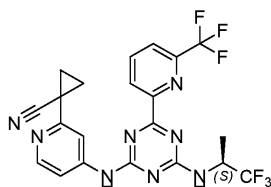
(R)-1-(4-((4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

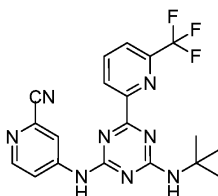
(S)-1-(4-((4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

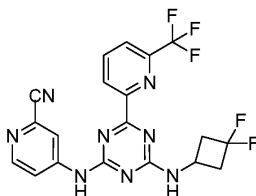
4-((4-(Трет-бутиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

LCMS: масса/заряд 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

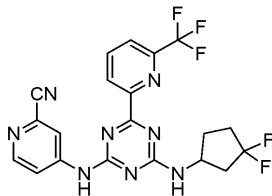
4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

LCMS: масса/заряд 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

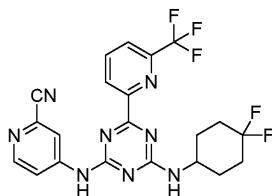
4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

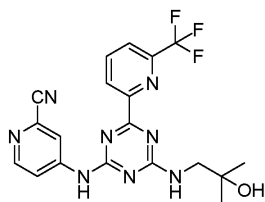
4-((4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

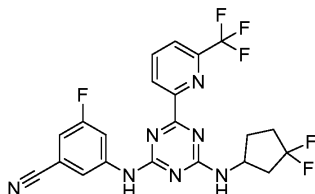
4-((4-((2-Гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

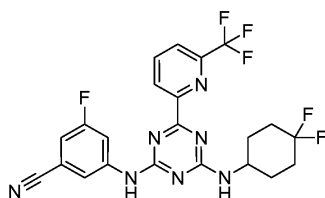
3-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

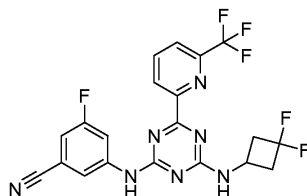
3-((4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

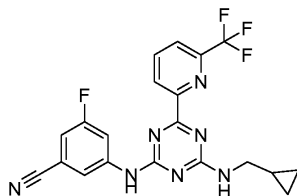
3-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

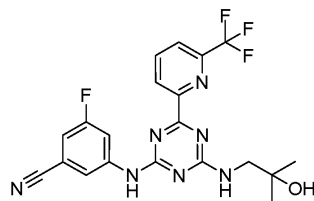
3-((4-((Циклопропилметил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

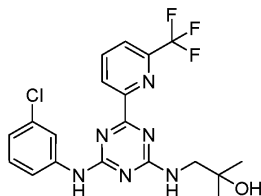
3-Фтор-5-((4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бензонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

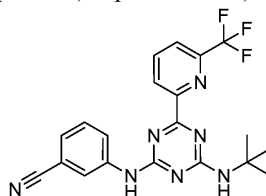
1-((4-((3-Хлорфенил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



^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).

LCMS: масса/заряд 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

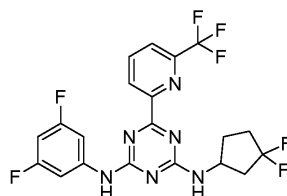
3-((4-(трет-бутиламино)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бензонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

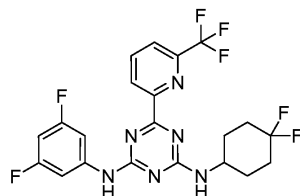
N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

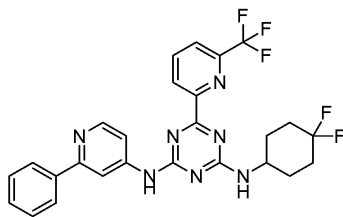
N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

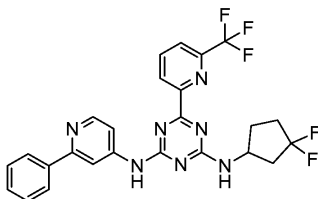
N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(2-фенилпиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

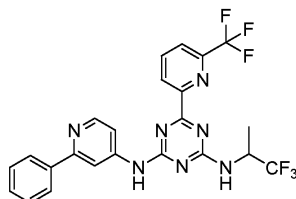
N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(2-фенилпиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

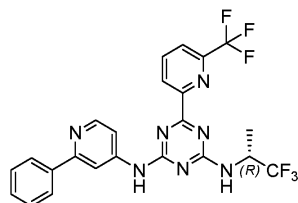
N^2 -(2-фенилпиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

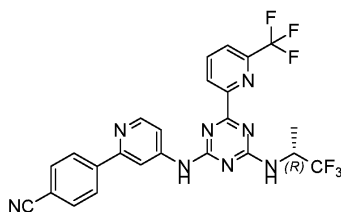
(R)- N^2 -(2-фенилпиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

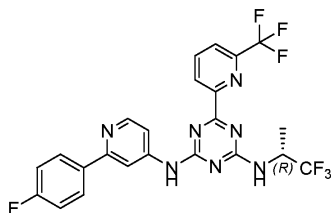
(R)-4-(4-((4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)бензонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

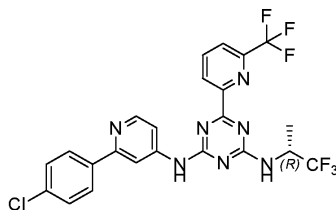
(R)- N^2 -(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

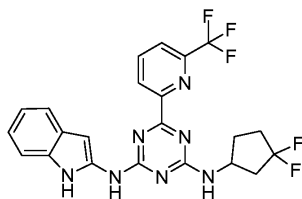
(R)-N²-(2-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

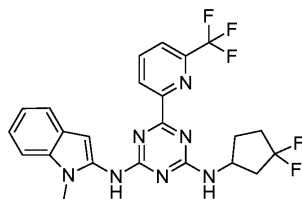
N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1H-индол-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

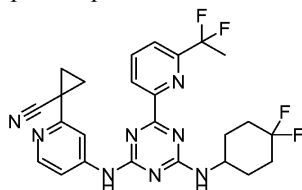
N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-метил-1H-индол-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,17 (m, 4H), 5,57 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,94-2,06 (m, 7H).

LCMS: масса/заряд 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

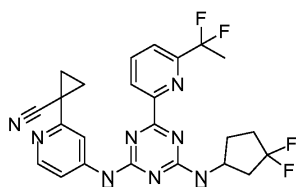
1-(4-((4-(3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

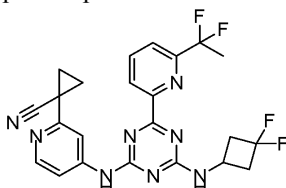
1-(4-((4-(3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

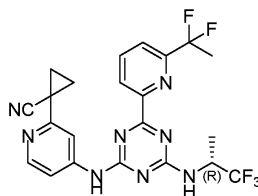
1-(4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

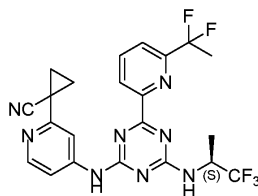
(R)-1-(4-((4-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

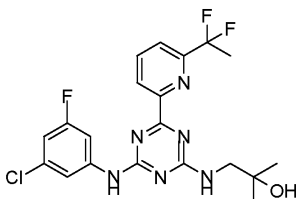
(S)-1-(4-((4-(6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1-(4-((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

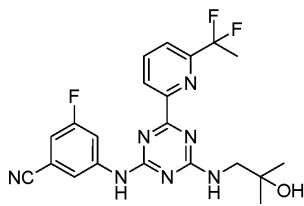


^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,00 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,17 (m, $J=7,0$ Гц, 6H).

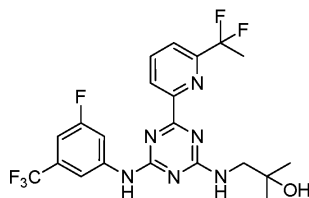
LC-MS: масса/заряд 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-((4-(6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-2-ил)-6-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1,3,5-триазин-2-

ил)амино)-5-фторбензонитрил

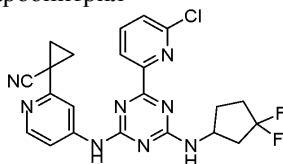


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40-8,42 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,74-7,99 (m, 5H), 7,03 (m, 1H), 6,16-6,25 (m, 1H), 3,49-3,64 (m, 2H), 2,05-2,21 (m, 3H), 1,33 (s, 6H); LC-MS: масса/заряд 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 1-((4-(6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-2-ил)-6-((3-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



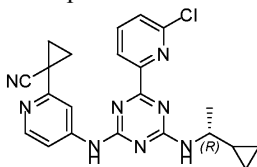
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (bs, 1H), 7,57-7,96 (m, 5H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,16-6,28 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 2H), 2,00-2,21 (m, 3H), 2,07-2,22 (m, 3H), 1,28 (s, 6H). LC-MS: масса/заряд 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1-4-((4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((3,3-дифторциклопентил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



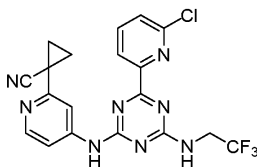
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H), 8,53-8,43 (m, 1H), 8,30 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,86-7,72 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,27-6,99 (m, 1H), 5,96-5,71 (m, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,43-2,07 (m, 4H), 1,89-1,79 (m, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H). LCMS: масса/заряд 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(R)-1-4-((4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1-циклопропилэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



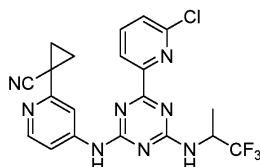
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (s, 2H), 8,23 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,43 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,79-5,50 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 4H), 0,93-0,78 (m, 1H), 0,48-0,33 (m, 4H). LCMS: масса/заряд 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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, CDCl_3) δ 8,54-8,42 (m, 2H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,88-7,50 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,19-5,99 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 1,88-1,71 (m, 4H). LCMS: масса/заряд 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

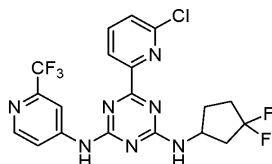
1-4-((4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56-8,43 (m, 2H), 8,32 (d, J=4 Гц, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,73-7,50 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 5,85-5,57 (m, 1H), 5,30-5,07 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,50-1,46 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 461 (M+H)⁺.

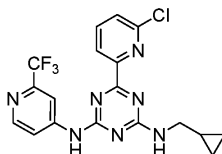
6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61-8,53 (m, 2H), 8,41-8,33 (m, 1H), 8,13-7,78 (m, 2H), 7,68-7,27 (m, 2H), 5,95-5,61 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H).

LCMS: масса/заряд 472 (M+H)⁺.

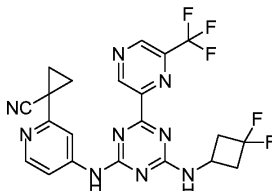
6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(циклопропилметил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,60-8,57 (m, 1H), 8,52-8,42 (m, 1H), 8,36-8,19 (m, 1H), 7,86-7,68 (m, 2H), 7,51 (d, J=8 Гц, 2H), 5,96-5,65 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 1,16 (d, J=8 Гц, 1H), 0,63-0,60 (m, 2H), 0,35-0,30 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 422 (M+H)⁺.

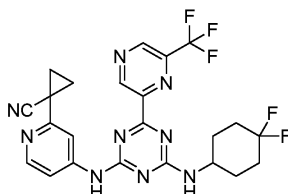
1-(4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,49-8,31 (m, 2H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,16-5,98 (m, 1H), 4,73-4,58 (m, 1H), 3,22 (d, J=8 Гц, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 4H).

LCMS: масса/заряд 490 (M+H)⁺.

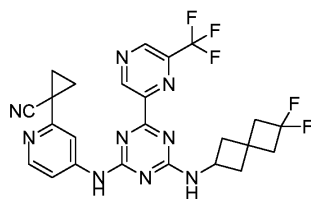
1-(4-((4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,84 (d, J=4 Гц, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,27-7,13 (m, 1H), 5,79-5,58 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 4H), 1,90-1,72 (m, 8H).

LCMS: масса/заряд 518 (M+H)⁺.

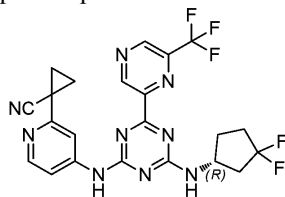
1-(4-((4-((6,6-Дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 530 ($M+H$) $^+$.

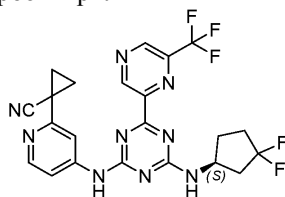
(R)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 504 ($M+H$) $^+$.

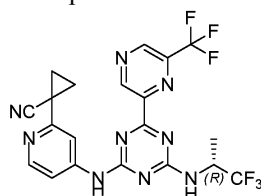
(S)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 504 ($M+H$) $^+$.

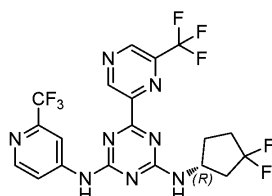
(R)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, 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).

LCMS: масса/заряд 496 ($M+H$) $^+$.

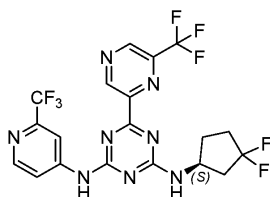
(R)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 507 ($M+H$) $^+$.

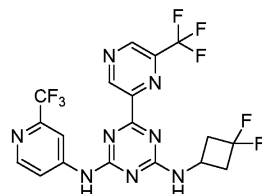
(S)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,81 (m, 1H), 9,14 (d, $J=3,1$ 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

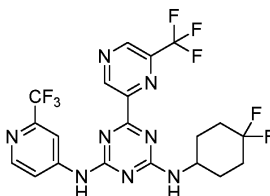
N^2 -(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,81 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

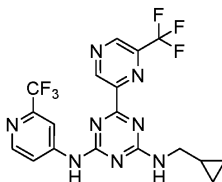
N^2 -(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

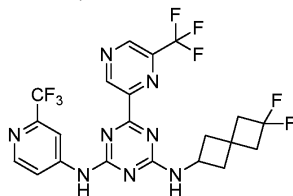
N^2 -(циклопропилметил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 82 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

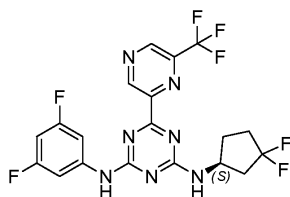
N^2 -(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

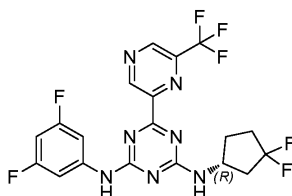
(S)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

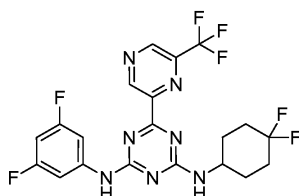
(R)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

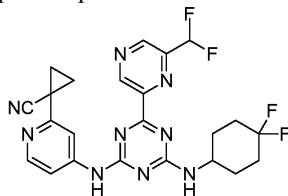
N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

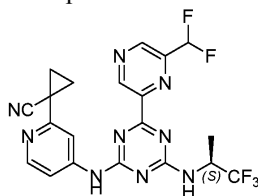
1-(4-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-6-(6-(дифторметил)пиразин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

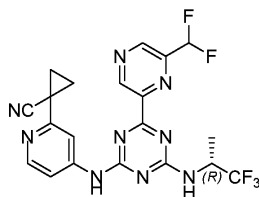
(S)-1-(4-((6-(дифторметил)пиразин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,83 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

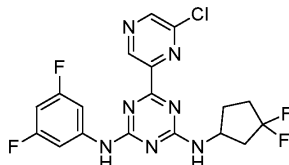
(R)-1-(4-((6-(дифторметил)пиразин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

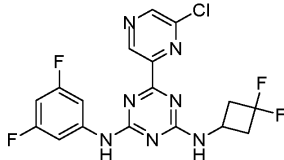
6-(6-хлорпирозин-2-ил)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

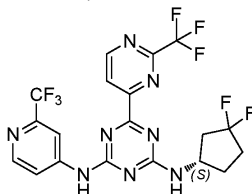
6-(6-хлорпирозин-2-ил)- N^2 -(3,3-дифторциклобутил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

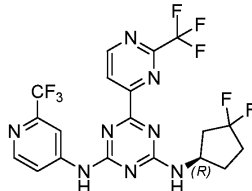
(S)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

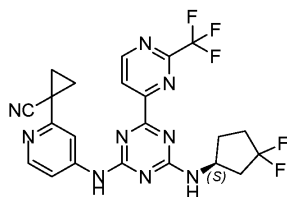
(R)- N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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).

LCMS: масса/заряд 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

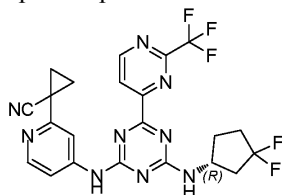
(S)-1-(4-(((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

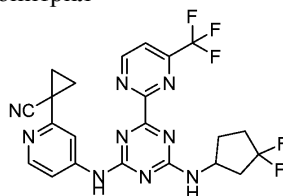
(R)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

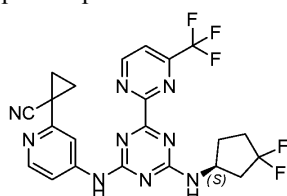
1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

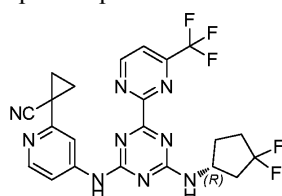
(S)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

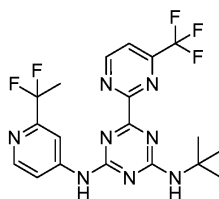
(R)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

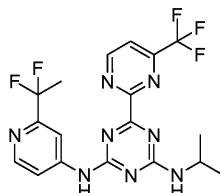
N^2 -(трет-бутил)- N^4 -(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,24 (d, $J=5$, 0 Гц, 1H), 8,50 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 2,04 (d, $J=18,6$ Гц, 3H), 1,55 (s, 9H).

LCMS: масса/заряд 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

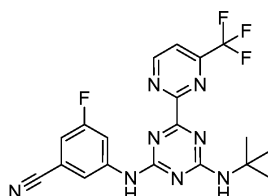
N^2 -(2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)- N^4 -изопропил-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,26 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,86 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,36 (d, $J=6,5$ Гц, 6H).

LCMS: масса/заряд 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

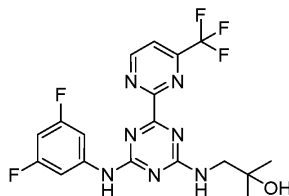
3-((4-(трет-бутиламино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

LCMS: масса/заряд 433 ($\text{M}+1$) $^+$.

1-((4-(3,5-Дифторфенил)амино)-6-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол



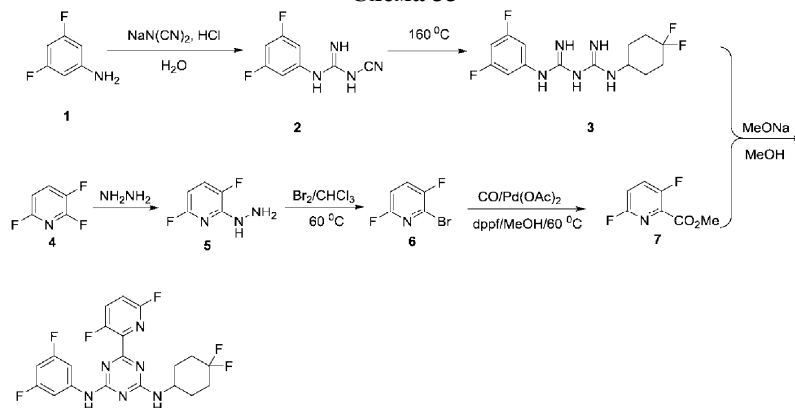
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,70-10,20 (m, 1H), 9,50-9,27 (m, 1H), 8,37-7,94 (m, 2H), 7,80-7,50 (m, 2H), 6,98-6,71 (m, 1H), 4,75-4,48 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

LCMS: масса/заряд 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 33. Получение ароматических-алифатических соединений триазина.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 33, представленной ниже.

Схема 33



Стадия 1. Получение N^1 -(3,5-дифторфенил)- N^3 -нитрил-гуанидина.

К раствору $\text{NaN}(\text{CN})_2$ (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 (2М, 2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., и гасили с помощью насыщ. вод. NaHCO_3 , и регулировали до pH 7-8. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили с получением требуемого продукта. LC-MS: масса/заряд 197 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

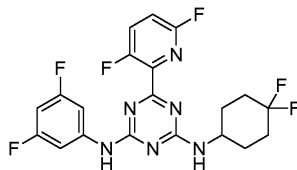
Стадия 2. Получение N^1 -(3,5-дифторфенил)- N^5 -(4,4-дифторциклогексил)-гуанидина. Смесь N^1 -(3,5-дифторфенил)- N^3 -нитрил-гуанидина (300 мг, 1,53 ммоль) и гидрохлорида 4,4-дифторциклогексанамина (262 мг, 1,53 ммоль) тщательно смешивали вместе и затем перемешивали при 160°C в течение 1 ч. Полученную 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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 гидразингидрат (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. реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2× 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина. LC-MS: масса/заряд 146 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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. вод. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью дихлорметана (2× 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 2-бром-3,6-дифторпиридина. LC-MS: масса/заряд 194 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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 dppf (0,3 г, 0,56 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 г, 0,45 ммоль) и Et_3N (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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 6. Получение N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В суспензию N^1 -(3,5-дифторфенил)- N^5 -(4,4-дифторциклогексил)гуанидина (191 мг, 0,58 ммоль) и метил-3,6-дифторпиридина (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 Na_2SO_4 , а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3, 5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

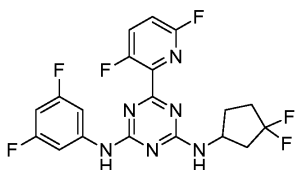


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (td, $J=8,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,37-7,17 (m, 2H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,55 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,67-5,37 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 2,18 (d, $J=8,3$ Гц, 4H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,73-1,70 (d, $J=11,2$ Гц, 2H).

LC-MS: масса/заряд 455 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Процедуру, представленную в примере 33, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

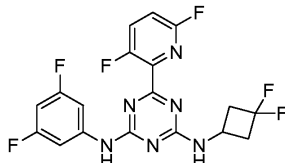


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77-7,62 (m, 1H), 7,47-7,27 (m, 2H), 7,24 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,11 (ddd,

$J=8,8, 3,9, 2,7$ Гц, 1H), 6,55 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,94-5,29 (m, 1H), 4,76-4,48 (m, 1H), 2,90-1,72 (m, 6H).

LC-MS: 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



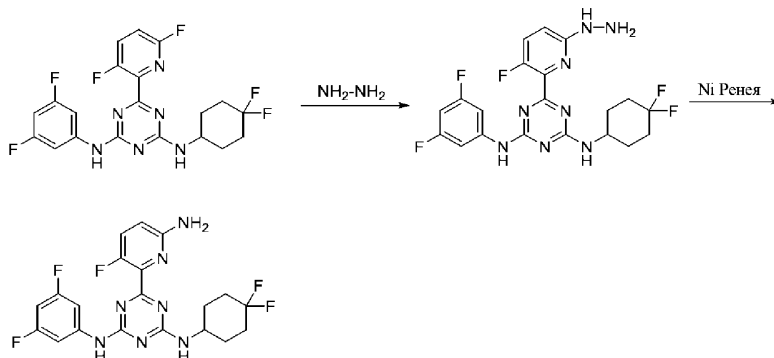
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (m, 1H), 7,58-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,73-6,30 (m, 1H), 6,18-5,37 (m, 1H), 4,63-4,31 (m, 1H), 3,40-2,93 (m, 2H), 2,88-2,19 (m, 2H).

LC-MS: масса/заряд 427 (M+H)⁺.

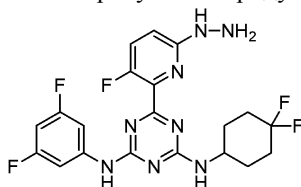
Пример 34.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 34, представленной ниже.

Схема 34

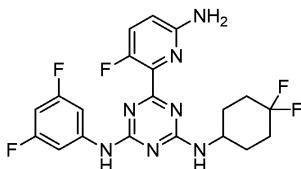


Стадия 1. Получение N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(3-фтор-6-гидразинилпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. К раствору N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (225 мг, 0,49 ммоль) в THF (20 мл) добавляли гидразингидрат (150 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 60°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали соевым раствором (2×10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ 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)-N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. К раствору N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(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 Реня (100 мг). Смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H₂ в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением 6-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)-N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

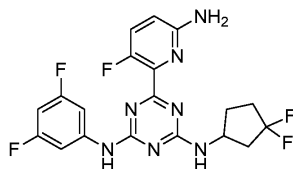


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52-7,50 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,63-6,54 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,26-4,05 (m, 1H), 1,73-2,21 (m, 8H).

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)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

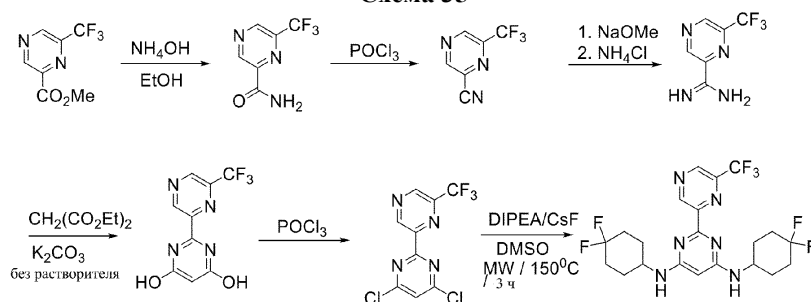


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,50-7,36 (m, 3H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 4,89-4,51 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 4H), 1,92-1,58 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 35. Получение N^4,N^6 -бис(4,4-дифторциклогексил)-2-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)пиримидин-4,6-диамина

Схема 35



Стадия А: 6-(трифторметил)пирозин-2-карбоксамид. К раствору метил-6-(трифторметил)пирозин-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)пирозин-2-карбоксамида. LC-MS: масса/заряд 192 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия В: 6-(трифторметил)пирозин-2-карбонитрил. Смесь 6-(трифторметил)пирозин-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)пирозин-2-карбонитрила. LC-MS: масса/заряд 174 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

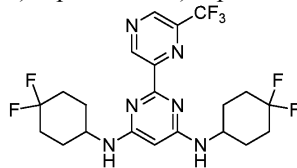
Стадия С: гидрохлорид 6-(трифторметил)пирозин-2-карбоксимидамида. К раствору 6-(трифторметил)пирозин-2-карбонитрила (3,4 г, 15 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор металлического натрия (35 мг, 1,5 ммоль) в MeOH. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч с последующим добавлением NH_4Cl (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)пирозин-2-карбоксимидамида. LC-MS: масса/заряд 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия D: 2-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)пиримидин-4,6(1H,5H)-дион. В смесь гидрохлорида 6-(трифторметил)пирозин-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)пирозин-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)пирозин-2-ил)пиримидин. Смесь 2-(6-(трифторметил)пирозин-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)пирозин-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)пирозин-2-ил)пиримидин-4,6-диамина. В смесь 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)пирозин-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)пиразин-2-ил)пиримидин-4,6-диамина.



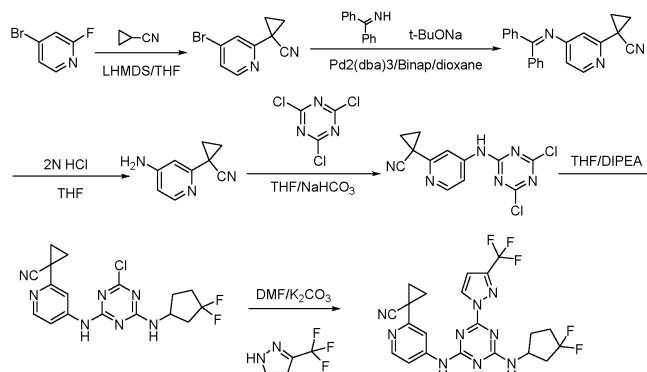
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,73 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 8H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 4H).

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

Пример 36. Получение ароматических-алифатических соединений триазина.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 36, представленной ниже.

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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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-BuONa (19,4 г, 201,73 ммоль), Binap (5,0 г, 8,1 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 г, 2,69 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 , затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта. LC-MS: масса/заряд 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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 (2H) (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. вод. Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , и концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,04-8,05 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,95-6,96 (d, $J=4$ Гц, 1H), 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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)⁺.

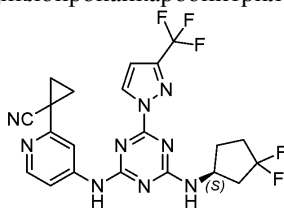
Стадия 6. Получение 1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила. К раствору 1-(4-(4-хлор-6-(3,3-дифторциклопентиламино)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрила (0,6 г, 1,53 ммоль) в DMF (600 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. вод. 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.

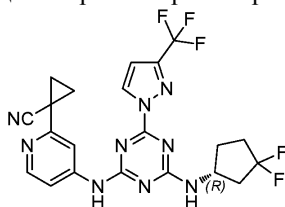
Соединение (S)-1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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)⁺.

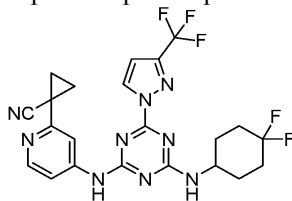
Соединение (R)-1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-иламино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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)⁺.

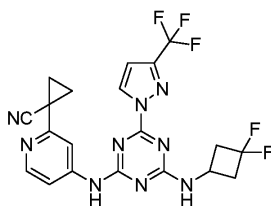
Соединение 1-(4-(4-(4,4-дифторциклогексил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



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).

LCMS: масса/заряд 506 (M+H)⁺.

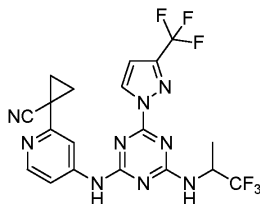
Соединение 1-(4-(4-(3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,78-8,50 (м, 2H), 8,32 (м, 1H), 7,86-7,56 (м, 1H), 7,13-6,98 (м, 1H), 6,74 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,85-4,42 (м, 1H), 3,28-3,05 (м, 2H), 2,83-2,47 (м, 2H), 1,91-1,85 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H).

LCMS: масса/заряд 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

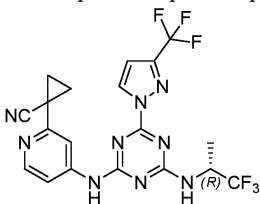
Соединение 1-4-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,84-8,27 (м, 3H), 7,71 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,76 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,91 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,76-1,72 (м, 2H), 1,49 (t, $J=8,4$ Гц, 3H).

LCMS: масса/заряд 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

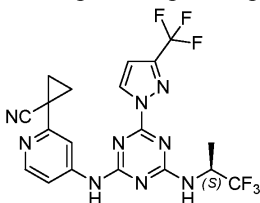
Соединение (R)-1-4-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^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 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,76 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,75 (м, 1H), 5,02 (s, 1H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,49 (t, $J=8,7$ Гц, 3H).

LCMS: масса/заряд 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

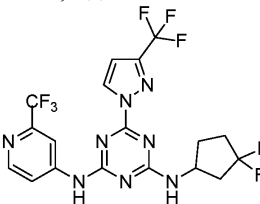
Соединение (S)-1-4-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,38 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,82 (м, 1H), 5,34-4,85 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,57-1,44 (м, 3H).

LCMS: 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

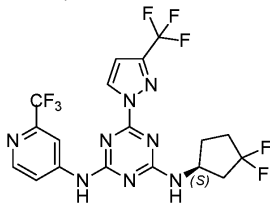


^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (м, 3H), 8,01-7,37 (м, 2H), 6,76 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,92 (м, 1H), 4,79-4,53 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,47-2,09 (м, 4H), 1,93-1,86 (м, 1H).

LCMS: масса/заряд 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение (S)- 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

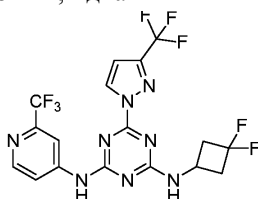
(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 495 (M+H)⁺.

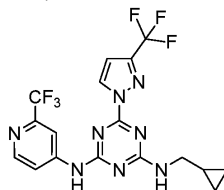
Соединение N²-(3,3-дифторциклобутил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 481 (M+H)⁺.

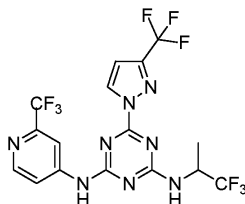
Соединение N²-(циклопропилметил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

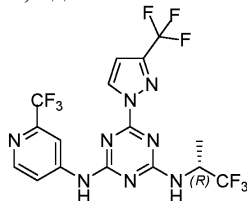
Соединение 6-(3-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)-N²-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

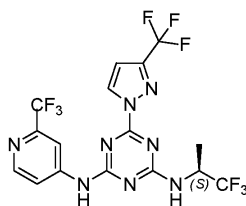
Соединение (R)-6-(3-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)-N²-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

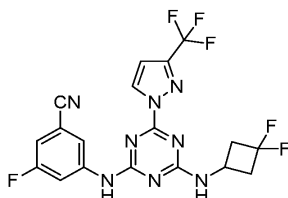
Соединение (S)-6-(3-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)-N²-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65-8,61 (m, 1H), 8,56 (d, $J=4$ Гц, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,08-7,81 (m, 1H), 7,70-7,44 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,97-5,78 (m, 1H), 5,05-4,82 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

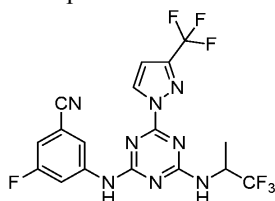
Соединение 3-((4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,61-8,54 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,01-5,94 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,80-2,54 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

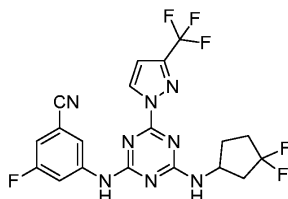
Соединение 3-фтор-5-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)бензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60-8,53 (m, 1H), 7,99-7,62 (m, 3H), 7, 14-7, 09 (m, 1H), 6,76 (d, $J=4$ Гц, 1H), 5,90-5,82 (m, 1H), 5,04-4,98 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 3H).

LCMS: масса/заряд 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

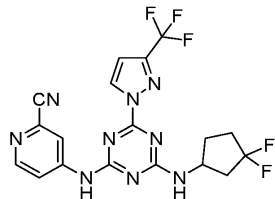
Соединение 3-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63-8,55 (m, 1H), 7,83-7,66 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,68 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,21-5,79 (m, 1H), 5,56-4,69 (m, 1H), 2,74-2,50 (m, 1H), 2,40-2,15 (m, 4H), 1,94-1,89 (m, 1H).

LCMS: масса/заряд 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

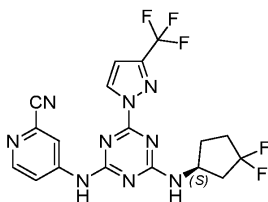
Соединение 4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

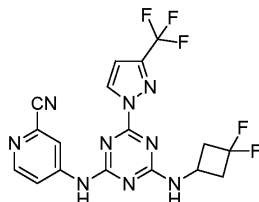
Соединение (S)-4-((4-((3,3-дифторциклопентил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинитрил



^1H ЯМР (400 МГц, 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).

LCMS: масса/заряд 452 ($M+H$) $^+$.

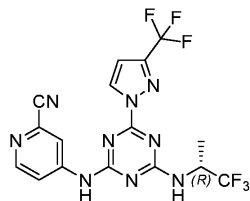
Соединение 4-((4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 438 ($M+H$) $^+$.

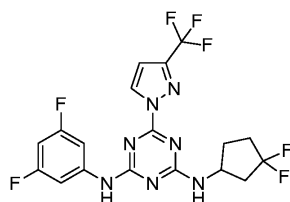
Соединение (R)-4-((4-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)пиколинитрил



^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).

LCMS: масса/заряд 444 ($M+H$) $^+$.

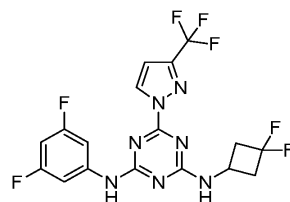
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^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 ($M+H$) $^+$.

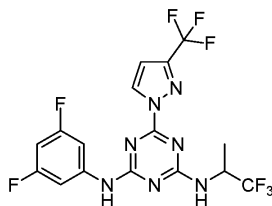
Соединение N^2 -(3,3-дифторциклобутил)- N^4 -(3,5-дифторфенил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73-8,40 (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 ($M+H$) $^+$.

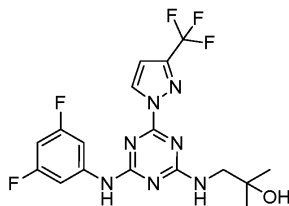
Соединение N^2 -(3,5-дифторфенил)-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62-8,51 (m, 1H), 7,78-7,35 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 2H), 6,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,65-6,52 (m, 1H), 5,85-5,62 (m, 1H), 5,06-4,80 (m, 1H), 1,48 (m, 3H).

LC-MS: масса/заряд 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



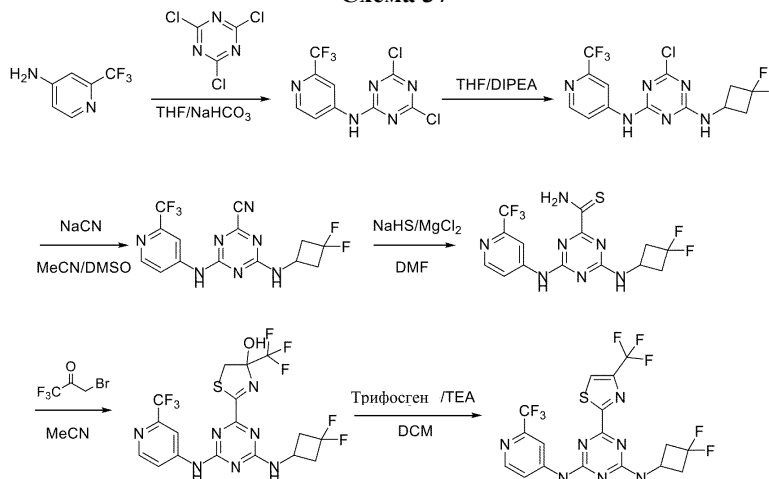
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,70-7,53 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,28-6,08 (m, 1H), 3,73-3,56 (m, 2H), 2,46-1,49 (m, 6H), 1,24 (m, 1H).

LCMS: масса/заряд 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 37. Получение ароматических-алифатических соединений триазина формулы Ic.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 37, представленной ниже.

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-амина (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-N 2 -(3,3-дифторциклобутил)-N 4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. К раствору 4,6-дихлор-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амина (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-N 2 -(3,3-дифторциклобутил)-N 4 -(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (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 H_2O (20 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с

получением требуемого продукта. LC-MS: масса/заряд 372 (M+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 MgCl₂ (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 Na₂SO₄, а также концентрировали и очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта. LC-MS: масса/заряд 406 (M+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-дигидротиазол-4-ола. Смесь 4-(3,3-дифторциклобутиламино)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил-амино)-1,3,5-триазин-2-карботиоамида (350 мг, 0,86 ммоль) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-она (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 Na₂SO₄, 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 (M+H)⁺.

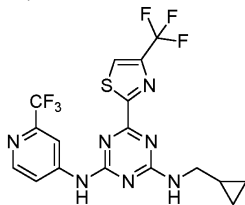
Стадия 6. Получение N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. К раствору 2-(4-(3,3-дифторциклобутиламино)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-иламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-4-(трифторметил)-4,5-дигидротиазол-4-ола (250 мг, 0,48 ммоль) 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 Na₂SO₄, 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 (M+H)⁺.

Процедуру, представленную выше в примере 37, применяли для получения следующих соединений с использованием соответствующих исходных материалов.

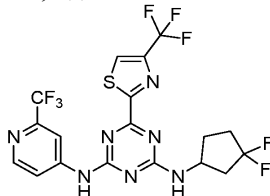
Соединение N²-(циклопропилметил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

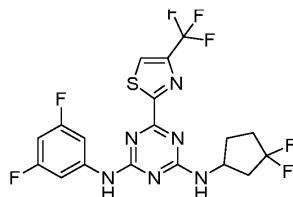
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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)⁺.

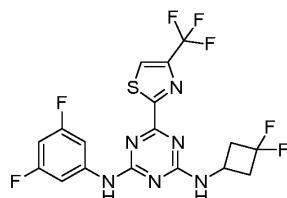
Соединение N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 479 (M+H)⁺.

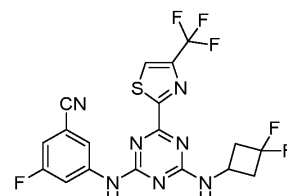
Соединение N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(3,5-дифторфенил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



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).

LCMS: масса/заряд 465 (M+H)⁺.

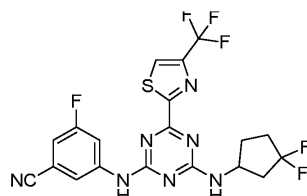
Соединение 3-((4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-5-фторбензонитрил



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).

LCMS: 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



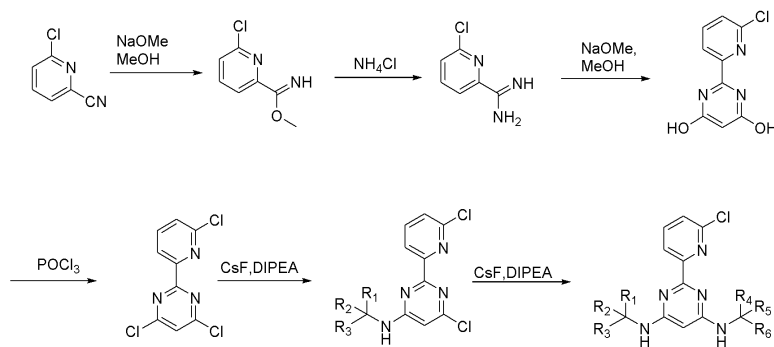
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,28-7,02 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,01-5,76 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,27-1,10 (m, 2H).

LCMS: масса/заряд 486 (M+H)⁺.

Пример 38. Получение диалкилфатических соединений пиримидина формулы S.

Соединения данного примера получали с помощью общей схемы 38, представленной ниже.

Схема 38



Формула S

Стадия 1. Получение метил-6-хлорпиколинимидата. К раствору 6-хлорпиколинонитрила (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 (M+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 (M+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 диметил-малонат (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 (M+H)⁺.

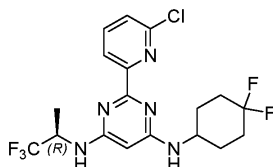
Стадия 4. Получение 4,6-дихлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)пиримидина. Смесь 2-(6-хлорпиридин-2-ил)пиримидин-4,6-диола (2 г, 9 ммоль) в POCl₃ (20 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток медленно вливали в насыщ. вод. NaHCO₃ при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью стандартных способов с получением требуемого продукта. LC-MS: масса/заряд 260 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение (R)-6-хлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-4-амина. Смесь 4,6-дихлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)пиримидина (200 мг, 0,77 ммоль), гидрохлорида 1,1,1-трифторпропан-2-амина (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 соевым 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 соевым 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).

LCMS: масса/заряд 436 (M+H)⁺.

Пример 8. Ферментативный и клеточный анализы.

Анализ ингибиторов IDH1m (R132H или R132C) in vitro.

Далее описаны экспериментальные процедуры, которые можно применять при получении данных в колонках 2 и 4 табл. 4 и колонке 2 табл. 5.

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 резофурин, 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 IX буфера (150 mM NaCl, 20 mM трис 7,5, 10 mM

MgCl₂, 0,05% (вес./об.) бычьего сывороточного альбумина), содержащего 0,25 мгк/мл (2,7 нМ) гетеродимера IDH1 wt/IDH1 R132H, 0,3 мМ 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 мМ 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 мМ K₂HPO₄, pH 6,5; 10 мМ MgCl₂; 10% глицерина; 0,03% (вес./об.) бычьего сывороточного альбумина и конечные концентрации составляли 0,4 мгк/мл (4,3 нМ) гетеродимера IDH1 wt/IDH1 R132C, 0,02 мМ 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 мМ Tris, 500 мМ 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 gcf 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 мМ Tris, 500 мМ NaCl, pH 7,4. Загрязняющие примеси из клеток-хозяев удаляли путем промывания колонки уравнивающим буфером, а затем уравнивающим буфером, содержащим 20 мМ имидазола и 60 мМ 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. 4.

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 мгк/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-меркаптоэтанол); 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, как 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-меркаптоэтанол 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. 5.

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-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-меркаптоэтанол), 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, как указан выше, со следующими модификациями. Фермент-гомодимер 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-меркаптоэтанол 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. 4.

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 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 100x разведения соединения с последующим добавлением 40 мкл буфера (50 мМ фосфата калия (K₂HPO₄), pH 7,5; 150 мМ NaCl; 10 мМ MgCl₂, 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 одного часа 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. 5.

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 50x разведения соединения с последующим добавлением 40 мкл буфера (50 мМ фосфата калия (K₂HPO₄), pH 7,5; 150 мМ NaCl; 10 мМ MgCl₂, 10% глицерина, 0,05% бычьего сывороточного альбумина, 2 мМ бета-

меркаптоэтанола), 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 часа 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/Em90.

Клеточные анализы ингибиторов IDH1m (R132H или R132C) Далее описаны экспериментальные процедуры, которые можно применять при получении данных в колонке 5 табл. 4.

Клетки (HT1080 или U87MG) выращивали в матрасах T125 в DMEM, содержащей 10% FBS, 1х 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% CO₂. На следующий день готовили тестируемые соединения при конечной концентрации 2х 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. 4.

Клетки U87MG pLVX-IDH2 R140Q-нео поддерживали в DMEM, содержащей 10% FBS, 1х пенициллин/стрептомицин и 500 мкг/мл G418. Клетки HT1080 поддерживали в RPMI, содержащей 10% FBS, 1х 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, 739-744. 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 соединения в отношении ингибирования роста (GI₅₀).

Клеточные анализы ингибиторов IDH1m R132H.

Далее описаны экспериментальные процедуры, которые можно применять при получении данных в колонке 4 табл. 5.

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 Accutax для диссоциации и подсчета клеток. Клетки подсчитывали и затем ресуспендировали в средах NeuroCult с 2х гепарином, EGF и bFGF из расчета 4 миллиона 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 2х 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. 2 и 3. Для каждого анализа значения, обозначенные как "А", представляют собой значение IC_{50} меньше 50 нМ; значения, обозначенные как "В", представляют собой значение IC_{50} от 50 нМ до 100 нМ; значения, обозначенные как "С", представляют собой значение IC_{50} больше 100 нМ и меньше 1 мкМ; значения, обозначенные как "D", представляют собой значение IC_{50} 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 4

Ингибиторная активность репрезентативных соединений формулы I

№ соединения	IDH1 wt/R132H, NADPH/ NADP, IC_{50} без насыщения	IDH1 R132H, IC_{50}	IDH1 wt/R132C, NADPH/ NADP, IC_{50}	HT1080, IC_{50}	IDH1 R132C, IC_{50}	IDH2 R140Q, IC_{50}	U87MG IC_{50}
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 соответ- ствует		
48		D			He соответ- ствует		
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 соответ- ствует						
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 cooTBeT- CTByeT			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 5

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					

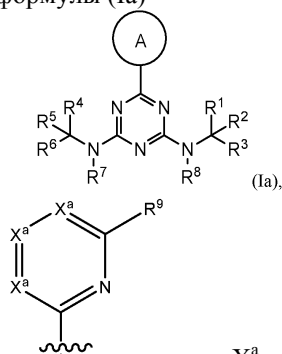
040706

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			

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (Ia)



где кольцо А представляет собой , где X^a представляет собой N или $C-R^{9a}$, при условии, что когда один X^a означает N, тогда два других X^a оба означают $C-R^{9a}$;

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), $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4$ 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 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) $_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(O)-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, $-(C_1-C_6$ алкилен)-O-(C_1-C_6 алкила), арила и циклопропила, необязательно замещенного 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 $-OH$, $-CN$, $-O-C_1-C_4$ 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)-NH $_2$, $-(C_2-C_6$ алкенила), $-(C_2-C_6$ 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 и $-(C_0-C_6$ алкилен)-C(O)-(C $_1-C_6$ алкила), где

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент замещен 0-3 заместителями, выбранными 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 ;

Q выбран из карбоциклила и гетероциклила, любой из которых замещен 0-3 заместителями, выбранными 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;

где R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$, арила, гетероарила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-CO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)$ арила и $-C(O)-C_1-C_4$ алкила; или

R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$, арила, гетероарила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-CO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)$ арила и $-C(O)-C_1-C_4$ алкила;

каждый из R^7 и R^8 представляет собой водород;

где соединение не является выбранным 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-; и

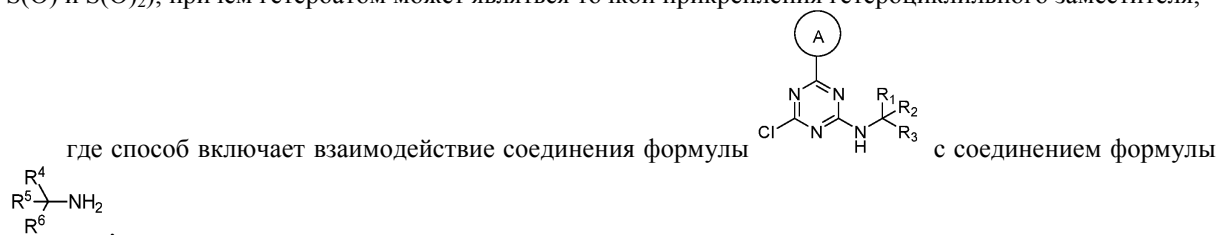
где термин "арил" относится к фенилу, нафтилу и антраценилу;

термин "карбоциклил" относится к 3-12-членной неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, включающей полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы и включающей спироциклические фрагменты;

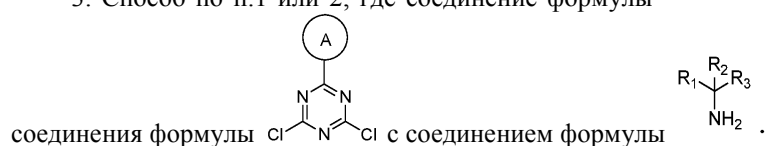
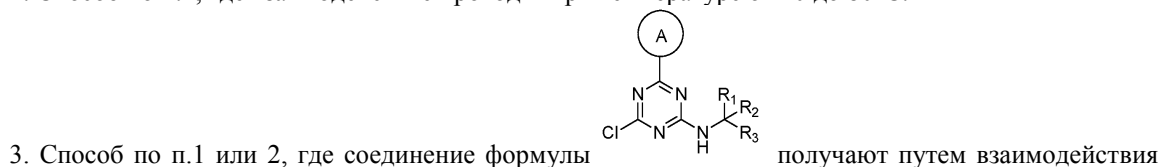
термин "гетероарил" относится к полностью ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами в случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или окисленных форм N $^+$ -O $^-$, S(O) и S(O) $_2$);

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

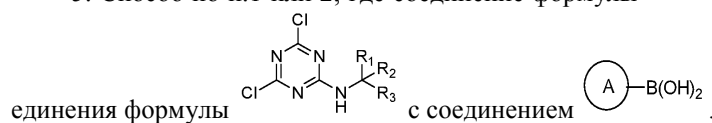
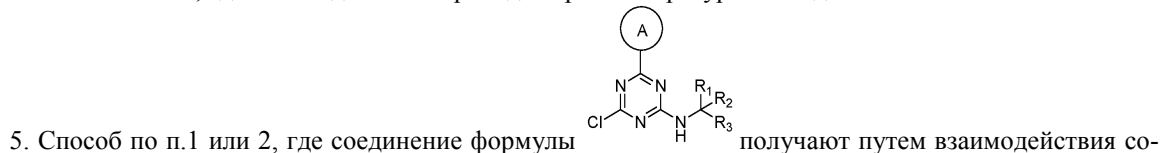
случае моноциклической, 1-6 гетероатомами в случае бициклической или 1-9 гетероатомами в случае трициклической, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (или окисленных форм N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$); причем гетероатом может являться точкой прикрепления гетероциклического заместителя;



2. Способ по п.1, где взаимодействие проводят при температуре от 40 до 80°C.



4. Способ по п.1, где взаимодействие проводят при температуре от 30 до 50°C.

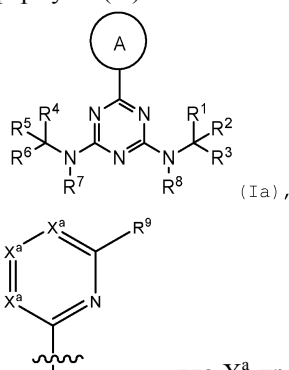


6. Способ по п.5, где взаимодействие проводят в присутствии палладиевого катализатора и основания.

7. Способ по п.6, где палладиевый катализатор представляет собой $Pd(PPh_3)_4$.

8. Способ по п.7, где основание представляет собой K_2CO_3 .

9. Способ получения соединения формулы (Ia)



где кольцо A представляет собой , где X^a представляет собой N или $C-R^{9a}$, при условии, что когда один X^a означает N, тогда два других X^a оба означают $C-R^{9a}$;

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), $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4$ 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 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) $_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(O)-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-(C_1-C_6$ алкилена)-O-(C_1-C_6 алкила), арила и циклопропила, необязательно замещенного 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, выбранными из $-OH$, $-CN$, $-O-C_1-C_4$ 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 $-(C_1-C_6\text{алкила})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-C(O)-NH_2$, $-(C_2-C_6\text{алкенила})$, $-(C_2-C_6\text{алкинила})$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})-O-(C_1-C_6\text{алкила})$, $-(C_0-C_6\text{алкилен})-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкила})$, $-(C_0-C_6\text{алкилен})-Q$ и $-(C_0-C_6\text{алкилен})-C(O)-(C_1-C_6\text{алкила})$, где

любой присутствующий в R^2 и R^5 алкильный или алкиленовый фрагмент замещен 0-3 заместителями, выбранными из $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{алкила})$, $-CO_2H$ или галогена;

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

Q выбран из карбоциклила и гетероциклила, любой из которых замещен 0-3 заместителями, выбранными 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 ;

где R^1 и R^2 , взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4\text{алкила}$, $-C_1-C_4\text{галогеналкила}$, $C_1-C_4\text{алкокси}$, $-CN$, $=O$, $-OH$, арила, гетероарила, $-SO_2C_1-C_4\text{алкила}$, $-CO_2C_1-C_4\text{алкила}$, $-C(O)\text{арила}$ и $-C(O)-C_1-C_4\text{алкила}$; или

R^4 и R^5 , взятые вместе, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_1-C_4\text{алкила}$, $-C_1-C_4\text{галогеналкила}$, $C_1-C_4\text{алкокси}$, $-CN$, $=O$, $-OH$, арила, гетероарила, $-SO_2C_1-C_4\text{алкила}$, $-CO_2C_1-C_4\text{алкила}$, $-C(O)\text{арила}$ и $-C(O)-C_1-C_4\text{алкила}$;

каждый из R^7 и R^8 представляет собой водород;

где соединение не является выбранным 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-;

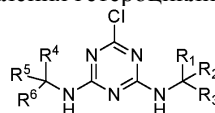
(3) 4,6-пиримидиндиамин, N^4, N^4 -диэтил-2-(6-метил-2-пиридирил)- N^6 -пропил-; и

где термин "арил" относится к фенилу, нафтилу и антраценилу;

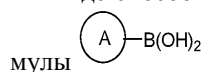
термин "карбоциклил" относится к 3-12-членной неароматической, моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, включающей полностью насыщенные кольцевые системы и частично насыщенные кольцевые системы и включающей спироциклические фрагменты;

термин "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, причем указанные гетероатомы выбраны из O , N или S (или окисленных форм N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$);

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 N^+-O^- , $S(O)$ и $S(O)_2$), причем гетероатом может являться точкой прикрепления гетероциклического заместителя;



где способ включает взаимодействие соединения формулы

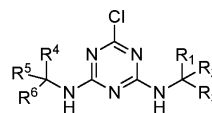


с соединением формулы

10. Способ по п.9, где взаимодействие проводят в присутствии палладиевого катализатора и основания.

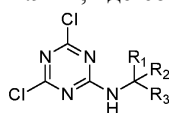
11. Способ по п.10, где палладиевый катализатор представляет собой $Pd(PPh_3)_4$.

12. Способ по п.11, где основание представляет собой K_2CO_3 .



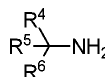
13. Способ по любому из пп.9-12, где соединение формулы

получают взаимодействием соединения формулы

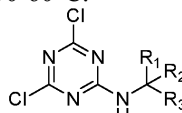


действием соединения формулы

с соединением формулы

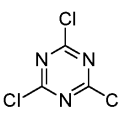


14. Способ по п.13, где взаимодействие проводят при температуре 30-60°C.

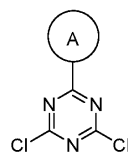


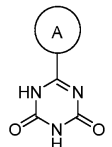
15. Способ по любому из пп.5-8 и 13, 14, где соединение формулы

получают взаимодействием

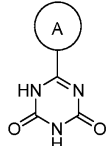
модействием соединения формулы  с соединением формулы .

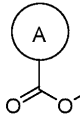
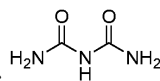
16. Способ по п.15, где взаимодействие проводят при температуре 20-60°C.
17. Способ по любому из пп.1-4 и 15, 16, где взаимодействие проводят в присутствии основания.
18. Способ по п.17, где основание выбирают из CsF, NaHCO₃, Na₂CO₃, N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), триэаноламина (TEA), пиридина или их сочетаний.
19. Способ по п.18, где основание представляет собой смесь CsF и DIPEA.

20. Способ по п.3 или 4, где соединение формулы  получают способом, включающим

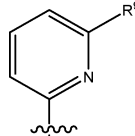
взаимодействие соединения формулы  и POCl₃.

21. Способ по п.20, где взаимодействие проводят дополнительно в присутствии PCl₅.
22. Способ по п.20 или 21, где взаимодействие проводят при температуре 80-110°C.

23. Способ по п.22, где соединение формулы  получают взаимодействием соединения

формулы  с  в присутствии основания.

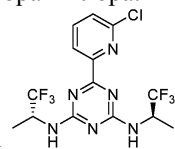
24. Способ по п.23, где основание представляет собой алкоксидное основание, растворенное в соответствующем спирте.
25. Способ по п.24, где алкоксид представляет собой этоксид натрия, растворенный в этаноле.
26. Способ по любому из пп.23-25, где взаимодействие проводят при температуре 70-110°C.
27. Способ по любому одному из пп.1-26, где R¹ и R², взятые вместе, могут образовывать карбоциклил, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, такого как фтор, -C₁-C₄алкила, -C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, -CN, =O, -OH, арила, гетероарила, -SO₂C₁-C₄алкила, -CO₂C₁-C₄алкила, -C(O)арила и -C(O)-C₁-C₄алкила; или R⁴ и R⁵, взятые вместе образуют карбоциклил, замещенный 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, такого как фтор, -C₁-C₄алкила, -C₁-C₄галогеналкила, C₁-C₄алкокси, -CN, =O, -OH и -C(O)-C₁-C₄алкила.
28. Способ по любому одному из пп.1-27, где R⁹ выбран из галогена и -галогеналкила; и R^{9a} выбран из водорода, галогена и -галогеналкила.

29. Способ по любому одному из пп.1-28, где кольцо А представляет собой , где R⁹ выбран из галогена и -галогеналкила.

30. Способ по любому одному из пп.1-29, где каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо выбран из водорода, алкила и -CN, где каждый указанный алкильный остаток в R¹, R³, R⁴ и R⁶ независимо замещен 0-1 заместителем -OH, -CN, -O-C₁-C₄алкил; и каждый R² и R⁵ независимо выбран из -(C₁-C₆алкила) и -(C₀-C₆алкилена)-Q.
31. Способ по любому одному из пп.1-30, где Q выбран из пиридинила, тетрагидрофуранила, циклобутила, циклопропила, пирозолила, морфолинила и оксетанила, где Q замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеналкила, =O, фтора, хлора и брома.
32. Способ по п.31, где Q означает циклопропил.
33. Способ по любому одному из пп.1-32, где R¹ и R², взятые вместе, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксетанил, бицикло[2.2.1]гептанил, оксобицикло[3.1.0]гексанил, азетидинил, любой из которых замещен 0-2 заместителями.

ми, независимо выбранными из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, -ОН, -C(O)CH₃, фтора и хлора.

34. Способ по любому одному из пп.1-33, где R^4 и R^5 , взятые вместе, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксетанил, бицикло[2.2.1]гептанил, оксобицикло[3.1.0]гексанил или азетидинил, любой из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, -ОН, -C(O)CH₃, фтора и хлора.



35. Способ по любому одному из пп.1-34, где соединение представляет собой



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2