

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044101

(13) B1

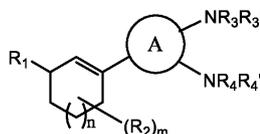
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

<p>(45) Дата публикации и выдачи патента 2023.07.24</p> <p>(21) Номер заявки 202090653</p> <p>(22) Дата подачи заявки 2018.09.07</p>	<p>(51) Int. Cl. C07D 251/48 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01) C07D 239/48 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)</p>
--	---

(54) ЦИКЛОЛЕФИНОВЫЕ ЗАМЕЩЁННЫЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

<p>(31) 201710801364.3</p> <p>(32) 2017.09.07</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2021.02.03</p> <p>(86) PCT/CN2018/104531</p> <p>(87) WO 2019/047909 2019.03.14</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ХАТЧИСОН МЕДИФАРМА ЛИМИТЕД (CN)</p> <p>(72) Изобретатель: Су Вей-Гуо, Дай Гуансю, Сяо Кун (CN)</p> <p>(74) Представитель: Белков В.М. (RU)</p>	<p>(56) CN-A-103044469 MARTINEZ A. G. et al.: "Fragmentation of vinyl triflates by electron impact. Mechanism of an unusual double hydrogen atom transfer reaction"; RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY, Vol. 8, 31 December 1994 (1994-12-31), 427-431 BAIRD Mark S. et al.: "A simple route to 3-(dihalomethylene)cyclo-alkenes"; RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY, Vol. 23, 31 December 1982 (1982-12-31), 3795-3796 WO-A1-2012117048 WO-A1-2006000420</p>
---	---

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или его сольватам, рацемической смеси, энантиомерам, диастереомерам и таутомерам, при этом А, R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₆, R₇, R₈, m и n определены в подробном описании настоящего изобретения.



B1

044101

044101 B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к циклолефиновым замещённым гетероароматическим соединениям и их применению в лечении заболеваний, вызванных мутациями ИДГ.

Уровень техники

Способ выживания опухолевых клеток отличается от способа выживания нормальных клеток, также как и потребление энергии и ее использование. Распространенным метаболическим путём в аэробных организмах является цикл трикарбоновых кислот, в котором изоцитратдегидрогеназа (ИДГ), катализирующая превращение изоцитрата в α -кетоглутаровую кислоту (α -КГ), представляет собой стадию, ограничивающую скорость. Известное семейство ИДГ состоит из трёх изоформ ИДГ1, ИДГ2 и ИДГ3, которые расположены в разных органеллах и выполняют одинаковые биологические функции, т.е. катализируют образование α -КГ. Недавние исследования показали, что гетерозиготные мутации ИДГ1/2 в определённой пропорции присутствовали в различных опухолях, таких как глиома (60-80%), хондросаркома (55%), острая миелоидная лейкемия (15-25%) и т.д. Мутант ИДГ1 или ИДГ2 теряет способность катализировать превращение изоцитрата в α -КГ, тогда как обладает способностью катализировать реакцию превращения α -КГ в α -гидроксиглутаровую кислоту (2-ГГ). Поскольку структура 2-ГГ сходна со структурой α -КГ, 2-ГГ может конкурентно ингибировать активность многих α -КГ-зависимых ферментов (например, гистон-деметилазу и метилцитозин-гидроксилазу семейства ТЕТ и т.д.), когда он накапливается в определенной степени и, таким образом, воздействует на деметилирование гистонов и ДНК, мешает нормальной дифференцировке клеток и приводит к пролиферации незрелых клеток.

Компания Agios Pharmaceuticals опубликовала результаты своего исследования в журнале Science в 2013 году: ингибитор мутантного фермента ИДГ1 AGI-5198 (Science, 2013, 340, 626-630) и ингибитор мутантного фермента ИДГ2 AGI-6780 (Science, 2013, 340, 622-626), разработанные компанией, могут эффективно ингибировать образование 2-ГГ, опосредованное мутантом ИДГ1/ИДГ2 в клетках, и может индуцировать дифференцировку аномально пролиферирующих раковых клеток. Обработка клеток глиомы, несущих мутантный ген ИДГ1, соединением AGI-5198, и обработка клеток лейкемии, несущих мутантный ген ИДГ2, соединением AG-6780, приводят к увеличению экспрессии зрелых маркеров в клетках.

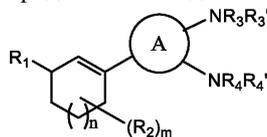
Фаза I клинического испытания AG-120, ингибитора мутантной ИДГ1, разработанного компанией Agios Pharmaceuticals, на пациентах с острым миелоидным лейкозом (AML) или миелодиспластическим синдромом (MDS), имеющих мутации ИДГ1, показала, что у 98% пациентов снизились уровни α -гидроксиглутаровой кислоты (2-ГГ).

Острый миелоидный лейкоз (AML) является одним из самых сложных для контроля заболеваний при распространенных гематологических злокачественных новообразованиях. Частота его повторения высока. Разработка новых препаратов для указанного заболевания идет медленно, что приводит к отсутствию эффективной лекарственной терапии. Некоторые исследования показали, что около 15% пациентов с острой миелоидной лейкемией имеют мутации гена ИДГ2. Эназидениб (прежнее название AG-221), ингибитор мутантной ИДГ2, разработанный компанией Agios Pharmaceuticals и Celgene, показал в клинических испытаниях существенный результат на рецидивирующем и резистентном остром миелогенном лейкозе с мутациями гена ИДГ2.

Необходимо разрабатывать новые ингибиторы мутантных ИДГ, чтобы удовлетворить потребность в лечении пациентов с гематологическими опухолями, особенно острым миелоидным лейкозом, глиомой и другими опухолями, ассоциированными с мутацией ИДГ. Настоящее изобретение отвечает этим потребностям.

Краткое описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I)



(I)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, и/или сольваты, рацемические смеси, их энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, при этом A, R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₆, R₇, R₈, m и n являются радикалами, которые указаны в подробном описании настоящего изобретения.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение Формулы (I) (например, любое из соединений, описанное в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель (например, фармацевтически приемлемый носитель).

Также предложен способ лечения заболевания, вызванного мутацией ИДГ, включающий введение субъекту, нуждающегося в этом, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) (например, любого из соединений, описанных в настоящем документе) и/или по меньшей мере

одной его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложено применение по меньшей мере одного соединения формулы (I) (например, любого из соединений, описанных в настоящем документе) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, вызванного мутацией ИДГ.

Также предложено применение по меньшей мере одного соединения формулы (I) (например, любого из соединений, описанных в настоящем документе) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного мутацией ИДГ.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 изображён общий способ синтеза I для получения соединений, описанных в настоящем документе.

На фиг. 2 изображён общий способ синтеза II для получения соединений, описанных в настоящем документе.

На фиг. 3 изображён общий способ синтеза III для получения соединений, описанных в настоящем документе.

На фиг. 4 изображён общий способ синтеза IV для получения соединений, описанных в настоящем документе.

На фиг. 5 изображён общий способ синтеза V для получения соединений, описанных в настоящем документе.

На фиг. 6 изображён общий способ синтеза VI для получения соединений, описанных в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

Определения

Следующие слова, фразы и символы, используемые в настоящей заявке, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением того, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

Тире ("-"), которое находится не между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-OR_4$ присоединяется через кислород. Однако, когда местом присоединения группы является очевидным для специалистов в данной области техники, например, галогенного заместителя, знак "-" может быть опущен.

Если явно не указано иное, использование единственного числа и тому подобного относится к одному или более.

Термин "алкил" в настоящем документе относится к неразветвлённому или разветвлённому насыщенному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, более предпочтительно 1-6 атомов углерода, и даже более предпочтительно 1-4 атомов углерода. Например, "C₁₋₆-алкил" относится к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил ("Me"), этил ("Et"), н-пропил ("n-Pr"), изопропил ("i-Pr"), н-бутил ("n-Bu"), изобутил ("i-Bu"), вторбутил ("s-Bu") и трет-бутил ("t-Bu"), но не ограничиваются ими.

Термин "алкенил" в настоящем документе относится к неразветвлённому или разветвлённому углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например 1, 2 или 3 двойные связи углерод-углерод (C=C) и 2-10 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атомов углерода. Например, "C₂₋₆-алкенил" относится к алкенилу, содержащему 2-6 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают винил, 2-пропенил и 2-бутенил, но не ограничиваются ими. Местом присоединения для указанного алкенила может быть атом углерода с двойной связью или другой атом углерода.

Термин "алкинил" в настоящем документе относится к неразветвлённому или разветвлённому углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например 1, 2 или 3 тройные связи углерод-углерод (C≡C) и 2-10 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атомов углерода. Например, "C₂₋₆-алкинил" относится к алкинилу, содержащему 2-6 атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают этинил, 2-пропинил и 2-бутинил, но не ограничиваются ими. Местом присоединения для указанного алкинила может быть атом углерода с тройной связью или другой атом углерода.

Термин "галоген" или "гало" в настоящем документе означает фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно фтор, хлор и бром, более предпочтительно фтор и хлор.

Термин "галогеналкил" в настоящем документе относится к алкильному радикалу, как он определён в настоящем документе, в котором один или более, например, 1, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода замещены атомом галогена, и когда более одного атома водорода замещены атомами галогена, указанные атомы галогены могут быть одинаковыми или разными. В конкретном варианте реализации термин "галогеналкил" в настоящем документе относится к алкильному радикалу, как он определён в настоящем документе, в котором два или более, например 2, 3, 4 или 5 атомов водорода замещены атомами галогена, при этом указанные атомы галогена являются одинаковыми. В другом варианте реализации термин "галогеналкил" в настоящем документе относится к алкильному радикалу, как он определён в настоящем доку-

менте, в котором два или более атомов водорода, например 2, 3, 4 или 5 атомов водорода замещены атомами галогена, при этом указанные атомы галогена отличаются друг от друга. Примеры галогеналкильных групп включают $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ и т.п., но не ограничиваются ими.

Термин "алкокси" в настоящем документе относится к группе -О-алкил, при этом указанным алкилом является алкил, описанный выше. Примеры алкоксигрупп включают C_{1-6} алкокси, такие как метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, пентилокси и гексилокси, включая их изомеры, но не ограничиваются ими.

Термин "циклоалкил" в настоящем документе относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу, имеющему от 3 до 12 атомов углерода кольца, например, от 3 до 8 атомов углерода кольца, от 5 до 7 атомов углерода кольца, от 4 до 7 атомов углерода кольца или от 3 до 6 атомов углерода кольца, который может иметь одно или более колец, например, 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца. Например, " C_{3-12} циклоалкил" относится к а циклоалкильному радикалу, содержащему 3-12 атомов углерода в кольце. "Циклоалкил" также включает конденсированное кольцо или кольцо с мостиком или спироциклическое кольцо. Указанные кольца указанной циклической группы могут быть насыщенными или иметь одну или более, например, одну или две двойные связи (т.е., частично ненасыщенными), но не полностью конъюгированными и не арилом как он определен в настоящем документе. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[4.1.0]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, спиро[3.3]гептил, спиро[2.2]пентил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, и бицикло[3.1.1]гепта-2-ен, но не ограничиваются ими.

Термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический" в настоящем документе относится к моноциклическим, бициклическим или трициклическим насыщенным или частично ненасыщенным циклическим радикалам, имеющим 3-12 атомов в кольце, например 3-8 атомов в кольце, 5-7 атомов в кольце, 4-7 атомов в кольце или 3-6 атомов в кольце, и содержащим один или более, например 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранным из N, O и S, в указанных кольцах, с оставшимися атомами в кольце, являющимися атомами углерода. Указанная гетероциклическая группа при этом также включает гетероатом N или S, являющиеся, необязательно, окисленными до различных степеней окисления. Местом присоединения гетероциклической группы может быть указанный N-гетероатом или углерод. Например, "3-8-членный гетероциклил" относится к гетероциклилу, содержащему 3-8 атомов в кольце и по меньшей мере одно гетероатом, независимо выбранный из N, O и S.

Указанная гетероциклическая группа также включает конденсированное кольцо или кольцо с мостиком или спироциклическое кольцо, при этом по меньшей мере одно кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S, и N и ни одно из оставшихся колец не является арилом или гетероарилом как они определены в настоящем документе. Указанные кольца указанной гетероциклильной группы могут быть насыщенными или иметь одну или более, например, одну или две двойные связи (т.е., быть частично ненасыщенными), но не полностью конъюгированными, и не гетероариллами как они определены в настоящем документе. Примеры гетероциклических групп включают оксетанил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофурил, диоксоланил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидил, пиперазинил, пиазолидинил, и окспиро[3.3]гептанил, но не ограничиваются ими.

Термин "арил" в настоящем документе относится к карбоциклическому углеводородному радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода, состоящему из одного кольца или более конденсированных колец, при этом по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Примеры арильных групп включают фенил, нафталинил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, инденил, инданил, азуленил, предпочтительно фенил и нафталинил, но не ограничиваются ими.

Термин "гетероарил" в настоящем документе относится к моноциклическому ароматическому углеводородному радикалу, имеющему 5, 6 или 7 атомов в кольце, предпочтительно имеющему 6 атомов в кольце, и содержащему один или более, например 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно N) в указанном кольце, с оставшимися атомами в кольце, являющимися углеродом; и

бициклическому ароматическому углеводородному радикалу, имеющему 8-12 атомов в кольце, предпочтительно имеющему 9 или 10 атомов в кольце, и содержащему один или более, например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, и S (предпочтительно N) в указанных кольцах, с оставшимися атомами в кольце, являющимися углеродом, при этом по меньшей мере одно из указанных колец является ароматическим. Например, указанный бициклический гетероарил включает 5- или 6-членное гетероциклическое ароматическое кольцо, конденсированное с 5- или 6-членным циклоалкильным кольцом.

Когда общее количество атомов S и O в указанной гетероарильной группе превышает 1, указанные S и O гетероатомы не являются соседними друг с другом.

Указанная гетероарильная группа также включает группы, в которых указанный N-гетероатом является N-оксидом, таким как пиридил-N-оксиды.

Примеры указанной гетероарильной группы включают пиридил, пиридил N-оксид, пиазинил, пиазидинил, пиазолил, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, тетра-

золил, триазолил, тиенил, фурил, пиранил, пирролил, пиридазинил, бензодиоксилил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, бензотиенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, имидазопиридил (такой как имидазо[1,2-а]пиридил), пирролопиридил, пирролопиримидинил, пиазолопиридинил (такой как пиазоло[1,5-а]пиридил), пиазолопиримидинил, триазолопиридинил (такой как [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридил), тетразолапиридинил, тетрагидропиазолопиридил (такой как 4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-а]пиридил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, индазолил, пуририл, хинолинил, и изохинолинил, но не ограничиваются ими.

"Гидроксил" в настоящем документе относится к радикалу -ОН. "Меркапто" в настоящем документе относится к радикалу -SH. "Оксо" в настоящем документе относится к радикалу =О.

Когда структура в настоящем документе содержит знак звёздочки "*", это означает, что указанный хиральный центр соединения, отмеченный звёздочкой "*", имеет либо R-конфигурацию, либо S-конфигурацию, и содержание указанного соединения, отмеченного "*", в одной конфигурацией составляет по меньшей мере 90% (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 100% или любое значение между этими перечисленными значениями). Конфигурация указанных соединений может быть определена с использованием множества аналитических методов, например, рентгеновской кристаллографией единичного кристалла и/или оптической поляриметрии в соответствии со стандартными протоколами, известными специалистам в данной области техники.

Когда структура в настоящем документе содержит 2(RS)", это означает, что указанный хиральный центр соединения, обозначенный "(RS)", содержит как R-конфигурацию, так и S-конфигурацию.

Термин "необязательный" или "необязательно" в настоящем документе означает, что последовательно описанное событие или обстоятельство может иметь место или может не иметь места, и настоящее описание включает примеры, в которых указанное событие или обстоятельство произошло, и примеры, в которых указанное событие или обстоятельство не произошло. Например, "необязательно замещённый алкил" включает как "незамещённый алкил", так и "замещённый алкил" как он определён в настоящем документе. Специалисту в данной области техники понятно, в отношении любой из групп, содержащей один или более заместителей, что такие группы не подразумевают введение какой-либо замены или набора замен, которые стерически неосуществимы, химически неправильные, неосуществимы для синтеза и/или по существу нестабильны.

Термин "замещённые" или "замещённые посредством.....", в настоящем тексте означает, что один или более водородов у указанного атома или группы замещены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Когда заместителем является оксогруппа (т.е., =O), 2 атома водорода у одного атома замещены посредством указанной оксогруппы. Комбинации заместителей и/или варьируемых замен допустимы, только если такие комбинации приводят к химически правильному и стабильному соединению. Под химически правильным и стабильным соединением подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать процесс выделения из реакционной смеси, чтобы иметь возможность идентифицировать химическую структуру указанного соединения, и также является достаточно устойчивым, чтобы позволить последующее приготовление в качестве агента, имеющего по меньшей мере одно практическое применение.

Если не указано иное, заместители названы в основной структуре. Например, следует понимать, что когда (циклоалкил)алкил указан в качестве возможного заместителя, место присоединения этого заместителя к основной структуре находится в указанной алкильной части.

Термин "замещённые одним или более заместителями" в настоящем документе означает, что один или более водородов у указанного атома или группы независимо замещены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы заместителей. В некоторых вариантах реализации "замещённые одним или более заместителями" означает, что указанный атом или группа замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из указанной группы заместителей.

Специалисту в данной области понятно, что некоторые соединения формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров и поэтому существуют в двух или более стереоизомерных формах. Рацематы этих изомеров, отдельные изомеры и смеси, обогащённые одним энантиомером, а также диастереомеры, когда имеются два хиральных центра, и смеси, частично обогащённые определёнными диастереомерами, входят в объём настоящего изобретения. Кроме того, специалисту в данной области понятно, что настоящее изобретение включает в себя все индивидуальные стереоизомеры (например, энантиомеры), рацемические смеси или частично растворённые смеси соединений формулы (I) и, при необходимости, их отдельные таутомерные формы.

Другими словами, в некоторых вариантах реализации настоящее изобретение обеспечивает соединения различной стереоизомерной чистоты, т.е., чистота диастереомеров или энантиомеров выражается различными значениями "э.и." (ee) или "д.и." (de). В некоторых вариантах реализации указанное соединение Формулы (I) (например, описанное в настоящем документе) имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере 60% э.и. (например, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% э.и. или любое значение между указанными численными значениями). В некоторых вариантах реализации указанное соединение формулы (I) (например, описанное в настоящем

документе) имеет энантиомерную чистоту более 99,9% э.и., вплоть до 100% э.и. В некоторых вариантах реализации указанное соединение Формулы (I) (например, описанное в настоящем документе) имеет диастереомерную чистоту по меньшей мере 60% д.и. (например, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% д.и. или любое значение между указанными численными значениями). В некоторых вариантах реализации указанное соединение формулы (I) (например, описанное в настоящем документе) имеет диастереомерную чистоту более 99,9% д.и.

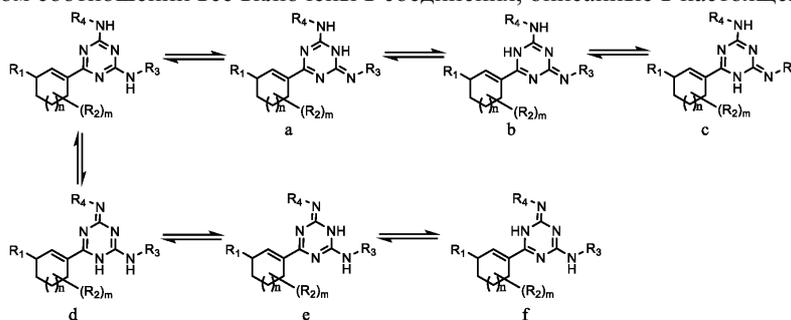
Термин "энантиомерный избыток" или "э.и." обозначает сколько присутствует одного энантиомера по сравнению с другим. Для смеси R- и S-энантиомеров, процент энантиомерного избытка определяется как $[R-S]*100$, где R- и S- соответствующие молярные или весовые части энантиомеров в смеси так, что $R+S=1$. Зная оптическое вращение хиральной субстанции, указанный процент энантиомерного избытка определяется как $([a]_{obs}/[a]_{max})*100$, где $[a]_{obs}$ опическое вращение указанной смеси энантиомеры, а $[a]_{max}$ - оптическое вращение чистого энантиомера.

Термин "диастереомерный избыток" или "д.и." обозначает сколько присутствует одного диастереомера по сравнению с другим и определяется по аналогии с энантиомерным избытком. Соответственно, для смеси диастереомеров, D1 и D2, указанный процент диастереомерного избытка определяется как $[D1-D2]*100$, где D1 и D2 соответствующие молярные или весовые части диастереомеров в смеси так, что $D1+D2=1$.

Определение диастереомерного и/или энантиомерного избытка может быть выполнено с использованием множества аналитических методов, включая ЯМР-спектроскопию, хиральную хроматографию на колонке и/или оптическую поляризацию в соответствии с обычными протоколами, известными специалистам в данной области техники.

Рацематы могут использоваться как таковые или они могут быть разделены на индивидуальные изомеры. Указанное разделение может приводить к получению как стереохимически чистым соединениям или смесям, обогащённым одним или более изомерами. Методы разделения изомеров хорошо известны (cf. Allinger N. L. и Eliel E. L. в "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) и включают физические методы, такие как хроматография с использованием хирального адсорбента. Индивидуальные изомеры могут быть получены в хиральной форме из хиральных предшественников. В качестве альтернативы, индивидуальные изомеры могут быть разделены химически из смеси посредством образования диастереомерных солей с хиральной кислотой, таких как индивидуальные энантиомеры 10-камфорсульфоновой кислоты, камфорной кислоты, альфа-бромкамфорной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоксиловой кислоты и т.п., дробной кристаллизации солей, после чего высвобождают одно или оба из растворенных оснований, необязательно, повторяя процесс, чтобы получить одно или оба соединения, по существу, свободных друг от друга; т.е. в форме, имеющей оптическую чистоту, например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% по весу желаемого стереоизомера. В качестве альтернативы, указанные рацематы могут быть ковалентно связаны с хиральным соединением (вспомогательным) с получением диастереомеров, которые могут быть разделены посредством хроматографии или посредством дробной кристаллизации, после чего указанное хиральное вспомогательное вещество удаляют химически, в результате чего получают чистые энантиомеры, как это известно специалистам в данной области техники.

Термин "таутомер" в настоящем документе относится к конституциональным изомерам соединений, образуемым посредством быстрого перемещения атома между двумя положениями в молекуле. Таутомеры легко взаимно превращаются друг в друга, например, енольная форма и кетонная форма являются типичными таутомерами. Например, некоторые соединения, раскрытые в этом документе, могут существовать в формах a, b, c, d, e, f и т.д., как показано на рисунке ниже, т.е. соединения в формах a, b, c, d, e, f являются возможными таутомерами соединения формулы (I). Единичный таутомер и смесь этих таутомеров в любом соотношении все включены в соединения, описанные в настоящем документе.



"Фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободного кислотного или основного соединения формулы (I), которая является нетоксичой, биологически переносимой или каким-либо образом биологически пригодной для введения субъекту. Например, см., S. M. Berge и др., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl и Wermuth, Eds., Wiley-VCH и VHCA, Цюрих, 2002.

Дополнительно если соединение, описанное в настоящем документе, получено в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путём подщелачивания раствора соли присоединения кислоты. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, кислотно-аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль, может быть получена путём растворения свободного основания в подходящем растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными процедурами получения кислотно-аддитивные соли из основного соединения. Специалисту в данной области техники известны различные синтетические методологии, которые могут быть использованы без лишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Термин "сольваты" означает формы добавления растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию захватывать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в твёрдом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образующаяся соль представляет собой гидрат, когда растворителем является спирт, образованная соль представляет собой алкогольат. Гидраты образуются в результате сочетания одной или более молекул воды с одной молекулой веществ, в которых вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O , причем такая комбинация способна образовывать один или более гидратов, например, полугидраты, моногидраты и дигидраты, а также переменные гидраты.

В настоящем тексте термины "группа", "радикал" и "остаток" являются синонимами и обозначают функциональные группы или фрагменты молекул, присоединённые к другим фрагментам молекул.

Термин "активный ингредиент" используется для обозначения химического вещества, обладающего биологической активностью. В некоторых реализациях "активный ингредиент" представляет собой химическое вещество, имеющее фармацевтическую ценность. В Соединенных Штатах практическая фармацевтическая активность может быть установлена с помощью соответствующих доклинических анализов, будь то *in vitro* или *in vivo*. Фармацевтическая активность, достаточная для признания регулирующим органом, таким как FDA в США, представляет собой более высокий стандарт, чем доклинический анализ. Такой более высокий стандарт фармацевтической активности, успех которого, как правило, нельзя разумно ожидать из доклинических результатов, можно установить с помощью соответствующих и успешных рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических испытаний на людях.

Термины "лечение" или "лечить" в отношении заболевания или расстройства в контексте достижения терапевтического эффекта относятся к введению одного или более фармацевтических веществ, особенно соединения Формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, субъекту, у которого есть заболевание или расстройство или который имеет симптом заболевания или расстройства или имеет предрасположенность к заболеванию или расстройству, с целью лечения, исцеления, облегчения, облегчения, изменения, излечения, улучшения или влияния на заболевание или расстройство, симптомы заболевания или расстройства или предрасположенность к заболеванию или расстройству. В некоторых вариантах реализации указанным заболеванием или расстройством является рак.

Термины "обработка", "контактирование" и "взаимодействие" в контексте химической реакции означают добавление или смешивание двух или более реагентов в соответствующих условиях для получения указанного и/или целевого продукта. Следует иметь в виду, что реакция, которая приводит к указанному и/или целевому продукту, не обязательно может быть вызвана непосредственно комбинацией двух реагентов, которые были первоначально добавлены, то есть в смеси могут образовываться одно или более промежуточных соединений, что в конечном итоге приводит к формированию указанного и/или целевого продукта.

Термин "эффективное количество" в данном документе относится к количеству или дозе ингибитора мутантной ИДГ, достаточному для того, чтобы обычно приносить терапевтическую пользу пациентам, нуждающимся в лечении заболевания или расстройства, вызванного мутацией ИДГ. Эффективные количества или дозы активного ингредиента согласно настоящему изобретению могут быть установлены такими методами, как моделирование, исследования по повышению дозы или клинические испытания, а также с учетом факторов, например, способа или пути введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетики агента, степени тяжести и течения заболевания или расстройства, предыдущего или продолжающегося лечения субъекта, состояния здоровья пациента и реакции на лекарства, а также решения лечащего врача. В Соединенных Штатах, определение эффективных доз, как правило, трудно предсказать из доклинических испытаний. Фактически, такая доза совершенно непредсказуема и указанная доза вырабатывает новый непредсказуемый режим дозирования после первоначального использования в рандомизированном, двойном слепом, контролируемом клиническом исследовании.

Примерная доза находится в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 200 мг активного вещества на кг массы тела субъекта в день, например, примерно от 0,001 до 100 мг/кг/день или примерно от 0,01 до 35 мг/кг/день или примерно от 0,1 до 10 мг/кг в день в единичных или разделённых дозировках (например, BID, TID, QID). Для человека весом 70 кг примерный диапазон подходящего дозирования составляет от примерно 0,05 до примерно 7 г/день или от примерно 0,2 до примерно 5 г/день. После улуч-

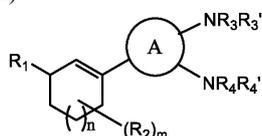
шения состояния пациента или заболевания доза может быть скорректирована для поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота введения или оба фактора, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается желаемый терапевтический эффект. Конечно, если симптомы были смягчены до соответствующего уровня, лечение может быть прекращено. Однако пациентам может потребоваться прерывистое лечение в течение длительного времени при повторном появлении симптомов.

Термин "субъект" в данном документе означает млекопитающие и не млекопитающие. Млекопитающие означают любого члена класса млекопитающих, включая людей; приматов, не являющихся людьми, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и мартышкообразных обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и тому подобное, но не ограничиваясь ими. Примеры не млекопитающих включают птиц и т.п., но не ограничиваются ими. Термин "субъект" не обозначает конкретный возраст или пол. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

Как правило, термин "примерно" используется в указанном документе для изменения числового значения выше и ниже заявленного значения на величину, составляющую 20%.

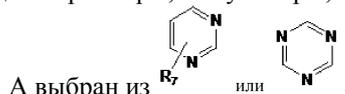
Технические и научные термины, используемые в данном документе, и конкретно не определенные, имеют значение, обычно понимаемое специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее описание.

Предложено соединение формулы (I)



(I)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, и/или его сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры, и таутомеры, при этом



при этом R₇ выбран из H, гало, -CN, -OH или -NH₂;

R₁ выбран из H, -OH, гало, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкоксил, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, оксо или C₃₋₈циклоалкил;

каждый из R₂ независимо выбран из H, дейтерия, гало, -OH, -NH₂, -CN, -SH, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, оксо, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅)(C₁₋₄алкила), -COR₅, -NHCOR₅ или 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; в котором каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или больше групп, выбранных из дейтерия, гало, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂ или C₁₋₆алкоксила; или два R₂, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода, к которому они присоединены с образованием 3-5 членного циклоалкила, который необязательно содержит в качестве заместителей один или больше гало или дейтерия;

R₃' и R₄' - оба являются H; а R₃ и R₄ независимо выбраны из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12 членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила, 5-12 членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, -C(O)R₅, -OR₅ или -NHR₅, в котором каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или больше R₆; при условии, что R₃ и R₄ одновременно не являются H; при условии, что когда один из R₃ и R₄ представляет собой, необязательно, замещенный фенил или, необязательно, замещенный 5-6 членный гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S другой представляет собой -OR₅ или -NHR₅;

или

R₃ и R₃' независимо выбраны из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12 членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила, 5-12 членного гетероарила, -C(O)R₅, -OR₅ или -NHR₅, в котором каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12 членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-12 членного гетероарила,

содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или больше R₆; а

R₄ и R₄' вместе с атомом N, к которому они присоединены с образованием 3-8 членного гетероциклического кольца, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно, замещены одним или более R₆;

R₅ выбран из C₁₋₆алкила или C₃₋₈циклоалкила, каждый из которых необязательно содержит в качестве заместителей одну или более групп, независимо выбранных из гало, -CN, -OH, -SH, -NH₂ или C₁₋₆алкоксила;

каждый из R₆ независимо выбран из дейтерия, гало, -CN, -OH, -SH, -NH₂, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8 членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-6 членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, в котором каждый из указанных C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8 членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-6 членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей одну или более групп, независимо выбранных из гало, -CN, -OH, -SH, -NH₂, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆алкинила или C₁₋₆алкила;

m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₁ выбран из H, -OH или галогена.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₁ выбран из -OH или галогена.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), R₁ представляет собой -OH.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой галоген, выбранный из F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₁ представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) два R₂, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода, к которому они присоединены с образованием 3-5-членного циклоалкила, необязательно, замещены одним или более F.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) два R₂, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый из R₂ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, -OH, -NH₂, -CN, -SH, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкинила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, оксо, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅)(C₁₋₄алкила), -NHCOR₅ или 3-8 членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый из R₂ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, -OH, -NH₂, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, оксо, -OR₅, -NHR₅ или -N(R₅)(C₁₋₄алкила).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый из R₂ независимо выбран из H, дейтерия, галогена, C₁₋₆алкила или C₁₋₆галогеналкила.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый из R₂ независимо выбран из галогена, такого как F, Cl или Br.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₂ представляет собой F. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) m равно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) m равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) m равно 1. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) m равно 2. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) m равно 3. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) m равно 4.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₃ и R₄ независимо выбраны из C₁₋₆алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила, 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, -C(O)R₅, -OR₅ или -NHR₅, в котором каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или больше R₆.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₃' и R₄' оба представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₃ и R₄ независимо выбраны из C₁₋₆алкила, C₃₋₁₂циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно содержит в качестве заместителей один или больше R₆; R₃' и R₄' оба представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R₃ и R₄ независимо выбраны из C₁₋₆алкила, замещенного одним или более галогеном, 5-12 членного гетероарила, содержащего один или

более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещённого C₁₋₆галогеналкилом или -OR₅.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₃ и R₄ независимо выбраны из C₁₋₆алкила, необязательно, замещённого одним или более галогеном; R_{3'} и R_{4'} оба представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₃ представляет собой 5-12 членный гетероарил, замещённый C₁₋₆галогеналкилом, R₄ представляет собой C₁₋₆алкоксил; R_{3'} и R_{4'} оба представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₃ представляет собой 5-7 гетероарил, замещённый CF₃, R₄ представляет собой C₁₋₆алкоксил; R_{3'} и R_{4'} оба представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₃ выбран из H, C₁₋₆алкила, необязательно, замещённого C₁₋₆галогеналкила или 5-12 членного гетероарила, необязательно, замещённого C₁₋₆галогеналкилом; R_{3'} представляет собой H; R₄ и R_{4'} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещённое одной или более группами, выбранными из галогена, -OH или C₁₋₆галогеналкила.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₅ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₈циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₅ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещённый одним или более галогеном.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый из R₆ независимо выбран из дейтерия, галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, в котором каждый из указанных C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или более атомов галогена.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый из R₆ независимо выбран из дейтерия, галогена, -OH, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8 членного гетероциклила, фенила или 5-6 членного гетероарила.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый из R₆ независимо выбран из дейтерия, галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила или C₃₋₈циклоалкила.

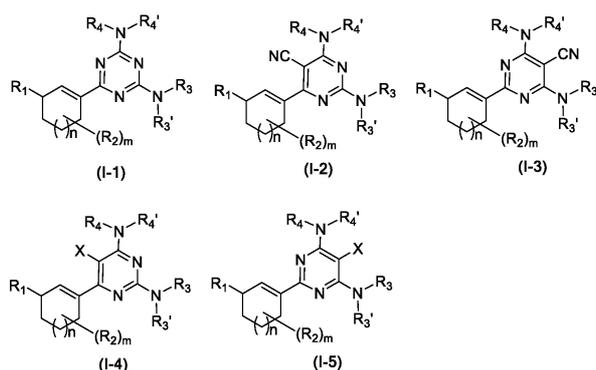
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый из R₆ независимо выбран из дейтерия, галогена или C₁₋₆галогеналкила.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) n равно 1.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₇ и R₈ независимо выбраны из галогена или -CN.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R₇ и R₈ независимо выбраны из F или -CN.

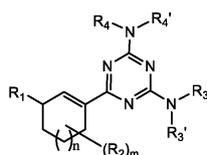
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) указанное соединение формулы (I) выбрано из



при этом X представляет собой галоген;

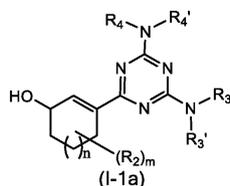
R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, m и n, как определены для указанного соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) указанная формула (I) представляет собой формулу (I-1), при этом R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, m и n, как определены для указанного соединения формулы (I)



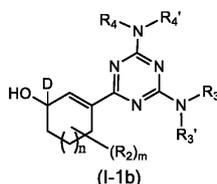
(I-1)

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) указанная формула (I) представляет собой формулу (I-1a), при этом R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m и n , как определены для указанного соединения Формулы (I)



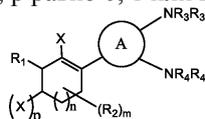
(I-1a)

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) указанная формула (I) представляет собой формулу (I-1b), при этом R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m и n , как определены для указанного соединения формулы (I)



(I-1b)

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) указанная формула (I) представляет собой формулу (II), при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , n и A , как определены для указанного соединения формулы (I); X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2



(II)

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) X представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) R_1 представляет собой F.

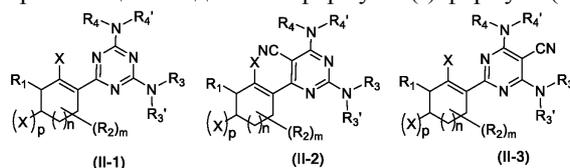
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) R_1 представляет собой -ОН.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) p равно 0.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) p равно 1.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II) p равно 2.

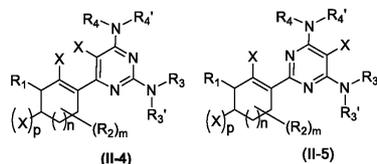
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) формула (II) выбрана из



(II-1)

(II-2)

(II-3)

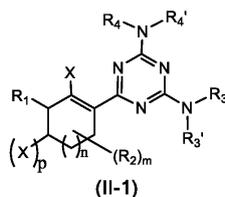


(II-4)

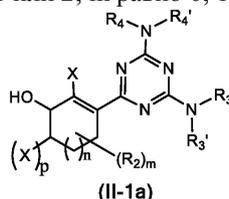
(II-5)

при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m и n , как определены для указанного соединения формулы (I); X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2.

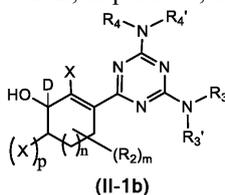
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) формула (II) представляет собой формулу (II-1), при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m и n , как определены для указанного соединения формулы (I); X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2



В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) формула (II) представляет собой формулу (II-1a), при этом R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m и n , как определены для указанного соединения формулы (I); X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2



В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) формула (II) представляет собой формулу (II-1b), при этом R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m и n , как определены для указанного соединения формулы (I); X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2



В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1), в формуле (II-5) X представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1), в формуле (II-5), R_1 представляет собой F.

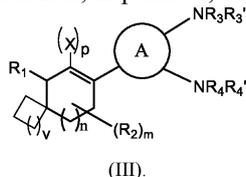
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1), в формуле (II-5), R_1 представляет собой -ОН.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1), в формуле (II-5), p равно 0.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1), в формуле (II-5), p равно 1.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1), в формуле (II-5), p равно 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) формула (I) представляет собой формулу (III), при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , n и A , как определены для указанного соединения формулы (I); X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2; v равно 0, 1 или 2



В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) X представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) R_1 представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) R_1 представляет собой -ОН.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) p равно 0.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) p равно 1.

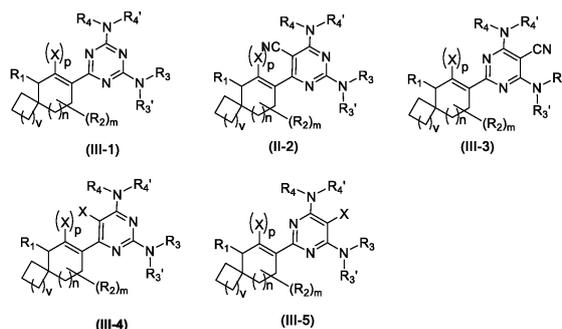
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) p равно 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) v равно 0.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) v равно 1.

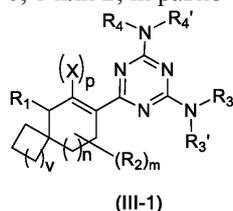
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) v равно 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) формула (III) выбрана из



при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m и n , как определены для указанного соединения формулы (I); X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2; v равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) формула (III) представляет собой формулу (III-1), при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m и n , как определены для указанного соединения формулы (I); X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2; v равно 0, 1 или 2



В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), X представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), R_1 представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), R_1 представляет собой -ОН.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), p равно 0.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), p равно 1.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), p равно 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), v равно 0.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), v равно 1.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III-1), в формуле (III-5), v равно 2.

Также предложено соединение, выбранное из Соединений 1-87, 89-184, 186-301, пронумерованных в экспериментальной части, и/или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) (например, любое из соединений, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль, и, необязательно, содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель (например, фармацевтически приемлемый носитель).

В другом аспекте предложен способ лечения заболевания, вызванного мутацией ИДГ, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающегося в этом, некоторого количества соединения формулы (I) (например, любого из соединений, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, эффективного для ингибирования повышения содержания α -гидроксиглутаровой кислоты (2-ГГ), вызванного мутацией ИДГ в указанном субъекте.

В другом аспекте предложен способ лечения заболевания, вызванного мутацией ИДГ, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающегося в этом, некоторого количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) (например, любое из соединений, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель (например, фармацевтически приемлемый носитель), эффективного для ингибирования повышения содержания α -гидроксиглутаровой кислоты (2-ГГ), вызванного мутацией ИДГ в указанном субъекте.

В другом аспекте предложено применение соединения формулы (I) (например, любого из соединений, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе для лечения заболевания, вызванного мутацией ИДГ, посредством ингибирования повышения содержания α -гидроксиглутаровой кислоты (2-ГГ), вызванного мутацией ИДГ в указанном субъекте.

В другом аспекте предложено применение соединения формулы (I) (например, любого из соединений, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного му-

тацией ИДГ.

В некоторых вариантах реализации указанной мутацией ИДГ является мутация гена ИДГ1. В некоторых вариантах реализации указанной мутацией ИДГ является мутация гена ИДГ2.

В некоторых вариантах реализации указанной мутацией ИДГ является мутация гена ИДГ1-R132H или ИДГ2-R140Q.

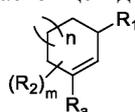
В некоторых вариантах реализации указанным заболеванием, вызванным мутацией ИДГ является рак.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из солидного рака, нейроглиоцитомы или гематологической злокачественной опухоли, такой как лейкемия, лимфома или миелома.

В некоторых вариантах реализации указанный рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), острого промиелоидного лейкоза (APL), глиобластомы (GBM), миелодиспластического синдрома (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), холангиокарциномы, хондросаркомы, гигантоклеточной опухоли, рака желудочно-кишечного тракта, меланомы, рака легких или неходжкинской лимфомы (NHL).

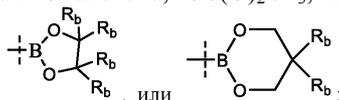
В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой внутривенную холангиокарциному (ИНС).

В другом аспекте предложено соединение формулы (IV) и/или его соль, и/или его рацемические смеси или энантиомеры, которые могут быть использованы для получения соединений формулы (I) (например, любого из соединений, описанных в настоящем документе)



(IV)

при этом R_1 представляет собой $-OH$ или оксо, R_2 и m , как определены для указанного соединения формулы (I); n равно 1 или 2; R_a выбран из галогена, $-OS(O)_2CF_3$, $-B(OH)_2$, $-B(OC_{1-6}алкила)_2$



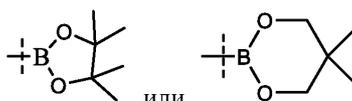
R_b представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) R_a выбран из $-B(OH)_2$, $-B(OC_{1-6}алкила)_2$,

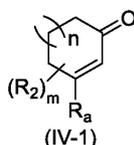


R_b представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) R_a выбран из $-B(OH)_2$, $-B(OCH_3)_2$, $-B[OCH(CH_3)_2]_2$,

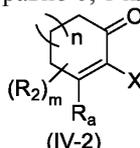


В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) формулой (IV) является формула (IV-1), при этом m равно 0, 1 или 2



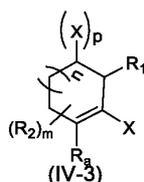
(IV-1)

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) формулой (IV) является формула (IV-2), при этом X представляет собой галоген; m равно 0, 1 или 2



(IV-2)

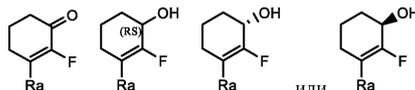
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) формулой (IV) является формула (IV-3), при этом X представляет собой галоген; p равно 0, 1 или 2; m равно 0, 1 или 2



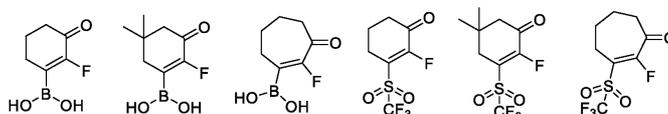
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) R_1 представляет собой -ОН или оксо.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) X представляет собой F. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV), p равно 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) p равно 1. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) p равно 2.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) указанное соединение формулы (IV) выбрано из



В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV) указанное соединение формулы (IV) выбрано из



Основные способы синтеза раскрытых вариантов реализации

Указанное соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе могут быть синтезированы из коммерчески доступных исходных материалов способами, хорошо известными в данной области техники, взятыми вместе с раскрытой информацией в настоящей патентной заявке. Фиг. 1-6 иллюстрируют общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе.

Как показано на фиг. 1, реакция замещения 2,4,6-трихлор-1,3,5-триамина амином, замещённым R_3 и R_3' , приводит к получению соединения формулы 1-1. Реакция замещения соединения формулы 1-1 амином, замещённым R_4 и R_4' , приводит к получению соединения формулы 1-2. Реакция присоединения Сузуки соединения формулы 1-2 с интермедиатом, представленным формулой (IV), в условиях катализа подходящим палладиевым реагентом приводит к получению соединения формулы (I-1), описанного в настоящем документе, при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_a , m , и n , как они определены в настоящем документе. Катализируемую палладием реакцию C-C присоединения можно осуществлять в подходящих условиях, используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как 1,4-диоксан, ДМФА, ТГФ, смесь 1,4-диоксана и воды и подобных соединений, используемое основание может быть выбрано из CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 и подобных соединений, а используемый катализатор может быть выбран из $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ и подобных соединений.

Как показано на Схеме 2, реакция присоединения Сузуки соединения формулы 1-1 с интермедиатом, представленным формулой (IV), в условиях катализа подходящим палладиевым реагентом приводит к получению соединения формулы 2-1. Реакция замещения соединения формулы 2-1 амином, замещённым R_4 и R_4' , приводит к получению соединения формулы (I-1), описанного в настоящем документе, при этом R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_a , m , и n , как они определены в настоящем документе.

Как показано на Схеме 3, реакция присоединения Сузуки соединения формулы 1-2 с интермедиатом, представленным формулой (IV-1), в условиях катализа подходящим палладиевым реагентом приводит к получению соединения формулы 3-1. Катализируемую палладием реакцию C-C присоединения можно осуществлять в подходящих условиях, и используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как 1,4-диоксан, ДМФА, ТГФ, смесь 1,4-диоксана и воды и подобных соединений, используемое основание может быть выбрано из CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 и подобных соединений, используемый катализатор может быть выбран из $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ и подобных соединений. Восстановление соединения формулы 3-1 приводит к получению соединения формулы (I-1a), описанного в настоящем документе.

Как показано на Схеме 4, реакция присоединения Сузуки соединения формулы 1-1 с интермедиатом, представленным формулой (IV-1), в условиях катализа подходящим палладиевым реагентом приводит к получению соединения формулы 4-1. Восстановление соединения формулы 4-1 приводит к получению соединения формулы 4-2. Реакция замещения соединения формулы 4-2 амином, замещённым R_4 и R_4' , приводит к получению соединения формулы (I-1a), описанного в настоящем документе.

Как показано на Схеме 5, реакция присоединения Сузуки соединения формулы 1-2 с интермедиатом, представленным формулой (IV-2), в условиях катализа подходящим палладиевым реагентом приводит к получению соединения формулы 5-1. Галогенирование соединения формулы 5-1 с использованием галогенирующего реагента, такого как NFSI и подобных соединений, в присутствии основания, такого

как LiHMDS, KHMDS, LDA и подобных соединений, и в подходящем полярном растворителе, таком как ТГФ, ДХМ и подобных соединений, приводит к получению соединения формулы 5-2. Восстановление соединения формулы 5-2 приводит к получению соединения формулы (II-1a), описанного в настоящем документе.

Как показано на Схеме 6, соединение формулы 3-1 реагирует с дейтерирующим агентом, таким как NaBD₄, дейтерированный боран и подобными соединениями, приводит к получению соединения формулы (I-1b), описанного в настоящем документе.

Заместители соединений, полученных таким образом, могут быть далее модифицированы с получением других желаемых соединений. Трансформации синтетической химии описаны, например, в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser и M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующих редакциях.

Перед использованием, указанное соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанное в настоящем документе, может быть очищено с использованием колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, кристаллизации или других подходящих методов.

Фармацевтические композиции и практическое использование

Указанное соединение формулы (I) (например, любое из соединений, описанных в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанная в настоящем документе, используют, само по себе или в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, для создания фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция включает: (a) эффективное количество соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе; и (b) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемый носитель).

Фармацевтически приемлемый носитель относится к носителям, совместимым с активными ингредиентами композиции (и в некоторых вариантах реализации способным стабилизировать указанные активные ингредиенты) и не вреден для подлежащего лечению субъекта. Например, солубилизаторы, такие как циклодекстрины (которые образуют специфические, более растворимые комплексы с указанным соединением формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой солью, описанным в настоящем документе), могут использоваться в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для поставки указанных активных ингредиентов. Примеры других носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и пигменты, такие как D&C Yellow # 10. Подходящие фармацевтически приемлемые носители описаны в Remington's *Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, стандартно цитируемом в данной области техники текст.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) (например, любое соединение, описанное в настоящем документе) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, может вводиться различными известными путями, такими как перорально, топически, ректально, парентерально, путем ингаляции спреем или с помощью имплантируемого резервуара. Термин "парентерально" в настоящем документе включает методы подкожной, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриартериальной, интрасиновиальной, интрастеральной, интрастекальной, внутрипочечной и внутричерепной инъекций или инфузий.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может быть получена в форме таблетки, капсулы, саше, драже, порошка, гранул, пастилки, порошка для приготовления, жидкого препарата или суппозитория. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, разрабатывают для внутривенного вливания, местного применения или перорального применения.

Пероральная композиция может представлять собой любую перорально приемлемую лекарственную форму, включая таблетки, капсулы, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы, но не ограничиваясь этим. Обычно используемые носители для таблеток включают лактозу и кукурузный крахмал. Смазывающие агенты, такие как стеарат магния, также обычно добавляются в указанные таблетки. Для перорального применения в форме капсул полезны разбавители, включающие лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворён в масляной фазе в сочетании с эмульгирующими или суспендирующими веществами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль может присутствовать в таблетке в количестве 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг. В некоторых вариантах реализации указанное соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль может присутствовать в капсуле в количестве 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг.

Стерильная инъекционная композиция (например, водная или масляная суспензия) может быть составлена в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с использованием подхо-

дящих диспергирующих или смачивающих веществ (таких как, например, Твин 80) и суспендирующих веществ. Стерильный инъекционный промежуточный продукт также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в форме раствора в 1,3-бутандиоле. Среди фармацевтически приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, находятся маннитол, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют нелетучее масло (например, синтетические моно- или диглицериды). Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и её глицеридные производные полезны в составе промежуточных инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор или карбоксиметилцеллюлозу или подобные диспергирующие агенты.

Ингаляционная композиция может быть приготовлена в соответствии с методиками, хорошо известными в области фармацевтической композиции, и может быть приготовлена в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солубилизирующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники.

Композиция для местного применения может быть приготовлена в форме масла, крема, лосьона, мази и т.п. Подходящие носители для указанной композиции включают растительные или минеральные масла, медицинский вазелин (белый мягкий парафин), жиры с разветвленной цепью или масла, животные жиры и высокомолекулярные спирты (содержащие больше чем 12 атомов углерода). В некоторых вариантах реализации указанный активный ингредиент является растворимым. Также могут быть включены эмульгаторы, стабилизаторы, увлажняющие вещества и антиоксиданты, а также агенты, придающие цвет или аромат, если это необходимо. Кроме того, в этих препаратах для местного применения могут использоваться усилители трансдермального проникновения. Примеры таких усилителей могут быть найдены в патентах США 3989816 и 4444762.

Кремы могут быть изготовлены из смеси минерального масла, самоэмульгирующегося пчелиного воска и воды, в которой смешивается активный ингредиент, растворенный в небольшом количестве масла, такого как миндальное масло. Пример такого крема включает крем, содержащий, по весу, около 40 частей воды, около 20 частей пчелиного воска, около 40 частей минерального масла и около 1 части миндальное масло. Мази могут быть приготовлены путём смешивания раствора активного ингредиента в растительном масле, таком как миндальное масло, с теплым мягким парафином с последующим охлаждением указанной смеси. Примером такой мази является мазь, которая содержит около 30 мас.% миндального масла и около 70 мас.% белого мягкого парафина.

Подходящие методы анализа *in vitro* могут быть использованы для оценки практической полезности соединений Формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемых солей, описанных в указанном документе, для ингибирования мутации ИДГ. такое соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в документе, могут быть дополнительно исследованы для изучения дополнительной практической полезности в лечении рака с помощью методов анализа *in vivo*. Например, соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанное в документе, может быть введено животному (например, мышь, используемой в модели), имеющему рак, и доступ к результатам изучения его терапевтического эффекта может быть получен. Если доклинические результаты будут успешными, можно спрогнозировать диапазон дозировки и путь введения для таких как животных, люди.

Может быть доказано, что указанное соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, обладает достаточной доклинической практической полезностью для того, чтобы заслуживать проведения клинических испытаний, в которых будет надежда продемонстрировать благоприятный терапевтический или профилактический эффект, например, у пациентов с раком.

В данном тексте термин "рак" относится к клеточному расстройству, характеризующемуся неконтролируемой или нерегулируемой пролиферацией клеток, сниженной клеточной дифференцировкой, неподходящей способностью проникать в окружающие ткани и/или способностью формировать новые образования в эктопических местах. Термин "рак" включает солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования, но не ограничивается ими. Термин "рак" включает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин "рак" также включает первичный и метастатический рак.

Примеры солидных опухолей включают рак поджелудочной железы; рак толстой и прямой кишки; рак молочной железы, в том числе метастатическая рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андрогензависимый и андрогеннезависимый рак предстательной железы; рак почки, в том числе, например, метастатический почечно-клеточный рак; гепатоцеллюлярный рак; рак легких, в том числе, например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), бронхиолоальвеолярный рак (BAC) и аденокарциному легкого; рак яичников, в том числе, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный рак брюшины; рак шейки матки; рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, в том числе, например,

плоскоклеточную карциному головы и шеи; рак кожи, в том числе, например, злокачественные меланомы; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли головного мозга, в том числе, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых; рак кости; саркому мягких тканей; и рак щитовидной железы, но не ограничиваются ими.

Примеры гематологических злокачественных новообразований включают острый миелоидный лейкоз (AML); хроническую миелогенную лейкемию (СМЛ), в том числе ускоренную СМЛ и СМЛ бластную фазу (СМЛ-ВР); острый лимфобластный лейкоз (ALL); хроническую лимфоцитарную лейкемию (СЛЛ); лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому (NHL), включая фолликулярную лимфому и мантийноклеточную лимфому; В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; множественную миелому (ММ); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластический синдром (MDS), включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевыми сидербластиками (RARS), рефрактерную анемию с избытком бластов (RAEB) и RAEB в трансформации (RAEB-T) и миелопролиферативные синдромы, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления типичные гематологические злокачественные образования включают лейкемию, такую как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хроническая лимфоцитарная лейкемия (СЛЛ) и хроническая миелогенная лейкемия (СМЛ); множественная миелома (ММ); лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома (НХЛ), мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома и В-крупноклеточная диффузная лимфома (DLBCL).

Указанное соединение формулы (I) и/или фармацевтически приемлемая соль, описанное в настоящем документе может быть использовано для достижения полезного терапевтического или профилактического эффекта, например, у пациентов с раком.

Также соединение формулы (I) (например, любое из них, описанное в данном документе) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанное в настоящем документе может быть использовано в сочетании с дополнительными активными ингредиентами в борьбе с раком. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены раздельно одновременно с соединением формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой солью, описанным в настоящем документе, или включены в фармацевтическую композицию с таким ингредиентом согласно настоящему описанию в качестве комбинированного лекарственного препарата с фиксированной дозой. В одном из примеров реализации дополнительными активными ингредиентами являются уже известные ингредиенты или ингредиенты, которые будут открыты, которые являются эффективными при лечении заболеваний, вызванных мутацией ИДГ, такие как другие ингибиторы мутации ИДГ, или соединения, активные против другой мишени, связанной с конкретным заболеванием. Указанная комбинация может служить для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, усиливающего активность или эффективность соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в данном документе), уменьшения одного или более побочных эффектов или уменьшения требуемой дозы соединения Формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение формулы (I) (например, любое из них, описанное в данном документе) и/или его фармацевтически приемлемая соль, которое описано в указанном документе, вводят в сочетании с противоопухолевым агентом. В данном тексте термин "противоопухолевый агент" относится к любому агенту, который вводят субъекту с раком для лечения указанного рака. Примеры противоопухолевых агентов включают: лучевую терапию; иммунотерапию; повреждающие ДНК химиотерапевтические агенты; и химиотерапевтические агенты, которые нарушают репликацию клеток, но не ограничиваются ими.

Примеры повреждающих ДНК химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотecin и их аналоги или метаболиты и доксорубин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубин и даунорубин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин С и циклофосфамид); интеркаляторы ДНК (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); интеркаляторы ДНК и генераторы свободных радикалов, такие как блеомицин; и нуклеозидные миметики (например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, азацитидин (VIDAZA®); меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевина), но не ограничиваются ими.

Химиотерапевтические агенты, которые нарушают репликацию клеток, включают: паклитаксел, доцетаксел и соответствующие аналоги; винкристин, винбластин и соответствующие аналоги; талидомид и соответствующие аналоги (например, СС-5013 и СС-4047); ингибиторы протеин-тирозин-киназы (например, иматиниб, мезилат и gefitinib); ингибиторы протеасом (например, ботрезомиб); ингибиторы NF-каппа В, включая ингибиторы киназы I каппа В; антитела, которые связываются с белками, сверхэкспрессируемыми при раке, и тем самым подавляют репликацию клеток (например, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб и бевацизумаб); и другие ингибиторы белков или ферментов, о которых известно, что они чрезмерно экспрессируются или активируются при раке, ингибирование которых подавляет репли-

кацию клеток.

Примеры

Примеры, приведенные ниже, предназначены для описания примеров и не должны рассматриваться как ограничивающие рамки настоящего изобретения. Были предприняты усилия для обеспечения точности используемых чисел (например, количества, температуры и т.д.), но следует принимать во внимание некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части являются весовыми частями, температура представлена в градусах Цельсия, а давление находится на уровне атмосферного давления или близко к нему. Все данные МС были получены с помощью Agilent 6120 или Agilent 1100. Все данные ЯМР были получены с использованием прибора Varian 400-MR. Все реагенты, кроме промежуточных, используемых в данном изобретении, имеются в продаже. Все названия соединений, кроме реагентов, были сгенерированы Chemdraw 12.0.

Если в какой-либо одной из структур, раскрытых в данном документе, есть какой-либо атом с пустой валентностью(ями), то пустой валентностью(ями) является(ются) атом(ы) водорода, который(ые) опущены для удобства.

В настоящей заявке, в случае несоответствия структуры и названия соединения, когда оба варианта даны для указанных соединений, следует использовать структуру указанного соединения, если контекст не показывает, что указанная структура соединения неверна, а название является правильным.

В последующих примерах используют сокращения, приведённые ниже:

AcOK - ацетат калия

BAST - бис(2-метоксиэтил)аминосульфотрифторид

BINAP - (\pm)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин

t-BuONa - трет-бутоксид натрия

(n-Bu₃Sn)₂ - 1,1,1,2,2,2-гексабутилдистаннан

(S)-CBS- - (S)-3,3-дифенил-1-метилпирролидино[1,2-с]-1,3,2-оксазаборол

CD₃OD - метанол-d₄

DAST - диэтиламиносульфотрифторид

DCM/ДХМ - дихлорметан

DIEA - N,N-диизопропилэтиламин

DMF - N,N-диметилформамид

DMSO-d₆ - диметилсульфоксид-d₆

EA/EtOAc/ЭА - этилацетат

Et₃N - триэтиламин

EtOH - этанол

Et₂Zn - диэтилцинк

г - грамм

HC(OMe)₃ - триметилортоформат

л - литр

LiHMDS - бис(триметилсилил)амид лития

М - моль/л

MeOH - метанол

MeCN - ацетонитрил

мг - миллиграмм

мл - миллилитр

ммоль - миллимоль

моль - моль

NaBH(OAc)₃ - триацетоксиборогидрид натрия

NaOMe - метоксид натрия

NaOEt - этоксид натрия

NCS - N-хлорсукцинимид

NFSI - N-фторбензолсульфонимид

PdCl₂(PPh₃)₂ - бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид

Pd(dba)₃ - трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)

Pd(dppf)Cl₂ - [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ - комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) + дихлорметан

Pd(PPh₃)₄ - тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)

PE/ПЭ - петролейный эфир

Selectfluor® - 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабисцикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат)

TBAF - тетрабутиламмоний фторид

TBSOTf - трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат

TFA - трифторуксусная кислоты

Tf₂O - трифторметансульфоновый ангидрид

THF/ТГФ - тетрагидрофуран

TsOH·H₂O - 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрат

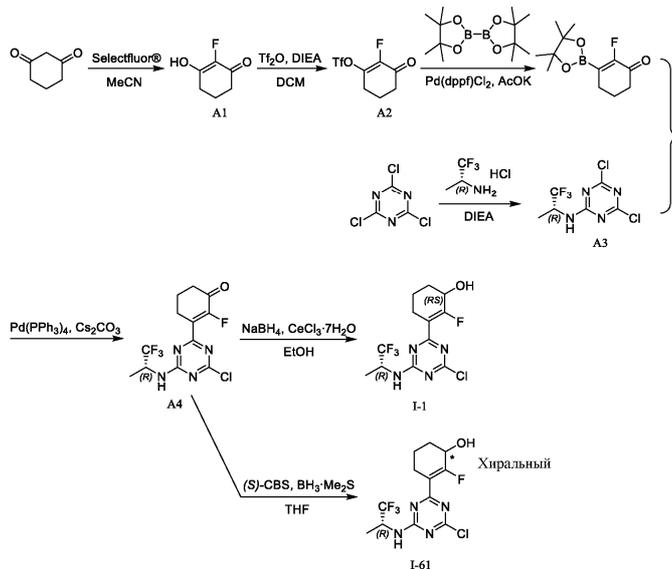
Пример 1.

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение I-1:

3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-ол и промежуточное соединение I-61

(*)3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-ол



(A) 2-фтор-3-гидроксициклогекс-2-ен-1-он (A1)

Смесь циклогексан-1,3-диона (30 г, 268 ммоль) и Selectfluor® (94,8 г, 268 ммоль) в MeCN (1,2 л) перемешивали при 70°C в течение 96 ч в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворили в ДХМ (1,2 л) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение A1 в виде белого твёрдого вещества (7,7 г, выход: 22%). МС (m/z): 131,1 [M+H]⁺

(B) 2-фтор-3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил трифторметансульфонат (A2)

Соединение A1 (208 мг, 1,6 ммоль) растворяли в атмосфере азота в ДХМ и охлаждали до 0°C. Затем добавляли DIEA (415 мг, 3,2 ммоль) и Tf₂O (540 мг, 1,92 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C в атмосфере азота. После завершения реакции её останавливали путем добавления воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали соединение A2 в виде жёлтого масла (220 мг, выход: 52,5%). МС (m/z): 263,0 [M+H]⁺

(C) (R)-4,6-дихлор-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (A3)

Раствор 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (9,1 г, 49,3 ммоль) в сухом ТГФ охлаждали до 0°C и добавляли (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (7,37 г, 49,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смесь доводили до pH=7 путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение A3 в виде бесцветного масла (7,8 г, выход: 60,6%). МС (m/z): 260,9 [M+H]⁺

(D) (R)-3-(4-хлор-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он (A4)

Смесь соединения A2 (4,0 г, 15,3 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (4,3 г, 16,8 ммоль), AcOK (3,8 г, 38,3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,63 г, 0,77 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали в атмосфере азота с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем последовательно добавляли соединение A3 (4,0 г, 15,3 ммоль), Cs₂CO₃ (14,4 г, 38,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,89 г, 0,77 ммоль) и воду (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение A4 в виде белого твёрдого вещества (0,8 г, выход: 15,4%). МС (m/z): 339,0 [M+H]⁺

(E) 3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-ол

ол (I-1)

В колбу добавляли соединение А4 (1150 мг, 3,41 ммоль), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1269 мг, 3,41 ммоль) и EtOH (20 мл). Смесь охлаждали до 0°C , добавляли NaBH_4 (130 мг, 3,41 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл) и воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали I-1 в виде белого твёрдого вещества (800 мг, выход: 68,9%). MS (m/z): 341,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

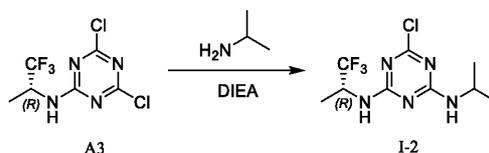
(F) (*3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-ол (I-61)

К сухому ТГФ (5 мл) в атмосфере азота добавляли 1 моль/л раствор (S)-CBS/TFO (2,4 мл, 2,4 ммоль) при температуре ледяной бани, затем одной порцией добавляли 2 моль/л раствор $\text{NH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ /ТГФ (2,4 мл, 4,8 ммоль). После перемешивания в течение 2 мин к указанному выше раствору по каплям добавляли соединение А4 (800 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (3 мл). После перемешивания при температуре ледяной бани в течение 1 ч к реакционной смеси добавляли MeOH (0,5 мл), EtOAc (10 мл) и воду (20 мл). Органический слой собирали. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали промежуточное соединение I-61 в виде белого твёрдого вещества (360 мг). MS (m/z): 341,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с указанной процедурой получения Промежуточного соединения I-1 с использованием соответствующих Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺
I-22		314,0	I-25		323,0
I-23		279,1	I-80		285,0
I-24		265,1			

Промежуточное соединение I-2: (R)-6-хлор- N^2 -изопропил- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



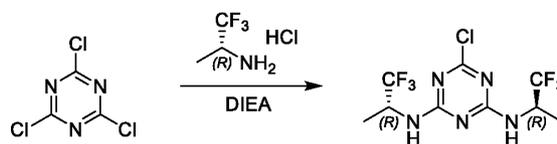
В запаянную пробирку последовательно добавляли соединение А3 (3,5 г, 13,4 ммоль), пропан-2-амин (872 мг, 14,7 ммоль), DIEA (3,5 г, 26,8 ммоль) и ТГФ (20 мл) и перемешивали смесь при 50°C в течение ночи. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали Промежуточное соединение I-2 в виде белого твёрдого вещества (3,8 г, выход: 100%). MS (m/z): 284,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения Промежуточного соединения I-2 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺
I-7		314,0	I-50		318,0
I-8		312,0	I-51		321,0
I-9		332,0	I-54		332,0
I-11		346,0	I-55		362,1
I-12		310,0	I-71		284,0
I-13		298,1	I-72		320,4
I-14		346,0	I-73		308,1
I-15		296,0	I-74		296,1
I-16		282,0	I-75		350,9
I-17		300,0	I-76		323,9
I-18		284,0	I-77		296,0
I-19		270,0	I-78		284,0
I-20		324,1	I-79		351,0
I-21		333,0	I-81		321,0
I-30		332,0	I-82		346,0
I-31		310,0	I-83		288,0
I-33		352,2	I-84		318,0
I-35		298,1	I-85		282,2
I-36		276,0	I-86		324,0

I-37		278,0	I-87		333,0
I-38		290,0	I-89		338,0
I-39		291,1	I-90		314,1
I-40		291,1	I-91		314,1
I-42		285,1	I-101		318,0
I-49		318,0	I-102		318,1

Промежуточное соединение I-3: 6-хлор-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



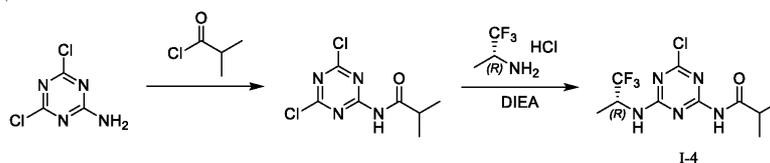
I-3

В колбу при 0°C добавляли 1,4-диоксан (50 мл), 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (1,84 г, 10 ммоль), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амингидрохлорид (2,99 г, 20 ммоль) и DIEA (5,17 г, 40 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции смесь конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом вода/MeOH=100:0-0:100), в результате чего получали Промежуточное соединение I-3 в виде жёлтого твёрдого вещества (2,50 г, выход: 74%). МС (m/z): 338,0 [M+H]⁺

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения Промежуточного соединения I-3 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺
I-6		254,1	I-34		230,1
I-10		326,0	I-106		446,0
I-32		338,0			

Промежуточное соединение I-4: (R)-N-(4-хлор-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)изобутирамид



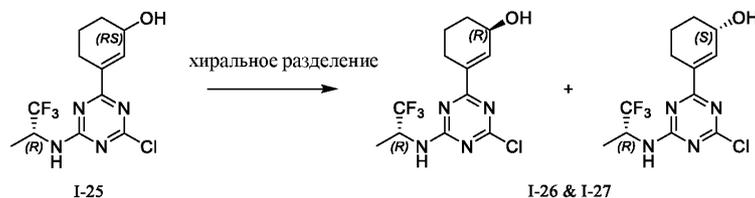
I-4

Смесь 4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ина (1 г, 6,06 ммоль) в изобутирилхлориде (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха под вакуумом, в результате чего получали N-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)изобутирамид в виде жёлтого твёрдого вещества. Затем к 1,4-диоксану (10 мл) добавляли N-(4,6-

дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)изобутирамид, полученный выше, (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (900 мг, 6,06 ммоль) и DIEA (2,34 г, 18,18 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции смесь останавливали путем добавления воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой собирали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали Промежуточное соединение I-4 (80 мг). МС (m/z): 312,1 [M+H]⁺

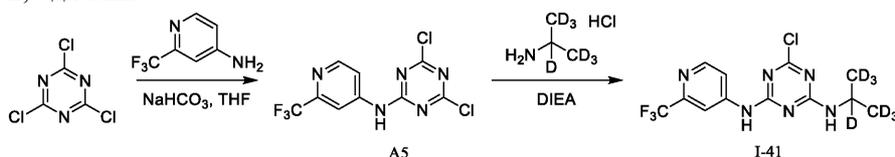
Промежуточные соединения I-26 и I-27.

Оптически чистые диастереомеры 3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ола



Промежуточные соединения I-26 и I-27 получали путём разделения Промежуточного соединения I-25 с использованием хиральной ВЭЖХ (условия хиральной ВЭЖХ: Колонка: AS-H; подвижная фаза: n-гептан/изопропанол=80:20; скорость потока: 0,5 мл/мин; детекция при длине волны: УФ 254 нм). Изомер, полученный с помощью первого элюента, (RT = 1,703 мин) назвали I-26, de%=100%, МС (m/z): 400,1 [M+H]⁺. Изомер, полученный с помощью второго элюента, (RT=2,067 мин) назвали I-27, de%=99,4%, МС (m/z): 400,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение I-41: 6-хлор-N²-(пропан-2-ил-d₇)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



(А) 4,6-Дихлор-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (A5)

К раствору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (1,84 г, 10 ммоль) и 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (1,62 г, 10 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли NaHCO₃ (1,68 г, 20 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смесь отфильтровывали. Фильтрат конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение A5 в виде белого твёрдого вещества (2,68 г, выход: 86%). МС (m/z): 309,9 [M+H]⁺

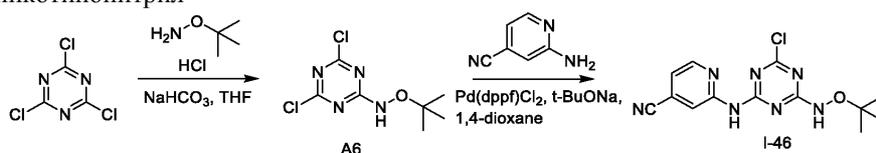
(В) 6-Хлор-N²-(пропан-2-ил-d₇)-N⁴-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

В запаянную пробирку последовательно добавляли соединение A5 (465 мг, 1,5 ммоль), пропан-d₇-2-амин гидрохлорид (154 мг, 1,5 ммоль), DIEA (388 мг, 3,0 ммоль) и 1,4-диоксан (20 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 5 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали Промежуточное соединение I-41 в виде белого твёрдого вещества (485 мг, выход: 95%). МС (m/z): 340,0 [M+H]⁺

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения Промежуточного соединения I-41 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺
I-43		268,0	I-94		361,1
I-44		308,0	I-96		329,0
I-45		304,0	I-97		349,1
I-53		334,0	I-98		381,1
I-59		329,0	I-99		385,0
I-63		363,0	I-100		366,9
I-66		363,0	I-101		318,0
I-68		364,0	I-103		428,9
I-92		321,1	I-104		416,9
I-93		335,1	I-105		362,1

Промежуточное соединение I-46: 2-((4-(трет-бутоксиамино)-6-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)изоникотинитрил



(А) О-(трет-Бутил)-N-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)гидроксиламин (А6)

К раствору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (0,92 г, 5 ммоль) и О-(трет-бутил)гидроксиламин гидрохлорида (0,63 г, 5 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли NaHCO₃ (1,26 г, 15 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь фильтровали. Фильтрат конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение А6 в виде бесцветного масла (0,83 г, выход: 80%). МС (m/z): 237,0 [M+H]⁺

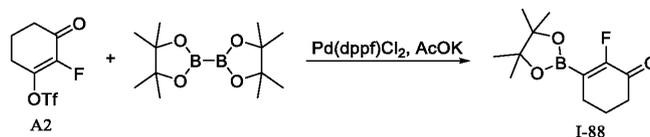
(В) 2-((4-(трет-Бутоксиамино)-6-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)изоникотинитрил

В запаянную пробирку последовательно добавляли соединение А6 (0,83 г, 4,0 ммоль), 2-аминоизоникотинитрил (0,48 г, 4,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 г, 0,2 ммоль), t-BuONa (0,77 г, 8,0 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали Промежуточное соединение I-46 в виде жёлтого твёрдого вещества (109 мг, выход: 8%). МС (m/z): 320,0 [M+H]⁺

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения Промежуточного соединения I-46 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	Промежуточное соединение	Структура	MS (M+H) ⁺
I-47		329,0	I-65		313,0
I-48		315,0	I-67		283,0
I-52		305,0	I-69		304,0
I-56		358,0	I-70		308,0
I-57		304,1	I-5		304,0
I-58		295,0	I-28		309,0
I-60		295,1	I-29		310,0
I-62		369,0	I-95		363,9
I-64		385,0			

Промежуточное соединение I-88: 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он

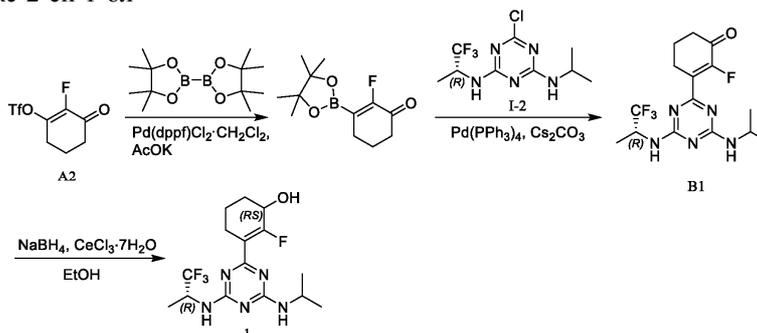


В атмосфере азота в колбу последовательно добавляли соединение A2 (80 г, 305 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (80 г, 315 ммоль), AcOK (74,8 г, 763 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (12,4 г, 15,3 ммоль) и 1,4-диоксан (1,4 L). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА=4/1), в результате чего получали Промежуточное соединение I-88 в виде жёлтого твёрдого вещества (76 г, выход 100%). MS (m/z): 159,0 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,47-2,36 (m, 4H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,22 (s, 12H).

Пример 2. Синтез соединений 1-87, 89-184, 186-301

Соединение 1: 2-фтор-3-(4-(изопропиламино)-6-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он



(A) (R)-2-фтор-3-(4-(изопропиламино)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он (B1)

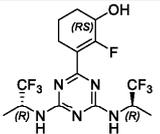
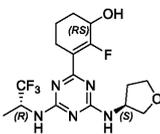
В атмосфере азота в колбу последовательно добавляли соединение А2 (220 мг, 0,84 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (234 мг, 0,92 ммоль), АсОК (206 мг, 2,10 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (32 мг, 0,04 ммоль) и 1,4-диоксан (20 мл) и перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, и последовательно добавляли Промежуточное соединение I-2 (238 мг, 0,84 ммоль), Cs₂CO₃ (682 мг, 2,1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (46,2 мг, 0,04 ммоль) и воду (4 мл), и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение В1 в виде белого твёрдого вещества (160 мг, выход: 52,8%). МС (m/z): 362,1 [M+H]⁺

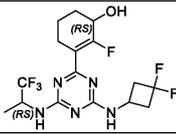
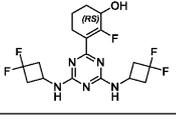
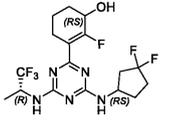
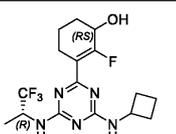
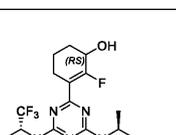
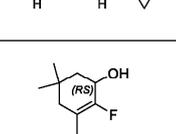
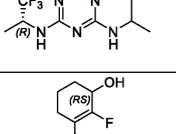
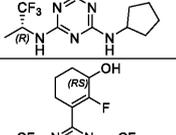
(В) 2-фтор-3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол

В колбу добавляли соединение В1 (80 мг, 0,22 ммоль), CeCl₃·7H₂O (107 мг, 0,29 ммоль) и EtOH (5 мл). Смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли NaBH₄ (11 мг, 0,29 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (2 мл) и воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение 1 в форме белого твёрдого вещества (61 мг, выход: 76,3%). МС (m/z): 364,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,99-4,87 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 1 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	МС (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
2		418,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01- 4,88 (m, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,97-1,60 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 6H).	I-3
3		392,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,06-4,90 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 1H), 4,37-4,21 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 2,44-2,14 (m, 2H), 2,01-1,60 (m, 5H), 1,45-1,30 (m, 3H).	I-8

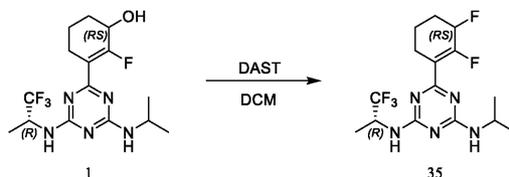
4		412,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,01-4,87 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 2H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,77-2,49 (m, 3H), 2,42-2,24 (m, 1H), 1,96-1,56 (m, 4H), 1,44-1,31 (m, 3H).	I-30
5		406,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,37-4,22 (m, 3H), 3,02-2,86 (m, 4H), 2,73-2,50 (m, 5H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H).	I-10
6		426,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,00-4,90 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 2H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 3H).	I-11
7		376,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,92-1,60 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,23-1,15 (m, 6H).	I-15
8		390,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,99-4,87 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,66-2,47 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,91-1,62 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,01-0,85 (m, 1H), 0,55-0,15 (m, 4H).	I-31
9		392,3	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,99-4,88 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).	I-2
10		390,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,03-4,89 (m, 1H), 4,37-4,16 (m, 2H), 2,64-2,47 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,04-1,44 (m, 12H), 1,39-1,31 (m, 3H).	I-12
11		418,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,04-4,90 (m, 2H), 4,35-4,24 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 6H).	I-3

12		378,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 2,66-2,48 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 1H), 1,97-1,59 (m, 5H), 1,41- 1,30 (m, 3H), 0,96-0,88 (m, 6H).	I-13
13		426,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,63-3,40 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 3H), 2,47-2,21 (m, 4H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 3H).	I-14
14		418,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,03-4,90 (m, 2H), 4,36-4,23 (m, 1H), 2,67-2,49 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,94-1,61 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 6H).	I-32
15		432,3	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,04-4,93 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,71-1,61 (br, 2H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,04-0,93 (m, 3H).	I-33
16		380,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,12-4,92 (m, 1H), 4,80-4,53 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,46-2,27 (m, 1H), 1,97- 1,60 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,2-1,06 (m, 1H), 1,02-0,87 (m, 1H).	I-1
17		380,4	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,00-4,92 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 6H).	I-2
18		419,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,02-4,87 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,92-1,63 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 6H).	I-3
19		407,1	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,38-4,15 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,72-2,48 (m, 5H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H).	I-10
20		420,2	^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,52-4,38 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 4H), 2,71-2,48 (m, 5H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 3H).	I-10

21		432,3	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,02-4,89 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,39-1,32 (m, 6H).	I-3
22		421,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,36-4,16 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 4H), 2,73-2,50 (m, 5H), 2,39-2,21 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,75-1,59 (m, 3H).	I-10
23		365,2	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,99-4,86 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,37-1,29 (m, 3H), 1,20-1,17 (m, 6H).	I-2
24		427,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,99-4,86 (m, 1H), 4,34-4,15 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,73-2,51 (m, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,39-1,13 (m, 3H).	I-9
25		310,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,36-4,24 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,19 (s, 12H).	I-34
26		378,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,19-4,88 (m, 2H), 4,38-4,22 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,68-2,49 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 5,3$ Гц, 3H), 1,16 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).	I-35
27		356,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,42-4,13 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,83-2,46 (m, 4H), 2,44-2,21 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 2H), 0,82-0,67 (m, 2H), 0,60-0,45 (m, 2H).	I-36
28		358,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,36-4,20 (m, 2H), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,71-2,45 (m, 3H), 2,40-2,23 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 2H), 1,20 (s, 6H).	I-37
29		372,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,98-4,88 (m, 1H), 2,65-2,43 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 3H).	I-39

30		372,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,97-4,89 (m, 1H), 2,70-2,42 (m, 1H), 2,41-2,21 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 3H).	I-40
31		412,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,89 (m, 1H), 4,38-4,14 (m, 2H), 3,03-2,86 (m, 2H), 2,80-2,49 (m, 3H), 2,44-2,26 (m, 1H), 1,95-1,59 (m, 4H), 1,41-1,31 (m, 3H).	I-9
32		412,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,90 (m, 1H), 4,38-4,16 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,82-2,50 (m, 3H), 2,43-2,25 (m, 1H), 1,94-1,60 (m, 4H), 1,42-1,32 (m, 3H).	I-54
33		364,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,90 (m, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 4,18-4,04(m, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 2,39-2,20 (m, 1H), 2,03-1,58 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 3H), 1,23-1,10 (m, 6H).	I-71
34		431,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,93-8,75 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,83-8,77 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 341H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).	I-75
200		384,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,55 (s, 1H), 7,91-7,78 (m, 1H), 7,64-7,48 (m, 1H), 7,33-7,13 (m, 1H), 6,62-6,47 (m, 1H), 4,41-4,14 (m, 2H), 2,72-2,32 (m, 2H), 1,91-1,63 (m, 4H), 1,29-1,20 (m, 6H).	I-5
205		390,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,59-8,34 (m, 2H), 4,39-4,28 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,51- 2,37 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,31 (s, 9H).	I-29
219		444,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,05-4,86 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,53-2,38 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 6H), 1,03-0,94 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,51-0,40 (m, 3H).	I-3
229		401,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,34-9,19 (m, 1H), 8,60-8,36 (m, 1H), 7,73-7,54 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,93-1,63 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 6H).	I-81

Соединение 35: 6-(2,3-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-N²-изопропил-N⁴-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



Соединение 1 (20 мг, 0,06 ммоль) растворяли при 0°C в ДХМ (3 мл) и добавляли DAST (17 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч. После завершения реакции смесь останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (5 мл) и воды (5 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в форме белого твёрдого вещества (14 мг, выход: 70%). МС (m/z): 366,2 [M+H]⁺

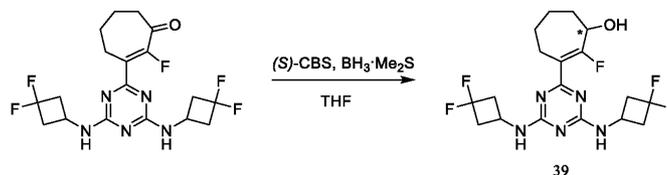
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,15-4,86 (m, 2H), 4,21-4,08 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 3H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,21-1,16 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой полу-

чения соединения 35 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
36		348,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,16-6,94 (m, 1H), 5,25-5,06 (m, 1H), 5,05-4,89 (m, 1H), 4,27-4,06 (m, 1H), 2,63-2,26 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 4H), 1,39-1,30 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 1,24-1,16 (m, 6H).	Соединение 124
37		348,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,26-7,00 (m, 1H), 5,08-4,85 (m, 2H), 4,26-4,07 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 3H), 1,20-1,16 (m, 6H).	Соединение 144
38		348,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,13-6,85 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 2H), 4,24-4,07 (m, 1H), 2,63-2,35 (m, 4H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,20-1,16 (m, 6H).	Соединение 145

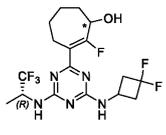
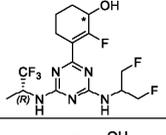
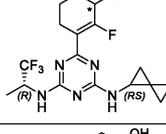
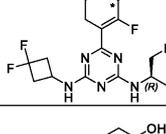
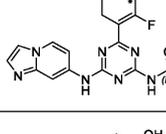
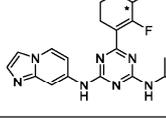
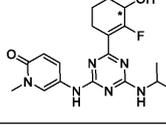
Соединение 39: (*)3-(4,6-бис((3,3-дифторциклобутил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогепт-2-ен-1-ол



В атмосфере азота к сухому ТГФ (5 мл) добавляли 1 моль/л раствор (S)-CBS/ТГФ (1,4 мл, 1,4 ммоль) при температуре ледяной бани, затем к указанному раствору одной порцией добавляли 2 моль/л раствор ВН₃·Ме₂С/ТГФ (1,4 мл, 2,8 ммоль). После перемешивания в течение 2 мин по каплям добавляли 3-(4,6-бис((3,3-дифторциклобутил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогепт-2-ен-1-он (полученный в соответствии с процедурой получения соединения 1 с использованием Промежуточного соединения 1-10, 600 мг, 1,4 ммоль) в ТГФ (3 мл) и полученную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли МеОН (0,5 мл), EtOAc (10 мл) и воду (20 мл). Органический слой собирали. Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, выход: 10%). МС (m/z): 420,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,52-4,38 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 4H), 2,71-2,48 (m, 5H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 3H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 39 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
40		426,1	¹ H-ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,87 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,73-2,49 (m, 3H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 3H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,39-1,30 (m, 3H).	I-9
41		400,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,69-4,44 (m, 5H), 4,34-4,22 (m, 1H), 2,65- 2,50 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,89-1,57 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 3H).	I-72
42		388,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,62- 2,47 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 1H), 1,87-1,61 (m, 4H), 1,37-1,30 (m, 3H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,00- 0,71 (m, 5H).	I-73
43		376,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,51-4,18 (m, 5H), 3,01-2,82 (m, 2H), 2,71-2,45 (m, 3H), 2,38- 2,20 (m, 1H), 1,87-1,59 (m, 4H), 1,27-1,19 (m, 3H).	I-74
44		438,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,47-8,11 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 1H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,40- 4,27 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 1H), 1,92-1,66 (m, 4H), 1,43-1,37 (m, 3H).	I-56
45		384,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,37-8,29 (br, 1H), 8,29-8,16 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,15-6,99 (m, 1H), 4,37-4,18 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 1H), 1,90- 1,64 (m, 4H), 1,29-1,22 (m, 6H).	I-57
46		375,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,63-8,10 (m, 1H), 7,69-7,53 (m, 1H), 6,52 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,23-1,16 (m, 6H).	I-58

47		409,2	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,48-8,19 (m, 1H), 8,14-8,04 (m, 1H), 7,65-7,46 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 1H), 1,91-1,64 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).	I-59
48		375,2	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 7,50-7,42 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,81-6,68 (m, 1H), 4,36-4,13 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,74-2,55 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 1H), 1,89-1,62 (m, 4H), 1,27-1,17 (m, 6H).	I-60
49		356,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,39-4,18 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,80-2,46 (m, 4H), 2,39-2,23 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 2H), 0,79-0,67 (m, 2H), 0,55-0,48 (m, 2H).	I-36
50		370,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,45-4,14 (m, 2H), 3,05-2,82 (m, 2H), 2,79-2,23 (m, 5H), 1,91-1,61 (m, 4H), 1,18-0,45 (m, 6H).	I-38
51		358,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,35-4,20 (m, 2H), 4,20-4,06 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,70-2,45 (m, 3H), 2,38-2,23 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,81-1,60 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).	I-37
52		371,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,99-4,87 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 2,64-2,45 (m, 1H), 2,40-2,21 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,36-1,30 (m, 3H).	I-39
53		371,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,98-4,88 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H), 2,63-2,44 (m, 1H), 2,44-2,21 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 3H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 3H).	I-40
54		420,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,60-8,22 (m, 2H), 8,09-7,74 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H).	I-41
55		365,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,36-4,15 (m, 2H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,73-2,41 (m, 3H), 2,40-2,19 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H).	I-42

56		360,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 4,32-4,19 (m, 2H), 4,19-4,04 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,72- 2,43 (m, 3H), 2,39-2,21 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,25-1,11 (br, 6H).	I-37
57		348,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,16-7,44 (m, 2H), 4,38-4,24 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,69-2,49 (m, 1H), 2,47- 2,27 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 6H).	I-43
58		388,0	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,61-8,24 (m, 2H), 8,04-7,81 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 2,75- 2,58 (m, 1H), 2,51-2,31 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H).	I-44
59		348,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,39-8,25 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 6,42- 6,36 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 1,91- 1,85 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 6H).	I-45
60		400,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 9,07-8,95 (m, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,57- 7,52 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 1,92- 1,84 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).	I-46
61		409,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,91-8,64 (m, 1H), 8,27-8,16 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 2,74-2,56 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).	I-47
62		395,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,75-8,53 (m, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,72- 1,63 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 6H).	I-48
63		398,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,18-8,11 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,46- 7,32 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,70-2,29 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 6H).	I-49

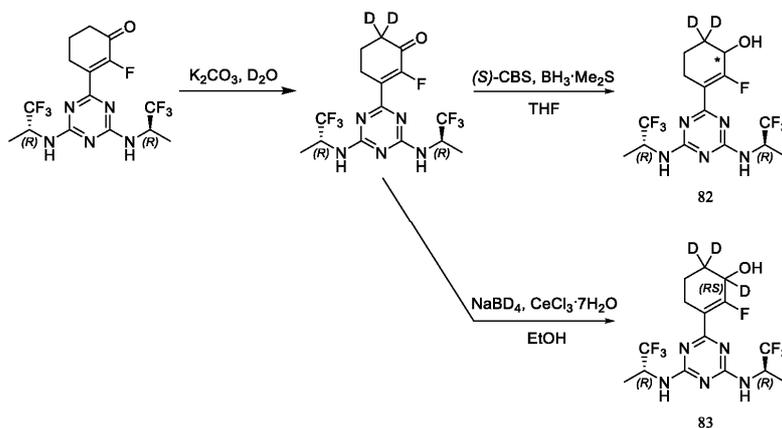
64		398,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,25-8,10 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,66-7,39 (m, 2H), 4,35- 4,25 (br, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,70-2,51 (m, 1H), 2,45-4,28 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 6H).	I-50
65		401,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,89-8,84 (m, 1H), 8,83-8,66 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,82- 7,70 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 1,91- 1,85 m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 6H).	I-51
66		385,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/ \text{CDCl}_3 = 2/1$): δ 8,63-8,54 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,13- 7,04 (m, 1H), 4,38-4,12 (m, 2H), 2,70-2,32 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,73- 1,63 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 6H).	I-52
67		414,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,38-8,22 (m, 2H), 7,89-7,76 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,45- 6,34 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 1,91- 1,84 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 6H).	I-53
68		449,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,86-7,07 (m, 6H), 5,19-4,97 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 2,78- 2,60 (m, 1H), 2,53-2,37 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 3H).	I-62
69		418,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 4,36-4,22 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,43- 2,29 (m, 1H), 1,89-1,60 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 6H).	I-32
70		443,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,64-7,73 (m, 3H), 4,43-4,27 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,79- 2,61 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 4H), 1,24-1,16 (m, 6H).	I-66
71		443,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55-8,36 (m, 2H), 8,01-7,90 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 2,77- 2,62 (m, 1H), 2,52-2,32 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 4H), 1,31 (s, 9H).	I-63
72		465,0	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,58-7,52 (m, 5H), 7,14-6,94 (m, 2H), 4,42-4,27 (m, 1H), 2,80- 2,65 (m, 1H), 2,56-2,37 (m, 1H), 1,94-1,66 (m, 4H).	I-64

73		393,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,09-7,85 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 2,74- 2,57 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 4H), 1,32-1,29 (m, 9H).	I-65
74		363,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,02-7,88 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 1H), 4,39- 4,29 (m, 1H), 4,26-4,12 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 1H), 1,99-1,61 (m, 4H), 1,28- 1,20 (m, 6H).	I-67
75		444,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 9,18-8,77 (m, 2H), 4,45-4,24 (m, 1H), 2,81-2,64 (m, 1H), 2,53- 2,34 (m, 1H), 2,00-1,66 (m, 4H), 1,37-1,26 (m, 9H).	I-68
76		384,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 9,63-9,01 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 1H), 4,39- 4,29 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 1H), 2,50-2,31 (m, 1H), 1,96-1,63 (m, 4H), 1,29- 1,18 (m, 6H).	I-69
77		388,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 6,59-6,32 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,90-1,63 (m, 6H), 1,25-1,16 (m, 6H).	I-70
78		378,2	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,04-4,89 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,65-2,48 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 1,96-1,59 (m, 5H), 1,38-1,30 (m, 3H), 0,95-0,87 (m, 6H).	I-13
79		404,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,03-4,90 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,21-4,00 (m, 2H), 2,65- 2,49 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 1H), 1,93-1,59 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 3H).	I-76
80		376,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,50-4,87 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,62- 2,47 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,71-1,63 (br, 1H), 1,37- 1,31 (m, 3H), 1,14-0,99 (m, 1H), 0,51-0,42 (m, 2H), 0,26-0,19 (m, 2H).	I-77

81		364,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,87 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,28- 3,23 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,69- 1,62 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 3H).	I-78
199		431,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) : δ 8,91-8,85 (m, 1H), 8,80-8,66 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,48-4,34 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,25- 1,19 (m, 6H).	I-79
204		389,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,30-8,09 (m, 1H), 7,93 -7,58 (m, 2H), 4,40-4,28 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 4H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).	I-28
224		362,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,12-4,89 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,65- 2,46 (m, 1H), 2,41-2,21 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,39- 1,29 (m, 3H), 0,77-0,68 (m, 2H), 0,55-0,47 (m, 2H).	I-16
240		368,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,90 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,35- 4,20 (m, 1H), 3,74-3,54 (m, 2H), 2,68-2,45 (m, 1H), 2,43-2,22 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,81- 1,72 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,34 (s, 3H).	I-83
241		398,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,35-4,17 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,71-2,48 (m, 3H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H).	I-84

Соединения 82 и 83:

(*)3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-6,6-D₂-1-ол и
3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1,6,6-D₃-1-ол



(A) 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он-6,6-D₂

К раствору 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-она (полученного в соответствии с процедурой получения соединения 1 с использованием Промежуточного соединения 1-3, 114 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли D₂O (2 мл) и K₂CO₃ (75 мг, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4,5 ч. Затем под вакуумом удаляли растворитель и осадок очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде жёлтого масла (64 мг, выход: 56%). МС (m/z): 418,0 [M+H]⁺

(B) (*)3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-6,6-D₂-1-ол

Соединение 82 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 39. МС (m/z):

420,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 4,32-4,23 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H).

(C) 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1,6,6-D₃-1-ол

Соединение 83 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 1, стадия (B), с использованием NaBD₄. MS (m/z): 421,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 82 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

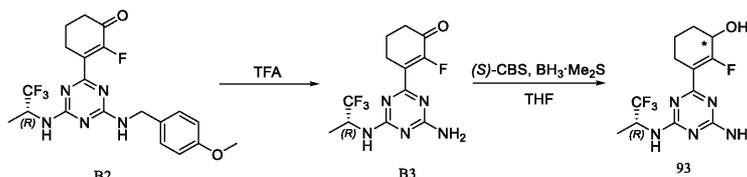
Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
84		414,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H).	I-54
85		408,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,36-4,14 (m, 3H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H).	I-10
86		422,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,60-8,23 (m, 2H), 8,10-7,75 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H).	I-41
87		420,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,88 (m, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 6H).	I-32
89		445,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,54-8,35 (m, 2H), 8,03-7,83 (m, 1H), 4,40-4,24 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,31 (s, 9H).	I-63

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 83 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
90		415,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H).	I-54
91		409,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,36-4,14 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H).	I-10
92		361,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,34-4,18 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 2H), 2,72-2,41 (m, 3H), 2,41-2,18 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,25-1,11 (br, 6H).	I-37

Соединение 93:

(*)3-(4-амино-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-ол



(A) (R)-2-фтор-3-(4-((4-метоксибензил)амино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он (B2)

Указанное в заголовке соединение B2 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 1 с использованием Промежуточного соединения I-55.

МС (m/z): 440,1 [M+H]⁺

(B) (R)-3-(4-амино-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он (B3)

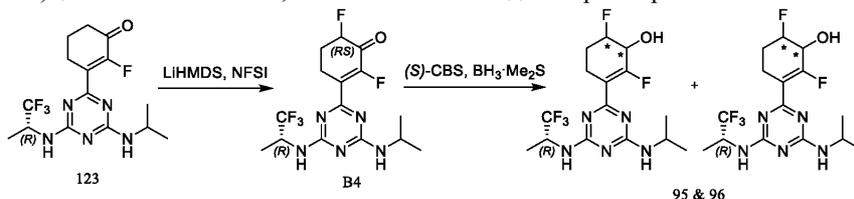
Раствор соединения B2 (1,1 г, 2,5 ммоль) в TFA (10 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель удаляли. Остаток промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение B3 в виде бледно-жёлтого твёрдого вещества. МС (m/z): 320,0 [M+H]⁺

(C) (*)3-(4-амино-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-ол

Соединение 93 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 39. МС (m/z): 322,0 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,01-4,89 (m, 1H), 4,38-4,19 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,36-1,29 (m, 3H).

Соединения 95 и 96: 2,6-дифтор-3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол, оптически чистые диастереомеры



(A) 2,6-дифтор-3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он (B4)

В атмосфере азота к 1 моль/л раствору LiHMDS/ТГФ (14,85 мл, 14,85 ммоль) по каплям добавляли раствор соединения 123 (1,2 г, 3,30 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Медленно по каплям добавляли раствор NFSI (3,12 г, 9,90 ммоль) в ТГФ, затем полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции смесь останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (30 мл). Органический слой собирали и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили с использованием безводного Na₂SO₄ и отфильтровывали. Фильтрат конденсировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали соединение B4 в виде белого твёрдого вещества (190 мг, выход: 15,2%). МС (m/z): 380,2 [M+H]⁺

(B) 2,6-дифтор-3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол

Соединения 95 и 96 получали в соответствии с процедурой получения соединения 39 и очищали препаративной ТСХ (элюция ПЭ/ЭА=2/1).

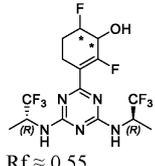
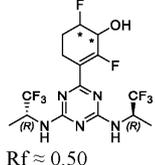
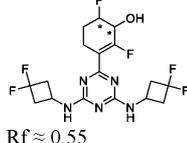
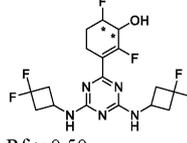
Соединение 95, R_f ≈ 0,55, МС (m/z): 382,1 [M+H]⁺;

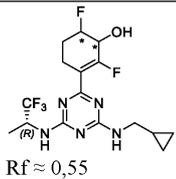
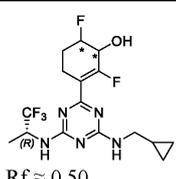
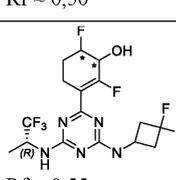
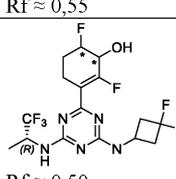
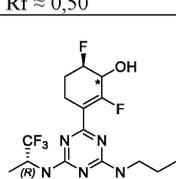
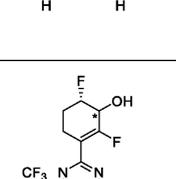
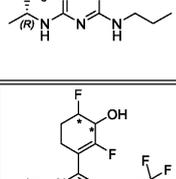
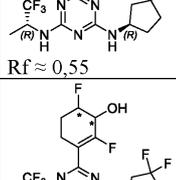
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,97-4,90 (m, 1H), 4,72-4,55 (m, 1H), 4,38-4,03 (m, 2H), 2,63-2,46 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,23-1,13 (s, 6H).

Соединение 96, R_f ≈ 0,50, МС (m/z): 382,2 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,97-4,90 (m, 1H), 4,71-4,55 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,22-1,12 (m, 6H).

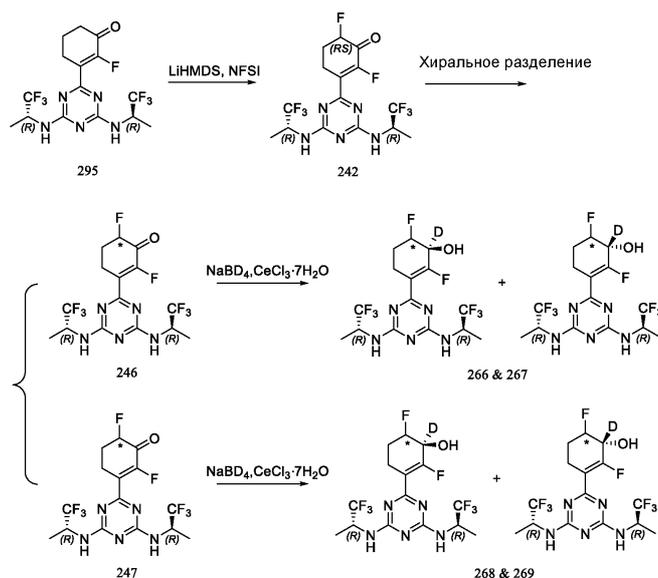
Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединений 95 и 96 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
97	 <p>Rf ≈ 0,55</p>	436,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,88 (m, 2H), 4,82-4,63 (m, 1H), 4,35-4,18 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H).	I-3
98	 <p>Rf ≈ 0,50</p>	436,1	¹ H-ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,89 (m, 2H), 4,80-4,65 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 1H), 2,52-2,34 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 6H).	I-3
201	 <p>Rf ≈ 0,55</p>	424,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,79-4,64 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 3H), 2,99-2,83 (m, 4H), 2,70-2,47 (m, 6H), 2,06-1,88 (m, 2H).	I-10
202	 <p>Rf ≈ 0,50</p>	424,2	¹ H-ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 4,81-4,64 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 4,34-4,17 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 4H), 2,70-2,32 (m, 6H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H).	I-10

225	 Rf ≈ 0,55	394,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,65-2,43 (m, 2H), 2,07-1,87 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,31-0,15 (m, 2H).	I-77
226	 Rf ≈ 0,50	394,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,80-4,64 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 2H), 2,78-2,57 (m, 1H), 2,52-2,30 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,40-1,27 (m, 3H), 1,13-0,98 (m, 1H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,30-0,14 (m, 2H).	I-77
227	 Rf ≈ 0,55	430,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,80 -4,63 (m, 1H), 4,35-4,11 (m, 2H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 3H).	I-9
228	 Rf ≈ 0,50	430,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,05-4,88 (m, 1H), 4,82 - 4,64 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,36-4,17 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,77-2,34 (m, 4H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 3H).	I-9
230 & 231	 Rf ≈ 0,55	382,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,89-7,69 (m, 1H), 7,54-7,36 (m, 1H), 5,82-5,56 (m, 1H), 4,93-4,59 (m, 2H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,56-2,39 (m, 1H), 2,38-2,20 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 3H), 0,86-0,79 (m, 3H).	I-18
	 Rf ≈ 0,50	382,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,92-7,69 (m, 1H), 7,60-7,34 (m, 1H), 6,11-5,82 (m, 1H), 4,96-4,59 (m, 2H), 4,24-4,08 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,86-0,78 (m, 3H).	I-18
232	 Rf ≈ 0,55	444,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,81-4,63 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 1H), 2,65-2,46 (m, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,13-1,91 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 3H).	I-82
233	 Rf ≈ 0,50	444,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,89 (m, 1H), 4,80-4,62 (m, 1H), 4,57-4,29 (m, 2H), 2,74-2,34 (m, 3H), 2,29-1,71 (m, 7H), 1,41-1,27 (m, 3H).	I-82

Замечание: Соединения 230 и 231 получали посредством флеш-колоночной хроматографии (элюция градиентом H₂O/MeOH=100:0-0:100). Это соединение, полученное при элюции первым, назвали Соединением 230, а соединение, полученное при элюции вторым, назвали Соединением 231.

Соединения 242, 266-269: 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6-дифторциклогекс-2-ен-1-D-1-ол, оптически чистые диастереомеры



(А) 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6-дифторциклогекс-2-ен-1-он

Соединение 242 получали в соответствии с процедурой стадии А соединений 95 и 96, с использованием Соединения 295 и соответствующих реагентов.

МС (m/z): 434,0 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,31-5,06 (m, 1H), 5,03-4,90 (m, 2H), 3,09-3,00 (br, 1H), 2,90-2,74 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 6H).

(В) 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6-дифторциклогекс-2-ен-1-он, оптически чистые диастереомеры

Соединение 242 отделяли посредством хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали пару оптически чистых диастереомеров, Соединения 246 и 247 (условия хиральной ВЭЖХ: Колонка: AD-H (0,46 см внут. диам. × 15 см длины); подвижная фаза: n-гептан/изопропанол=80/20; скорость потока: 0,5 мл/мин; детекция при длине волны: УФ 254 нм). Первая элюция (соединение 246: RT=2,025 мин, de%=100%, МС (m/z): 434,0 [M+H]⁺). Вторая элюция (соединение 247: RT=2,083 мин, de%=100%, МС (m/z): 434,0 [M+H]⁺).

(С) 3-(4,6-Бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6-дифтор-циклогекс-2-ен-1-D-1-ол, оптически чистые диастереомеры

Соединения 266 и 267 получали в соответствии с процедурой получения соединения 1, с использованием Соединение 246 и NaBD₄, очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА).

Соединение 266: R_f ≈ 0,55, МС (m/z): 437,2 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,93-4,80 (m, 2H), 4,71-4,55 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 6H).

Соединение 267: R_f ≈ 0,50, МС (m/z): 437,2 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400

МГц, CD₃OD): δ 4,95-4,79 (m, 2H), 4,75-4,57 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 6H).

Соединения 268 и 269 получали в соответствии с процедурой получения соединения 1, с использованием Соединение 247 и NaBD₄, очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА).

Соединение 268: R_f ≈ 0,55, МС (m/z): 437,2 [M+H]⁺;

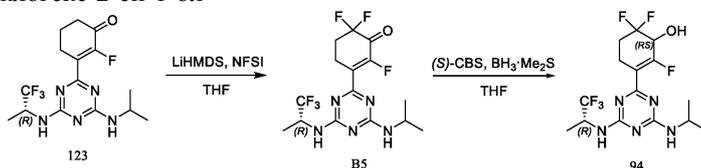
¹H-ЯМР (400

МГц, CD₃OD): δ 4,93-4,80 (m, 2H), 4,71-4,55 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 6H).

Соединение 269: R_f ≈ 0,50, МС (m/z): 437,2 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,95-4,79 (m, 2H), 4,75-4,57 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 6H).

Соединение 94: 2,6,6-трифтор-3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол



(А) (R)-2,6,6-трифтор-3-(4-(изопропиламино)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол (B5)

В атмосфере азота к раствору 1 моль/л LiHMDS в ТГФ (14,85 мл, 14,85 ммоль) по каплям добавляли раствор соединения 123 (1,2 г, 3,30 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем к этой смеси по каплям добавляли раствор NFSI (3,12 г, 9,90 ммоль) в ТГФ, затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ещё 3 ч. После завершения реакции смесь останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (30 мл). Органический слой собирали и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и отфильтровывали. Фильтрат конденсировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получили соединение B5 в форме белого твёрдого вещества (25 мг, выход: 1,9%). МС (m/z): 398,1 [M+H]⁺

(В) 2,6,6-трифтор-3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол

Соединение 94 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 39, с использованием соединения B5 и соответствующих реагентов.

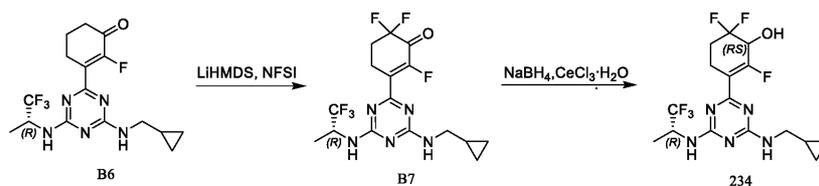
МС (m/z): 400,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,97-4,88 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,59-2,40 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 3H), 1,21-1,12 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 94 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
196		454,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,86 (m, 2H), 4,36-4,17 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H).	I-3
203		442,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,37-4,14 (m, 3H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,74-2,44 (m, 6H), 2,24-2,02 (m, 2H).	I-10
208		440,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,92 (m, 1H), 4,35-4,01 (m, 3H), 2,77-2,67 (br, 1H), 2,63-2,46 (m, 1H), 2,33-2,01 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H).	I-76
209		412,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,99-4,90 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,13-0,99 (m, 1H), 0,53-0,41 (m, 2H), 0,28-0,17 (m, 2H).	I-78
210		400,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,89 (m, 1H), 4,55-4,37 (m, 1H), 4,02-3,77 (m, 2H), 2,81-2,61 (m, 1H), 2,58-2,37 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,04-1,84 (m, 1H), 1,81-1,51 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,05-0,90 (m, 3H).	I-18
239		448,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,89 (m, 1H), 4,38-4,14 (m, 2H), 3,03- 2,86 (m, 2H), 2,78-2,44 (m, 4H), 2,30-2,01 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 3H).	I-54
245		440,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,92 (m, 1H), 4,35-4,01 (m, 3H), 2,77-2,67 (br, 1H), 2,63-2,46 (m, 1H), 2,33-2,01 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H).	I-76

Соединение 234: 3-(4-((циклопропилметил)амино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол



(А) (R)-3-(4-((циклопропилметил)амино)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он (В7)

Указанное в заголовке соединение В7 получали в соответствии с процедурой стадии А соединения 94 с использованием соединения В6 (полученного в соответствии с процедурой получения соединения 1 с использованием Промежуточного соединения I-77) и соответствующих реагентов.

(В) 3-(4-((циклопропилметил)амино)-6-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

Соединение 234 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 1, с использованием соединения В7 и соответствующих реагентов.

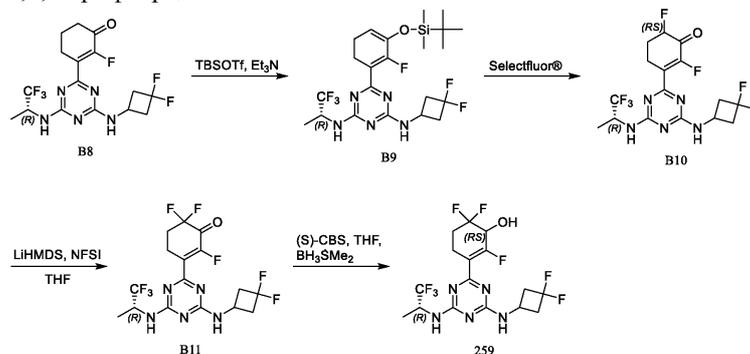
МС (m/z): 412,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,99-4,90 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,13-0,99 (m, 1H), 0,53-0,41 (m, 2H), 0,28-0,17 (m, 2H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 234 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
211		455,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,87 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 6H).	I-3
235		462,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,88 (m, 1H), 4,54-4,39 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 2H), 2,29-2,00 (m, 6H), 1,90-1,67 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 3H).	I-82
238		398,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,05-4,91 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 2,86-2,60 (m, 2H), 2,59-2,43 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 3H), 0,78-0,66 (m, 2H), 0,57-0,44 (m, 2H).	I-16
248		400,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,90 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,38-3,23 (m, 2H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,60-2,41 (m, 1H), 2,28-2,02 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 0,99-0,87 (m, 3H).	I-18

Соединение 259: 3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол



(А) (R)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторциклогекса-1,3-диен-1-ил)-N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (В9)

В атмосфере азота к смеси соединения В8 (полученного в соответствии с процедурой получения Соединения 39 с использованием Промежуточного соединения I-9: 750 мг, 1,83 ммоль) и Et₃N (371 мг,

3,66 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) добавляли раствор TBSOTf (726 мг, 2,75 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0~5°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем её вливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой собирали, сушили с использованием безводного Na₂SO₄, конденсировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали соединение В9 в виде жёлтого масла (958 мг, выход: 100%). МС (m/z): 524,1 [M+H]⁺

(В) 3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6-дифторциклогекс-2-ен-1-он (В10)

В атмосфере азота раствор соединения В9 (958 мг, 1,83 ммоль) в сухом MeCN (20 мл) добавляли к суспензии Selectfluor® (778 мг, 2,20 ммоль) в сухом ацетонитриле (20 мл) по каплям при 0-5°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали соединение В10 в виде белого твёрдого вещества (512 мг, выход: 66%). МС (m/z): 428,0 [M+H]⁺

(С) (R)-3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он (В11)

В атмосфере азота к раствору соединения В10 (512 мг, 1,12 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) по каплям добавляли 1 М раствор LiHMDS/ТГФ (3,47 мл, 3,47 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем к этой смеси по каплям добавляли раствор NFSI (388 мг, 1,23 ммоль)/ТГФ (10 мл) при -78°C и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl для остановки реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали соединение В11 в виде жёлтого твёрдого вещества (230 мг, выход: 46%). МС (m/z): 446,2 [M+H]⁺

(D) 3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

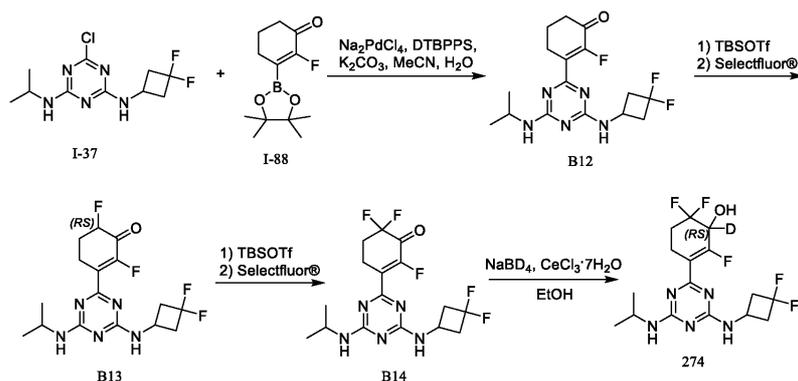
Соединение 259 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 39, с использованием соединения В11 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 448,0 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,91-4,81 (s, 1H), 4,26-4,09 (m, 2H), 2,92-2,76 (m, 2H), 2,72-2,33 (m, 4H), 2,18-1,96 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 3H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 259 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
260		398,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,99-4,83 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 2,76-2,53 (m, 2H), 2,51-2,34 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 3H), 0,69-0,59 (m, 2H), 0,48-0,38 (m, 2H).	I-85
261		394,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,36-4,09 (m, 3H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,79-2,43 (m, 4H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 6H).	I-37
270		440,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,92-4,82 (m, 1H), 4,28-3,90 (m, 3H), 2,72-2,38 (m, 2H), 2,20-1,96 (m, 2H), 1,33-1,21 (m, 3H).	I-86
271		449,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,31-8,20 (m, 1H), 7,63-7,50 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 1H), 4,83-4,68 (m, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,13-3,98 (m, 1H), 2,57-2,18 (m, 2H), 2,08-1,78 (m, 2H), 1,18-1,00 (m, 3H).	I-87

Соединение 274: 3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-D-1-ол



(A) 3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он (B12)

В атмосфере азота смесь Промежуточного соединения I-37 (4,17 г, 15,0 ммоль), Промежуточного соединения I-88 (4,32 г, 18,0 ммоль), Na_2PdCl_4 (221 мг, 0,75 ммоль), DTBPPS (402 мг, 1,5 ммоль), K_2CO_3 (5,18 г, 37,5 ммоль), MeCN (40 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь вливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали соединение B12 в виде жёлтого твёрдого вещества (4,98 г, выход: 93%). МС (m/z): 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(B) 3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6-дифторциклогекс-2-ен-1-он (B13)

Указанное в заголовке соединение B13 было получено в соответствии со стадиями А и В процедуры получения соединения 259, с использованием соединения B12 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(C) 3-(4-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-6-(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он (B14)

Указанное в заголовке соединение B14 было получено в соответствии со стадиями А и В процедуры получения соединения 259, с использованием соединения B13 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 392,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(D) 3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-6-(изопропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-D-1-ол

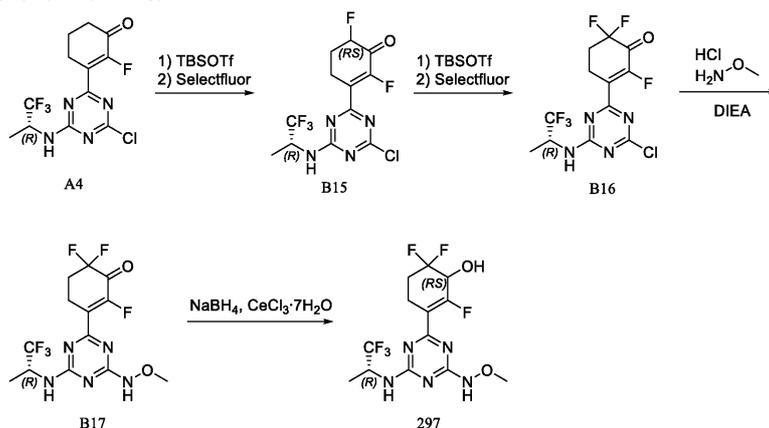
Соединение 274 получали в соответствии со стадией В процедуры получения соединения 1, с использованием соединения B14, NaBD_4 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,33-4,20 (m, 1H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,80-2,41 (m, 4H), 2,29-2,02 (m, 2H), 1,25-1,14 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 274 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
275		479,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,67-8,30 (m, 2H), 8,06-7,80 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 1H), 2,93-2,75 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 1H), 2,33-2,06 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 9H).	I-63
276		480,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,67-8,32 (m, 2H), 8,08-7,80 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 9H).	I-63
277		454,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,05-4,91 (m, 2H), 4,38-4,16 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,29-2,03 (m, 2H), 1,44-1,26 (m, 6H).	I-89
278		399,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,14-4,92 (m, 1H), 2,88-2,64 (m, 2H), 2,59-2,43 (m, 1H), 2,32-1,99 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 3H), 0,82-0,66 (m, 2H), 0,58-0,45 (m, 2H).	I-85
279		399,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,13-4,93 (m, 1H), 2,90-2,64 (m, 2H), 2,61-2,41 (m, 1H), 2,33-1,99 (m, 2H), 1,49-1,24 (m, 3H), 0,86-0,67 (m, 2H), 0,62-0,46 (m, 2H).	I-16
281		436,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,87 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 4,49-4,21 (m, 1H), 2,90-2,54 (m, 2H), 2,34-1,98 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H).	I-3
282		437,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,87 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 2,90-2,54 (m, 2H), 2,34-1,98 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H).	I-3
283		454,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,05-4,90 (m, 2H), 4,40-4,19 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,30-2,03 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 6H).	I-32
293		430,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,09-4,91 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 3H), 1,29-1,26 (m, 9H).	I-90
294		430,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,09-4,91 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 3H), 1,29-1,26 (m, 9H).	I-91
296		452,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,88 (m, 2H), 3,07-2,09 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 6H).	I-3
298		437,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,77-8,34 (m, 2H), 8,01-7,69 (m, 1H), 4,47-4,17 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,89-2,73 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 2,30-2,06 (m, 2H).	I-92

Соединение 297: 2,6,6-трифтор-3-(4-(метоксиамино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол



(A) (R)-3-(4-хлор-6-(((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он (B16)

Указанное в заголовке соединение B16 получали в соответствии со стадиями В и С процедуры получения соединения 274, с использованием Промежуточного соединения A4 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 375,1 [M+H]⁺

(B) (R)-2,6,6-трифтор-3-(4-(метоксиамино)-6-(((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он (B17)

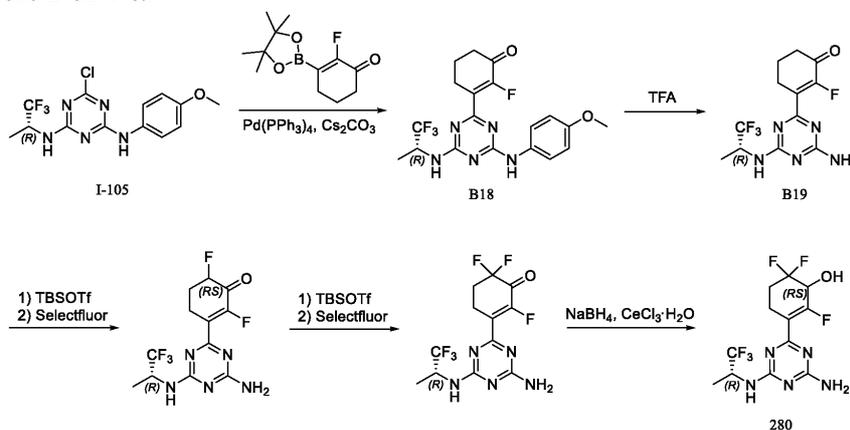
Указанное в заголовке соединение B17 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 190 с использованием соединения B16 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 386,1 [M+H]⁺

(C) 2,6,6-трифтор-3-(4-(метоксиамино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол

Соединение 297 получали в соответствии со стадией В процедуры получения соединения 1, с использованием соединения B17 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 388,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,04-4,92 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 3H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,31-2,04 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H).

Соединение 280: 3-(4-амино-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол



(A) (R)-2-фтор-3-(4-((4-метоксифенил)амино)-6-(((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он (B18)

Указанное в заголовке соединение B18 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 1, с использованием Промежуточного соединения I-105 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 440,2 [M+H]⁺

(B) (R)-3-(4-амино-6-(((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он (B19)

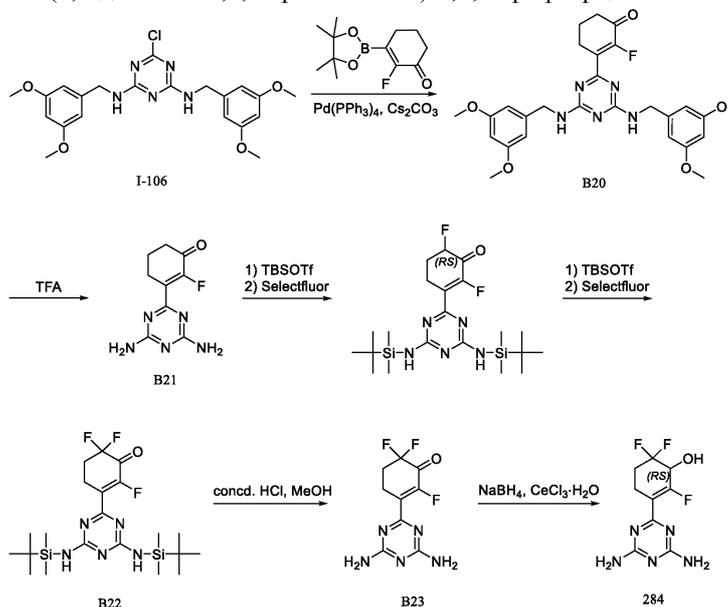
Смесь соединения B18 (1,4 г, 3,19 ммоль) в TFA (10 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой собирали, конденсировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение B19 в виде жёлтого твёрдого вещества (800 мг, выход 79%), которое использовали на следующей стадии без очистки.

(C) 3-(4-амино-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

Соединение 280 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 274, с использованием Соединения В19 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 358,1 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,00-4,92 (m, 1H), 4,38-4,18 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 3H).

Соединение 284: 3-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол



(A) 3-(4,6-бис((3,5-диметоксибензил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он (B20)

Указанное в заголовке соединение B20 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 1, с использованием Промежуточного соединения I-106 и соответствующих реагентов.

МС (m/z): 542,1 [M+H]⁺

(B) 3-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он (B21)

Указанное в заголовке соединение B21 получали в соответствии со стадией В процедуры получения соединения 280, с использованием соединения B20 и соответствующих реагентов.

МС (m/z): 224,0 [M+H]⁺

(C) 3-(4,6-бис((трет-бутилдиметилсилил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он (B22)

Указанное в заголовке соединение B22 получали в соответствии со стадиями В и С процедуры получения соединения 274, с использованием соединения B21 и соответствующих реагентов.

МС (m/z): 488,1 [M+H]⁺

(D) 3-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он (B23)

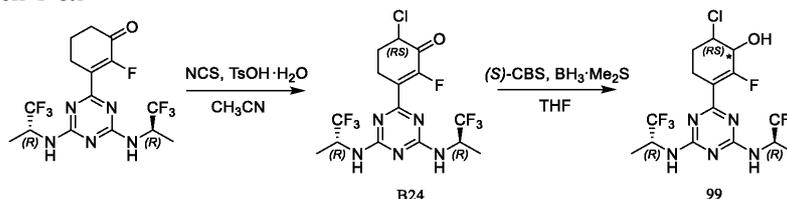
Раствор соединения B22 (410 мг, 0,84 ммоль) в концентрированном водном растворе HCl (1 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли этилацетатом и доводили до pH=8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой собирали, концентрировали досуха под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция MeOH и водой), в результате чего получали указанное в заголовке соединение B23 в виде белого твердого вещества (150 мг, выход: 69%). МС (m/z): 260,0 [M+H]⁺

(E) 3-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

Соединение 284 получали в соответствии со стадией В процедуры получения соединения 1, с использованием соединения B23 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 262,0 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,33-4,20 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,29-2,04 (m, 2H).

Соединение 99: 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-6-хлор-2-фторциклогекс-2-ен-1-ол



(A) 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-6-хлор-2-фторциклогекс-2-ен-1-он (B24)

В запаянную пробирку последовательно добавляли 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-

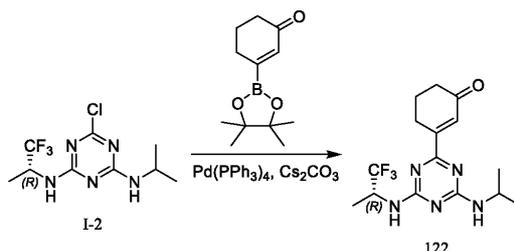
ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он (полученный в соответствии с процедурой получения соединения 1 с использованием Промежуточного соединения I-3, 700 мг, 1,69 ммоль), NCS (224 мг, 1,69 ммоль), TsOH·H₂O (321 мг, 1,69 ммоль) и MeCN (10 мл). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0-0:100), в результате чего получали указанное в заголовке соединения B24 в виде белого твёрдого вещества (320 мг, выход 42,2%). МС (m/z): 450,1, 452,1 [M+H]⁺

(В) 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-6-хлор-2-фторциклогекс-2-ен-1-ол

Соединение 99 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 39 с использованием соединения B24 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 452,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5,02-4,90 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 6H).

Соединение 122: (R)-3-(4-(изопропиламино)-6-(((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он



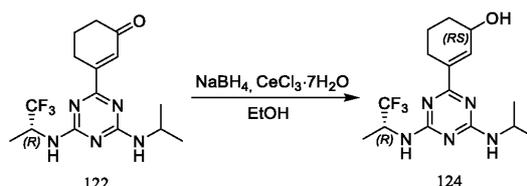
В колбу добавляли Промежуточное соединение 1-2 (500 мг, 1,76 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он (391 мг, 1,76 ммоль), Cs₂CO₃ (1144 мг, 3,52 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (101 мг, 0,09 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (4 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединения в форме белого твёрдого вещества (350 мг, выход 57,9%). МС (m/z): 344,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,00 (s, 1H), 5,05-4,86 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 1,23-1,17 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 122 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	МС (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
123		362,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 1,23-1,17 (m, 6H).	I-2
295		416,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,88 (m, 2H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 6H).	I-3

Соединение 124: 3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол



В колбу добавляли соединение 122 (250 мг, 0,73 ммоль), CeCl₃·7H₂O (353 мг, 0,95 ммоль) и EtOH (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C, добавляли NaBH₄ (36 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (3 мл) и воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в ре-

зультате чего получали указанное в заголовке соединение в форме белого твёрдого вещества (210 мг, выход: 83,3%).

МС (m/z): 346,0 [M+H]⁺

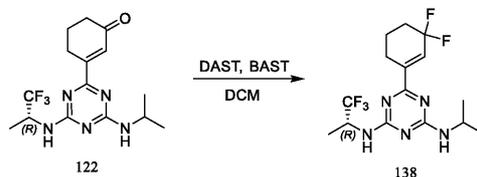
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,19-6,92 (m, 1H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 2,51-2,30 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,23-1,12 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 124 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
125		332,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,88-6,70 (m, 1H), 5,07-4,87 (m, 2H), 4,23-4,08 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,63-2,49 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 3H), 1,22-1,17 (m, 6H).	I-2
126		400,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,23-7,01 (m, 1H), 5,08-4,87 (m, 2H), 4,37-4,27 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 6H).	I-3
127		388,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,93 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,69-2,50 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H).	I-10
128		358,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,26-6,90 (m, 1H), 5,10-4,92 (m, 1H), 4,60-4,26 (m, 2H), 2,56-2,23 (m, 4H), 2,11-1,81 (m, 4H), 1,79-1,49 (m, 4H), 1,42-1,28 (m, 3H).	I-15
129		344,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,27-6,85 (m, 1H), 5,17-4,95 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 1H), 2,84-2,63 (m, 1H), 2,53-2,27 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 3H), 0,84-0,67 (m, 2H), 0,58-0,46 (m, 2H).	I-16
130		372,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,89 (m, 1H), 5,09-4,92 (m, 1H), 4,41-4,18 (m, 2H), 2,54-2,31 (m, 2H), 2,09-1,82 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,67-1,44 (m, 6H), 1,40-1,31 (m, 3H).	I-12
131		376,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,24-6,95 (m, 1H), 5,12-4,90 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 3H), 1,19 (s, 6H).	I-7

132		362,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,23-6,91 (m, 1H), 5,12-4,91 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 1H), 3,65-3,46 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,53-2,32 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 3H).	I-17
133		346,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,02-6,87 (m, 1H), 5,11-4,90 (m, 1H), 4,40-4,23 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,55-2,28 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 3H), 0,97-0,89 (m, 3H).	I-18
134		360,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,23-6,90 (m, 1H), 5,14-4,89 (m, 1H), 4,45-4,21 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,74-1,51 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 3H), 0,95-0,89 (m, 6H).	I-13
135		332,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,28-6,88 (m, 1H), 5,14-4,93 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 2,57-2,27 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,20-1,13 (m, 3H).	I-19
136		386,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,92 (m, 1H), 5,11-4,88 (m, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 3,95-3,72 (m, 1H), 2,53-2,31 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 3H), 1,41-1,20 (m, 8H).	I-20
137		374,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,31-7,215 (m, 1H), 5,09-4,95 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,16-2,81 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 2H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,22-1,11 (m, 6H).	I-4

Соединение 138: (R)-6-(3,3-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



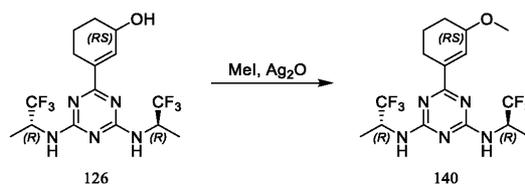
В запаянную пробирку добавляли соединение 122 (100 мг, 0,29 ммоль), DAST (1 мл), BAST (1 мл) и ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при 80°С в течение 48 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединения в форме белого твёрдого вещества (40 мг, выход: 38,1%). МС (m/z): 366,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,00-6,82 (m, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 4,27-4,05 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 1,22-1,17 (m, 6H).

Соединение 139, указанное в таблице, приведённой ниже, было получено в соответствии с процедурой получения соединения 138 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
139		394,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,12-6,83 (m, 1H), 5,07-4,92 (m, 1H), 4,64-4,41 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 2,64-2,46 (m, 2H), 2,34-2,18 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 3H).	I-8

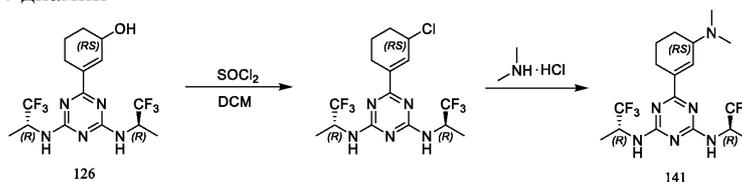
Соединение 140: 6-(3-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



Смесь соединения 126 (100 мг, 0,25 ммоль) и Ag_2O (115 мг, 0,5 ммоль) в CH_3I (4 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в форме белого твёрдого вещества (60 мг, выход: 58,3%). МС (m/z): 414,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,27-7,08 (m, 1H), 5,05-4,87 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,51-2,34 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 6H).

Соединение 141: 6-(3-(диметиламино)циклогекс-1-ен-1-ил)- N^2, N^4 -бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



К раствору соединения 126 (50 мг, 0,125 ммоль) в сухом ДХМ (3 мл) добавляли SOCl_2 (16 мг, 0,137 ммоль) при температуре ледяной бани и перемешивали смесь в ледяной бане в течение 30 мин. Затем указанный раствор помещали в запаянную пробирку, добавляли диметиламин гидрохлорид (20 мг, 0,25 ммоль) и перемешивали смесь с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и водой. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в форме белого твёрдого вещества (10 мг, выход: 18,9%).

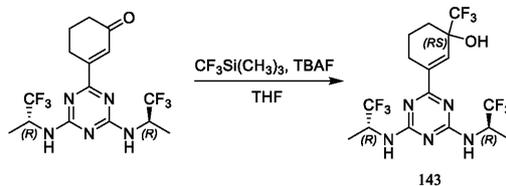
МС (m/z): 427,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,27-7,11 (m, 1H), 5,06-4,89 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 6H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 6H).

Соединение 142, указанное в таблице, приведённой ниже, было получено в соответствии с процедурой получения соединения 141 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны Специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	МС (M+H) ⁺	^1H -ЯМР	Промежуточное соединение
142		413,1	^1H -ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 7,26-7,06 (m, 1H), 5,08-4,91 (m, 2H), 3,89-3,73 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 3H), 2,63-2,44 (m, 2H), 2,19-2,07(m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,76-1,57(m, 2H), 1,38-1,33 (m, 6H).	Соединение 126

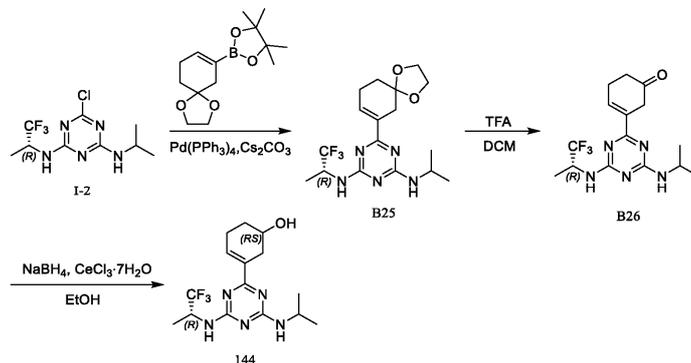
Соединение 143: 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-1-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-ол



К раствору 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)цикло-гекс-2-ен-1-она (полученного в соответствии с процедурой получения соединения 122 с использованием соответствующих Промежуточных соединений и реагентов, 100 мг, 0,25 ммоль) и триметил(трифторметил)силана (142 мг, 1,25 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (1 М, 1,25 мл) при температуре ледяной бани. Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч, реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в форме белого твёрдого вещества (10 мг, выход: 8,6%). МС (m/z): 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,10 (s, 1H), 5,05-4,88 (m, 2H), 2,81-2,63 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 6H).

Соединение 144: 3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол



(А) (R)-N²-изопропил-6-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-7-ил)-N⁴-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (B25)

В атмосфере азота в колбу добавляли Промежуточное соединение I-2 (320 мг, 1,13 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-7-ил)-1,3,2-диоксаборолан (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (734 мг, 2,26 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (69 мг, 0,06 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение B25 в виде белого твёрдого вещества.

(В) (R)-3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-3-ен-1-он (B26)

К раствору соединения B25 в сухом ДХМ (3 мл) добавляли TFA (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции её гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение B26 в виде жёлтого твёрдого вещества (200 мг, выход: 51,5%). МС (m/z): 344,3 [M+H]⁺

(С) 3-(4-(изопропиламино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол

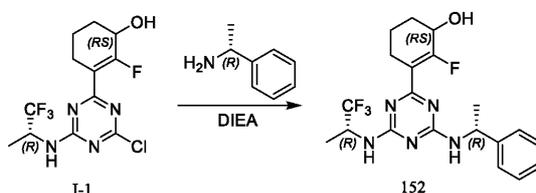
Соединение 144 было получено в соответствии с процедурой получения соединения 124 с использованием соединения B26 и соответствующих реагентов. МС (m/z): 346,3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,27-6,96 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 4,28-4,07 (m, 1H), 4,02-3,83 (m, 1H), 2,91-2,72 (m, 1H), 2,47-2,20 (m, 3H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H), 1,24-1,13 (m, 6H).

Соединение 145, указанное в таблице, приведённой ниже, было получено в соответствии с процедурой получения соединения 144 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
145		346,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,1-6,90 (m, 1H), 5,04-4,88 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 3H), 1,21-1,14 (m, 6H).	I-2

Соединение 152. 2-фтор-3-(4-(((R)-1-фенилэтил)амино)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол



В запаянную пробирку последовательно добавляли Промежуточное соединение I-1 (50 мг, 0,15

ммоль), (R)-1-фенилэтан-1-амин (36 мг, 0,30 ммоль), DIEA (77 мг, 0,60 ммоль) и 1,4-диоксан (3 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединения в виде белого твёрдого вещества (15 мг, выход: 23,4%). MS (m/z): 426,3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,35-7,15 (m, 5H), 5,22-4,60 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 2,62-2,23 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 1H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 152 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

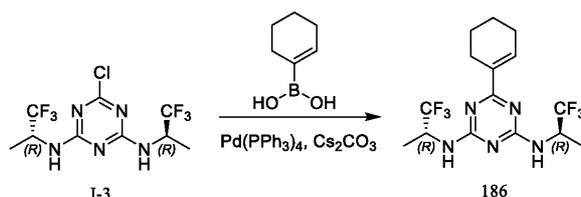
Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
153		394,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,21-6,96 (m, 1H), 5,09-4,88 (m, 1H), 4,39-4,13 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,71-2,50 (m, 2H), 2,47-2,32 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).	I-25
154		386,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,26-7,03 (m, 1H), 5,07-4,90 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,21-4,02 (m, 2H), 2,49-2,33 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).	I-25
155		360,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,21-6,89 (m, 1H), 5,07-4,87 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,32 (m, 3H).	I-25
156		358,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,25-6,90 (m, 1H), 5,13-4,93 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 2,54-2,31 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 6H), 0,80-0,72 (m, 2H), 0,66-0,58 (m, 2H).	I-25
157		426,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,40-7,15 (m, 5H), 5,23-4,62 (m, 2H), 4,34-4,18 (m, 1H), 2,62-2,24 (m, 2H), 1,88-1,60 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 3H), 1,35-1,29 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 1H).	I-1
158		390,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,99-4,88 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 1H), 2,65-2,47 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,03-0,86 (m, 1H), 0,56-0,30 (m, 3H), 0,26-0,15 (m, 1H).	I-1

159		416,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,97-4,88 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 3H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 9H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 3H).	I-1
160		452,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,97-4,89 (s, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 2,68-2,43 (m, 7H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,121-2,06 (m, 2H), 1,91-1,73 (m, 3H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 3H).	I-1
161		418,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,97-4,88 (m, 1H), 4,78-4,71 (m, 2H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,37-4,14 (m, 2H), 2,70-2,48 (m, 3H), 2,38-2,12 (m, 3H), 1,90-1,61 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 3H).	I-1
162		362,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,10-4,89 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,64-2,48 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 3H), 1,70-1,59 (br, 1H), 1,40-1,31 (m, 3H), 0,77-0,67 (m, 2H), 0,55-0,48 (m, 2H).	I-1
163		392,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,15-1,07 (m, 3H), 0,96-0,88 (m, 6H).	I-1
164		378,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,97-4,90 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 2,63-2,48 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,19-1,11 (m, 3H), 0,97-0,88 (m, 3H).	I-1
165		378,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,97-4,90 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 2,63-2,48 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,19-1,11 (m, 3H), 0,97-0,88 (m, 3H).	I-1

166		426,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,95 (m, 1H), 4,78-4,57 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,27-2,05 (m, 3H), 1,95-1,62 (m, 7H), 1,43-1,31 (m, 3H).	I-1
167		392,4	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,93 (m, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,90-1,63 (m, 5H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,18-1,09 (m, 3H), 0,98-0,88 (m, 6H).	I-1
168		389,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,99-4,93 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,42-1,31 (m, 6H).	I-1
169		382,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,92 (m, 1H), 4,51-4,26 (m, 4H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,27-1,19 (m, 3H).	I-1
170		382,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,92 (m, 1H), 4,51-4,26 (m, 4H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,27-1,19 (m, 3H).	I-1
171		426,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,99-4,91 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,67-3,44 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,60-2,30 (m, 4H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 3H).	I-1
172		394,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,93 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 3H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 3H), 1,28 (s, 9H).	I-1
173		405,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,58-4,43 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,71-2,42 (m, 4H), 2,40-2,21 (m, 5H), 1,89-1,58 (m, 5H), 1,40-1,28 (m, 3H).	I-61

174		400,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,07-5,70 (m, 1H), 5,01-4,88 (m, 1H), 4,52-4,35 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,44-2,25 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,28-1,21 (m, 3H).	I-61
175		414,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,89 (m, 1H), 4,69-4,51 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,68-1,50 (m, 4H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,28-1,22 (m, 3H).	I-61
176		408,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,27-6,94 (m, 1H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).	I-26
177		408,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,27-6,94 (m, 1H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).	I-27
178		360,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,17-6,98 (m, 1H), 5,18-4,90 (m, 2H), 4,90-4,86 (m, 2H), 4,66-4,59 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 3H).	I-27
179		374	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,23-6,95 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H).	I-27
180		374	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,23-6,95 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H).	I-27
181		422,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,23-6,93 (m, 1H), 5,13-4,88 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,14-3,91 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,14-1,81 (m, 8H), 1,73-1,51 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 3H).	I-27
182		388,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,24-6,90 (m, 1H), 5,10-4,88 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 5H), 1,37-1,31 (m, 3H).	I-27
183		376,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,20-6,93 (m, 1H), 5,07-4,89 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,20-1,15 (m, 3H).	I-27
184		362,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,19-6,91 (m, 1H), 5,06-4,90 (m, 1H), 4,35-4,07 (m, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,47-2,33 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 3H).	I-27

Соединение 186. 6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



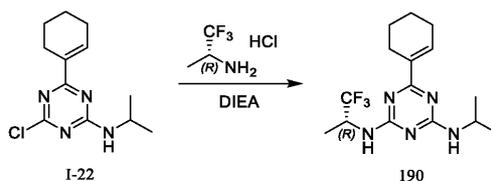
В атмосфере азота в колбу последовательно добавляли Промежуточное соединение I-3 (150 мг, 0,44 ммоль), циклогекс-1-ен-1-илбороновую кислоту (85 мг, 0,66 ммоль), Cs₂CO₃ (290 мг, 0,88 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (26 мг, 0,022 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде белого твёрдого вещества (154 мг, выход: 90,4%). МС (m/z): 384,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,84-7,60 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,07-4,76 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 186 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	МС (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
187		300,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,20-6,87 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,53-0,39 (m, 4H), 0,29-0,16 (m, 4H).	I-6
188		360,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,41-6,99 (m, 1H), 5,11-4,88 (m, 1H), 3,60-3,34 (m, 2H), 2,55-2,35 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,81-1,57 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,19 (s, 6H).	I-7
189		316,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,96-6,78 (m, 1H), 5,06-4,87 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H).	I-2

Соединение 190. (R)-6-(циклогекс-1-ен-1-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин



Смесь Промежуточного соединения I-22 (85 мг, 0,33 ммоль), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (201 мг, 1,34 ммоль) и DIEA (0,47 мл, 2,69 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в микроволновой печи при 150°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, конденсировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция ПЭ/ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде жёлтого твёрдого вещества (18 мг, выход 14%). МС (m/z): 330,1 [M+H]⁺

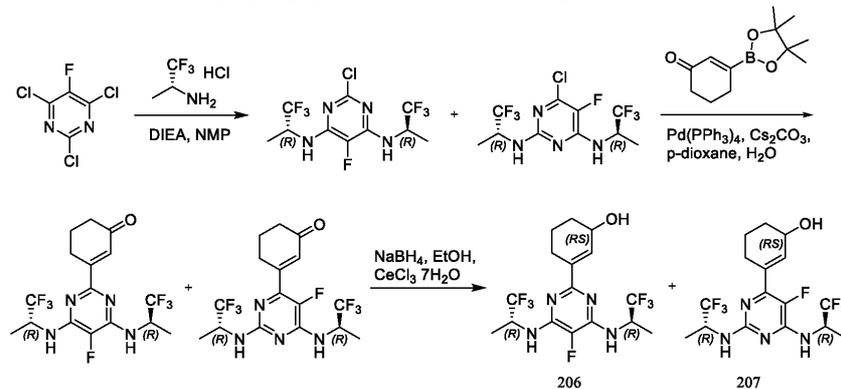
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,32-6,94 (m, 1H), 4,66-4,52 (m, 1H), 4,32-4,02 (m, 1H), 2,52-2,33 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,24-1,14 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединения 190 с использованием Промежуточных соединений и реагентов в подходящих условиях, которые понятны специалисту в данной области техники:

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Промежуточное соединение
191		328,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,19-6,85 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,97-0,85 (m, 2H), 0,53-0,30 (m, 6H), 0,23-0,15 (m, 2H).	I-23
192		342,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,30-7,02 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,15-1,01 (m, 1H), 0,56-0,44 (m, 2H), 0,30-0,19 (m, 2H).	I-24
193		260,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,25-6,82 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,14-0,99 (m, 1H), 0,53-0,42 (m, 2H), 0,31-0,17 (m, 2H).	I-24
194		288,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,24-6,85 (m, 1H), 4,27-4,06 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,12-1,01 (m, 1H), 0,53-0,43 (m, 2H), 0,29-0,18 (m, 2H).	I-24
195		318,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,26-6,89 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,20 (s, 6H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,52-0,43 (m, 2H), 0,26-0,19 (m, 2H).	I-24

Соединения 206 и 207:

3-(5-фтор-4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогекс-2-ен-1-ол и 3-(5-фтор-2,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)циклогекс-2-ен-1-ол



(А) Смесь 2-хлор-5-фтор- N^4, N^6 -бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-4,6-диамин и 6-хлор-5-фтор- N^2, N^4 -бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

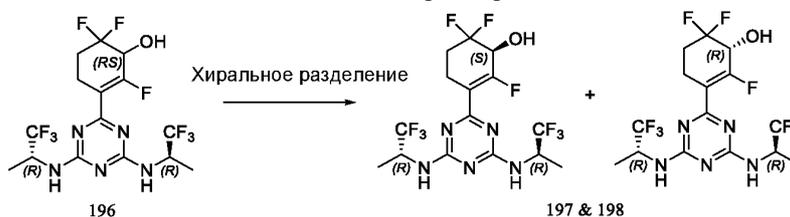
В атмосфере азота смесь 2,4,6-трихлор-5-фторпиримидина (1,12 г, 5,6 ммоль), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорида (2,51 г, 16,8 ммоль), DIEA (4,22 г, 56 ммоль) и N-метилпирролидона (5 мл) перемешивали в микроволновой печи при 200°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь сразу инъецировали в колонку RP-C18 и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом вода/MeOH=100:0-0:100), в результате чего получали продукт в виде белого твёрдого вещества (80 мг, выход 4,2%). МС (m/z): 354,9 [M+H]⁺

(В) Смесь 3-(5-фтор-4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиримидин-2-ил) циклогекс-2-ен-1-он и 3-(5-фтор-2,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)циклогекс-2-ен-1-он

В атмосфере азота смесь продукта, полученного на стадии (А) (80 мг, 0,23 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он (50 мг, 0,23 ммоль), Cs₂CO₃ (150 мг, 0,46 ммоль), 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1,5 мл) перемешивали в микроволновой печи при 130°C в течение 40 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь конденсировали и очищали колоночной флэш-

221		483,2	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,50-8,37 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 1H), 4,60-4,40 (m, 4H), 4,34-4,27 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,31-2,05 (m, 2H).	I-100
243		434,0	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,03-4,86 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 4H), 4,30-4,20 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 3H).	I-101
244		400,0	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,01-4,90 (br, 1H), 4,37-4,20 (m, 1H), 4,19-4,03 (m, 1H), 2,85-2,39 (m, 2H), 2,32-2,02 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 3H), 1,23-1,09 (m, 6H).	I-2
299		434,0	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,04-4,86 (m, 1H), 4,50-4,34 (m, 4H), 4,31-4,20 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,29-1,98 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 3H).	I-102
300		545,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,60-8,47 (m, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,86-7,70 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 4,01-3,66 (m, 4H), 2,89-2,73 (m, 1H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,41-2,06 (m, 4H).	I-103
301		533,1	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,51-8,43 (m, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 4H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,36-2,06 (m, 2H).	I-104

Соединения 197 и 198: 3-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол, оптически чистые диастереомеры

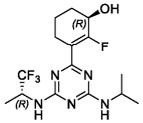
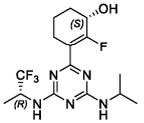
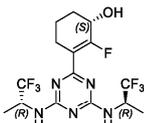
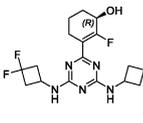
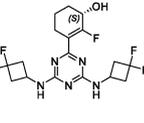
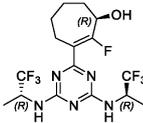
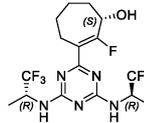
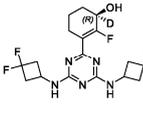
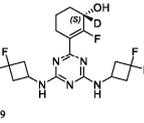


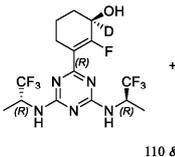
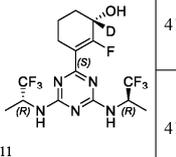
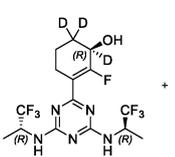
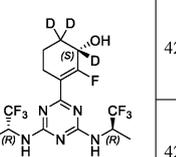
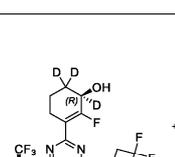
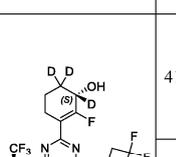
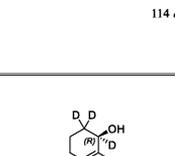
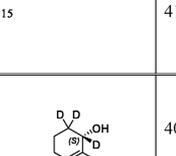
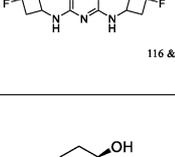
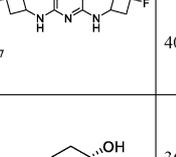
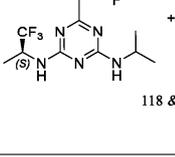
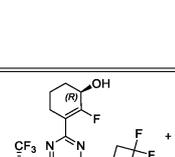
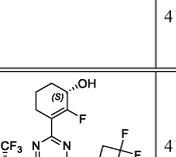
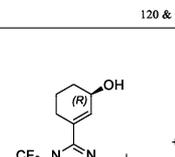
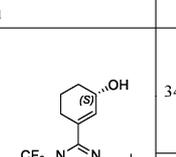
Указанное соединение 196 разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением пары оптически чистых диастереомеров, соединения 197 и 198 (условия хиральность ВЭЖХ: прибор для разделения: Shimadzu LC-10AD μr ; колонка: Daicel AD-H (250 мм \times 30 мм, 5 $\mu\text{м}$); подвижная фаза: n -гептан/изопропанол=90/10; скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 40°C). Первое элюировавшееся соединение (RT =4,203 мин) концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0:0:100), в результате чего получали соединение, названное соединением 197, $\text{de}\%$ =99,27%, MC (m/z): 454,1 $[\text{M}+1]^+$. Второе элюировавшееся соединение (RT =5,906 мин) концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюция градиентом ПЭ/ЭА=100:0:0:100), в результате чего получали соединение, названное соединением 198, $\text{de}\%$ =97,82%, MC (m/z): 454,2 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 197: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,00-4,86 (m, 2H), 4,36-4,17 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H).

Соединение 198: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 5,00-4,86 (m, 2H), 4,36-4,17 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H).

Соединения, указанные в таблице, приведённой ниже, получали в соответствии с процедурой получения соединений 197 и 198 с использованием соединения и в подходящих условиях ВЭЖХ (скорость потока: 0,5 мл/мин; детекция при длине волны: УФ 254 нм):

Соединение	Структура	MS (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР	Время удерживания, мин	Чистота	Условия хиральной ВЭЖХ	Соединение для разделения
100		364,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,41-2,47 (br, 1H), 1,93-1,71 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,21-1,15 (m, 6H).	1,230	ee ⁰ % = 100%	Колонка: OJ-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол (0,1% Et ₃ NH) = 90/10	1
101		364,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,90 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 2,65-2,48 (m, 1H), 2,43-2,23 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 3H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,21-1,14 (m, 6H).	1,316	ee ⁰ % = 100%		
102		418,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,88 (m, 2H), 4,34-4,25 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,41-2,26 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H).	1,899	de ⁰ % = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол (0,1% Et ₃ NH) = 80/20	2
103		418,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,87 (m, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 3H), 1,69-1,71 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 6H).	2,263	de ⁰ % = 100%		
104		406,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,37-4,22 (m, 3H), 3,02-2,86 (m, 4H), 2,73-2,50 (m, 5H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H).	3,608	ee ⁰ % = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол (0,1% Et ₃ NH) = 70/30	5
105		406,3	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,37-4,22 (m, 3H), 3,02-2,86 (m, 4H), 2,73-2,50 (m, 5H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H).	3,871	ee ⁰ % = 100%		
106		432,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,89 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,39-1,32 (m, 6H).	10,540	de ⁰ % = 97,79 %	Колонка: AS-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 90/10	19
107		432,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,89 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,39-1,32 (m, 6H).	18,120	de ⁰ % = 97,84 %		
108		407,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,38-4,15 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,72-2,48 (m, 5H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H).	4,596	de ⁰ % = 99,8%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 70/30	
109		407,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,38-4,15 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,72-2,48 (m, 5H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 4H).	4,897	de ⁰ % = 99,32 %		

110		419,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,87 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,92-1,63 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 6H)	10,090	de ^o % = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 90/10	18
111		419,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,02-4,87 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,92-1,63 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 6H)	16,800	de ^o % = 100%		
112		421,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H)	5,500	de ^o % = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 90/10	83
113		421,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,87 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H)	7,420	de ^o % = 97,54 %		
114		415,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H)	5,960	de ^o % = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	90
115		415,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,98-4,89 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 3H)	7,800	de ^o % = 98,30 %		
116		409,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,36-4,14 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H)	10,170	de ^o % = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	91
117		409,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,36-4,14 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,39-2,22 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H)	13,590	de ^o % = 99,16 %		
118		364,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,89 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,96-1,57 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 3H), 1,23-1,12 (m, 6H)	1,334	de ^o % = 97,56 %	Колонка: AS-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 90/10	33
119		364,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,01-4,89 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 2,64-2,48 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,93-1,59 (m, 4H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H)	1,403	de ^o % = 100%		
120		412,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,05-4,89 (m, 1H), 4,41-4,13 (m, 2H), 3,08-2,80 (m, 2H), 2,78-2,24 (m, 4H), 2,01-1,60 (m, 4H), 1,47-1,24 (m, 3H)	2,589	de ^o % = 100%	Колонка: OJ-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины);	31
121		412,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,07-4,88 (m, 1H), 4,39-4,13 (m, 2H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,77-2,23 (m, 4H), 1,95-1,60 (m, 4H), 1,45-1,28 (m, 3H)	3,189	de ^o % = 100%	Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол (0,1% Et ₂ NH) = 90/10	
146		346,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,21-6,90 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,26-1,13 (m, 6H)	1,526	de ^o % = 100%	Колонка: AS-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	124
147		346,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,18-6,93 (m, 1H), 5,06-4,91 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,24-4,06 (m, 1H), 2,51-2,28 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,69-1,49 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 6H)	1,995	de ^o % = 99,77 %		
148		400,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-7,03 (m, 1H), 5,06-4,87 (m, 2H), 4,36-4,26 (m, 1H), 2,50-2,34 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 6H)	1,169	de ^o % = 100%	Колонка: AS-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол (0,1% Et ₂ NH) = 80/20	126
149		400,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-7,03 (m, 1H), 5,06-4,87 (m, 2H), 4,36-4,26 (m, 1H), 2,50-2,34 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 6H)	2,443	de ^o % = 100%		

150		388,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,93 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,69-2,50 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H)	2,492	ee ^o = 100%	Колонка: AS-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 70/30	127
151		388,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,93 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,69-2,50 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H)	3,658	ee ^o = 100%	Колонка: IC-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 60/40	34
222		431,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,93-8,78 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,33 (s, 9H)	5,097	ee ^o = 99,89 %	Колонка: IC-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 60/40	34
223		431,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,93-8,75 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,33 (s, 9H)	6,651	ee ^o = 97,67 %	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам.)	203
236		442,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,41-4,08 (m, 3H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,74-2,43 (m, 6H), 2,25-2,02 (m, 2H)	4,121	ee ^o = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам.)	203
237		442,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,41-4,08 (m, 3H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,74-2,43 (m, 6H), 2,25-2,02 (m, 2H)	4,453	ee ^o = 100%	× 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол (0,1% Et ₂ NH) = 80/20	
249		455,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,87 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 6H)	2,293	de ^o = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол (0,1% Et ₂ NH) = 80/20	211
250		455,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,87 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 6H)	2,898	de ^o = 100%	Колонка: OJ-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 90/10	238
251		398,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,14-4,92 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 2,81-2,60 (m, 2H), 2,60-2,41 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 3H), 0,77-0,69 (m, 2H), 0,55-0,48 (m, 2H)	2,179	de ^o = 100%	Колонка: OJ-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 90/10	238
252		398,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,04-4,94 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 2,83-2,61 (m, 2H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 0,77-0,69 (m, 2H), 0,57-0,47 (m, 2H)	2,465	de ^o = 99,76 %	Колонка: OJ-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 90/10	239
253		448,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,04-4,89 (m, 1H), 4,38-4,16 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,81-2,43 (m, 4H), 2,31-1,96 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 3H)	3,225	de ^o = 100%	Колонка: OJ-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/этанол = 80/20	239
254		448,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,05-4,92 (m, 1H), 4,34-4,14 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,80-2,45 (m, 4H), 2,29-2,01 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 3H)	3,790	de ^o = 100%	Колонка: OJ-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	245
255		440,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,97-4,83 (m, 1H), 4,29-3,90 (m, 3H), 2,77-2,58 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 1H), 2,26-1,93 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 3H)	3,119	de ^o = 100%	Колонка: OJ-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	245
256		440,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,82 (m, 1H), 4,27-3,84 (m, 3H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,52-2,35 (m, 1H), 2,21-1,95 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 3H)	3,644	de ^o = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	248
257		400,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,90-4,81 (m, 1H), 4,24-4,11 (m, 1H), 3,33-3,14 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 1H), 2,17-2,96 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 3H), 0,88-0,80 (m, 3H)	3,436	de ^o = 99,24 %	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	248
258		400,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,90-4,83 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,34-3,13 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,54-2,33 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,89-0,81 (m, 3H)	4,005	de ^o = 99,74 %	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см длины); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	248

262		447,9	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,04-4,95 (m, 1H), 4,42-4,14 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,84-2,45 (m, 4H), 2,31-2,06 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 3H)	3,388	de% = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см	259
263		448,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,92-4,83 (m, 1H), 4,31-4,04 (m, 2H), 2,94-2,73 (m, 2H), 2,72-2,34 (m, 4H), 2,18-1,91 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 3H)	3,968	de% = 99,48 %	длинны); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	
264		398,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,83 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 2,73-2,53 (m, 2H), 2,53-2,34 (m, 1H), 2,17-1,94 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 3H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,47-0,39 (m, 2H)	3,524	de% = 99,56 %	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см	260
265		398,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,03-4,83 (m, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 2,78-2,54 (m, 2H), 2,52-2,32 (m, 1H), 2,19-1,94 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 0,71-0,53 (m, 2H), 0,51-0,35 (m, 2H)	3,737	de% = 99,58 %	длинны); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	
272		394,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,36-4,09 (m, 3H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,79-2,43 (m, 4H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 6H)	4,176	ee% = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см	261
273		394,0	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,36-4,09 (m, 3H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,79-2,43 (m, 4H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 6H)	4,696	ee% = 100%	длинны); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 70/30	
285		479,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,67-8,30 (m, 2H), 8,06-7,80 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 1H), 2,93-2,75 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 1H), 2,33-2,06 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 9H)	3,399	ee% = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см	275
286		479,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,67-8,30 (m, 2H), 8,06-7,80 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 1H), 2,93-2,75 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 1H), 2,33-2,06 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 9H)	4,089	ee% = 100%	длинны); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 70/30	
287		480,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,67-8,32 (m, 2H), 8,08-7,80 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 9H)	3,400	ee% = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см	276
288		480,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,67-8,32 (m, 2H), 8,08-7,80 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 9H)	4,086	ee% = 100%	длинны); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 70/30	
289		358,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,92 (m, 1H), 4,38-4,18 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 3H)	3,506	de% = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см	280
290		358,1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,00-4,92 (m, 1H), 4,38-4,18 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 3H)	3,754	de% = 100%	длинны); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	
291		436,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,87 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 4,49-4,21 (m, 1H), 2,90-2,54 (m, 2H), 2,34-1,98 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H)	2,376	de% = 100%	Колонка: AD-H (0,46 см вн. диам. × 15 см	281
292		436,2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,22-6,87 (m, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 4,49-4,21 (m, 1H), 2,90-2,54 (m, 2H), 2,34-1,98 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 6H)	3,321	de% = 100%	длинны); Подвижная фаза: n-гептан/изопропанол = 80/20	

Пример 3. Флуоресцентное определение активности ИДГ2-R140Q

Материалы

Клетки U87MGR140Q: клетки U87MG покупали в банке клеток ATCC, а затем трансфицировали с помощью плазмиды, содержащей мутацию ИДГ2-R140Q, и моноклональные клетки, стабильно экспрессирующие мутацию R140Q, выделяли для экспериментов. Указанные клетки выращивали в среде MEM, содержащей 10% FBS.

96-луночный планшет a: Beckman Dickinson, кат. № 353072;

96-луночный планшет b: Thermo, кат. №. 249952;

96-луночный планшет c: Greiner, кат. №. 675076.

Приготовление раствора

Реакционный раствор ферментов: 1 мМ никотинамид аденин динуклеотид (NAD), 0,6 нг/мл D-2-гидроксиглутарат дегидрогеназа (D2-ГГДН), 0,8 Ед/мл липоамидаза дегидрогеназа (диафораза) и 60 мкМ резазурин в 40 мМ Трис-НСI, буфер для анализа рН 8,8.

Базовый раствор для построения стандартной кривой:

Стандартный раствор соли 2-HG натрия серийно разводили в среде MEM без сыворотки для получения базового раствора для построения стандартной кривой. Конечные градиентные концентрации составляли: 500 мкМ, 167 мкМ, 56 мкМ, 18,5 мкМ, 6 мкМ, 2 мкМ, 0,7 мкМ, 0,2 мкМ.

Методы

100 мкл клеток U87MGR140Q высевали при плотности 6×10^4 /мл в каждую лунку 96-луночного планшета а. Указанный планшет инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в течение ночи, затем добавляли 10 мкл на лунку раствора исследуемого соединения, разбавленного в среде MEM без сыворотки (конечные концентрации исследуемого соединения: 10 мкМ, 3,3 мкМ, 1,1 мкМ, 0,37 мкМ, 0,12 мкМ, 0,041 мкМ, 0,014 мкМ и 0,005 мкМ, конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%) или 10 мкл контрольного раствора (среда MEM без сыворотки, содержащая 0,5% ДМСО в виде конечной концентрации) и инкубировали в течение 72 ч.

Из каждой лунки 96-луночного планшета а переносили 50 мкл супернатанта среды в соответствующие лунки 96-луночного планшета б; в то же время, в каждую лунку 96-луночного планшета б добавляли 50 мкл базового раствора для построения стандартной кривой. Затем в каждую лунку добавляли 10 мкл 360 мМ соляной кислоты. После перемешивания указанный планшет выдерживали на льду в течение 10 мин, а затем добавляли 10 мкл 420 мМ Трис-основания. После перемешивания указанный планшет помещали на лёд на дополнительные 5 мин. Затем указанный планшет центрифугировали при 2500 об/мин в течение 10 мин.

После центрифугирования из каждой лунки 96-луночного планшета б переносили 20 мкл супернатанта в 96-луночный планшет с. В каждую лунку добавляли дополнительные 80 мкл реакционного раствора ферментов и инкубировали при 25°C в течение 90 мин.

Детекция

Планшет с помещали в прибор Tecan Infinite F500 Reader и измеряли при длине возбуждения 544 нм и длине излучения 590 нм. Строили стандартную кривую зависимости значения флуоресценции от соответствующей концентрации 2-HG, и высчитывали концентрацию 2-HG, соответствующую каждой концентрации соединения. Затем высчитывали уровень ингибирования и полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения XLfit5 (ID Business Solutions Limited), в результате чего получали значение IC₅₀.

Уровень ингибирования рассчитывали следующим образом:

$$\text{Уровень ингибирования (И \%)} = (1 - \text{концентрация 2-HG в клетках, обработанных исследуемым соединением} / \text{концентрация 2-HG в контрольных клетках}) \times 100\%.$$

Ниже приведены значения активностей некоторых соединений согласно настоящему изобретению, определённые в настоящем примере.

Соединение	IC ₅₀ , мкМ						
1	0,097	73	0,064	148	1,558	221	0,487
2	0,137	74	0,034	149	0,177	222	0,065
3	0,866	75	0,218	150	0,541	224	0,137
4	0,080	78	0,069	151	0,039	225	0,036
5	0,093	79	0,106	152	0,300	226	0,361
6	0,115	80	0,079	153	0,099	227	0,048
7	0,087	81	0,099	154	0,202	228	0,417
8	0,216	82	0,075	155	0,319	229	0,383
9	0,571	83	0,203	156	0,657	230	0,658
10	0,113	84	0,048	157	0,141	231	0,037
11	0,284	85	0,035	158	0,278	232	0,040
12	0,199	86	0,021	159	0,205	233	0,368
13	0,373	87	0,205	160	0,180	234	0,078

044101

14	0,230	89	0,057	162	0,177	235	0,130
15	0,259	90	0,065	163	0,162	236	0,045
16	0,326	91	0,058	164	0,176	237	1,492
17	1,616	92	0,143	165	0,198	238	0,139
18	0,110	94	0,131	166	0,180	239	0,046
19	0,083	95	0,043	167	0,327	240	0,984
20	0,232	96	0,675	169	0,738	241	0,100
21	0,099	97	0,052	170	1,382	242	0,802
22	0,336	98	0,344	171	0,268	243	1,175
23	0,192	99	0,553	172	0,344	244	0,053
24	0,197	100	2,905	174	0,096	245	0,102
25	0,665	101	0,080	175	0,291	248	0,093
27	0,148	102	0,051	176	0,612	249	0,072
28	0,123	103	1,002	177	0,046	250	2,473
29	0,177	104	2,079	178	0,934	252	0,050
30	0,228	105	0,040	179	0,598	254	0,025
31	0,110	106	0,106	180	0,531	255	0,078
32	0,080	107	0,554	181	0,177	257	0,056
34	0,145	108	2,226	182	1,231	259	0,057
35	0,591	109	0,057	183	0,507	260	0,094
36	0,181	110	0,070	184	3,779	261	0,094
37	1,911	111	2,257	186	0,677	262	0,056
38	1,619	112	0,098	187	0,742	263	1,394
39	0,164	113	2,059	188	5,015	264	0,084
40	0,106	114	1,716	189	1,415	266	0,033
41	0,297	115	0,059	190	0,413	267	1,327
42	0,152	116	2,620	191	0,999	268	0,349
43	0,328	117	0,095	192	0,314	269	0,137
44	3,149	118	0,106	196	0,094	270	0,109
47	0,059	119	3,393	197	0,041	272	0,051
49	0,210	120	2,397	198	0,845	273	1,228
50	0,072	121	0,068	199	1,504	274	0,084
51	0,125	122	1,340	200	0,632	275	0,062
52	0,229	124	0,137	201	0,045	276	0,081

53	0,131	125	1,671	202	0,383	277	0,156
54	0,015	126	0,086	203	0,098	278	0,148
55	0,103	127	0,064	204	0,209	279	0,170
56	0,093	128	0,092	205	0,803	280	>10
57	2,180	129	0,171	207	0,564	281	0,690
58	0,169	130	0,067	208	0,102	282	0,343
59	0,221	131	2,798	209	0,078	283	0,174
60	0,590	133	0,174	210	0,093	285	0,034
61	0,170	134	0,100	211	0,097	286	0,165
62	1,343	135	0,336	212	0,063	287	0,095
64	1,628	136	0,296	213	0,038	288	0,035
65	0,152	137	1,540	214	0,108	291	0,201
67	2,374	138	0,504	215	0,079	292	3,456
68	0,435	139	2,505	216	0,082	293	0,637
69	0,173	140	2,390	217	0,069	294	0,425
70	0,112	144	2,748	218	0,381	296	0,423
71	0,050	146	0,999	219	0,707	297	2,660
72	0,042	147	0,067	220	0,059	298	0,620

Пример 4. Флуоресцентное определение активности клеток ИДГ1-R132Н

Активность соединений согласно настоящему изобретению по ингибированию 2-HG в клетках U87MGR132Н, трансфицированных плазмидой с мутантным ИДГ1-R132Н, определяли в соответствии с методом из примера 3.

Ниже приведены значения активностей некоторых соединений согласно настоящему изобретению, определённые в настоящем примере.

Соединение	IC ₅₀ , мкМ						
2	0,365	94	1,144	198	1,893	245	1,499
4	0,750	95	0,317	199	>10	248	4,338
5	0,869	96	2,703	200	>10	249	0,134
6	0,670	97	0,047	201	0,109	250	2,480
7	1,503	98	0,254	202	1,101	252	2,621
8	1,221	99	0,938	203	0,733	254	0,262

11	1,016	101	1,141	204	>10	255	0,715
13	2,076	102	0,232	205	>10	257	1,380
14	1,326	103	2,501	207	1,510	259	0,213
15	0,619	105	0,351	208	1,499	260	>10
18	0,219	106	0,272	209	1,763	261	2,231
19	0,421	107	1,751	210	4,338	262	0,182
21	0,234	109	0,279	211	0,175	263	3,513
24	0,769	110	0,160	212	>10	264	>10
31	0,280	118	2,141	213	>10	266	0,043
32	0,610	119	>10	214	>10	267	3,566
34	>10	121	0,186	215	>10	268	0,939
39	1,913	124	0,658	216	8,519	269	0,296
40	0,450	126	0,289	217	>10	270	2,853
41	1,627	127	0,203	218	>10	272	2,086
47	5,636	130	0,733	219	3,232	273	>10
51	6,042	134	2,472	220	2,878	274	3,284
52	2,245	136	1,342	221	>10	275	8,017
54	1,683	147	0,372	222	>10	276	8,367
60	>10	149	0,693	224	4,650	277	1,030
61	>10	151	0,256	225	0,917	278	>10
62	2,703	152	2,008	226	5,123	279	9,426
64	>10	153	0,447	227	0,081	280	>10
65	>10	155	2,245	228	0,705	281	0,455
67	>10	157	4,350	229	>10	282	0,444
71	3,054	158	1,520	230	>10	283	1,319
73	>10	159	2,717	231	1,528	285	3,587
74	7,441	163	0,809	232	0,070	286	>10
75	>10	166	1,347	233	0,628	287	>10
78	1,407	167	3,171	234	1,763	288	2,695
79	1,296	169	9,464	235	0,246	291	0,179
80	2,695	170	6,933	236	0,252	292	3,639
81	3,571	171	1,575	238	7,355	293	>10
82	0,181	174	0,343	239	0,344	294	9,184
83	0,282	175	0,495	240	>10	296	1,135
84	0,268	177	0,094	241	2,060	297	>10
85	0,207	181	0,476	242	3,523	298	>10
87	0,781	196	0,210	243	>10		
89	2,957	197	0,120	244	1,082		

Пример 5. Тест на метаболическую стабильность в микросомах печени

Материалы

Микросомы печени самцов мышей CD1 приобретали в Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co., Ltd.. Микросомы печени самцов крыс SD приобретали в Bioreclamation IVT в США.

Фенацетин, глюкоза-6-фосфат (G-6-P), глюкоза-6-фосфат дегидрогеназу (G-6-PD) и никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADP) приобретали в Sigma-Aldrich (Миссури, США).

Приготовление раствора

10 мМ базовый раствор исследуемого соединения: Некоторое количество исследуемого соединения взвешивали и растворяли в некотором объеме диметилсульфоксида (DMSO) для получения базового раствора исследуемого соединения концентрации 10 мМ.

Раствор для остановки реакции: Некоторое количество фенацетина в качестве внутреннего стандарта взвешивали и растворяли в ацетонитриле для получения раствора для остановки реакции концентрации 1000 нг/мл, и хранили до использования при комнатной температуре.

Экспериментальный метод

Базовый раствор исследуемого соединения разбавляли до желаемой концентрации органическим раствором (обычно готовили смесь ацетонитрила, метанола и воды различного состава в зависимости от раствора указанного соединения) до получения конечной концентрации 1 мкМ и содержанием органического растворителя не более 1% (для ДМСО контрольный предел составлял 0,1%) в конечной системе для инкубации. 100 мМ NADP, 500 мМ G-6-P и 100 Ед/мл G-6-PDH перемешивали и разбавляли ультрачистой водой с получением системы регенерации NADPH, содержащей 1 мМ NADP, 5 мМ G-6-P и 1 Ед/мл G-6-PD, которую предварительно выдерживали при 37°C в водяной бане в течение 10 мин, а затем охлаждали на льду до добавления в реакционную систему. 20 мг/мл микросом печени смешивали с 200 мМ PBS и разбавляли ультрачистой водой для получения концентрации микросом печени и PBS 0,5 мг/мл и 50 мМ в конечной системе для инкубации, соответственно.

После того, как разбавленные микросомы печени смешивали с раствором регенерации NADPH добавляли определённые объёмы 100 мМ ЭДТА и 300 мМ MgCl₂ (концентрации ЭДТА и MgCl₂ в конечной системе инкубации равны 1 и 3 мМ соответственно), и указанную систему инкубации помещали в водяную баню при 37°C. Инкубацию начинали добавлением базового раствора исследуемого соединения и продолжали в течение 30 мин. Указанную инкубацию останавливали добавлением раствора для остановки реакции. Образец для времени 0 мин получали добавлением раствора для остановки реакции к системе инкубации непосредственно перед размещением указанной системы в водяной бане с добавлением базового раствора исследуемого соединения. Инкубационные смеси с остановленной реакцией тщательно перемешивали и центрифугировали при 4400 об/мин в течение 10 мин, а супернатант собирали для анализа ЖХ-МС/МС.

Аналитический метод

Концентрацию исследуемого соединения определяли с использованием метода ЖХ-МС/МС. С использованием в качестве индексов соотношение площади пика соединения и внутреннего стандарта, рассчитывали процент оставшегося после инкубации в течение 30 мин соединения по сравнению с образцом для времени 0 мин и оценивали метаболическую стабильность соединения.

В соответствии с результатами указанного выше теста, соединения согласно настоящему изобретению продемонстрировали хорошую метаболическую стабильность. Метаболическая стабильность некоторых соединений согласно настоящему изобретению, использованных в качестве примеров, приведена ниже:

Соединение	Стабильность в микросомах печени крысы	Стабильность в микросомах печени мыши	Соединение	Стабильность в микросомах печени крысы	Стабильность в микросомах печени мыши
1	73,8%	83,5%	124	74,1%	44,1%
2	99,0%	83,8%	126	79,8%	58,2%
4	62,9%	82,1%	127	49,8%	28,7%
5	76,8%	58,6%	128	34,0%	15,9%
6	70,0%	76,3%	147	65,0%	48,1%
7	50,3%	49,8%	149	66,8%	59,7%
11	87,6%	80,3%	153	41,7%	46,9%
18	91,5%	82,7%	177	45,9%	31,0%

19	83,8%	66,2%	196	100,0%	95,2%
82	92,9%	93,1%	197	99,5%	98,4%
83	96,6%	83,7%	201	91,6%	79,3%
84	67,8%	78,9%	202	94,2%	96,4%
85	78,1%	64,0%	203	92,1%	91,3%
87	97,9%	88,5%	211	98,8%	99,7%
90	82,4%	80,9%	227	88,8%	81,4%
91	86,6%	70,5%	232	86,6%	76,3%
94	82,6%	65,4%	235	89,0%	75,5%
95	74,8%	80,1%	236	91,3%	83,9%
97	98,5%	89,5%	239	93,0%	91,8%
98	99,2%	83,7%	249	98,0%	100,0%
101	88,0%	84,6%	254	100,0%	90,9%
102	92,7%	86,2%	259	95,1%	86,9%
103	89,7%	78,5%	262	98,3%	92,2%
105	84,0%	67,3%	266	98,2%	91,5%
109	85,4%	58,8%	291	100,0%	98,9%

Пример 6. Определение растворимости 1.

Получение раствора образца

Стандартный раствор образца: около 3-5 мг исследуемого соединения тщательно взвешивали и добавляли в пробирку объемом 5 мл, добавляли 5 мл ДМСО. Взбалтывали и обрабатывали звуком в течение 1 ч.

Раствор образца рН 2,1:

Примерно 1 мг исследуемого соединения тщательно взвешивали и добавляли в пробирку объемом 1 мл, добавляли 1 мл буфера фосфата натрия, рН 2,1. Взбалтывали, добавляли исследуемое соединение в указанный раствор, если этот раствор был визуально прозрачным, до тех пор, пока не становилось очевидно, что оно не растворяется в указанном растворе. Обрабатывали звуком в течение 1 ч.

Раствор образца рН 7,4:

Примерно 1 мг исследуемого соединения тщательно взвешивали и добавляли в пробирку объемом 1 мл, добавляли 1 мл буфера фосфата натрия, рН 7,4. Взбалтывали, добавляли исследуемое соединение в указанный раствор, если этот раствор был визуально прозрачным, до тех пор, пока не становилось очевидно, что оно не растворяется в указанном растворе. Обрабатывали звуком в течение 1 ч.

2. Определение

1 мл стандартного раствора образца аккуратно переносили пипеткой на колонку ВЭЖХ. Площадь пика определяли посредством ВЭЖХ.

0,5 мл раствора образца рН 2,1 отфильтровали с помощью шприца с фильтром, а переносили пипеткой на колонку ВЭЖХ, и аккуратно добавляли 0,5 мл буфера фосфата натрия рН 2,1. Взбалтывали. Площадь пика определяли посредством ВЭЖХ.

0,5 мл раствора образца рН 7,4 отфильтровали с помощью шприца с фильтром, а переносили пипеткой на колонку ВЭЖХ, и аккуратно добавляли 0,5 мл буфера фосфата натрия рН 7,4. Взбалтывали. Площадь пика определяли посредством ВЭЖХ.

Условия ВЭЖХ:

: Agilent 1200

Колонка: Agilent SB-C18 5 мкм, 4,6×150 мм

Подвижная фаза:

Фаза А: Вода (содержащая 0,1% муравьиной кислоты)

Фаза Б: MeOH (содержащая 0,1% муравьиной кислоты)

Таблица градиента

Время, мин	% А	% Б
0	95	5
10	5	95
13	5	95
14	95	5
16	95	5

3. Расчёт

Растворимость исследуемого соединения в буферах фосфата натрия pH 2,1 и pH 7,4 рассчитывали посредством следующих формул:

Растворимость образца при pH 2,1 (мг/мл) = $2 \times A \times Y \div X$

Растворимость образца при pH 7,4 (мг/мл) = $2 \times A \times Z \div X$

при этом:

A: Концентрация исследуемого соединения в стандартном растворе образца, мг/мл;

X: Площадь пика образца в стандартном растворе;

Y: Площадь пика pH 2,1 в растворе образца;

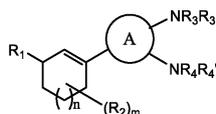
Z: Площадь пика pH 7,4 в растворе образца.

Растворимости некоторых соединений согласно настоящему изобретению, выбранных в качестве примеров, приведены ниже:

Соединение	Растворимость, мг/мл		Соединение	Растворимость, мг/мл	
	pH 2,1	pH 7,4		pH 2,1	pH 7,4
3	>1,000	0,716	125	0,448	0,019
9	>1,000	0,085	219	0,190	0,060
20	0,570	0,062	223	0,060	0,016
68	0,141	<0,005	243	0,055	<0,005
71	0,064	0,055	249	0,036	0,011
82	0,146	0,037	262	0,237	0,013
97	0,077	0,021	271	0,974	0,124
102	0,729	<0,005	284	0,789	0,818

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

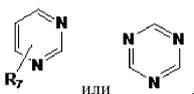
1. Соединение формулы (I)



(I)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, и/или его сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, при этом

A выбран из



при этом R₇ выбран из H, гало, -CN, -OH или -NH₂;

R₁ выбран из H, -OH, гало, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂, оксо или C₃₋₈циклоалкила;

каждый из R₂ независимо выбран из H, дейтерия, гало, -OH, -NH₂, -CN, -SH, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, оксо, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅)(C₁₋₄алкила), -COR₅, -NHCOR₅ или 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; в котором каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей одну или более групп, выбранных из дейтерия, гало, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂ или C₁₋₆алкоксила; или два R₂, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членный циклоалкил, который необязательно содержит в качестве заместителей один или более гало или дейтерий;

R₃' и R₄', оба, являются H; а R₃ и R₄ независимо выбраны из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила, 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, -C(O)R₅, -OR₅ или -NHR₅, в котором каждый из указанных C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или более R₆; при условии, что R₃ и R₄ одновременно не являются H; при условии, что когда один из R₃ и R₄ представляет собой, необязательно, замещённый фе-

нил или, необязательно, замещённый 5-6 членный гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, другой представляет собой $-OR_5$ или $-NHR_5$; или

R_3 и R_3' независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила, 5-12-членного гетероарила, $-C(O)R_5$, $-OR_5$ или $-NHR_5$, в котором каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или более R_6 ; а R_4 и R_4' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно, замещённое одним или более R_6 ;

R_5 выбран из C_{1-6} алкила или C_{3-8} циклоалкила, каждый из которых необязательно содержит в качестве заместителей одну или более групп, независимо выбранных из гало, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$ или C_{1-6} алкоксила;

каждый из R_6 независимо выбран из дейтерия, гало, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, в котором каждый из указанных C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8 членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей одну или более групп, независимо выбранных из гало, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} алкинила или C_{1-6} алкила;

m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1 или 2.

2. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что R_1 выбран из H, $-OH$ или гало.

3. Соединение формулы (I) по п.2 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что R_1 представляет собой $-OH$.

4. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что каждый из R_2 независимо выбран из H, дейтерия, гало, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-SH$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-OR_5$, $-OCOR_5$, $-NHR_5$, $-N(R_5)(C_{1-4}$ алкила), $-NHCOR_5$ или 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

5. Соединение формулы (I) по п.4 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что каждый из R_2 независимо выбран из H, дейтерия, гало, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила.

6. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что R_3 и R_4 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила, 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, $-C(O)R_5$, $-OR_5$ или $-NHR_5$, в котором каждый из указанных C_{1-6} алкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенил или 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или более R_6 .

7. Соединение формулы (I) по п.6 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что R_3 и R_4 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, замещённого одним или более гало, 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещённого C_{1-6} галогеналкилом или $-OR_5$.

8. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что R_3 и R_4 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, замещённого одним или более гало.

9. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что R_5 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно, замещённый одним или более гало.

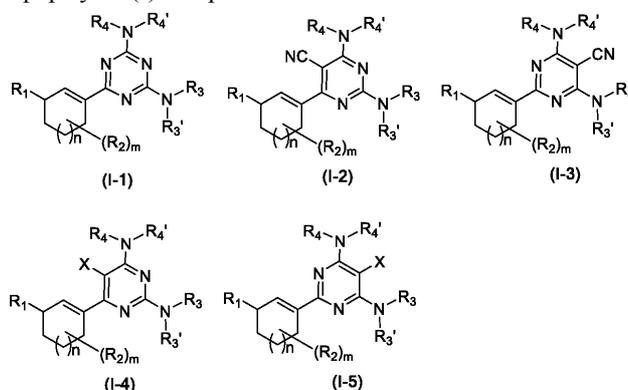
10. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантиомеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что каждый из R_6 независимо выбран из дейтерия, гало, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,

C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, в котором каждый из указанных C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, фенила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно содержит в качестве заместителей один или более гало.

11. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантимеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что n равно 1.

12. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантимеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что R_3 выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно, замещённого C_{1-6} галогеналкилом, или 5-12-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно, замещённого C_{1-6} галогеналкилом; R_3' представляет собой H; R_4 и R_4' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклический цикл, содержащий один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещённый одной или более группой, выбранной из гало, -OH или C_{1-6} галогеналкила.

13. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантимеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы (I) выбрано из



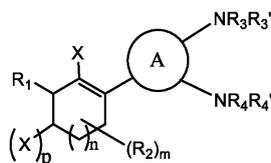
при этом X представляет собой галоген.

14. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантимеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы (I) имеет структуру формулы (II);

при этом X представляет собой галоген;

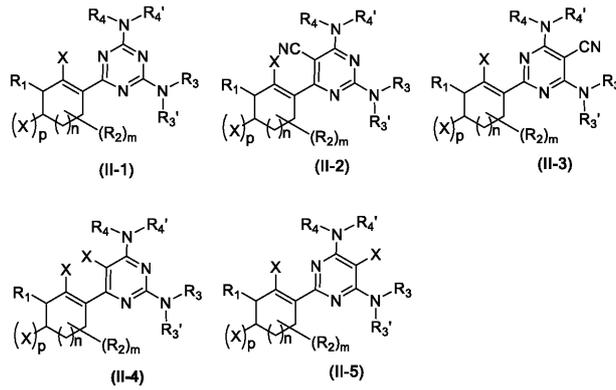
p равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;



(II).

15. Соединение формулы (I) по п.14 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантимеры, диастереомеры и таутомеры, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы (I) выбрано из



при этом X представляет собой галоген;

p равно 0, 1 или 2;

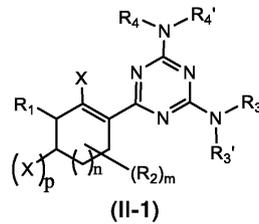
m равно 0, 1 или 2.

16. Соединение формулы (I) по п.15 или его фармацевтически приемлемые соли, и/или его сольваты, рацемическая смесь, энантимеры, диастереомеры и таутомеры, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) имеет структуру формулы (II-1);

при этом X представляет собой галоген;

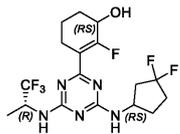
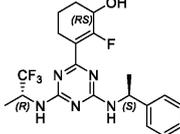
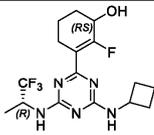
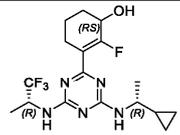
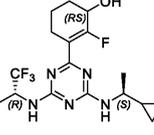
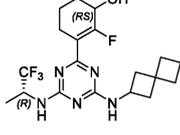
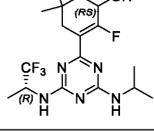
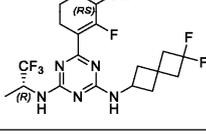
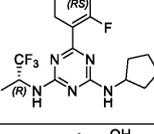
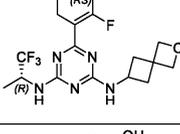
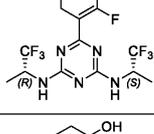
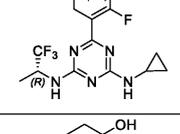
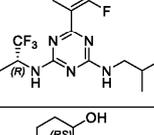
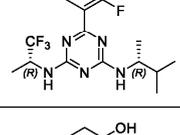
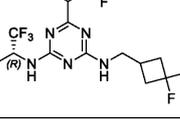
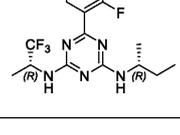
p равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;



17. Соединение, выбранное из

Соединение	Структура	Соединение	Структура
1		152	
2		153	
3		154	
4		155	
5		156	

6		157	
7		158	
8		159	
9		160	
10		161	
11		162	
12		163	
13		164	

14		165	
15		166	
16		167	
17		168	
18		169	
19		170	
20		171	
21		172	

22		173	
23		174	
24		175	
25		176	
26		177	
27		178	
28		179	
29		180	

30		181	
31		182	
32		183	
33		184	
34		186	
35		187	
36		188	
37		189	

38		190	
39		191	
40		192	
41		193	
42		194	
43		195	
44		196	
45		197 и 198	

46			
47		199	
48		200	
49		201 и 202	
50			
51		203	
52		204	
53		205	

		206	
55		207	
56		208	
57		209	
		210	
59		211	
60		212	
61		213	

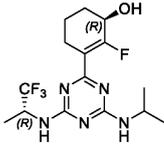
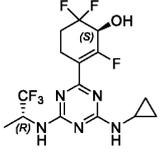
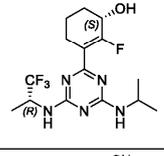
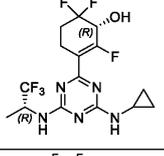
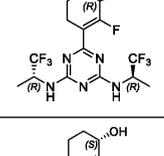
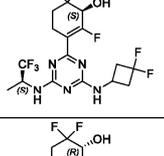
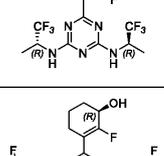
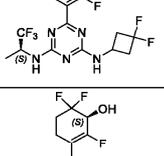
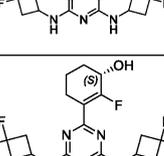
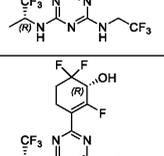
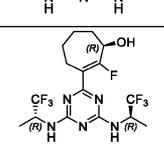
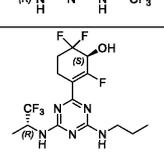
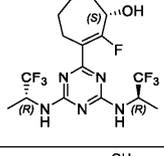
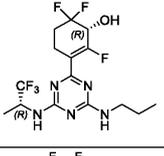
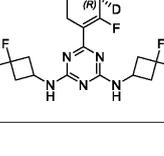
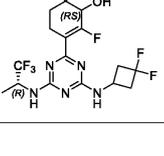
62		214	
63		215	
64		216	
65		217	
66		218	
67		219	
68		220	
69		221	

71		222 и 223	
72		224	
73		225	
74		226	
75		227	
76		228	

77		229	
78		230 и 231	
79			
80		232	
81		233	
82			
83		235	
84		236 и 237	

85			
		238	
87		239	
89		240	
90		241	
91		242	
92		243	

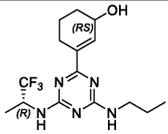
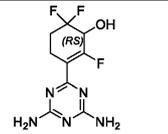
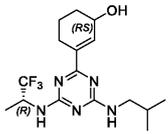
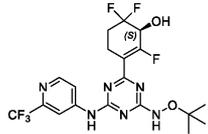
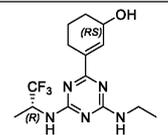
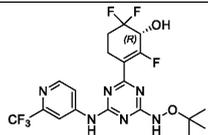
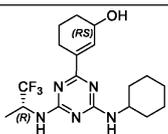
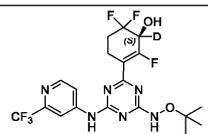
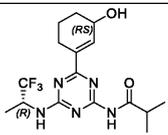
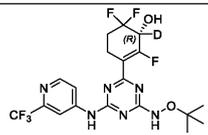
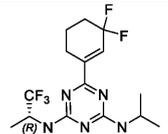
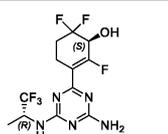
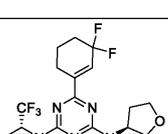
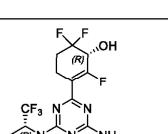
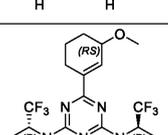
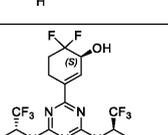
93		244	
94			
95 и 96		246 и 247	
97 и 98		249 и 250	
99			

100 и 101		251 и 252	
			
102 и 103		253 и 254	
			
104 и 105		255 и 256	
			
106 и 107		257 и 258	
			
108 и 109		259	

		260	
110 и 111		261	
		262 и 263	
112 и 113		264 и 265	
114 и 115		266 267 268	
116 и 117		269	

118 и 119		270	
120 и 121		271	
		272 и 273	
122			
123		274	
124		275	

125		276	
126		277	
127		278	
128		279	
129		280	
130		281	
131		282	
132		283	

133		284	
134		285 и 286	
135			
136		287 и 288	
137			
138		289 и 290	
139			
140		291 и 292	

141			
142		293	
143		294	
144		295	
145		296	
146 и 147		297	
		298	
148 и 149		299	
		300	
150 и 151		301	

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

19. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного мутацией изоцитратдегидрогеназы (ИДГ), у субъекта, отличающееся тем, что указанное заболевание, вызванное мутацией ИДГ

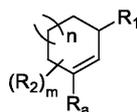
представляет собой рак, который выбран из солидных опухолей, нейроглиоцитомы или гематологического злокачественного рака, такого как лейкемия, лимфома или миелома.

20. Применение по п.19, отличающееся тем, что указанный рак выбран из лейкемии, лимфомы или миеломы.

21. Применение по п.19, отличающееся тем, что указанный рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), острого промиелоцитарного лейкоза (APL), глиобластомы (GBM), миелодиспластического синдрома (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), холангиокарциномы, хондросаркомы, гигантоклеточной опухоли, рака желудка-кишечного тракта, меланомы, рака легких или неходжкинской лимфомы (NHL).

22. Применение по п.21, отличающееся тем, что указанный рак представляет собой внутривенную холангиокарциному (ИНС).

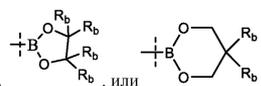
23. Соединение формулы (IV)



(IV)

и его рацемическая смесь или его энантиомеры, при этом R₁ представляет собой -OH или оксо, R₂ и m определены в любом из пп.1-16;

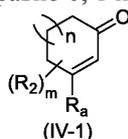
n равно 1 или 2;



R_a выбран из гало, -OS(O)₂CF₃, -B(OH)₂, -B(OC₁₋₆алкила)₂,

R_b представляет собой H или C₁₋₆алкил.

24. Соединение формулы (IV) по п.23, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (IV) имеет структуру формулы (IV-1), при этом m равно 0, 1 или 2,

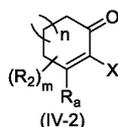


(IV-1)

25. Соединение формулы (IV) по п.23, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (IV) имеет структуру формулы (IV-2),

при этом X - гало;

m равно 0, 1 или 2,

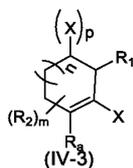


(IV-2)

26. Соединение формулы (IV) по п.23, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (IV) имеет структуру формулы (IV-3), при этом X - гало;

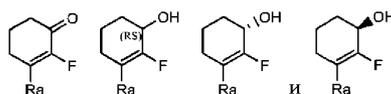
p равно 0, 1 или 2;

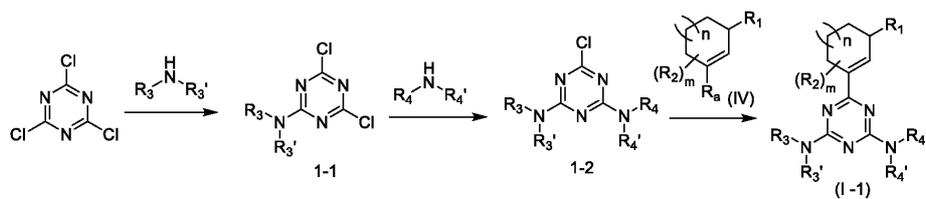
m равно 0, 1 или 2,



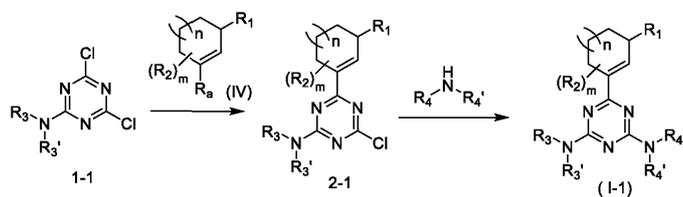
(IV-3)

27. Соединение формулы (IV) по п.23, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (IV) выбрано из

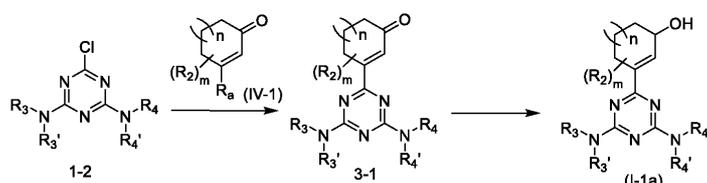




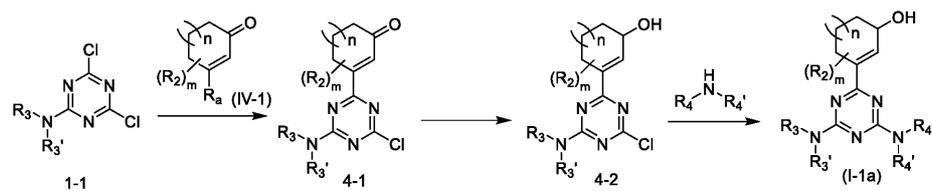
Фиг. 1



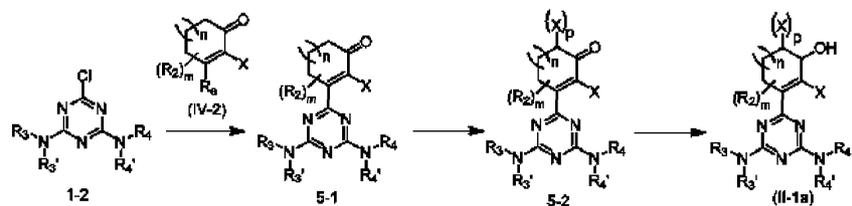
Фиг. 2



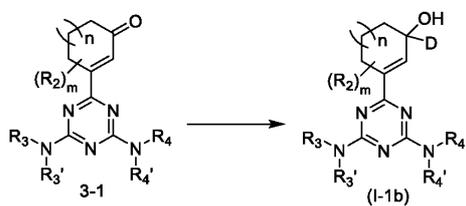
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

