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

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

(11) **1-0028697**

(51)[7] **C07D 251/18**; A61P 35/00; C07D 417/04; C07D 403/04; C07D 405/14; C07D 409/04; A61K 31/395; C07D 401/04

(13) **B**

(21) 1-2016-00530
(22) 10/07/2014
(86) PCT/CN2014/081957 10/07/2014
(87) WO/2015/003640 15/01/2015
(30) PCT/CN2013/079200 11/07/2013 CN
(45) 25/06/2021 399
(43) 27/06/2016 339A
(73) AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America
(72) KONTEATIS, Zenon D. (US); POPOVICI-MULLER, Janeta (US); TRAVINS, Jeremy M. (US); ZAHLER, Robert (US); CAI, Zhenwei (US); ZHOU, Ding (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CÁC HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH CHỮA BỆNH ĐƯỢC DÙNG ĐỂ ỨC CHẾ HOẠT TÍNH CỦA IDH1 ĐỘT BIẾN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất và dược phẩm chứa chúng hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có hoạt tính chữa bệnh được dùng để ức chế hoạt tính của IDH1 đột biến và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các isoxitrat dehydroaza (IDH) xúc tác quá trình khử carboxyl oxy hóa của isoxitrat thành 2-oxoglutarat (*tức là,* α-ketoglutarat). Các enzym này thuộc hai phân nhóm khác biệt, một trong số đó sử dụng NAD(+) làm chất nhận điện tử và nhóm còn lại sử dụng NADP(+). Năm isoxitrat dehydroaza đã được thông báo: ba isoxitrat dehydroaza phụ thuộc NAD(+), mà định vị ở chất nền ty thể, và hai isoxitrat dehydroaza phụ thuộc NADP(+), một trong số đó ở ty thể và enzym còn lại chủ yếu ở trong bào tương. Mỗi isoenzym phụ thuộc NADP(+) là dime đồng nhất.

IDH1 (isoxitrat dehydroaza 1 (NADP+), bào tương) còn được gọi là IDH; IDP; IDCD; IDPC hoặc PICD. Protein được mã hóa bởi gen này là Isoxitrat dehydroaza phụ thuộc NADP(+) tìm thấy trong bào tương và peroxisom. Nó chứa trình tự tín hiệu hướng đích peroxisom PTS-1. Sự có mặt của enzym này trong peroxisom đề xuất vai trò trong việc tái tạo NADPH cho quá trình khử trong peroxisom, như sự chuyển hóa 2, 4-dienoyl-CoA thành 3-enoyl-CoA, cũng như trong các phản ứng ở peroxisom mà tiêu thụ 2-oxoglutarat, cụ thể là quá trình alpha-hydroxyl hoá axit phytanic. Enzym trong bào tương đóng vai trò quan trọng trong việc sản xuất NADPH trong bào tương.

Gen IDH1 của người mã hóa protein của 414 axit amin. Các trình tự nucleotit và axit amin đối với IDH1 của người có thể được tìm thấy lần lượt dưới dạng các mục GenBank NM_005896.2 và NP_005887.2. Các trình tự nucleotit và axit amin đối với IDH1 còn được mô tả trong, *ví dụ,* Nekrutenko *et al.*, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht *et al.*, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann *et al.*, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec *et al.*, nộp (tháng 12/2008) cho UniProtKB; Kullmann *et al.*, Nộp (tháng 6/1996) cho cơ sở dữ liệu EMBL/GenBank/DDBJ; và Sjoeblom *et al.*, Science 314:268-274(2006).

IDH1 không đột biến, *ví dụ,* kiểu dại, xúc tác quá trình khử carboxyl oxy hóa isoxitrat thành α-ketoglutarat nhờ đó khử NAD^+ ($NADP^+$) thành NADH (NADPH), *ví dụ,* theo phản ứng thuận:

Isoxitrat + NAD^+ ($NADP^+$) → α-KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+.

Đã phát hiện rằng các đột biến IDH1 có mặt ở một số tế bào ung thư nhất định dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác sự khử α-ketoglutarat phụ thuộc NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat (2HG). Việc sản xuất 2HG được cho là góp phần vào sự hình thành và tiến triển của bệnh ung thư (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

IDH2 (isoxitrat dehydroaza 2 (NADP+), mitochondrial) còn được gọi là IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; hoặc mNADP-IDH. Protein được mã hóa bởi gen này là isoxitrat dehydroaza phụ thuộc NADP(+) được tìm thấy trong ty thể. Nó đóng vai trò trong quá trình chuyển hóa chất trung gian và tạo năng lượng. Protein này có thể kết hợp chặt chẽ hoặc tương tác với phức hợp pyruvat dehydroaza. Gen IDH2 của người mã hóa protein của 452 axit amin. Các trình tự nucleotit và axit amin đối với IDH2 có thể được tìm thấy lần lượt là các mục GenBank NM_002168.2 và NP_002159.2. Trình tự nucleotit và axit amin đối với IDH2 của người còn được mô tả trong, *ví dụ,* Huh *et al.*, được nộp (tháng 11-1992) vào cơ sở dữ liệu EMBL/GenBank/DDBJ; và The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

Non-mutant, *ví dụ,* kiểu dại, IDH2 xúc tác quá trình khử carboxyl oxy hóa isoxitrat thành α-ketoglutarat (α-KG) nhờ đó khử NAD^+ ($NADP^+$) thành NADH (NADPH), *ví dụ,* theo phản ứng thuận:

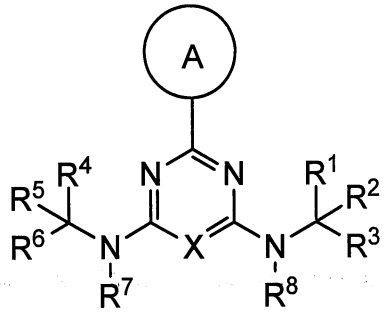
Isoxitrat + NAD^+ ($NADP^+$) → α-KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+.

Đã phát hiện ra rằng các đột biến IDH2 có mặt ở các tế bào ung thư nhất định dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác sự khử α-ketoglutarat phụ thuộc NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat (2HG). 2HG không được tạo ra bởi IDH2 kiểu dại. Việc sản xuất 2HG được cho là góp phần vào việc hình thành và tiến triển của bệnh ung thư (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

Do đó, sự ức chế IDH1 đột biến và/hoặc IDH2 đột biến và hoạt tính mới của chúng là phép điều trị bệnh tiềm năng đối với bệnh ung thư. Do đó, có nhu cầu tăng lên về các chất ức chế đối với các đột biến IDH1 và/hoặc IDH2 có hoạt tính alpha hydroxyl mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế mô tả hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(I), trong đó:

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

X là N, CH hoặc C-halo;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)- (C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu X là N và A là phenyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, 4-[[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]amino] và (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-doxexyl), NH-[(4-metoxyphenyl)metyl], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$phenyl, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$phenyl, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, hoặc $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) nếu X là CH hoặc C-Cl và A là phenyl tùy ý được thế bằng F, Cl hoặc SO_2CH_3, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)CH_2C(O)$NH-i-propyl, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propyl, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$, hoặc $NHCH_2$-phenyl;

(iii) nếu X là CH và A là pyridyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2$-phenyl, $NHCH_2$-(2,4-diflophenyl), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butyl, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-phenyl, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, hoặc $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) nếu X là CH và A là l-imidazolyl tùy ý được thế, 1-pyrolyl tùy ý được thế hoặc 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-clo-phenyl), hoặc $NHCH_2CH_2OH$;

(v) nếu X là N và A là pyridyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHC(O)-[2-clo-4-(metylsulfonyl)], $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, hoặc

$NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-xyclohexyl, $NHCH_2$-phenyl, NHC(O)phenyl, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$, và NHC(O)NH-phenyl tùy ý được thế, và (C) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$-phenyl hoặc $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(vi) nếu X là N và A là heteroaryl tùy ý được thế, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propyl, $NHCH_2CH(CH_3)_2$, và $NHC(O)CH_3$;

(vii) nếu X là CH và A là 2-pyridinyl không được thế, thì vòng tạo ra bởi R^4 và R^5 không phải là 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl;

(viii) nếu A là 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropyl, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ hoặc $N(CH_2CH_3)_2$;

(ix) nếu X là N và A là phenyl tùy ý được thế, thienyl, hoặc pyridinyl, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHxyclohexylC(O)NHCH_2R$, trong đó R là phenyl hoặc pyridinyl mà được thế bằng một hoặc nhiều trong số OCF_3, OCH_3, clo, hoặc CF_3;

(x) nếu X là N, A là phenyl tùy ý được thế và R^4 và R^5 tạo ra phenyl tùy ý được thế, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$(4-flophenyl), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$phenyl), $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ hoặc $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, trong đó R là phenyl tùy ý được thế hoặc naphtyl;

(xi) nếu X là N, A là oxadiazol được thế bằng pyridinyl tùy ý được thế, thì R^4 và R^5 không tạo ra phenyl tùy ý được thế;

(xii) nếu A là 1-pyrazolyl được thế, thì (A) thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(CH_3)_3$, và (B) A không được thế bằng N=N-R, trong đó R là vòng;

(xiii) vòng A không phải là triazolyl tùy ý được thế, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl;

(xix) nếu R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, và R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, thì A không phải là di1-pyrazolyl được thế hoặc phenyl không được thế; và

(xx) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) N-(2-aminophenyl)-4-[[[4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]-benzamit;

(2) 2-clo-N-[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(metylsulfonyl)-benzamit;

(3) 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-axetamit;

(4) N2-xyclopropyl-N4-etyl-6-[3-[(phenylmetyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(5) Metyl este của axit 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- axetic;

(6) N-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl] metyl]-4-flo-benzensulfonamit;

(7) N2-xyclopropyl-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(8) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(4-metoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(9) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(10) N2,N4-dixyclohexyl-6-[5-(metylthio)-3-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(11) N2,N4-dixyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(12) 1,1'-[(6-phenyl-s-triazin-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinon];

(13) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(iminometylen)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol;

(14) N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-metylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin;

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol;

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol;

(17) 6-(4-aminopyridin-3-yl)-N^2-benzyl-N^4-(tert-butyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(18) N2,N4-bis(xyclohexylmetyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol;

(20) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimetyletyl)-phenol;

(21) N-[6-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-2-(2-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-β alanin;

(22) N4-xyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmetyl)-4,6-pyrimidindiamin;

(23) 2-[[6-(bixyclo[2,2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-etanol;

(24) N^2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(25) 2-clo-4-(metylsulfonyl)-*N*-[4-[(phenylmetyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamit;

(26) *N*-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl]metyl]-4-flo-benzensulfonamit;

(27) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol;

(28) [[4-[[[[[4-[bis(hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl](hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol;

(29) Etyl este của axit 5-[4,6-bis(dietylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2*H*-tetrazol-2-axetic;

(30) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetyl-6-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;

(31) *N*,*N*'-[6-[4-(axetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis-axetamit;

(32) N-(2-clo-6-metylphenyl)-5-[[4-(dimetylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamit;

(33) N4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2-pyridinyl)-N6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4,6-Pyrimidindiamin;

(34) 6-(4-clophenyl)-N2-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N4-[3-(dietylamino)propyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin;

(35) 6-(4-clophenyl)-N2-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N4-[3-(dimetylamino)propyl]- 1,3,5-Triazin-2,4-diamin;

(36) N2-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-6-(4-clophenyl)-N4-[3-(dietylamino)propyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin;

(37) N2,N4-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin;

(38) N,N''-(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis[N'-(2-cloetyl)-Ure;

(39) N-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N'-[4-metyl-3-[[4-phenyl-6-(propylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]phenyl]-Ure;

(40) N-[4-[[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-metylphenyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin;

(41) N-[4-[[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-metylphenyl]amino]-6-(5-thiazolyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-L-Valin;

(42) s-Triazin, 2-phenyl-4,6-bis[[6-[[4-phenyl-6-[[6-[[4-phenyl-6-(triclometyl)-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-;

(43) α,α'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis[imino(1,1,2,2-tetraflo-3-oxo-3,1-propandiyl)]]bis[ω-[tetraflo(triflometyl)etoxy]-Poly[oxy[triflo(triflometyl)-1,2-etandiyl]];

(44) α-[[4-[[(3-clophenyl)metyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-, (αR)-Xyclohexanpropanamit;

(45) 6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-metyletyl)-1,3,5-Triazin-2,4-diamin; và

(46) N2,N4-bis(1-metylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazin-2,4-diamin.

Các hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, và IIId, hoặc như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây ức chế IDH1 đột biến hoặc IDH2 đột biến. Sáng chế còn mô tả dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, và IIId, và phương pháp sử dụng các chế phẩm này để điều trị bệnh ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của IDH1 đột biến hoặc IDH2 đột biến.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các chi tiết cấu trúc và sự sắp xếp các thành phần nêu trong phần mô tả sau hoặc minh họa trên các hình vẽ không có nghĩa là làm giới hạn sáng chế. Các phương án khác và các cách khác nhau để thực hiện sáng chế được đưa vào một cách rõ ràng. Ngoài ra, cách nói và thuật ngữ được sử dụng ở đây là nhằm mục đích mô tả và không nên được xem là làm giới hạn sáng chế. Việc sử dụng "gồm," "bao gồm," hoặc "có," "chứa", "gồm có", và các biến thể của chúng ở đây, được hiểu là bao gồm các mục được liệt kê sau đó và các dạng tương đương của chúng cũng như các mục khác.

Định nghĩa:

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen"chỉ gốc bất kỳ trong số flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "alkyl" chỉ chuỗi hydrocacbon no hoàn toàn hoặc không no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ. Ví dụ, C_1-C_{12} alkyl chỉ ra rằng nhóm này có thể có từ 1 đến 12 (tất cả) nguyên tử cacbon trong nó. Thuật ngữ "haloalkyl" chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay

thế bằng halo, và bao gồm các gốc alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng halo (ví dụ, perfloalkyl). Các thuật ngữ "arylalkyl" hoặc "aralkyl" chỉ gốc alkyl trong đó nguyên tử hydro của alkyl được thay thế bằng nhóm aryl. Aralkyl bao gồm các nhóm trong đó nhiều hơn một nguyên tử hydro đã được thay thế bằng nhóm aryl. Ví dụ về "arylalkyl" hoặc "aralkyl" bao gồm các nhóm benzyl, 2-phenyletyl, 3-phenylpropyl, 9-floenyl, benzhydryl, và trityl. Thuật ngữ "alkyl" bao gồm "alkenyl" và "alkynyl".

Thuật ngữ "alkylen" chỉ alkyl hóa trị hai, ví dụ, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ và $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

Thuật ngữ "alkenyl" chỉ mạch hydrocarbon thẳng hoặc phân nhánh chứa 2 đến 12 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm alyl, propenyl, 2-butenyl, 3-hexenyl và 3-octenyl. Một trong các cacbon liên kết đôi có thể tùy ý là điểm gắn phần tử thế alkenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" chỉ mạch hydrocacbon thẳng hoặc nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon và đặc trưng ở chỗ có một hoặc nhiều liên kết ba. Các ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propargyl, và 3-hexynyl. Một trong các cacbon của liên kết ba có thể tùy ý là vị trí gắn nhóm thế alkynyl.

Thuật ngữ "alkoxy" chỉ gốc -O-alkyl. Thuật ngữ "haloalkoxy" chỉ alkoxy trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halo, và bao gồm các gốc alkoxy trong đó tất cả các nguyên tử hydro đã được thay thế bằng halo (ví dụ, perfloalkoxy).

Trừ khi được chỉ định khác, thuật ngữ "aryl" chỉ hệ vòng hydrocacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng thơm hoàn toàn. Các ví dụ về các gốc aryl là phenyl, naphtyl, và anthraxenyl. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử trên vòng bất kỳ trong aryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Thuật ngữ "aryl đơn vòng" nghĩa là hệ vòng hydrocacbon đơn vòng thơm hoàn toàn, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mà không thể tạo ra vòng hai vòng hoặc ba vòng dung hợp.

Thuật ngữ "carboxyclyl" chỉ hệ vòng hydrocacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng không thơm. Các nhóm carboxyclyl bao gồm các hệ vòng no hoàn toàn (ví dụ, xycloalkyl), và các hệ vòng no một phần. Các nhóm carboxyclyl còn bao gồm các gốc vòng spiro. Các ví dụ về các gốc vòng spiro bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[3.1.0]hexanyl, spiro[2,2]pentanyl, spiro[3,3]heptanyl, spiro[2,5]octanyl, spiro[3,5]nonanyl, spiro[4,5]decanyl, và spiro[3,6]decanyl. Trừ khi được chỉ định khác, nguyên tử trên vòng bất kỳ trong carboxyclyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Các hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng trong đó aryl được dung hợp với carboxyclyl và vị trí gắn từ hệ vòng này với phần còn lại của phân tử là qua vòng không thơm được

xem là carboxyclyl (ví dụ, xycloalkyl). Các ví dụ về gốc carboxyclyl như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2,3-dihydro-1H-inden và 1,2,3,4-tetrahydrona.

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm hydrocacbon vòng, hai vòng, ba vòng hoặc nhiều vòng no có 3 đến 12 cacbon. Nguyên tử trên vòng bất kỳ có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế). Ví dụ về các gốc xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclohexyl, metylxyclohexyl, adamantyl, và norbornyl.

Trừ khi được chỉ định khác, thuật ngữ "heteroaryl" chỉ hệ vòng một vòng có 5-8 cạnh, hai vòng có 8-12 cạnh, hoặc ba vòng 11-14 cạnh no hoàn toàn có 1-3 nguyên tử khác loại nếu là một vòng, 1-6 nguyên tử khác loại nếu là hai vòng, hoặc 1-9 nguyên tử khác loại nếu là ba vòng, các nguyên tử khác loại này được chọn từ O, N, hoặc S (hoặc các dạng oxy hóa như N^+-O^-, S(O) và $S(O)_2$). Thuật ngữ "heteroaryl một vòng" nghĩa là hệ vòng một vòng thơm hoàn toàn có 1-3 nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế mà không thể tạo ra vòng hai vòng hoặc ba vòng dung hợp.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" chỉ hệ vòng một vòng có 3-10 cạnh, hai vòng có 8-12 cạnh, hoặc ba vòng có 11-14 cạnh không thơm có 1-3 nguyên tử khác loại nếu là một vòng, 1-6 nguyên tử khác loại nếu là hai vòng, hoặc 1-9 nguyên tử khác loại nếu là ba vòng, các nguyên tử khác loại này được chọn từ O, N, hoặc S (hoặc các dạng oxy hóa như N^+-O^-, S(O) và $S(O)_2$). Dị nguyên tử có thể tùy ý là vị trí gắn nhóm thế của heteroxyclyl. Các ví dụ về heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholino, pyrrolinyl, pyrimidinyl, và pyrolidinyl. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm các hệ vòng no hoàn toàn, và các hệ vòng no một phần.

Các hệ vòng hai vòng và ba vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và cả vòng thơm và không thơm được xem là các nhóm heteroxyclyl hoặc heteroaryl. Các hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl được dung hợp với carboxyclyl hoặc heteroxyclyl và vị trí gắn từ hệ vòng này với phần còn lại của phân tử là qua vòng thơm lần lượt được xem là các nhóm aryl hoặc heteroaryl. Các hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl được dung hợp với carboxyclyl hoặc heteroxyclyl và vị trí gắn từ hệ vòng này với phần còn lại của phân tử là qua vòng không thơm lần lượt được xem là carboxyclyl (ví dụ, xycloalkyl) hoặc các nhóm heteroxyclyl.

Aryl, heteroaryl, carboxyclyl (bao gồm xycloalkyl), và các nhóm heteroxyclyl, riêng rẽ hoặc là một phần của nhóm (ví dụ, phần aryl của nhóm aralkyl), tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử thế được bằng, trừ khi có chỉ định khác, các nhóm thế độc lập được chọn từ: halo, -C≡N, C_1-C_4 alkyl, =O, $-OR^b$, $-OR^{b'}$, $-SR^b$, $-SR^{b'}$, -(C_1-C_4 alkyl)-

$N(R^b)(R^b)$, -(C_1-C_4 alkyl)-$N(R^b)(R^{b'})$, -$N(R^b)(R^b)$, -$N(R^b)(R^{b'})$, -O-(C_1-C_4 alkyl)-$N(R^b)(R^b)$, -O-(C_1-C_4 alkyl)-$N(R^b)(R^{b'})$, -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl)-$N(R^b)(R^b)$, -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl)-$N(R^b)(R^{b'})$, -C(O)-$N(R^b)(R^b)$, -(C_1-C_4 alkyl)-C(O)-$N(R^b)(R^b)$, -(C_1-C_4 alkyl)-C(O)-$N(R^b)(R^{b'})$, -$OR^{b'}$, $R^{b'}$, -C(O)(C_1-C_4 alkyl), -C(O)$R^{b'}$, -C(O)$N(R^{b'})(R^b)$, -$N(R^b)C(O)(R^b)$, -$N(R^b)C(O)(R^{b'})$, -$N(R^b)SO_2(R^b)$, -$SO_2N(R^b)(R^b)$, -$N(R^b)SO_2(R^{b'})$, và -$SO_2N(R^b)(R^{b'})$, trong đó nhóm thế alkyl bất kỳ tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều trong số -OH, -O-(C_1-C_4 alkyl), halo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -$N(C_1$-C_4 alkyl$)_2$;

mỗi R^b độc lập được chọn từ hydro, và -C_1-C_4 alkyl; hoặc

hai R^b kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết vào để tạo ra heteroxyclyl 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một dị nguyên tử khác được chọn từ N, S, và O; và

mỗi $R^{b'}$ độc lập được chọn từ C_3-C_7 carboxyclyl, phenyl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó một hoặc nhiều các vị trí thế được trên nhóm thế phenyl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc heterocycle này tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều trong số -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 floalkyl), -OH, -O-(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 floalkyl), halo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -$N(C_1$-C_4 alkyl$)_2$.

Các nhóm heteroxyclyl, riêng rẽ hoặc dưới dạng một phần của nhóm, tùy ý được thế trên một hoặc nhiều nguyên tử nitơ thế được bất kỳ bằng oxo, -C_1-C_4 alkyl, hoặc C_1-C_4 alkyl được thế bằng flo.

Thuật ngữ "được thế" chỉ việc thay thế nguyên tử hydro bằng một nhóm khác.

Thuật ngữ "dịch cơ thể" bao gồm một hoặc nhiều trong số dịch màng ối quanh bào thai, thủy dịch, máu (*ví dụ,* huyết tương máu), huyết thanh, dịch não tủy, ráy tai, dịch sữa, dịch Cowper, tinh dịch của nữ, dịch mô kẽ, dịch bạch huyết, sữa, dịch nhầy (*ví dụ,* nước mũi hoặc đờm), dịch màng phổi, mủ, nước bọt, bã nhờn, tinh dịch, huyết thanh, mồ hôi, nước mắt, nước tiểu, dịch tiết âm đạo, hoặc chất nôn.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "ức chế" hoặc "ngăn chặn" bao gồm bao gồm sự ức chế và ngăn chặn hoàn toàn hoặc một phần. Chất ức chế có thể ức chế hoàn toàn hoặc một phần đích dự tính.

Thuật ngữ "điều trị" nghĩa là làm giảm, kìm hãm, làm giảm bớt, giảm, ngăn lại hoặc làm ổn định sự phát triển và tiến triển của bệnh/rối loạn (ví dụ, bệnh ung thư), giảm bớt độ trầm trọng của bệnh/rối loạn (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc cải thiện các triệu chứng liên quan đến bệnh/rối loạn (ví dụ, bệnh ung thư).

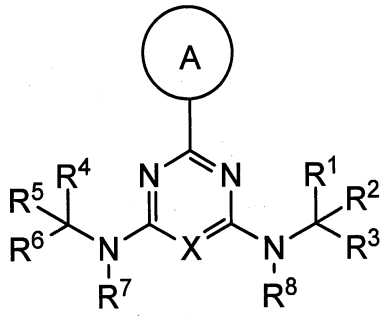
Như được sử dụng ở đây, lượng hợp chất có hiệu quả để điều trị rối loạn, hoặc "lượng có tác dụng điều trị" chỉ lượng hợp chất mà có hiệu quả, khi dùng một liều hoặc nhiều liều cho đối tượng cho đối tượng, trong điều trị tế bào, hoặc trong việc chữa, làm

giảm nhẹ, làm dịu hoặc cải thiện đối tượng mắc rối loạn vượt xa khỏi kết quả mong đợi khi không có phép điều trị này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" được dự tính bao gồm người và động vật không phải người. Các đối tượng là người ví dụ bao gồm người bệnh là người (được gọi là người bệnh) có rối roạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây hoặc đối tượng bình thường. Thuật ngữ "động vật không phải người" theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm tất cả các loài thú y, ví dụ, không phải động vật có vú (như gà, lưỡng cư, bò sát) và động vật có vú, như linh trưởng không phải người, động vật thuần hóa và/hoặc hữu ích trong nông nghiệp, ví dụ, cừu, chó, mèo, bò, lợn, v.v..

Các hợp chất

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(I), trong đó:

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

X là N, CH hoặc C-halo;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)- (C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_0-

C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu X là N và A là phenyl tùy ý được thế, thì (A) N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) hay N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) là NH$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, 4-[[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]amino] và (b) N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) và N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) không đồng thời là NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-doxexyl), NH-[(4-metoxyphenyl)metyl], NHCH_2CH_2CHO, NH$CH_2CH_2OCH_3$, NHCH_2CH_2OH, NHCH_2CH(OH)CH_3, NHCH_2CH_2OC(O)phenyl, NH$CH_2CH_2CH_2$OH, NH$CH_2CH_2CH_2$N(CH_3)phenyl, NHCH_2C(O)OCH_3, NHCH_2C(O)OCH_2CH_3, NHCH_2phenyl, NHCH(CH_3)CH_2CH_3, hoặc NHCH_2CH_2OC(O)CH_3;

(ii) nếu X là CH hoặc C-Cl và A là phenyl tùy ý được thế bằng F, Cl hoặc SO_2CH_3, thì N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) hay N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) là N(CH_3)CH_2C(O)NH-i-propyl, NHCH(CH_3)(CH_2)$_3$N(CH_2CH_3)$_2$, NHCH_2CH_2OH, NH$CH_2CH_2OCH_3$, NH$CH_2CH_2OSO_3$H, NH$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2$O-phenyl, NH$CH_2CH_2CH_2$OH, NH$CH_2CH_2CH_2OCH_3$, NHCH_2CH(OH)CH_3, N(CH_2CH_3)$_2$, NH-i-propyl, NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3, NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3, NH$CH_2CH_2NH_2$, hoặc NHCH_2-phenyl;

(iii) nếu X là CH và A là pyridyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2$-phenyl, $NHCH_2$-(2,4-diflophenyl), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butyl, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-phenyl, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, hoặc $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) nếu X là CH và A là l-imidazolyl tùy ý được thế, 1-pyrolyl tùy ý được thế hoặc 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-clo-phenyl), hoặc $NHCH_2CH_2OH$;

(v) nếu X là N và A là pyridyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHC(O)-[2-clo-4-(metylsulfonyl)], $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, hoặc $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-xyclohexyl, $NHCH_2$-phenyl, NHC(O)phenyl, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$, và NHC(O)NH-phenyl tùy ý được thế, và (C) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$-phenyl hoặc $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(vi) nếu X là N và A là heteroaryl tùy ý được thế, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propyl, $NHCH_2CH(CH_3)_2$, và $NHC(O)CH_3$;

(vii) nếu X là CH và A là 2-pyridinyl không được thế, thì vòng tạo ra bởi R^4 và R^5 không phải là 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl,

(viii) nếu A là 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropyl, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ hoặc $N(CH_2CH_3)_2$,

(ix) nếu X là N và A là phenyl tùy ý được thế, thienyl, hoặc pyridinyl, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHxyclohexylC(O)$NHCH_2$R, trong đó R là phenyl hoặc pyridinyl mà được thế bằng một hoặc nhiều trong số OCF_3, OCH_3, clo, hoặc CF_3,

(x) nếu X là N, A là phenyl tùy ý được thế và R^4 và R^5 tạo ra phenyl tùy ý được thế, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$(4-flophenyl), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$phenyl), hoặc $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ hoặc $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, trong đó R là phenyl tùy ý được thế hoặc naphtyl,

(xi) nếu X là N, A là oxadiazol được thế bằng pyridinyl tùy ý được thế, thì R^4 và R^5 không tạo ra phenyl tùy ý được thế,

(xii) nếu A là 1-pyrazolyl được thế, thì (A) thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(CH_3)_3$, và (B) A không được thế bằng N=N-R, trong đó R là vòng,

(xiii) vòng A không phải là triazolyl tùy ý được thế, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl,

(xix) nếu R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, và R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, thì A không phải là di1-pyrazolyl được thế hoặc phenyl không được thế; và

(xx) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) N-(2-aminophenyl)-4-[[[4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]-benzamit,

(2) 2-clo-N-[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(metylsulfonyl)-benzamit,

(3) 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-axetamit,

(4) N2-xyclopropyl-N4-etyl-6-[3-[(phenylmetyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(5) Metyl este của axit 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- axetic,

(6) N-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl] metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(7) N2-xyclopropyl-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(8) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(4-metoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(9) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(10) N2,N4-dixyclohexyl-6-[5-(metylthio)-3-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(11) N2,N4-dixyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(12) 1,1'-[(6-phenyl-s-triazin-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinon],

(13) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(iminometylen)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(14) N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-metylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(17) 6-(4-aminopyridin-3-yl)-N^2-benzyl-N^4-(tert-butyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(18) N2,N4-bis(xyclohexylmetyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(20) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimetyletyl)-phenol,

(21) N-[6-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-2-(2-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-β alanin,

(22) N4-xyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmetyl)-4,6-pyrimidindiamin,

(23) 2-[[6-(bixyclo[2,2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-etanol,

(24) N^2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(25) 2-clo-4-(metylsulfonyl)-*N*-[4-[(phenylmetyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamit,

(26) *N*-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl]metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(27) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(28) [[4-[[[[[4-[bis(hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl](hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(29) etyl este của axit 5-[4,6-bis(dietylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2*H*-tetrazol-2-axetic,

(30) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetyl-6-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(31) *N*,*N*'-[6-[4-(axetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis-axetamit,

(32) N-(2-clo-6-metylphenyl)-5-[[4-(dimetylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamit,

(33) N4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2-pyridinyl)-N6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4,6-Pyrimidindiamin,

(34) 6-(4-clophenyl)-N2-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N4-[3-(dietylamino)propyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(35) 6-(4-clophenyl)-N2-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N4-[3-(dimetylamino)propyl]- 1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(36) N2-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-6-(4-clophenyl)-N4-[3-(dietylamino)propyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(37) N2,N4-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(38) N,N''-(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis[N'-(2-cloetyl)-Ure,

(39) N-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N'-[4-metyl-3-[[4-phenyl-6-(propylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]phenyl]-Ure,

(40) N-[4-[[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-metylphenyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(41) N-[4-[[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-metylphenyl]amino]-6-(5-thiazolyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-L-Valin,

(42) s-Triazin, 2-phenyl-4,6-bis[[6-[[4-phenyl-6-[[6-[[4-phenyl-6-(triclometyl)-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-,

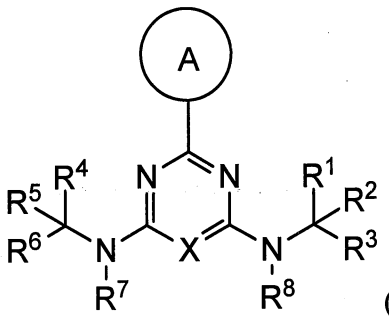
(43) α,α'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis[imino(1,1,2,2-tetraflo-3-oxo-3,1-propandiyl)]]bis[ω-[tetraflo(triflometyl)etoxy]-Poly[oxy[triflo(triflometyl)-1,2-etandiyl]],

(44) α-[[4-[[(3-clophenyl)metyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-, (αR)-Xyclohexanpropanamit,

(45) 6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-metyletyl)-1,3,5-Triazin-2,4-diamin, và

(46) N2,N4-bis(1-metylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazin-2,4-diamin.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(I), trong đó:

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

X là N, CH hoặc C-halo;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó phần alkyl bất kỳ của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)- (C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu X là N và A là phenyl tùy ý được thế, thì (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ là 4-[[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]amino] và (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-doxexyl), NH-[(4- metoxyphenyl)metyl], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$phenyl, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$phenyl, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, hoặc $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) nếu X là CH hoặc C-Cl và A là phenyl tùy ý được thế bằng F, Cl hoặc SO_2CH_3, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)CH_2C(O)$NH-i-propyl, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propyl, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$, hoặc $NHCH_2$-phenyl;

(iii) nếu X là CH và A là pyridyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2$-phenyl, $NHCH_2$-(2,4-diflophenyl), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butyl, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-phenyl, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, hoặc $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) nếu X là CH và A là l-imidazolyl tùy ý được thế, 1-pyrolyl tùy ý được thế hoặc 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-clo-phenyl), hoặc $NHCH_2CH_2OH$;

(v) nếu X là N và A là pyridyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHC(O)-[2-clo-4-(metylsulfonyl)], (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-xyclohexyl, $NHCH_2$-phenyl, NHC(O)phenyl, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$, và NHC(O)NH-phenyl tùy ý được thế, và (C) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$-phenyl hoặc $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(vi) nếu X là N và A là heteroaryl tùy ý được thế, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propyl, $NHCH_2CH(CH_3)_2$, và $NHC(O)CH_3$;

(vii) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(2) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(3) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(4) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-flophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(5) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-triflometoxy-phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(6) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-t-butyl-phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(7) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(2-thienyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(8) N-(2-aminophenyl)-4-[[[4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]-benzamit,

(9) 2-clo-N-[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(metylsulfonyl)-benzamit,

(10) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(11) 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-axetamit,

(12) N2-xyclopropyl-N4-etyl-6-[3-[(phenylmetyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(13) Metyl este của axit 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- axetic,

(14) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(2,4,6-trimetylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(15) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(16) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(17) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-clophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(18) N-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl] metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(19) N2-xyclopropyl-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(20) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(4-metoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(21) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(22) N2,N4-dixyclohexyl-6-[5-(metylthio)-3-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(23) N2,N4-dixyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(24) 1,1'-[(6-phenyl-s-triazin-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinon],

(25) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(iminometylen)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(26) N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-metylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(27) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(28) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(29) 6-(4-aminopyridin-3-yl)-N^2-benzyl-N^4-(tert-butyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(30) N2,N4-bis(xyclohexylmetyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(32) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimetyletyl)-phenol,

(33) N-[6-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-2-(2-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-β alanin,

(34) N4-xyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmetyl)-4,6-pyrimidindiamin,

(35) 2-[[6-(bixyclo[2,2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-etanol,

(36) N^2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(37) 2-clo-4-(metylsulfonyl)-*N*-[4-[(phenylmetyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamit,

(38) *N*-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl]metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(39) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

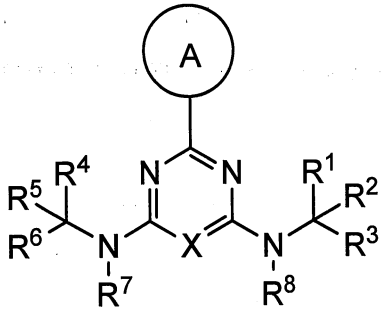
(40) [[4-[[[[[4-[bis(hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl](hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(41) Etyl este của axit 5-[4,6-bis(dietylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2*H*-tetrazol-2-axetic,

(42) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetyl-6-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin, và

(43) *N*,*N*'-[6-[4-(axetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis-axetamit.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(I), trong đó:

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

X là N hoặc CH;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó phần alkyl bất kỳ của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)- (C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-

(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu X là N và A là phenyl tùy ý được thế, thì (A) N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) hay N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) là 4-[[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]amino] và (b) N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) và N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) không đồng thời là NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-doxexyl), NH-[(4- metoxyphenyl)metyl], NHCH_2CH_2CHO, NH$CH_2CH_2OCH_3$, NHCH_2CH_2OH, NHCH_2CH(OH)CH_3, NHCH_2CH_2OC(O)phenyl, NH$CH_2CH_2CH_2$OH, NH$CH_2CH_2CH_2$N(CH_3)phenyl, NHCH_2C(O)OCH_3, NHCH_2C(O)OCH_2CH_3, NHCH_2phenyl, NHCH(CH_3)CH_2CH_3, hoặc NHCH_2CH_2OC(O)CH_3;

(ii) nếu X là CH hoặc C-Cl và A là phenyl tùy ý được thế bằng F, Cl hoặc SO_2CH_3, thì cả N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) hay N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) đều không phải là N(CH_3)CH_2C(O)NH-i-propyl, NHCH(CH_3)(CH_2)$_3$N(CH_2CH_3)$_2$, NHCH_2CH_2OH, NH$CH_2CH_2OCH_3$, NH$CH_2CH_2OSO_3$H, NH$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2$O-phenyl,

$NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propyl, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$, hoặc $NHCH_2$-phenyl;

(iii) nếu X là CH và A là pyridyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2$-phenyl, $NHCH_2$-(2,4-diflophenyl), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butyl, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-phenyl, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, hoặc $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) nếu X là CH và A là l-imidazolyl tùy ý được thế, 1-pyrolyl tùy ý được thế hoặc 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-clo-phenyl), hoặc $NHCH_2CH_2OH$;

(v) nếu X là N và A là pyridyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHC(O)-[2-clo-4-(metylsulfonyl)], (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-xyclohexyl, $NHCH_2$-phenyl, NHC(O)phenyl, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$, và NHC(O)NH-phenyl tùy ý được thế, và (C) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$-phenyl hoặc $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(vi) nếu X là N và A là heteroaryl tùy ý được thế, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propyl, $NHCH_2CH(CH_3)_2$, và $NHC(O)CH_3$;

(vii) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(2) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(3) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(4) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-flophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(5) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-triflometoxy-phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(6) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-t-butyl-phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(7) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(2-thienyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(8) N-(2-aminophenyl)-4-[[[4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]-benzamit,

(9) 2-clo-N-[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(metylsulfonyl)-benzamit,

(10) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(11) 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-axetamit,

(12) N2-xyclopropyl-N4-etyl-6-[3-[(phenylmetyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(13) Metyl este của axit 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- axetic,

(14) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(2,4,6-trimetylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(15) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(16) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(17) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-clophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(18) N-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl] metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(19) N2-xyclopropyl-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(20) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(4-metoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(21) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(22) N2,N4-dixyclohexyl-6-[5-(metylthio)-3-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(23) N2,N4-dixyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(24) 1,1'-[(6-phenyl-s-triazin-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinon],

(25) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(iminometylen)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(26) N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-metylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(27) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(28) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(29) 6-(4-aminopyridin-3-yl)-N^2-benzyl-N^4-(tert-butyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(30) N2,N4-bis(xyclohexylmetyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(32) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimetyletyl)-phenol,

(33) N-[6-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-2-(2-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-βalanin,

(34) N4-xyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmetyl)-4,6-pyrimidindiamin,

(35) 2-[[6-(bixyclo[2,2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-etanol,

(36) N^2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(37) 2-clo-4-(metylsulfonyl)-*N*-[4-[(phenylmetyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamit,

(38) *N*-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl]metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(39) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

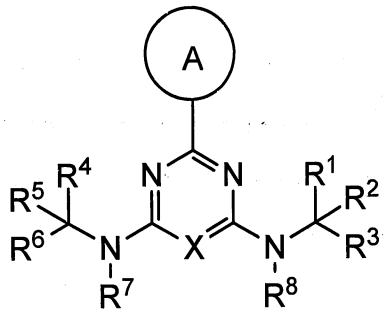
(40) [[4-[[[[[4-[bis(hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl](hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(41) Etyl este của axit 5-[4,6-bis(dietylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2*H*-tetrazol-2-axetic,

(42) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetyl-6-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin, và

(43) *N*,*N*'-[6-[4-(axetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis-axetamit.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(I), trong đó:

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

X là N hoặc CH;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)- (C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu X là N và A là phenyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, 4-[[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]amino] và (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-doxexyl), NH-[(4-metoxyphenyl)metyl], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$phenyl, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$phenyl, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, hoặc $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) nếu X là CH hoặc C-Cl và A là phenyl tùy ý được thế bằng F, Cl hoặc SO_2CH_3, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)CH_2C(O)$NH-i-propyl, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propyl, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$, hoặc $NHCH_2$-phenyl;

(iii) nếu X là CH và A là pyridyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2$-phenyl, $NHCH_2$-(2,4-diflophenyl), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butyl, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-phenyl, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, hoặc $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) nếu X là CH và A là l-imidazolyl tùy ý được thế, 1-pyrolyl tùy ý được thế hoặc 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-clo-phenyl), hoặc $NHCH_2CH_2OH$;

(v) nếu X là N và A là pyridyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHC(O)-[2-clo-4-(metylsulfonyl)], $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, hoặc $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-xyclohexyl, $NHCH_2$-phenyl, NHC(O)phenyl, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$, và NHC(O)NH-phenyl tùy ý được thế, và (C) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$-phenyl hoặc $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(vi) nếu X là N và A là heteroaryl tùy ý được thế, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propyl, $NHCH_2CH(CH_3)_2$, và $NHC(O)CH_3$;

(vii) nếu X là CH và A là 2-pyridinyl không được thế, thì vòng tạo ra bởi R^4 và R^5 không phải là 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl,

(viii) nếu A là 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropyl, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ hoặc $N(CH_2CH_3)_2$,

(ix) nếu X là N và A là phenyl tùy ý được thế, thienyl, hoặc pyridinyl, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHxyclohexylC(O)$NHCH_2$R, trong đó R là phenyl hoặc pyridinyl mà được thế bằng một hoặc nhiều trong số OCF_3, OCH_3, clo, hoặc CF_3,

(x) nếu X là N, A là phenyl tùy ý được thế và R^4 và R^5 tạo ra phenyl tùy ý được thế, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$(4-flophenyl), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$phenyl), hoặc $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ hoặc $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, trong đó R là phenyl tùy ý được thế hoặc naphtyl,

(xi) nếu X là N, A là oxadiazol được thế bằng pyridinyl tùy ý được thế, thì R^4 và R^5 không tạo ra phenyl tùy ý được thế,

(xii) nếu A là 1-pyrazolyl được thế, thì (A) thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(CH_3)_3$, và (B) A không được thế bằng N=N-R, trong đó R là vòng,

(xiii) vòng A không phải là triazolyl tùy ý được thế, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl,

(xix) nếu R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, và R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, thì A không phải là di1-pyrazolyl được thế hoặc phenyl không được thế; và

(xx) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) N-(2-aminophenyl)-4-[[[4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]-benzamit,

(2) 2-clo-N-[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(metylsulfonyl)-benzamit,

(3) 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-axetamit,

(4) N2-xyclopropyl-N4-etyl-6-[3-[(phenylmetyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(5) Metyl este của axit 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- axetic,

(6) N-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl] metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(7) N2-xyclopropyl-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(8) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(4-metoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(9) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(10) N2,N4-dixyclohexyl-6-[5-(metylthio)-3-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(11) N2,N4-dixyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(12) 1,1'-[(6-phenyl-s-triazin-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinon],

(13) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(iminometylen)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(14) N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-metylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(17) 6-(4-aminopyridin-3-yl)-N^2-benzyl-N^4-(tert-butyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(18) N2,N4-bis(xyclohexylmetyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(20) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimetyletyl)-phenol,

(21) N-[6-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-2-(2-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-β alanin,

(22) N4-xyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmetyl)-4,6-pyrimidindiamin,

(23) 2-[[6-(bixyclo[2,2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-etanol,

(24) N^2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(25) 2-clo-4-(metylsulfonyl)-*N*-[4-[(phenylmetyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamit,

(26) *N*-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl]metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(27) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(28) [[4-[[[[[4-[bis(hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl](hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(29) Etyl este của axit 5-[4,6-bis(dietylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2*H*-tetrazol-2-axetic,

(30) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetyl-6-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(31) *N*,*N*'-[6-[4-(axetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis-axetamit,

(32) N-(2-clo-6-metylphenyl)-5-[[4-(dimetylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamit,

(33) N4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2-pyridinyl)-N6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4,6-Pyrimidindiamin,

(34) 6-(4-clophenyl)-N2-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N4-[3-(dietylamino)propyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(35) 6-(4-clophenyl)-N2-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N4-[3-(dimetylamino)propyl]- 1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(36) N2-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-6-(4-clophenyl)-N4-[3-(dietylamino)propyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(37) N2,N4-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(38) N,N''-(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis[N'-(2-cloetyl)-Ure,

(39) N-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N'-[4-metyl-3-[[4-phenyl-6-(propylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]phenyl]-Ure,

(40) N-[4-[[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-metylphenyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(41) N-[4-[[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-metylphenyl]amino]-6-(5-thiazolyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-L-Valin,

(42) s-Triazin, 2-phenyl-4,6-bis[[6-[[4-phenyl-6-[[6-[[4-phenyl-6-(triclometyl)-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-,

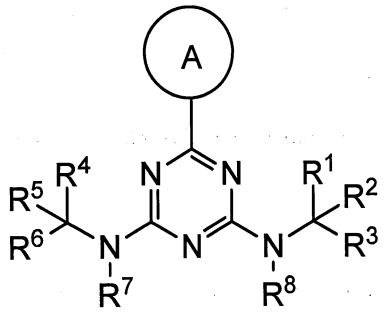
(43) α,α'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis[imino(1,1,2,2-tetraflo-3-oxo-3,1-propandiyl)]]bis[ω-[tetraflo(triflometyl)etoxy]-Poly[oxy[triflo(triflometyl)-1,2-etandiyl]],

(44) α-[[4-[[(3-clophenyl)metyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-, (αR)-Xyclohexanpropanamit,

(45) 6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-metyletyl)-1,3,5-Triazin-2,4-diamin, và

(46) N2,N4-bis(1-metylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazin-2,4-diamin.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(Ia), trong đó:

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó phần alkyl bất kỳ của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)- (C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl),

-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu A là phenyl tùy ý được thế, thì (A) cả N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) hay N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) đều không phải là 4-[[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]amino] và (b) N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) và N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) không đồng thời là NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-doxexyl), NH-[(4- metoxyphenyl)metyl], NHCH_2CH_2CHO, NH$CH_2CH_2OCH_3$, NHCH_2CH_2OH, NHCH_2CH(OH)CH_3, NHCH_2CH_2OC(O)phenyl, NH$CH_2CH_2CH_2$OH, NH$CH_2CH_2CH_2$N(CH_3)phenyl, NHCH_2C(O)OCH_3, NHCH_2C(O)OCH_2CH_3, NHCH_2phenyl, NHCH(CH_3)CH_2CH_3, hoặc NHCH_2CH_2OC(O)CH_3;

(ii) nếu X là N và A là pyridyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHC(O)-[2-clo-4-(metylsulfonyl)], (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-xyclohexyl, $NHCH_2$-phenyl, NHC(O)phenyl, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$, và NHC(O)NH-phenyl tùy ý được thế, và (C) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$-phenyl hoặc $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(iii) nếu X là N và A là heteroaryl tùy ý được thế, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propyl, $NHCH_2CH(CH_3)_2$, và $NHC(O)CH_3$; và

(iv) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(2) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(3) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(4) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-flophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(5) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-triflometoxy-phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(6) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(4-t-butyl-phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(7) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopentyl-6-(2-thienyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(8) N-(2-aminophenyl)-4-[[[4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]-benzamit,

(9) 2-clo-N-[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(metylsulfonyl)-benzamit,

(10) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(11) 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-axetamit,

(12) N2-xyclopropyl-N4-etyl-6-[3-[(phenylmetyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(13) Metyl este của axit 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- axetic,

(14) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(2,4,6-trimetylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(15) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(16) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(17) N2-[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]-N4-xyclopropyl-6-(4-clophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(18) N-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl] metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(19) N2-xyclopropyl-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(20) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(4-metoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(21) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(22) N2,N4-dixyclohexyl-6-[5-(metylthio)-3-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(23) N2,N4-dixyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(24) 1,1'-[(6-phenyl-s-triazin-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinon],

(25) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(iminometylen)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(26) N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-metylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(27) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3-flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(28) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4-flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(29) 6-(4-aminopyridin-3-yl)-N^2-benzyl-N^4-(tert-butyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(30) N2,N4-bis(xyclohexylmetyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(31) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroxyphenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(32) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimetyletyl)-phenol,

(33) N^2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(34) 2-clo-4-(metylsulfonyl)-*N*-[4-[(phenylmetyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamit,

(35) *N*-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl]metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(36) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

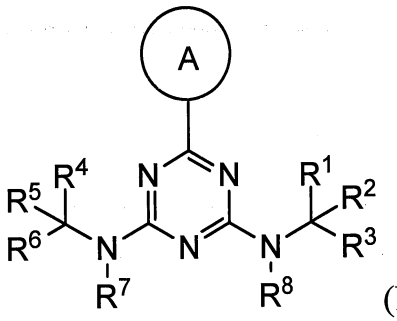
(37) [[4-[[[[[4-[bis(hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl](hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(38) Etyl este của axit 5-[4,6-bis(dietylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2*H*-tetrazol-2-axetic,

(39) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetyl-6-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin, và

(40) *N*,*N*'-[6-[4-(axetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis-axetamit.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(Ia), trong đó:

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-

(C_1-C_6 alkylen)-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)- (C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu A là phenyl tùy ý được thế, thì (A) cả N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) hay N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) đều không phải là $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ hoặc 4-[[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]amino] và (b) N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) và N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) không đồng thời là NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-doxexyl), NH-[(4-metoxyphenyl)metyl], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$phenyl, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$phenyl, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, hoặc $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) nếu A là pyridyl tùy ý được thế, thì (A) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHC(O)-[2-clo-4-(metylsulfonyl)], $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, hoặc $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-xyclohexyl, $NHCH_2$-phenyl, NHC(O)phenyl, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$, và NHC(O)NH-phenyl tùy ý được thế, và (C) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$-phenyl hoặc $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(iii) nếu A là heteroaryl tùy ý được thế, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propyl, $NHCH_2CH(CH_3)_2$, và $NHC(O)CH_3$;

(iv) nếu A là 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropyl, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ hoặc $N(CH_2CH_3)_2$,

(v) nếu A là phenyl tùy ý được thế, thienyl, hoặc pyridinyl, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHxyclohexylC(O)NHCH_2R$, trong đó R là phenyl hoặc pyridinyl mà được thế bằng một hoặc nhiều trong số OCF_3, OCH_3, clo, hoặc CF_3,

(vi) nếu A là phenyl tùy ý được thế và R^4 và R^5 tạo ra phenyl tùy ý được thế, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$(4-flophenyl), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2phenyl)$, hoặc $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ hoặc $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, trong đó R là phenyl tùy ý được thế hoặc naphtyl,

(vii) nếu A là oxadiazol được thế bằng pyridinyl tùy ý được thế, thì R^4 và R^5 không tạo ra phenyl tùy ý được thế,

(viii) nếu A là 1-pyrazolyl được thế, thì (A) thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(CH_3)_3$, và (B) A không được thế bằng N=N-R, trong đó R là vòng,

(ix) vòng A không phải là triazolyl tùy ý được thế, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl,

(x) nếu R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, và R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, thì A không phải là di1-pyrazolyl được thế hoặc phenyl không được thế;

(xi) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) N-(2-aminophenyl)-4-[[[4-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]-benzamit,

(2) 2-clo-N-[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(metylsulfonyl)-benzamit,

(3) 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-axetamit,

(4) N2-xyclopropyl-N4-etyl-6-[3-[(phenylmetyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(5) Metyl este của axit 2-[[1-[4-(xyclopropylamino)-6-(etylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- axetic,

(6) N-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl] metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(7) N2-xyclopropyl-6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(8) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(4-metoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(9) N2,N4-dixyclohexyl-6-[3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-(metylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(10) N2,N4-dixyclohexyl-6-[5-(metylthio)-3-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(11) N2,N4-dixyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(12) 1,1'-[(6-phenyl-s-triazin-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinon],

(13) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4- diyl)bis(iminometylen)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(14) N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-metylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(15) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3-flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(16) 4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4-flophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]etyl]- phenol,

(17) 6-(4-aminopyridin-3-yl)-N^2-benzyl-N^4-(tert-butyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(18) N2,N4-bis(xyclohexylmetyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroxyphenyl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-phenol,

(20) 4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(imino-3,1-propandiyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimetyletyl)-phenol,

(21) N^2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(22) 2-clo-4-(metylsulfonyl)-*N*-[4-[(phenylmetyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamit,

(23) *N*-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl]metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(24) [[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(25) [[4-[[[[[4-[bis(hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metoxy]metyl](hydroxymetyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-metanol,

(26) Etyl este của axit 5-[4,6-bis(dietylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2*H*-tetrazol-2-axetic,

(27) N^2,N^2,N^4,N^4-tetraetyl-6-(2*H*-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

(28) *N*,*N*'-[6-[4-(axetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis-axetamit,

(29) N-(2-clo-6-metylphenyl)-5-[[4-(dimetylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1,3,4-Oxadiazol-2-carboxamit,

(30) 6-(4-clophenyl)-N2-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N4-[3-(dietylamino)propyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(31) 6-(4-clophenyl)-N2-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N4-[3-(dimetylamino)propyl]- 1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(32) N2-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-6-(4-clophenyl)-N4-[3-(dietylamino)propyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(33) N2,N4-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin,

(34) N,N''-(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis[N'-(2-cloetyl)-Ure,

(35) N-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N'-[4-metyl-3-[[4-phenyl-6-(propylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]phenyl]-Ure,

(36) N-[4-[[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-metylphenyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-glyxin,

(37) N-[4-[[5-[[[[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-metylphenyl]amino]-6-(5-thiazolyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-L-Valin,

(38) s-Triazin, 2-phenyl-4,6-bis[[6-[[4-phenyl-6-[[6-[[4-phenyl-6-(triclometyl)-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-,

(39) α,α'-[(6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis[imino(1,1,2,2-tetraflo-3-oxo-3,1-propandiyl)]]bis[ω-[tetraflo(triflometyl)etoxy]-Poly[oxy[triflo(triflometyl)-1,2-etandiyl]],

(40) α-[[4-[[(3-clophenyl)metyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-, (αR)-Xyclohexanpropanamit,

(41) *N*,*N*'-[6-[4-(axetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis-axetamit,

(42) 6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-metyletyl)-1,3,5-Triazin-2,4-diamin, và

(43) N2,N4-bis(1-metylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazin-2,4-diamin.

Theo một số phương án, mỗi R^1 và R^4 độc lập được chọn từ hydro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,$-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, CF_3, CN, hoặc R^1 và R^3 kết hợp với nhau để tạo ra =O; hoặc R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O).

Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, một trong số chúng tùy ý được thế bằng lên đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, ví dụ, flo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH, và -$C(O)C_1$-C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, một trong số chúng tùy ý được thế bằng lên đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, ví dụ, flo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH, aryl, heteroaryl -SO_2C_1-C_4 alkyl, -CO_2C_1-C_4 alkyl, -C(O)aryl, và -$C(O)C_1$-C_4 alkyl. Theo một số phương án R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, một trong số chúng tùy ý được thế bằng aryl hoặc heteroaryl, mà tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, và –OH. Theo một số phương án R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, một trong số chúng tùy ý được thế bằng phenyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl, mà tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, và –OH.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, một trong số chúng tùy ý được thế bằng lên đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, ví dụ, flo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH, và -$C(O)C_1$-C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, một trong số chúng tùy ý được thế bằng lên đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, ví dụ, flo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH, aryl, heteroaryl -SO_2C_1-C_4 alkyl, -CO_2C_1-C_4 alkyl, -C(O)aryl, và -$C(O)C_1$-C_4 alkyl. Theo một số phương án R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc

heteroxyclyl, một trong số chúng tùy ý được thế bằng aryl hoặc heteroaryl, mà tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, và –OH. Theo một số phương án R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, một trong số chúng tùy ý được thế bằng phenyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl, mà tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, và –OH.

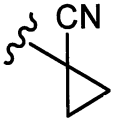
Theo một số phương án, mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl),

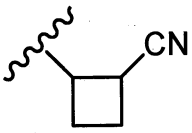
-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó Q tùy ý được thế bằng lên đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, =O, -C(O)-C_1-C_4 alkyl, -CN, và halo.

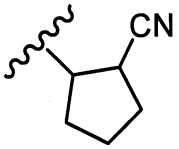
Theo một số phương án, mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_4 alkyl) tùy ý được thế bằng halo, ví dụ, flo hoặc -OH; -(C_0-C_4 alkylen)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_0-C_2 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_0-C_2 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), và -O-(C_0-C_2 alkylen)-Q, trong đó Q tùy ý được thế bằng lên đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, =O, -C(O)-C_1-C_4 alkyl, -CN, và halo. Theo một khía cạnh của các phương án này, Q được chọn từ pyridinyl, tetrahydrofuranyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, pyrazolyl, morpholinyl và oxetanyl, trong đó Q tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, =O, flo, clo, và bromo. Theo một khía cạnh khác của các phương án này, Q được chọn từ pyridinyl, tetrahydrofuranyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, pyrazolyl, morpholinyl và oxetanyl, trong đó Q tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ -CH_3 và =O.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxetanyl, bixyclo[2,2.1]heptanyl, oxobixyclo[3.1.0]hexanyl, azetidinyl, bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, -OH, -C(O)CH_3, flo, và clo.

Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxetanyl, bixyclo[2,2.1]heptanyl, oxobixyclo[3.1.0]hexanyl, hoặc azetidinyl, bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, -OH, -C(O)CH_3, flo, và clo. Theo một số phương án, R^4 và R^5

kết hợp với nhau để tạo ra phenyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, thiazolyl, thiadiazolyl hoặc isothiazolyl, bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng lên đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, phenyl, -OH, -C(O)CH_3, trong đó any alkyl, xycloalkyl, hoặc phenyl moiety tùy ý được thế bằng flo, clo, -OH, -NH_2, hoặc –CN. Theo một số phương án C_3-C_6 xycloalkyl là 

, 

, hoặc 

.

Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$; và mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), trong đó: gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo; và

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H; hoặc R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế; hoặc R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, trong đó, nếu A là phenyl tùy ý được thế, 2-pyrolyl, hoặc 1-imidazolyl, thì N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) không giống với N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3), và hợp chất này không phải là 2-(1,2-dibromoetyl)-4-phenyl-6-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecaflohexyl-1,3,5-Triazin.

Theo một số phương án, vòng A là aryl đơn vòng 6 cạnh tùy ý được thế. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl đơn vòng 5 cạnh tùy ý được thế.

Theo một số phương án, vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh được thế, mà được thế bằng lên đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -

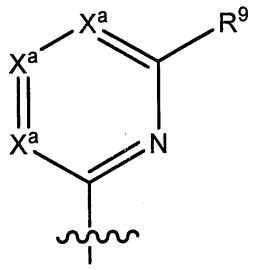
OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), azetidinyl, phenyl, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH. Theo một số phương án, vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh được thế, mà được thế bằng lên đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ flo, clo, CF_3, CF_2, -OH, -OCH_3, -OCF_3, -CN, -NH_2. Theo một số phương án, vòng A là aryl đơn vòng 6 cạnh được thế. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh được thế. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl đơn vòng 5 cạnh được thế.

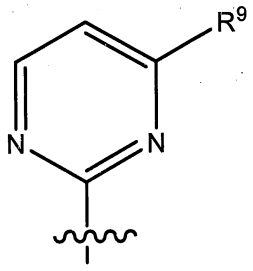
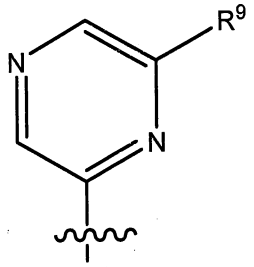
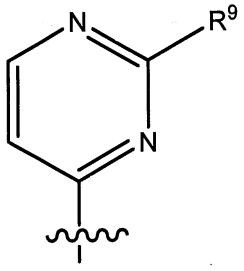
Theo một số phương án, vòng A được chọn từ phenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và thiazolyl, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH.

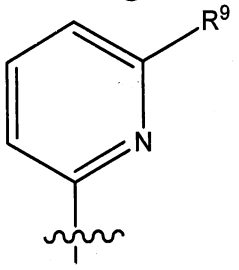
Theo một số phương án, vòng A được chọn từ phenyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, thiazolyl, thiadiazolyl và isothiazolyl, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng lên đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -OH, -CN, và -NH_2.

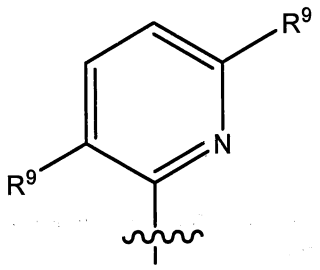
Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 haloalkyl, -OH, -CN, và -NH_2; mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl; và mỗi R^2 và R^5 độc lập là -(C_0-C_6 alkylen)-Q; hoặc R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; hoặc R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

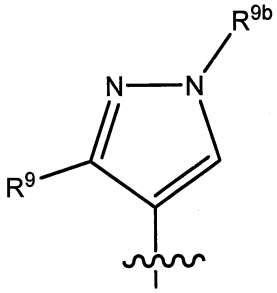
Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 haloalkyl, -OH, -CN, và -NH_2; mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl; và mỗi R^2 và R^5 độc lập là -(C_0-C_6 alkylen)-Q; hoặc R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

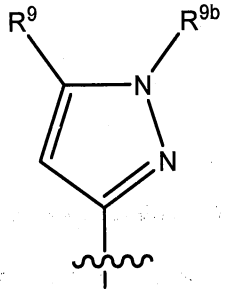
Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl; mỗi X^a độc lập là N hoặc C-R^{9a}, với điều kiện là nếu một X^a là N, thì hai X^a còn lại đều là C-R^{9a}; và R^{9a} được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

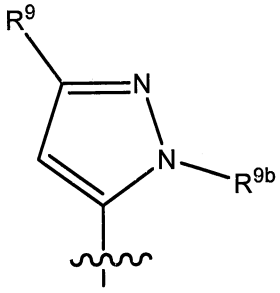
Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

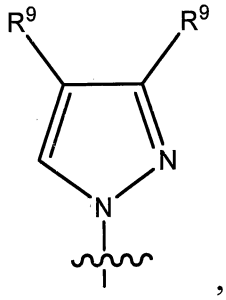
Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl tùy ý được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyridin-2-yl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng

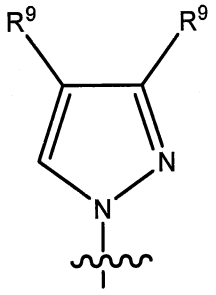
A là:  , trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, R^9 là clo hoặc flo. Theo một số phương án, R^9 là -CHF_2 hoặc CF_3. Theo một số phương án, R^9 là CF_3 hoặc clo. Theo một số phương án, R^9 là CF_3.

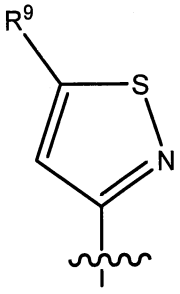
Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^{9b} được chọn từ hydro và -C_1-C_4 alkyl, và trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

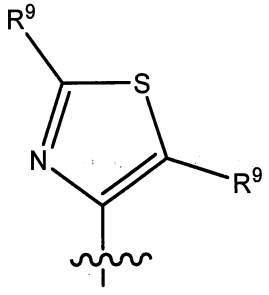
Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^{9b} được chọn từ hydro và -C_1-C_4 alkyl, và trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

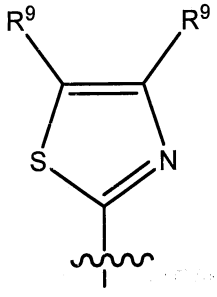
Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^{9b} được chọn từ hydro và -C_1-C_4 alkyl, và trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

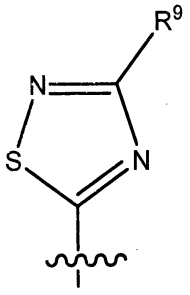
Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl

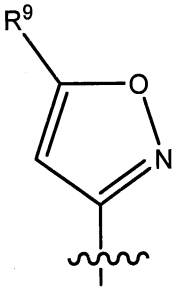
tùy ý được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là 1H-pyrazol-1-yl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, R^9 là clo hoặc flo. Theo một số phương án, R^9 là -CHF_2 hoặc CF_3. Theo một số phương án, R^9 là CF_3 hoặc clo. Theo một số phương án, R^9 là CF_3.

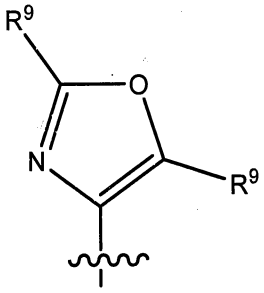
Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

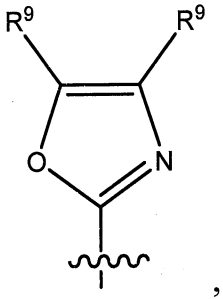
Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

Theo một số phương án, vòng A là:  , trong đó R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl.

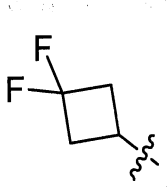
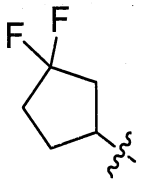
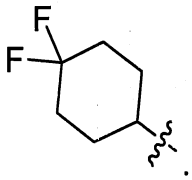
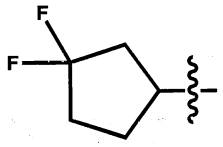
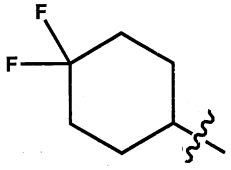
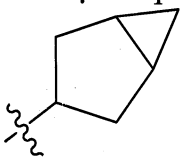
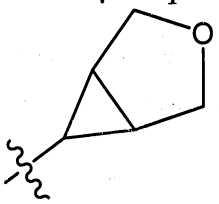
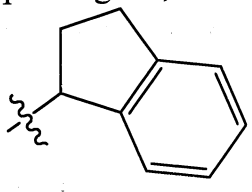
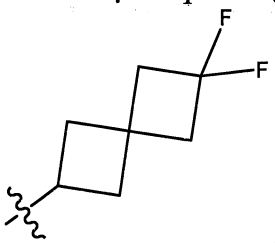
Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là

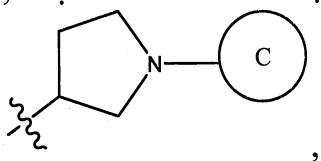
pyrimidinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3.

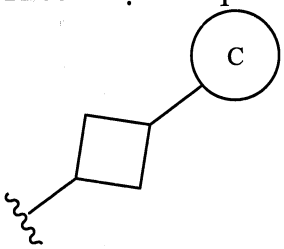
Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl; và mỗi R^2 và R^5 độc lập là -(C_0-C_6 alkylen)-Q. Theo một số phương án, mỗi R^1 và R^4 là hydro. Theo một số phương án, mỗi R^3 và R^6 là C_1-C_4 alkyl. Theo một số phương án, mỗi R^3 và R^6 là C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế. Theo một số phương án, Q là carboxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, Q là xyclopropyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, Q là xyclopropyl không được thế. Theo một số phương án, mỗi R^2 và R^5 độc lập là xyclopropyl không được thế. Theo một số phương án, mỗi R^1 và R^4 là hydro, mỗi R^3 và R^6 là -CH_3, và mỗi R^2 và R^5 là xyclopropyl không được thế. Theo một số phương án, R^2 là -(C_0-C_6 alkylen)-xyclopropyl và R^5 là -(C_0-C_6 alkylen)-aryl, *ví dụ*, phenyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^2 là xyclopropyl và R^5 là phenyl được thế bằng halo, *ví dụ*, flo.

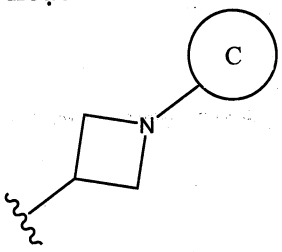
Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3.

Theo một số phương án, mỗi R^3 và R^6 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl; R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế; và R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra

xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm được thế bằng một hoặc nhiều halo, ví dụ, flo; và R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm được thế bằng một hoặc nhiều halo, ví dụ, flo. Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra bixyclo[3.1.0]hexanyl; và R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra bixyclo[3.1.0]hexanyl. Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau, và R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra:  ,  , hoặc  . Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau, và R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra:  hoặc  . Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau, và R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra:  . Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau, và R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra:  . Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau, và R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra:  , mà tùy ý được thế bằng xyano hoặc halo, ví dụ flo, clo, hoặc bromo. Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau, và R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra:  . Theo một số phương án, R^1 và R^2 kết hợp với nhau để tạo ra xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm được thế bằng một hoặc nhiều aryl đơn vòng 6 cạnh, ví dụ, phenyl, mà tùy ý được thế bằng halo, ví dụ flo, clo, hoặc bromo;

và R^4 và R^5 kết hợp với nhau để tạo ra xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm được thế bằng một hoặc nhiều aryl đơn vòng 6 cạnh, ví dụ, phenyl, mà tùy ý được thế bằng halo, ví dụ flo, clo, hoặc bromo. Theo một số phương án, R^1 và R^2 hoặc R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra: 

, trong đó Vòng C là phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, mà tùy ý được thế bằng xyano hoặc halo, ví dụ flo, clo, hoặc bromo. Theo một số phương án, R^1 và R^2 hoặc R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra: 

, trong đó Vòng C là phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, mà tùy ý được thế bằng xyano hoặc halo, ví dụ flo, clo, hoặc bromo. Theo một số phương án, R^1 và R^2 hoặc R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra: 

, trong đó Vòng C là phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl, mà tùy ý được thế bằng xyano hoặc halo, ví dụ flo, clo, hoặc bromo.

In som embodiments, vòng A là pyridinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3.

Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, và -CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng

-OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl; và mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ -(C_1-C_6 alkyl) và -(C_0-C_6 alkylen)-Q. Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, và -CN; và mỗi R^2 và R^5 độc lập là -(C_1-C_6 alkyl) và -(C_0-C_6 alkylen)-Q. Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, và -CN; R^2 là -(C_1-C_6 alkyl); và R^5 là -(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó Q là carboxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, Q là carboxyclyl không được thế. Theo một số phương án, Q là xyclopropyl.

Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrazinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrimidinyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl được thế bằng halo, ví dụ, clo hoặc flo. Theo một số phương án, vòng A là pyrazolyl được thế bằng -C_1-C_4 haloalkyl, ví dụ, -CHF_2 và CF_3.

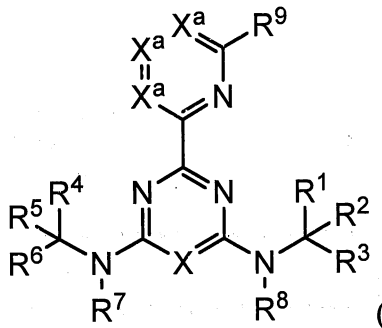
Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, và R^6 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$; R^2 là -(C_0-C_6 alkylen)-Q; và R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, the carboxyclyl được chọn từ xyclopentyl và xyclohexyl tùy ý được thế bằng -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo. Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra heteroxyclyl tùy ý được thế tùy ý được thế bằng -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo. Theo một số phương án, R^4 và R^5 kết hợp với nhau tạo ra tetrahydrofuran tùy ý được thế. Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, và R^6 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl; R^2 là -(C_0-C_6 alkylen)-Q; và R^5 là C_1-C_4 alkyl. Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, hoặc carboxyclyl, trong đó phần alkyl hoặc carboxyclyl bất kỳ của R^1, R^3, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -SO_2-C_1-C_4 alkyl, -C(O)NH_2, -O-R^{12}, –CO_2R^{12} hoặc –C(O)R^{12}, trong đó

R^{12} là morpholino, piperidinyl, phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl. Theo một số phương án, mỗi R^1, R^3, và R^6 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -O-R^{12}, trong đó R^{12} là phenyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl; R^2 là -(C_0-C_6 alkylen)-Q; và R^5 là C_1-C_4 alkyl.

Theo một số phương án, R^7 là H. Theo một số phương án, R^8 là H. Theo một số phương án, cả R^7 và R^8 là H.

Theo một số phương án, vòng A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 được chọn từ phương án bất kỳ trong các phương án trước.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức B, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(B), trong đó:

X là N, CH hoặc C-halo;

X^a là N hoặc C-R^{9a}, với điều kiện là nếu một X^a là N, thì hai X^a còn lại đều là C-R^{9a};

R^9 là halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), aryl, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH;

mỗi R^{9a} độc lập được chọn từ hydro, halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), aryl, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl),

-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế;

trong đó hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) 4,6-Pyrimidindiamin, 2-(6-metyl-2-pyridinyl)-N4,N6-dipropyl-;

(2) 4,6-Pyrimidindiamin, N4-etyl-2-(6-metyl-2-pyridinyl)-N6-propyl-;

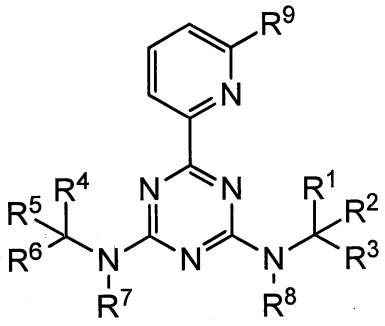
(3) 4,6-Pyrimidindiamin, N4,N4-dietyl-2-(6-metyl-2-pyridinyl)-N6-propyl-;

(4) [2,4'-Bipyrimidin]-2',4,6-triamin, N6-[2-(dimetylamino)etyl]-N2',N2',N4,N4-tetrametyl-; hoặc

(5) [2,4'-Bipyrimidin]-2',4,6-triamin, N6-[2-(dimetylamino)etyl]-N2',N2',N4,N4-tetrametyl-, phosphat.

Theo một số phương án, X là N và R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(Ib), trong đó:

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl;

R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) cả N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) hay N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) đều không phải là NHC(O)-[2-clo-4-(metylsulfonyl)] hoặc N(CH_3)$_2$,

(ii) N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) và N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) không đồng thời là NHC(O)C(CH_3)$_3$, NHC(O)CH=CH_2, NHC(O)C(CH_3)=CH_2, NHCH_2CH_2OH, NH-xyclohexyl, NHCH_2-phenyl, NHC(O)phenyl, NHC(O)(CH_2)$_5NH_2$, NHC(O)OCH_3, NHC(O)CH_3, và NHC(O)NH-phenyl tùy ý được thế, và

(iii) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NHCH_2$-phenyl hoặc NH-CH_2CH_3; và

trong đó hợp chất này không phải là:

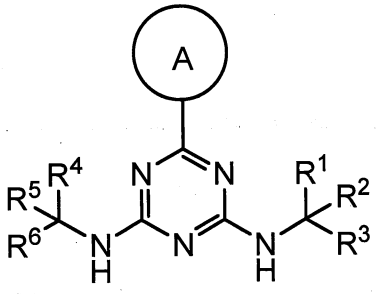
(1) 2-clo-N-[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(metylsulfonyl)-benzamit,

(2) N-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl] metyl]-4-flo-benzensulfonamit,

(3) 2-clo-4-(metylsulfonyl)-*N*-[4-[(phenylmetyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamit, hoặc

(4) *N*-[[4-[[[4-(xyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]metyl]xyclohexyl]metyl]-4-flo-benzensulfonamit.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(Ig), trong đó:

vòng A là là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

R^3 và R^6 đều là hydro;

mỗi R^1 và R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl và C_1-C_4 haloalkyl; và

mỗi R^2 và R^5 là -(C_1-C_6 alkyl); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl đơn vòng tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl đơn vòng tùy ý được thế ;

trong đó:

(i) vòng A không phải là triazolyl tùy ý được thế, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl,

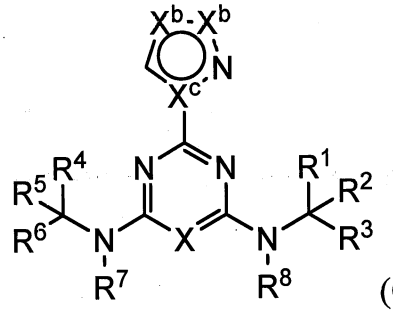
(ii) nếu R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, và R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, thì A không phải là di1-pyrazolyl được thế hoặc phenyl không được thế; và

(iii) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) 6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-metyletyl)-1,3,5-Triazin-2,4-diamin, hoặc

(2) N2,N4-bis(1-metylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazin-2,4-diamin.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức C, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(C), trong đó:

X là N, CH hoặc C-halo;

mỗi X^b độc lập là N-R^{9b}, O, S, C-H, hoặc C-R^{9c}, với điều kiện là ít nhất một X^b là C-R^{9c}, và nếu một X^b là C-H hoặc C-R^9 và nhóm còn lại là C-R^{9c} thì X^c là N, và nếu một X^b là N-R^{9b}, O, hoặc S, thì X^c là C;

R^{9b} là hydro hoặc -C_1-C_4 alkyl;

R^{9c} là halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), aryl, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

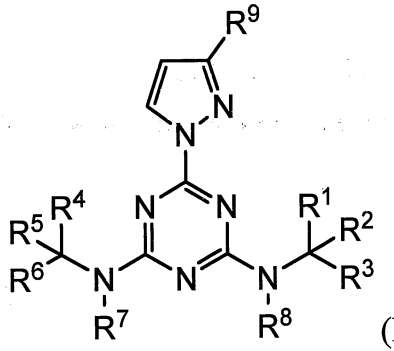
R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu X là CH và A là l-imidazolyl tùy ý được thế, 1-pyrolyl tùy ý được thế hoặc 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-clo-phenyl), hoặc $NHCH_2CH_2OH$; và

(ii) nếu X và X^c đều là N, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, hoặc $N(CH_2CH_3)_2$.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Id, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(Id), trong đó:

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, $-NH_2$, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl;

R^9 là halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O);

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

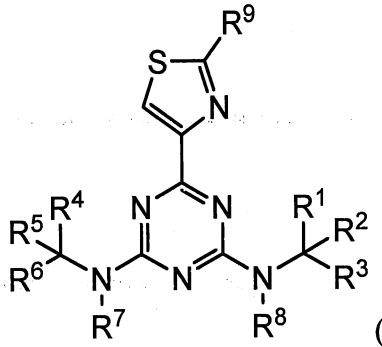
R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó hợp chất này không phải là:

(1) N2,N2,N4-trimetyl-6-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]- 1,3,5-Triazin-2,4-diamin, hoặc

(2) N4-etyl-N2,N2-dimetyl-6-[3-(triflometyl-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-Triazin-2,4-diamin.

Hợp chất có công thức Ie, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(Ie), trong đó

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl;

R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

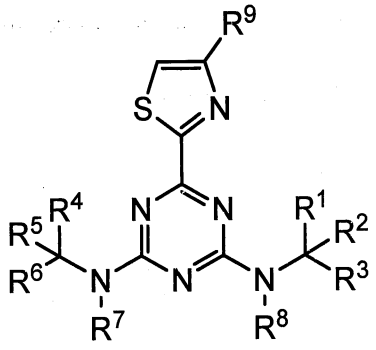
R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O);

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế.

Hợp chất có công thức If, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(If), trong đó

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl;

R^9 được chọn từ hydro, halo, và -C_1-C_4 haloalkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

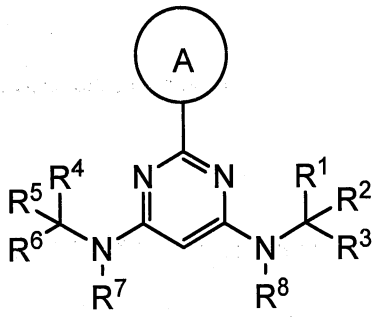
R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O);

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(II), trong đó:

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4 alkylen)-S(O)$_{1-2}$-N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)- (C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkyl)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-S(O)$_{0-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_1-C_6 alkylen)-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó:

(i) nếu A là phenyl tùy ý được thế bằng F, Cl hoặc SO_2CH_3, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)CH_2C(O)NH$-i-propyl, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, NH-i-propyl, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$, hoặc $NHCH_2$-phenyl;

(ii) nếu A là pyridyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2$-phenyl, $NHCH_2$-(2,4-diflophenyl), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$-t-butyl, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$-phenyl, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, hoặc $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iii) nếu A là 1-imidazolyl tùy ý được thế, 1-pyrolyl tùy ý được thế hoặc 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$-(o-clo-phenyl), hoặc $NHCH_2CH_2OH$;

(iv) nếu A là 2-pyridinyl không được thế, thì vòng tạo ra bởi R^4 và R^5 không phải là 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl; và

(v) nếu A là 1-pyrazolyl tùy ý được thế, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NHAc, NHisopropyl, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ hoặc $N(CH_2CH_3)_2$,

(vi) vòng A không phải là triazolyl tùy ý được thế, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl,

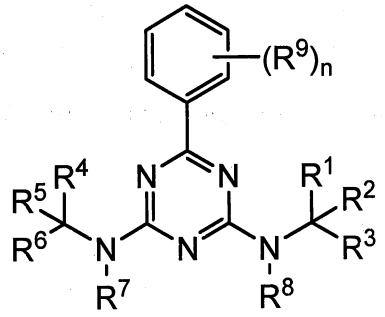
(vii) nếu R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, và R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra xyclohexyl không được thế, thì A không phải là di1-pyrazolyl được thế hoặc phenyl không được thế; và

(viii) hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) 6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-metyletyl)-1,3,5-Triazin-2,4-diamin, hoặc

(2) N2,N4-bis(1-metylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazin-2,4-diamin.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ic, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(Ic), trong đó:

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), aryl, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH;

n bằng 1 đến 3;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl),

-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế;

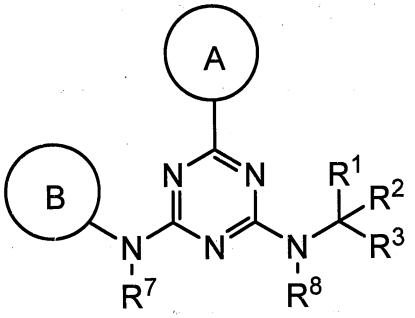
trong đó:

(i) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, hoặc 4-[[2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl]amino],

(ii) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-doxexyl), NH-[(4-metoxyphenyl)metyl], $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)$phenyl, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$phenyl, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2$phenyl, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, hoặc $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$; và

(iii) cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ hay $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHxyclohexylC(O)$NHCH_2R$, trong đó R là phenyl hoặc pyridinyl mà được thế bằng một hoặc nhiều trong số OCF_3, OCH_3, clo, hoặc CF_3.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức III, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(III), trong đó:

vòng A là heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế;

vòng B là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

mỗi R^1 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, $-NH_2$, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

R^2 được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 tùy ý được thay thế bằng $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

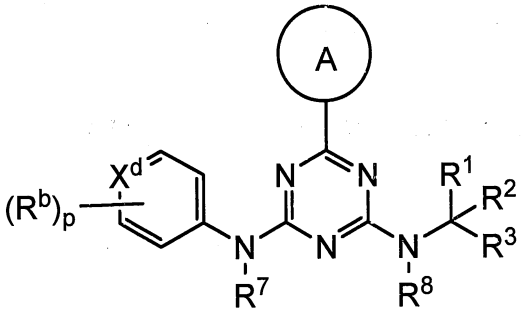
R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

trong đó nếu A là oxadiazol được thế bằng pyridinyl tùy ý được thế, thì G không phải là phenyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, G được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH, aryl, heteroaryl $-SO_2C_1$-C_4 alkyl, $-CO_2C_1$-C_4 alkyl, -C(O)aryl, và $-C(O)C_1$-C_4 alkyl.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IIIa, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(IIIa), trong đó:

vòng A là heteroaryl một vòng 5-6 cạnh được thế;

X^d là C hoặc N;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, CN, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, phenyl, -OH, $-C(O)CH_3$, trong đó any alkyl, xycloalkyl, hoặc phenyl moiety tùy ý được thế bằng flo, clo, -OH, $-NH_2$, hoặc –CN;

p là 1 đến 2;

mỗi R^1 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, $-O$-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, $-NH_2$, -CN, $-O$-C_1-C_4 alkyl, $-NH(C_1$-C_4 alkyl), hoặc $-N(C_1$-C_4 alkyl$)_2$;

R^2 được chọn từ: $-(C_1$-C_6 alkyl), $-(C_1$-C_6 alkyl$)$-$C(O)$-NH_2, $-(C_1$-C_6 alkyl$)$-CO_2H, $-(C_2$-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), $-(C_1$-C_6 alkylen$)$-O-$(C_1$-C_6 alkyl), $-(C_0$-C_6 alkylen$)$-$C(O)N(R^6)$-$(C_1$-C_6 alkyl),

-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

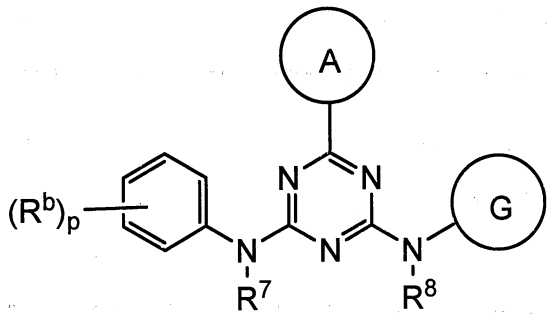
Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

trong đó nếu A là oxadiazol được thế bằng pyridinyl tùy ý được thế, thì X^d không phải là C.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IIIb, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(IIIb), trong đó:

vòng A là heteroaryl một vòng 5-6 cạnh được thế;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl;

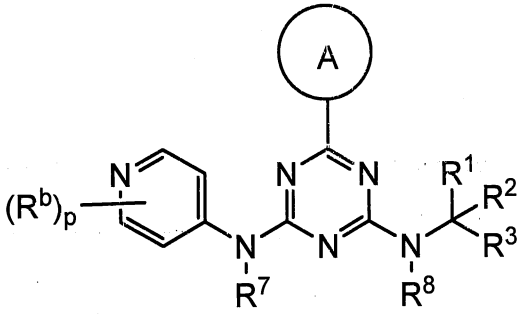
mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, CN, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, phenyl, -OH, -C(O)CH_3, trong đó any alkyl, xycloalkyl, hoặc phenyl moiety tùy ý được thế bằng flo, clo, -OH, -NH_2, hoặc –CN;

p là 1 đến 2; và

G là carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl,

trong đó A không phải là oxadiazol được thế bằng pyridinyl tùy ý được thế.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IIIc, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(IIIc), trong đó:

vòng A là heteroaryl một vòng 5-6 cạnh được thế;

mỗi R^1 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, $-NH_2$, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

R^2 được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl),

-(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi trong số này tùy ý được thế; trong đó

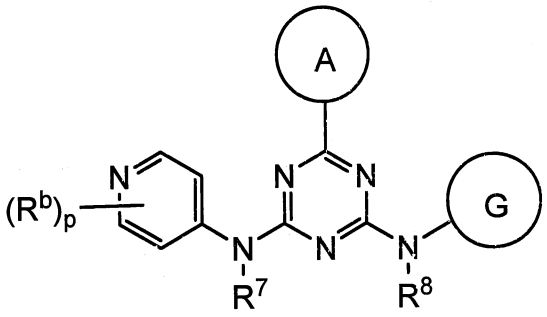
R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, CN, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, phenyl, -OH, -C(O)CH_3, trong đó any alkyl, xycloalkyl, hoặc phenyl moiety tùy ý được thế bằng flo, clo, -OH, $-NH_2$, hoặc –CN; và

p là 1 đến 2.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IIId, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(IIId), trong đó:

vòng A là heteroaryl một vòng 5-6 cạnh được thế;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl;

mỗi R^b độc lập được chọn từ halo, CN, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, phenyl, -OH, -C(O)CH_3, trong đó any alkyl, xycloaikyl, hoặc phenyl moiety tùy ý được thế bằng flo, clo, -OH, -NH_2, hoặc –CN;

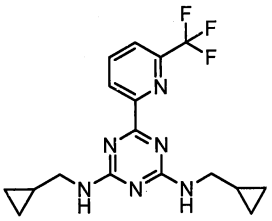
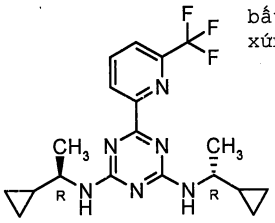
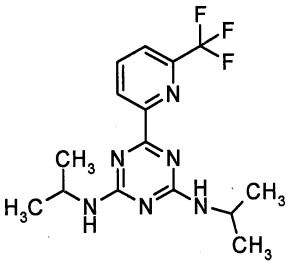
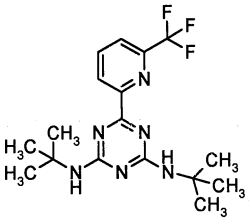
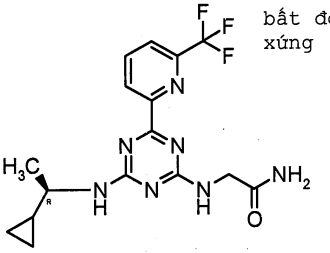
p là 1 đến 2; và

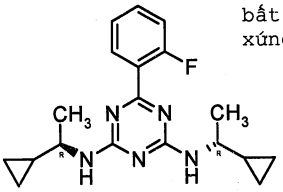
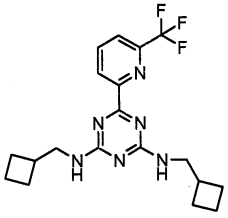
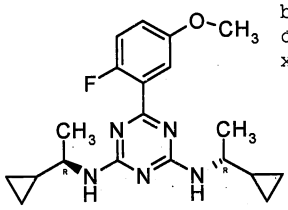
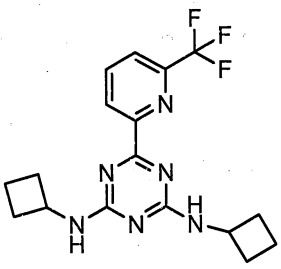
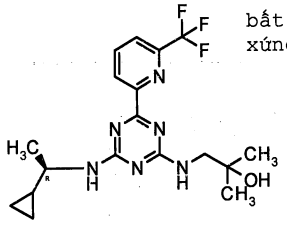
G là carboxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl.

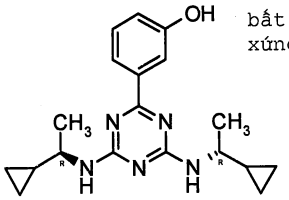
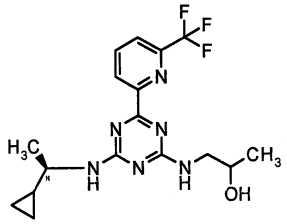
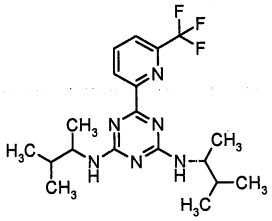
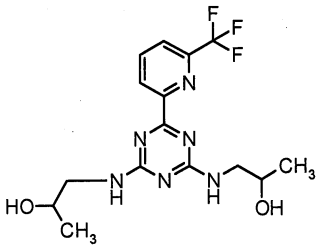
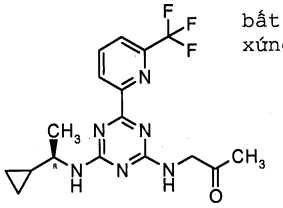
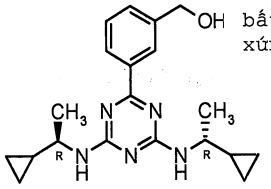
Các phương án khác được đề xuất ở đây bao gồm các tổ hợp của một hoặc nhiều trong số các phương án cụ thể được nêu ở trên.

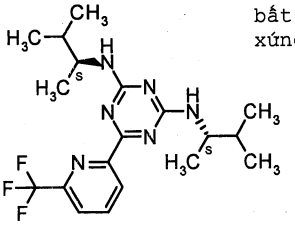
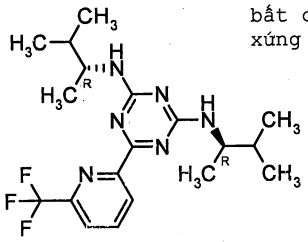
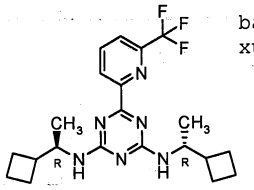
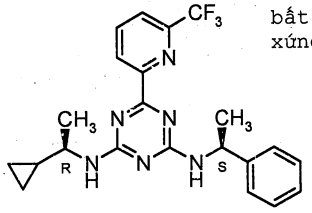
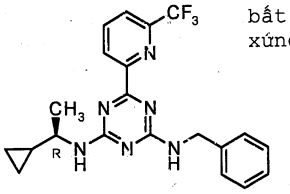
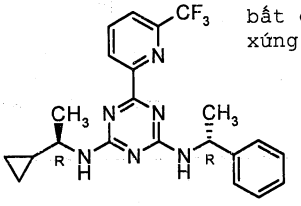
Theo một phương án khác, hợp chất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trong Bảng 1, dưới đây.

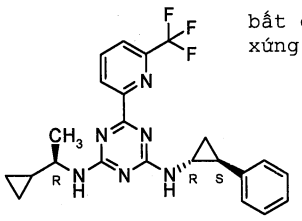
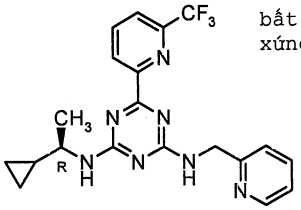
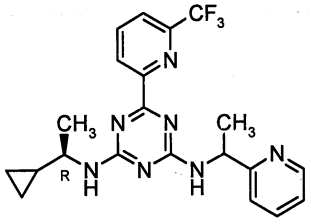
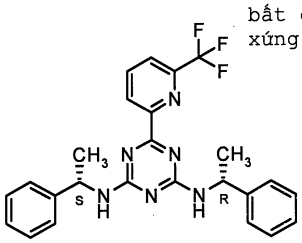
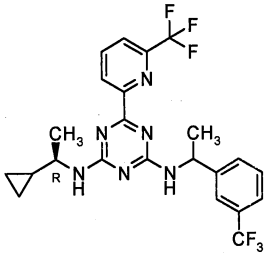
Bảng 1. Các hợp chất đại diện

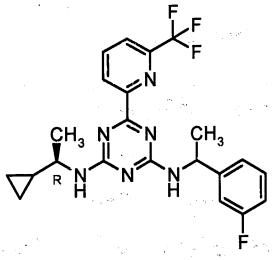
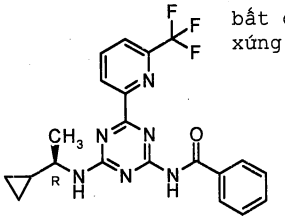
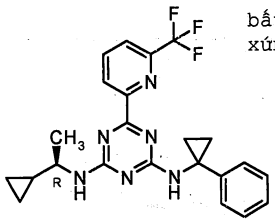
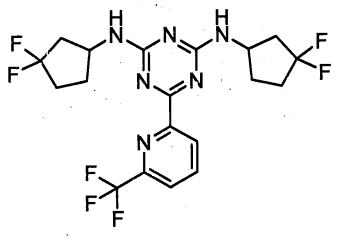
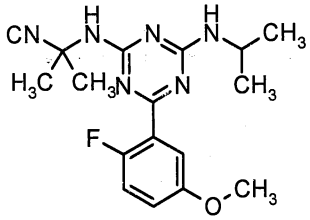
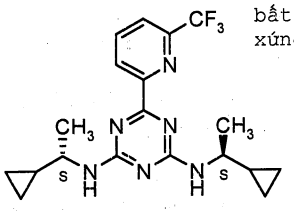
Hợp chất số	Cấu trúc
1	
2	 bất đối xứng
3	
4	
5	 bất đối xứng

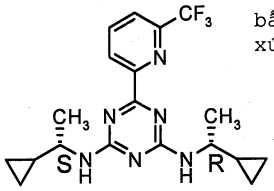
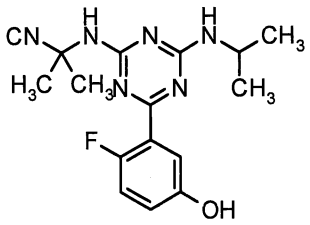
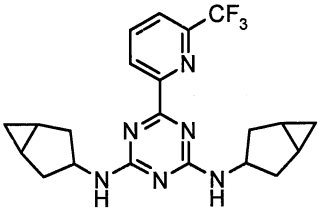
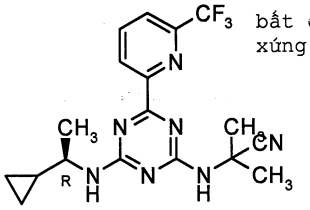
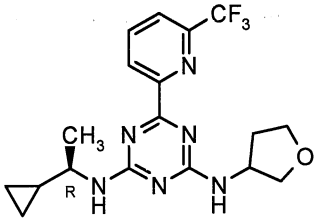
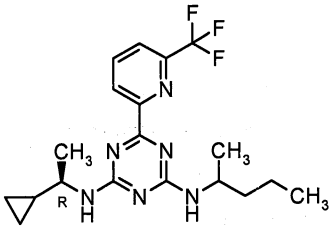
Hợp chất số	Cấu trúc
6	 bất đối xứng
7	
8	 bất đối xứng
9	
10	 bất đối xứng

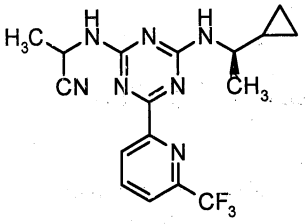
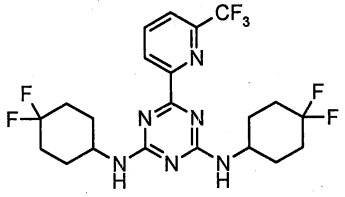
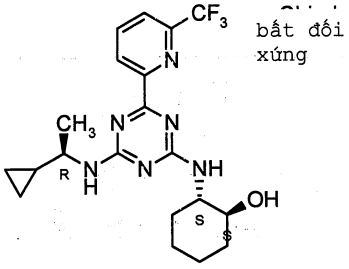
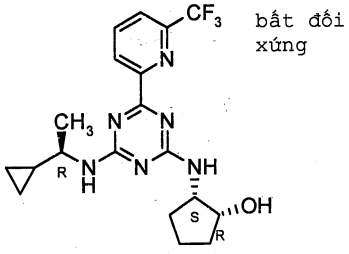
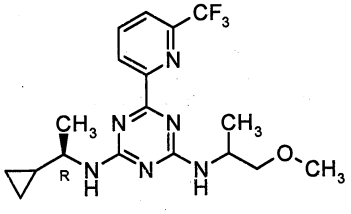
Hợp chất số	Cấu trúc
11	 bất đối xứng
12	
13	
14	
15	 bất đối xứng
16	 bất đối xứng

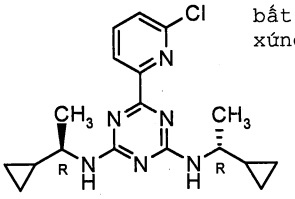
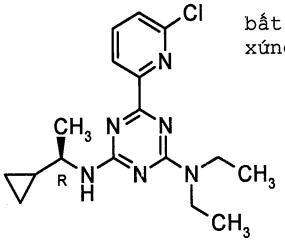
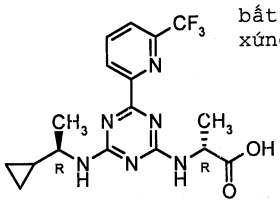
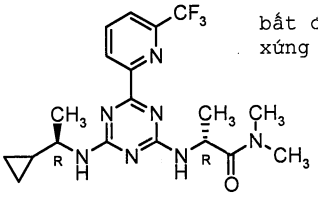
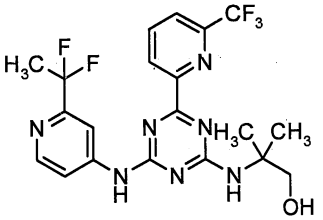
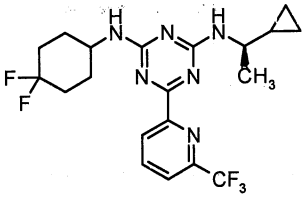
Hợp chất số	Cấu trúc
17	 bất đối xứng
18	 bất đối xứng
19	 bất đối xứng
20	 bất đối xứng
21	 bất đối xứng
22	 bất đối xứng

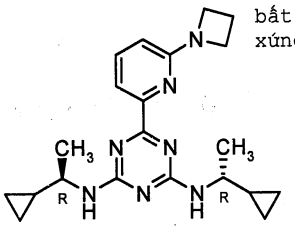
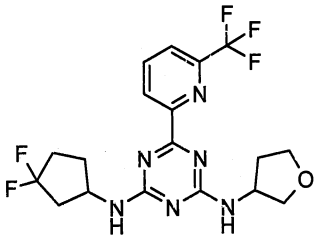
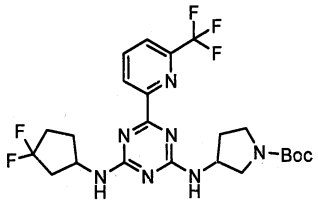
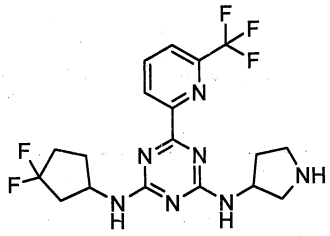
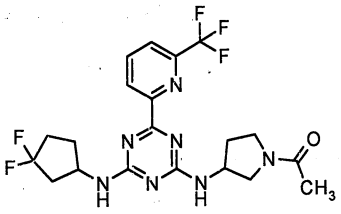
Hợp chất số	Cấu trúc
23	 bất đối xứng
24	 bất đối xứng
25	
26	 bất đối xứng
27	

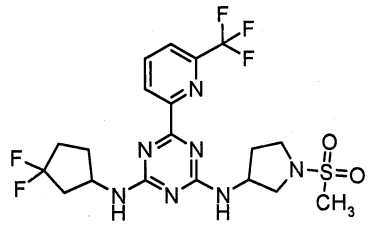
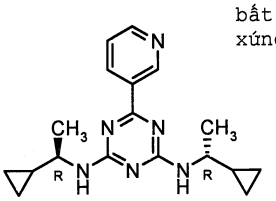
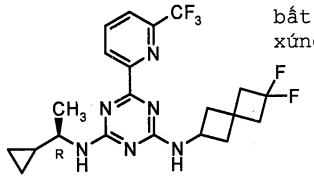
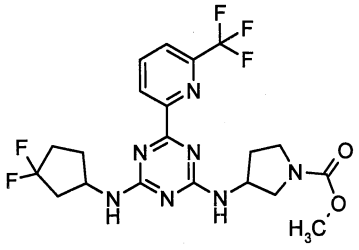
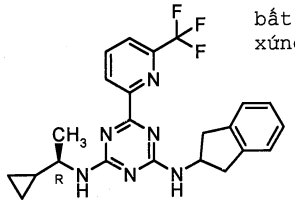
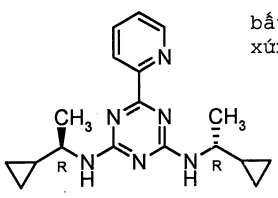
Hợp chất số	Cấu trúc
28	
29	 bất đối xứng
30	 bất đối xứng
31	
32	
33	 bất đối xứng

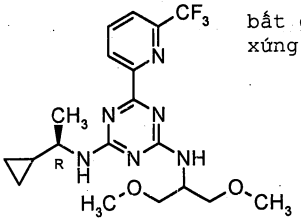
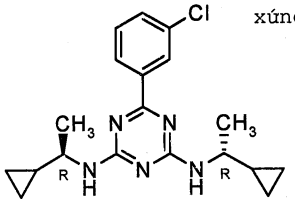
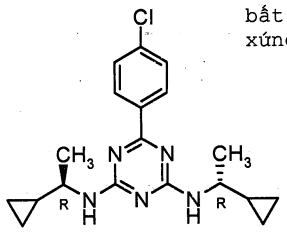
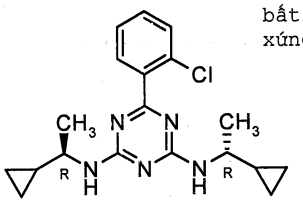
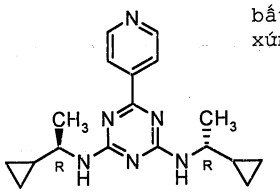
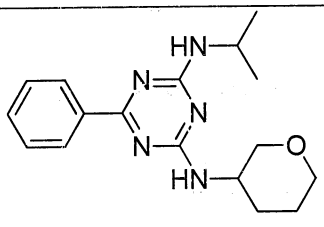
Hợp chất số	Cấu trúc
34	 bất đối xứng
35	
36	
37	 bất đối xứng
38	
39	

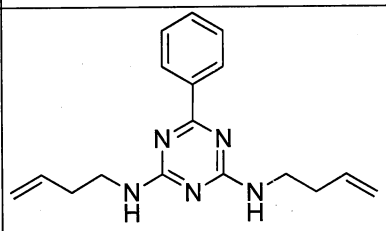
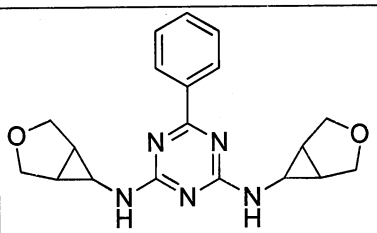
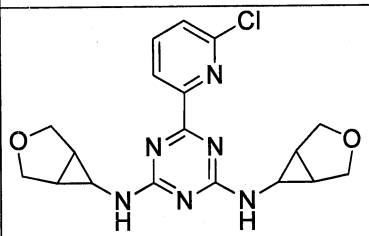
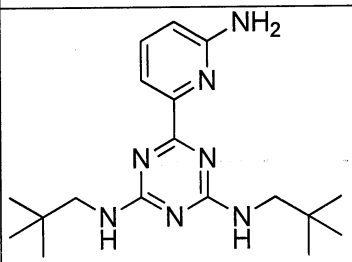
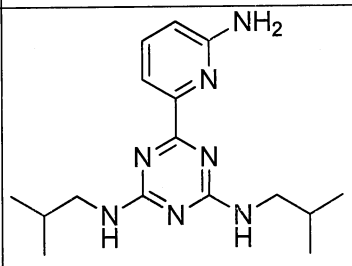
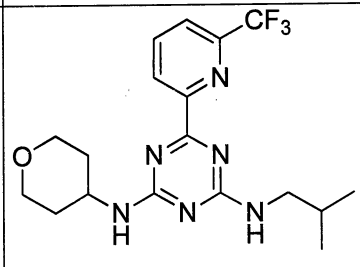
Hợp chất số	Cấu trúc
40	
41	
42	 bất đối xứng
43	 bất đối xứng
44	

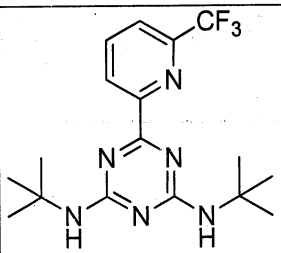
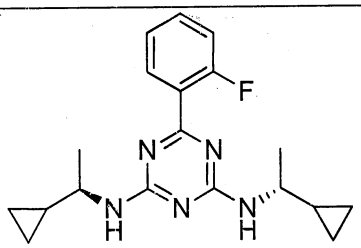
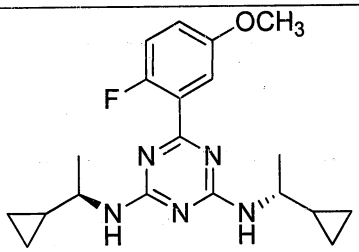
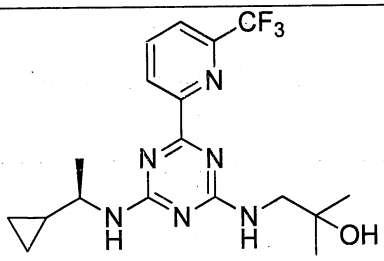
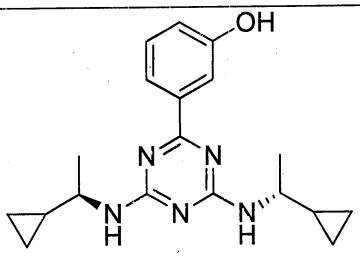
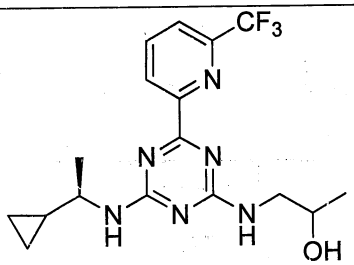
Hợp chất số	Cấu trúc
45	 bất đối xứng
46	 bất đối xứng
47	 bất đối xứng
48	 bất đối xứng
49	
50	 bất đối xứng

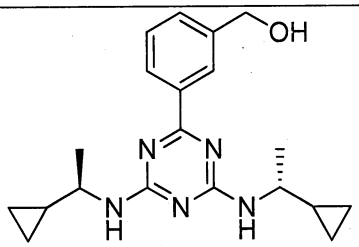
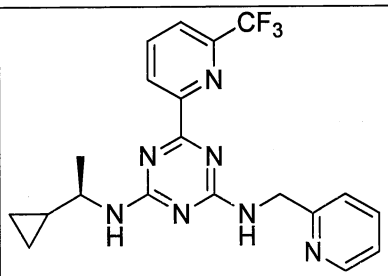
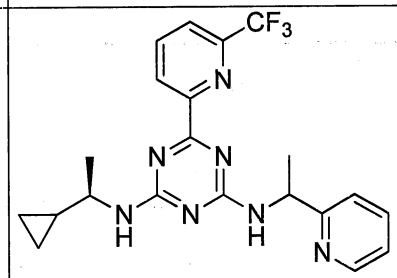
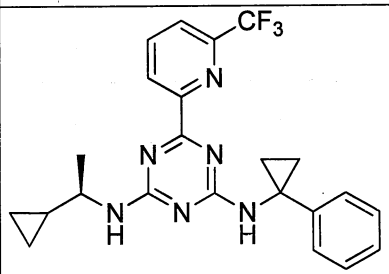
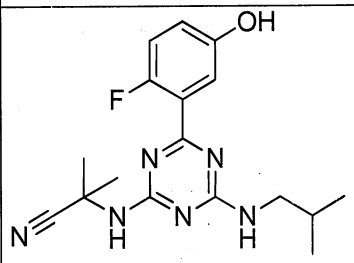
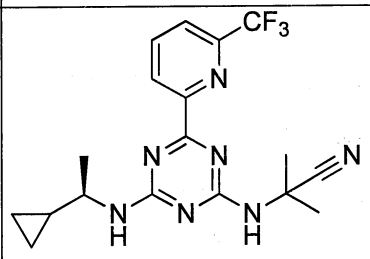
Hợp chất số	Cấu trúc
51	 bất đối xứng
52	
53	
54	
55	

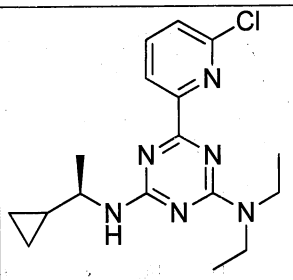
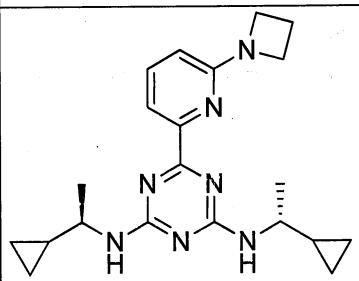
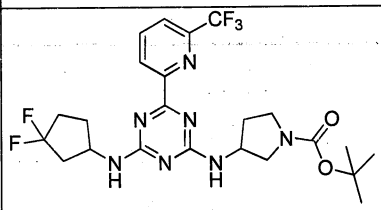
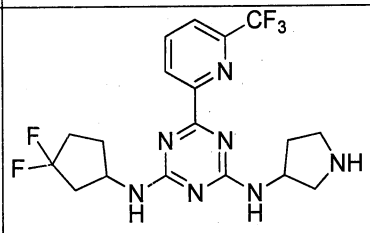
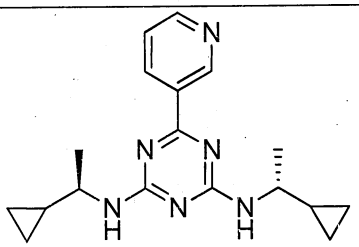
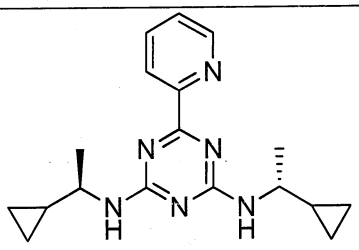
Hợp chất số	Cấu trúc
56	
57	bất đối xứng 
58	bất đối xứng 
59	
60	bất đối xứng 
61	bất đối xứng 

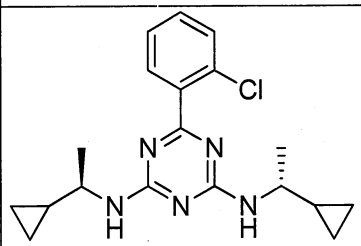
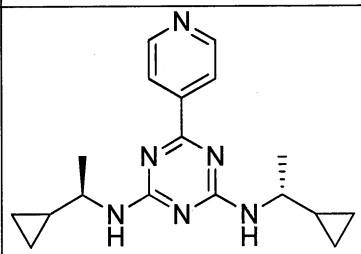
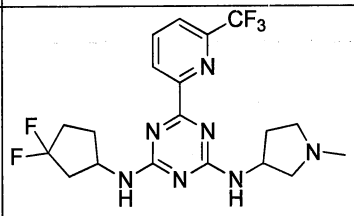
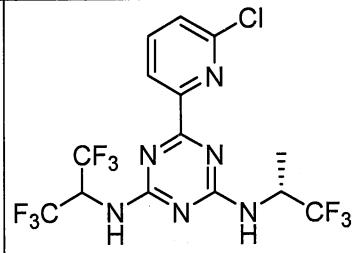
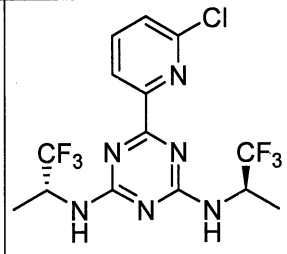
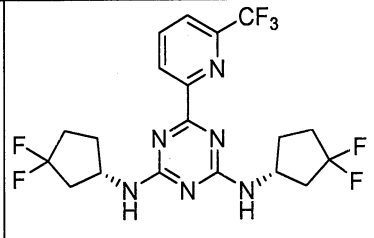
Hợp chất số	Cấu trúc
63	bất đối xứng 
64	bất đối xứng 
65	bất đối xứng 
66	bất đối xứng 
67	bất đối xứng 
69	

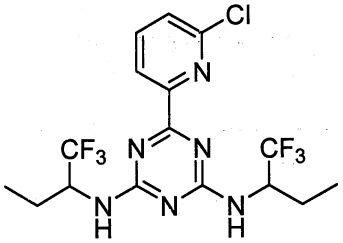
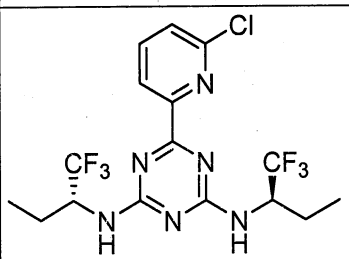
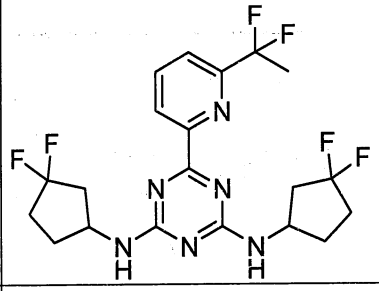
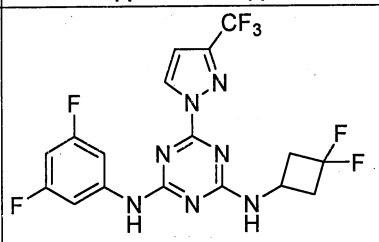
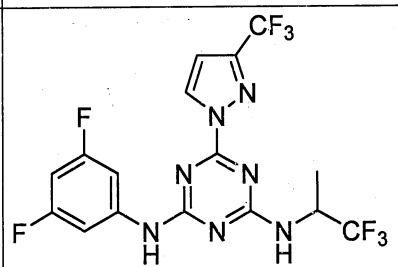
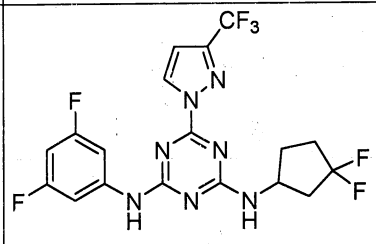
Hợp chất số	Cấu trúc
70	
71	
72	
73	
74	
75	

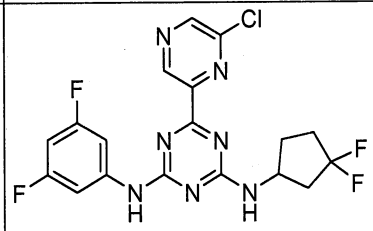
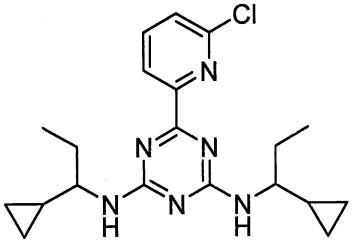
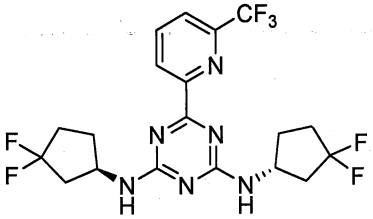
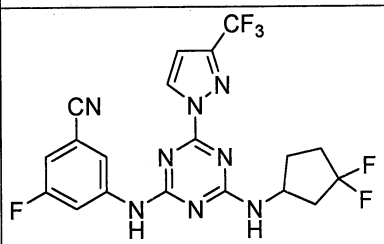
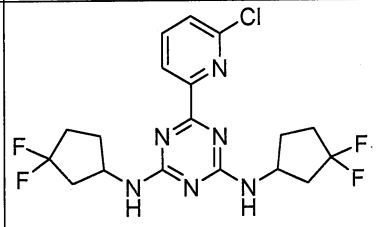
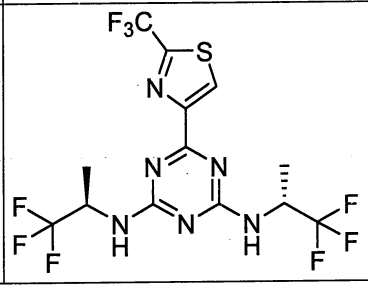
Hợp chất số	Cấu trúc
76	
77	
78	
79	
80	
81	

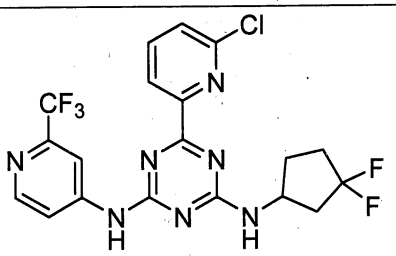
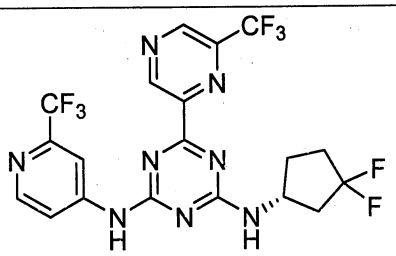
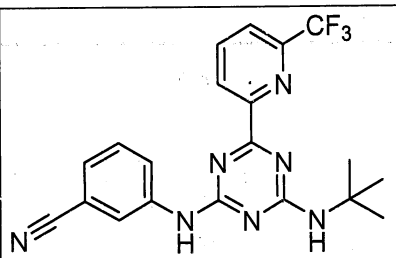
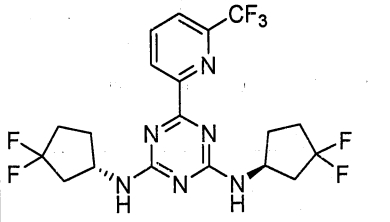
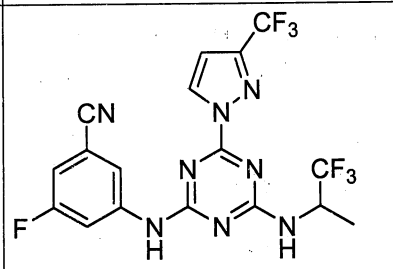
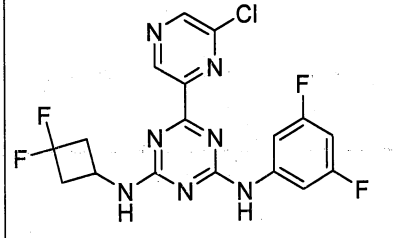
Hợp chất số	Cấu trúc
82	
83	
84	
85	
86	
87	

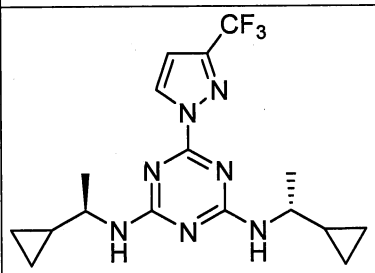
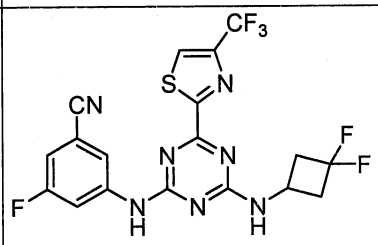
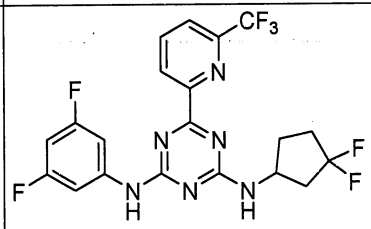
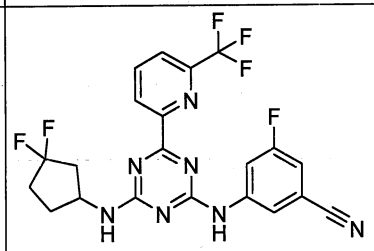
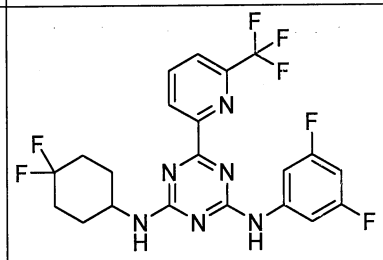
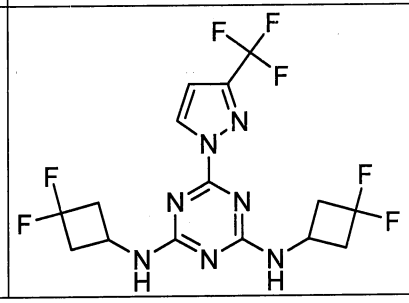
Hợp chất số	Cấu trúc
88	
89	
90	
91	
92	
93	

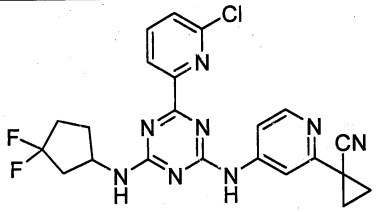
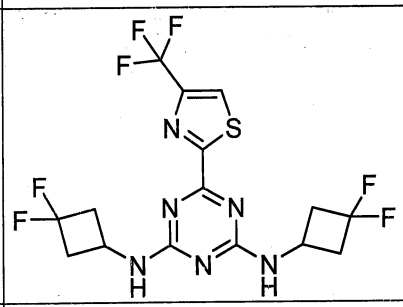
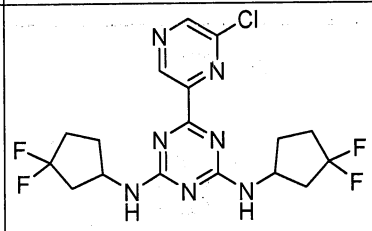
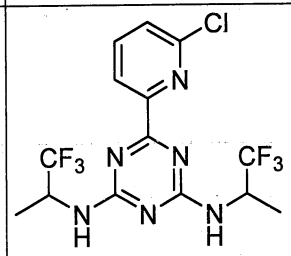
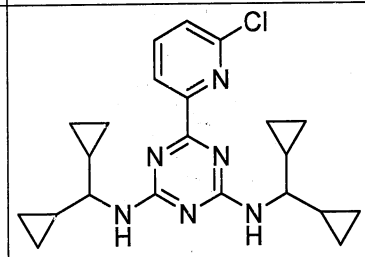
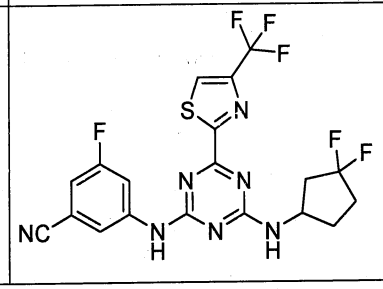
Hợp chất số	Cấu trúc
94	
95	
96	
100	
101	
102	

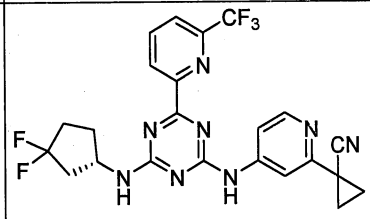
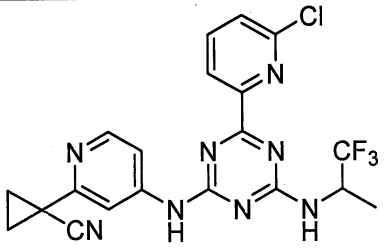
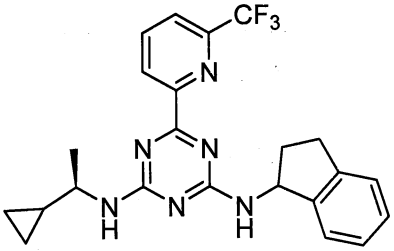
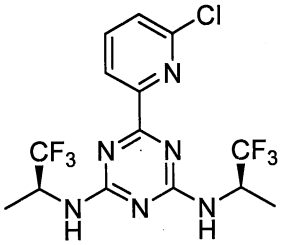
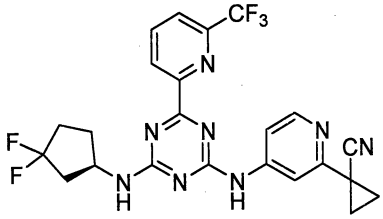
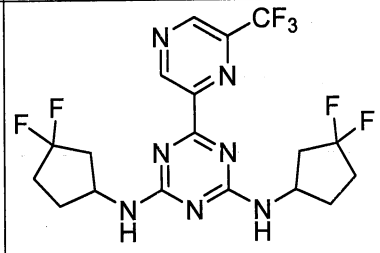
Hợp chất số	Cấu trúc
103	
104	
105	
106	
107	
108	

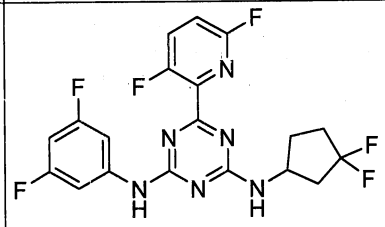
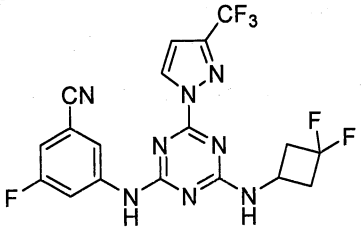
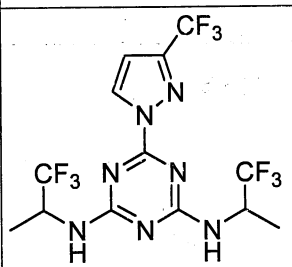
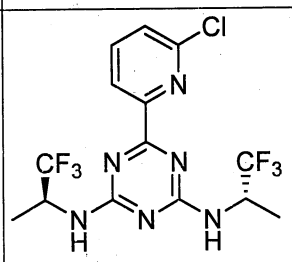
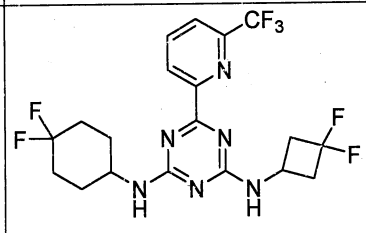
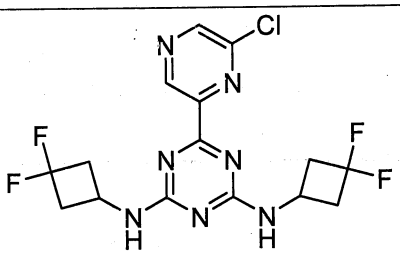
Hợp chất số	Cấu trúc
109	
110	
111	
112	
113	
114	

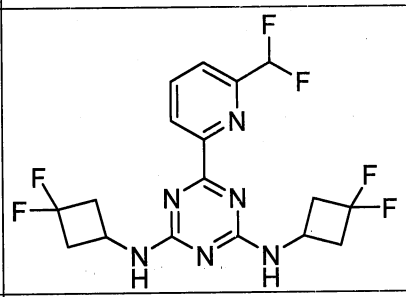
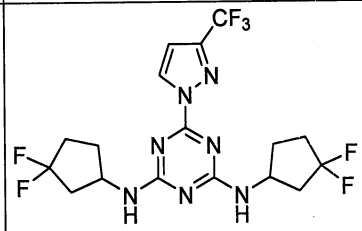
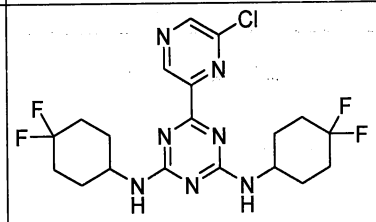
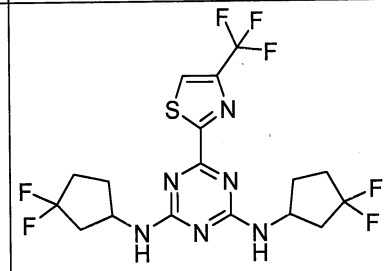
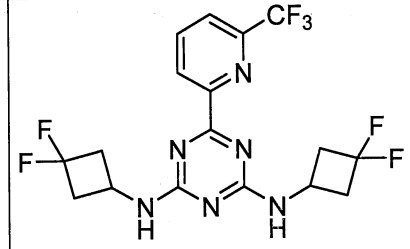
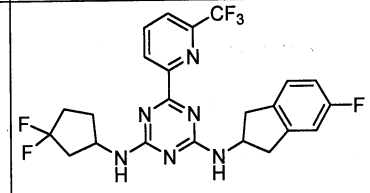
Hợp chất số	Cấu trúc
115	
116	
117	
118	
119	
120	

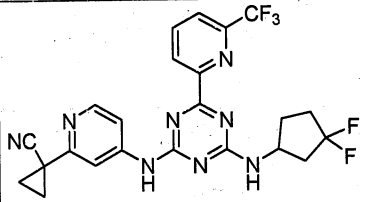
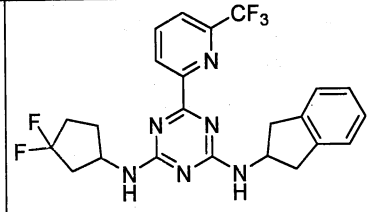
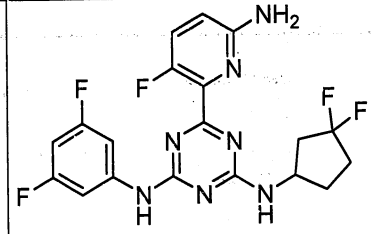
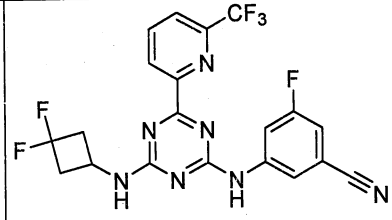
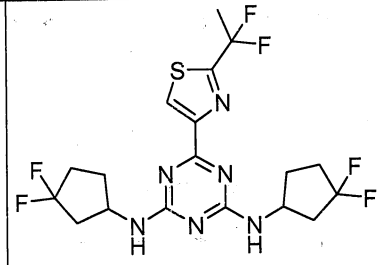
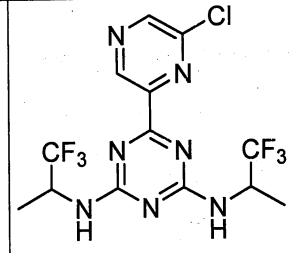
Hợp chất số	Cấu trúc
121	
122	
123	
124	
125	
126	

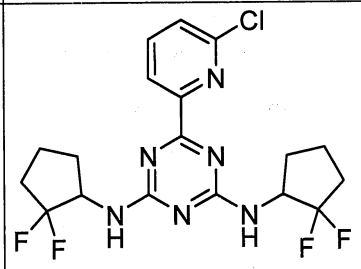
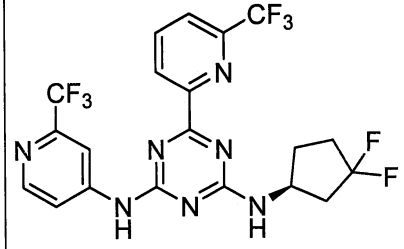
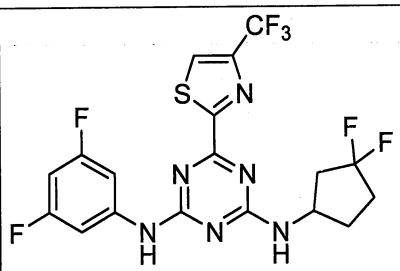
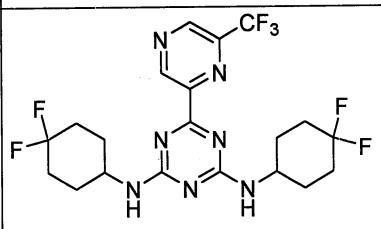
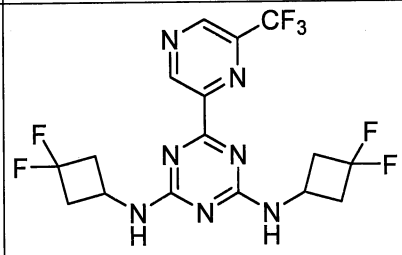
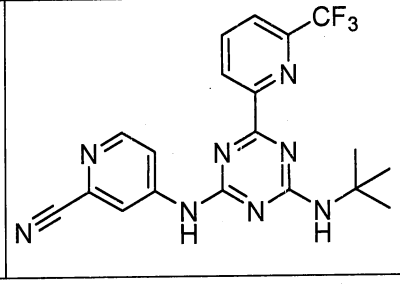
Hợp chất số	Cấu trúc
127	
128	
129	
130	
131	
132	

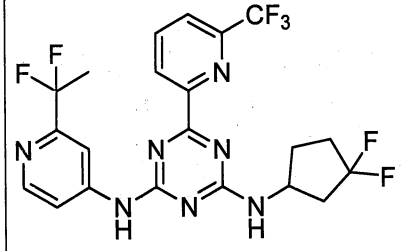
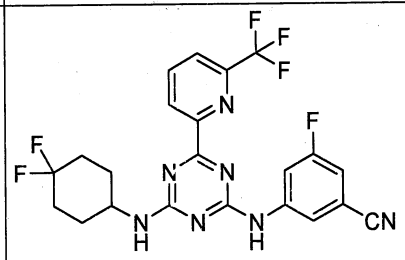
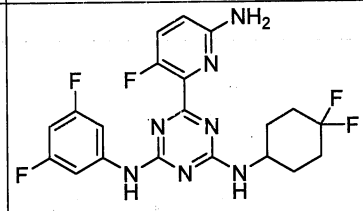
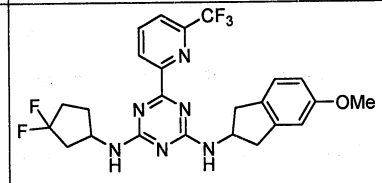
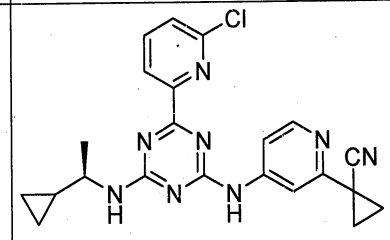
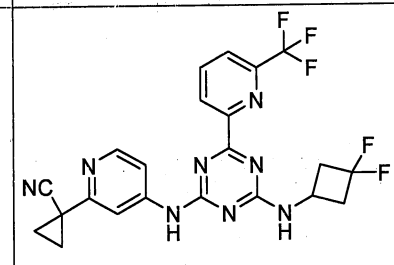
Hợp chất số	Cấu trúc
133	
134	
135	
136	
137	
138	

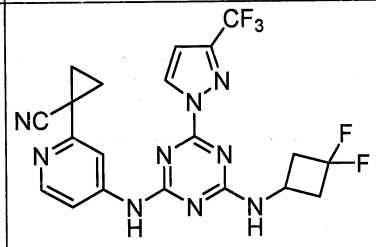
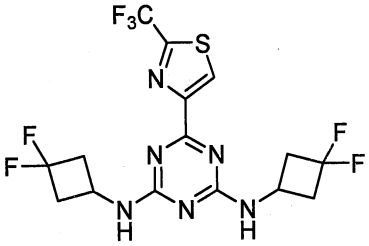
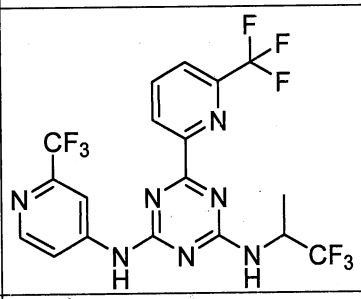
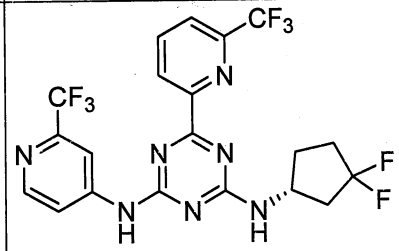
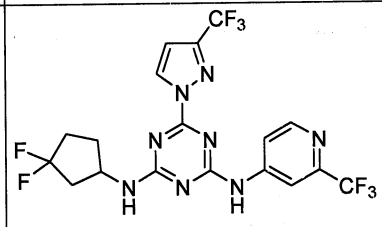
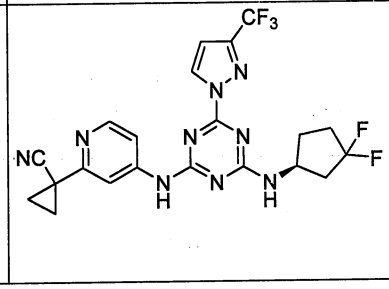
Hợp chất số	Cấu trúc
139	
140	
141	
142	
143	
144	

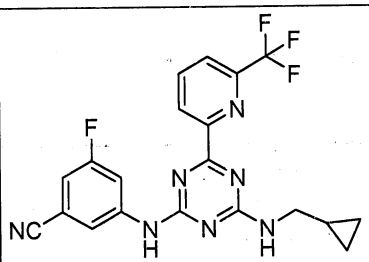
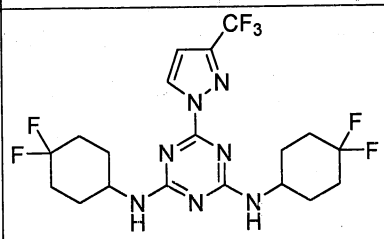
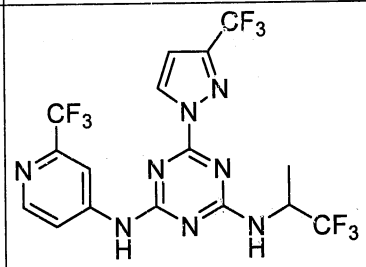
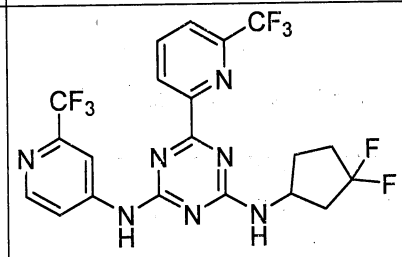
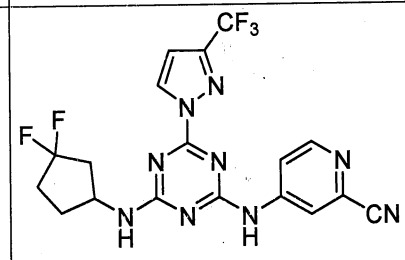
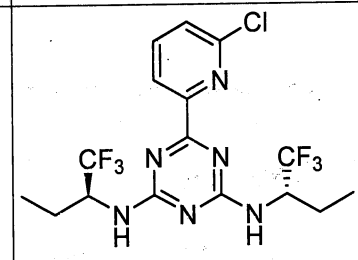
Hợp chất số	Cấu trúc
145	
146	
147	
148	
149	
150	

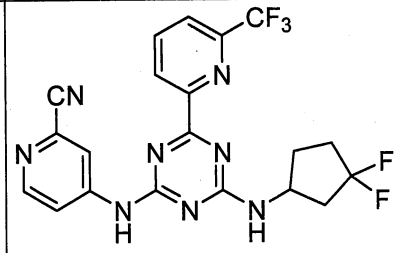
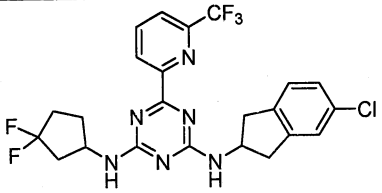
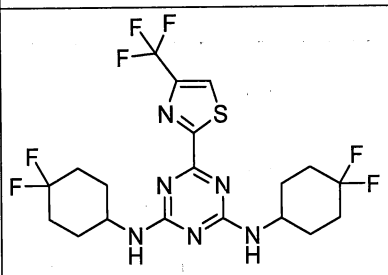
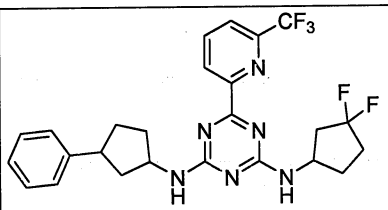
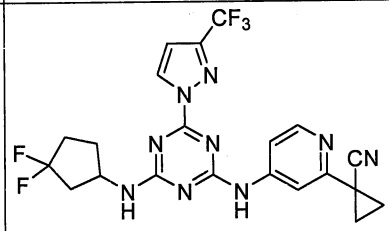
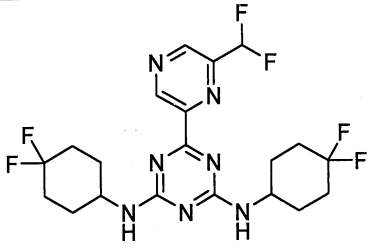
Hợp chất số	Cấu trúc
151	
152	
153	
154	
155	
156	

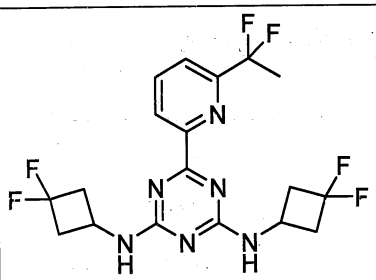
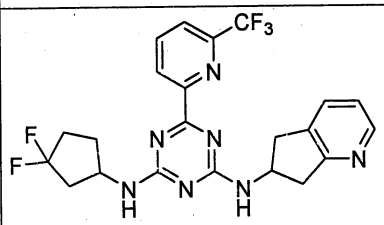
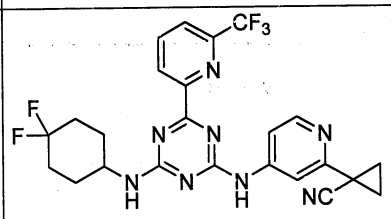
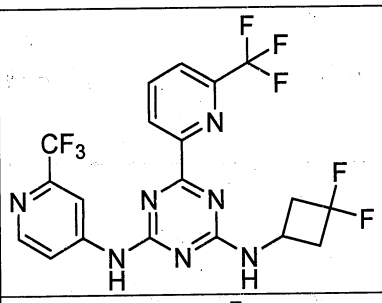
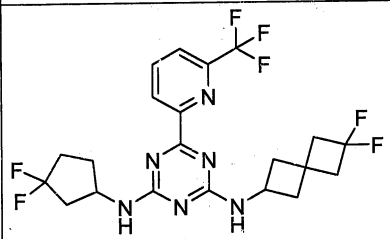
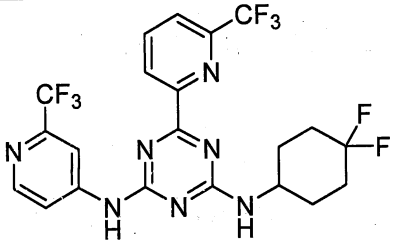
Hợp chất số	Cấu trúc
157	
158	
159	
160	
161	
162	

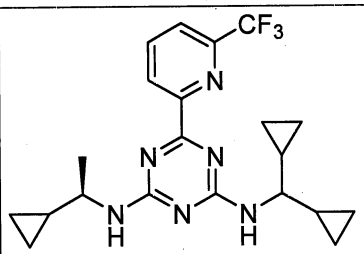
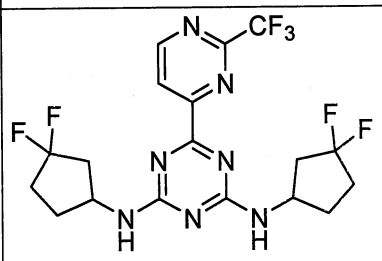
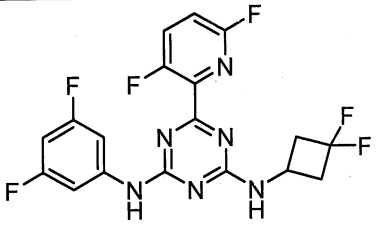
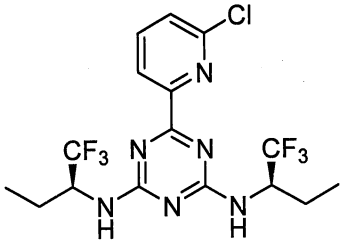
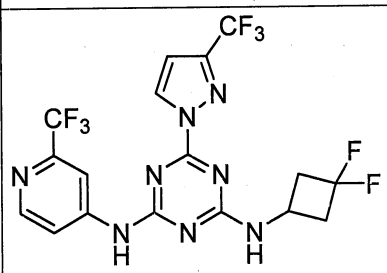
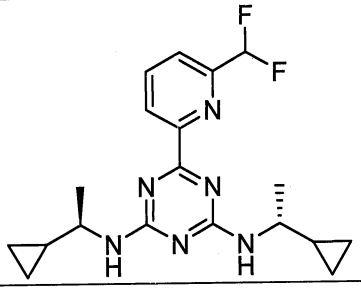
Hợp chất số	Cấu trúc
163	
164	
165	
166	
167	
168	

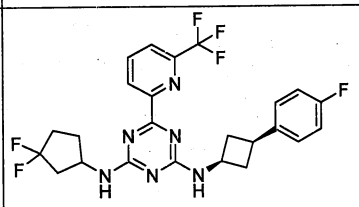
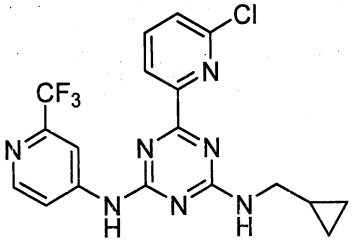
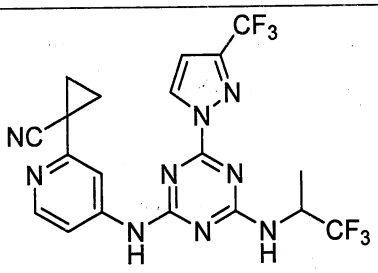
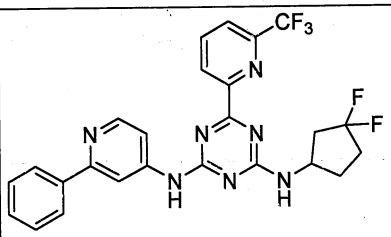
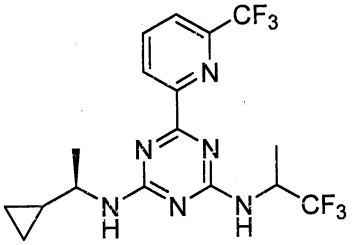
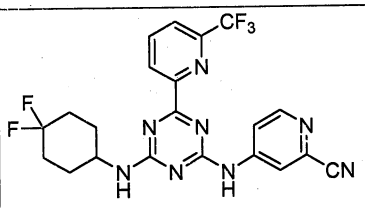
Hợp chất số	Cấu trúc
169	
170	
171	
172	
173	
174	

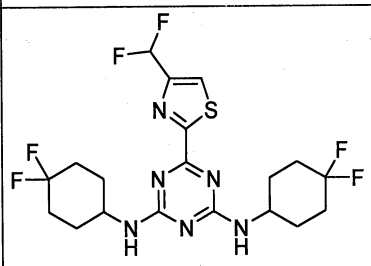
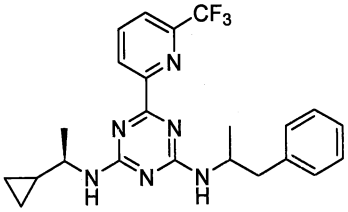
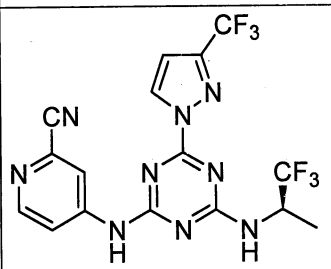
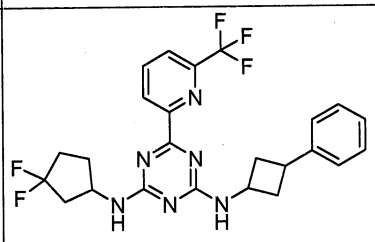
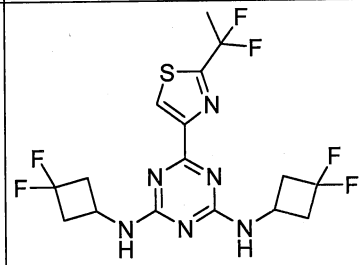
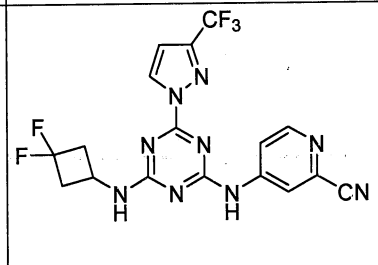
Hợp chất số	Cấu trúc
175	
176	
177	
178	
179	
180	

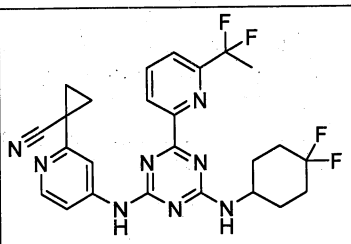
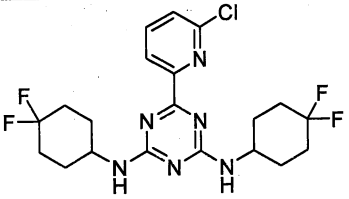
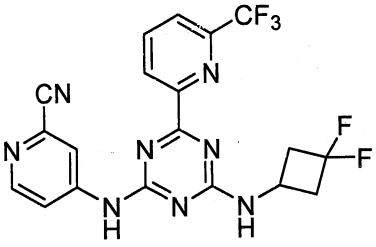
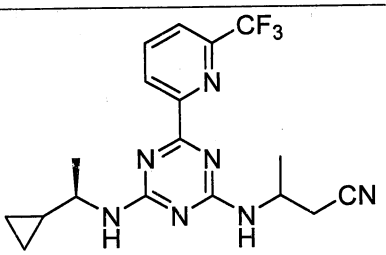
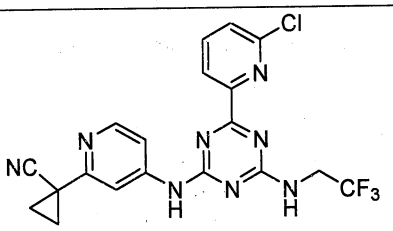
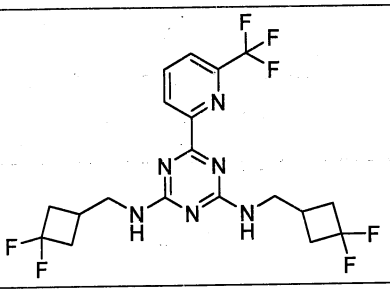
Hợp chất số	Cấu trúc
181	
182	
183	
184	
185	
186	

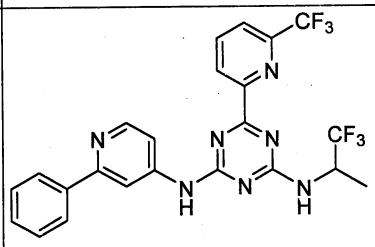
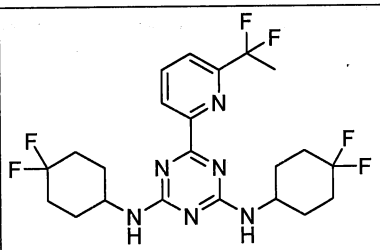
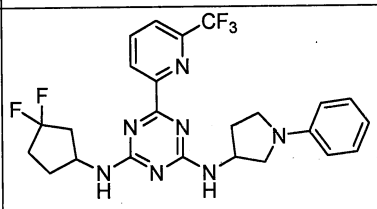
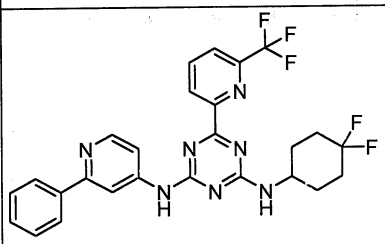
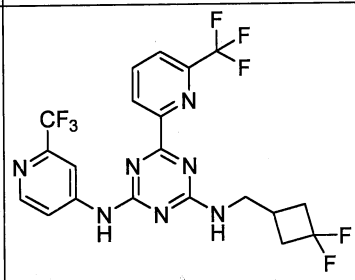
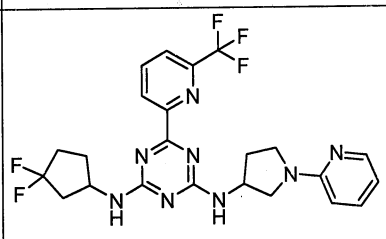
Hợp chất số	Cấu trúc
187	
188	
189	
190	
191	
192	

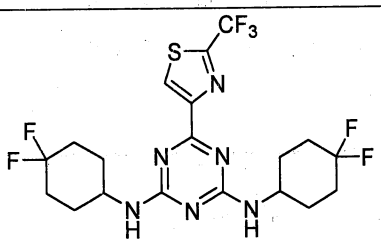
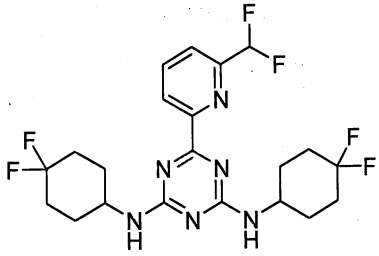
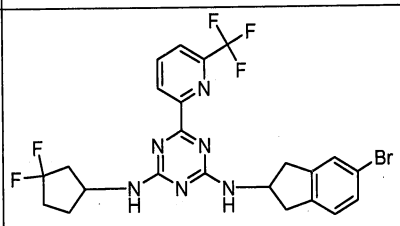
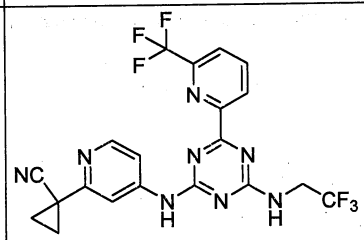
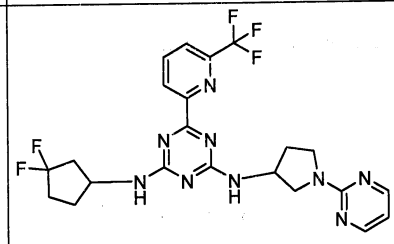
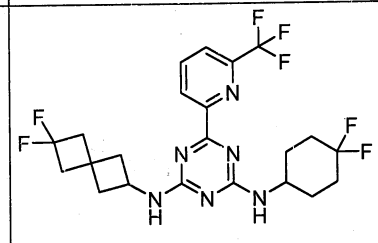
Hợp chất số	Cấu trúc
193	
194	
195	
196	
197	
198	

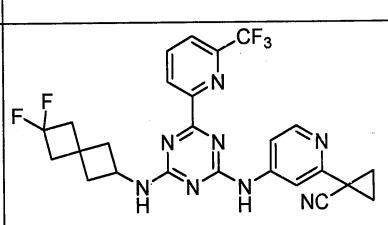
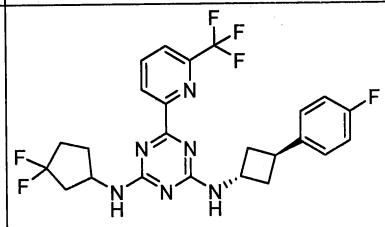
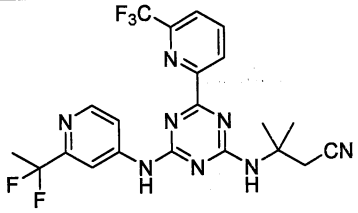
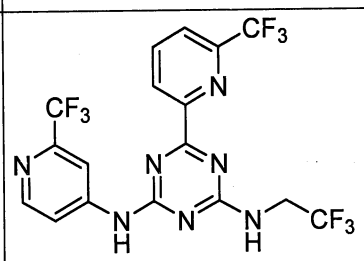
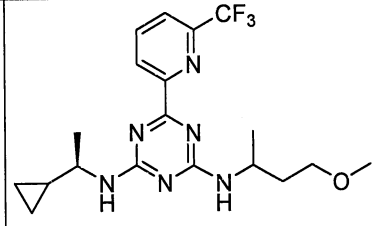
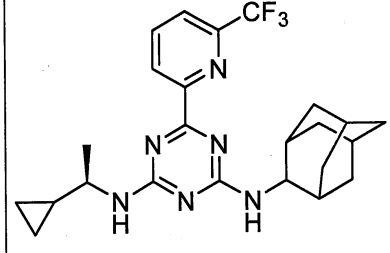
Hợp chất số	Cấu trúc
199	
200	
201	
202	
203	
204	

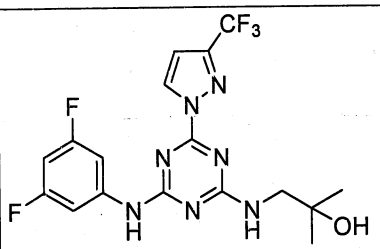
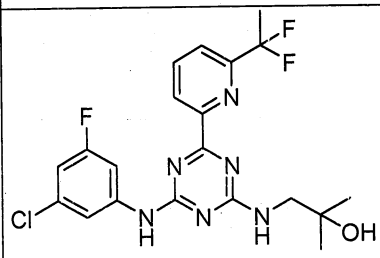
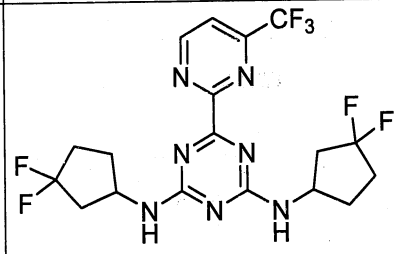
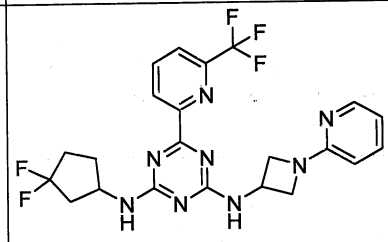
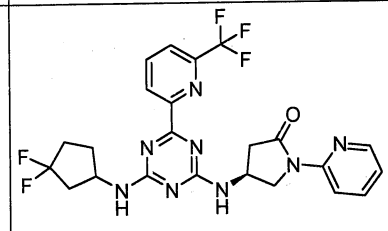
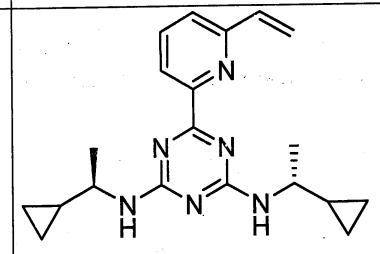
Hợp chất số	Cấu trúc
205	
206	
207	
208	
209	
210	

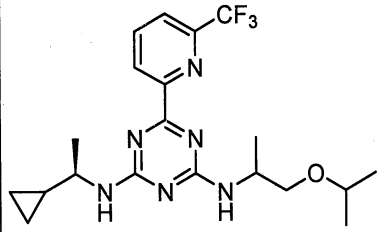
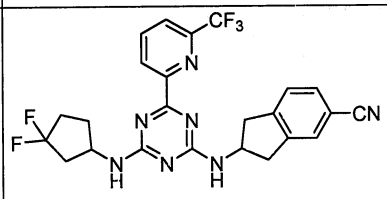
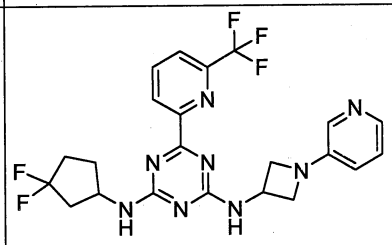
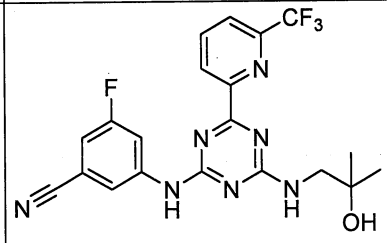
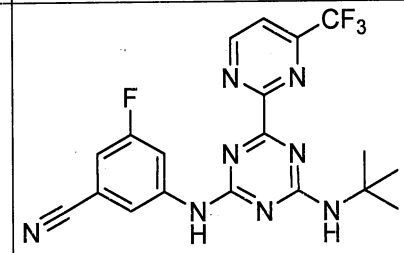
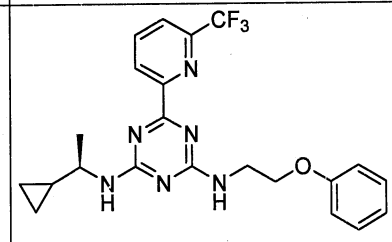
Hợp chất số	Cấu trúc
211	
212	
213	
214	
215	
216	

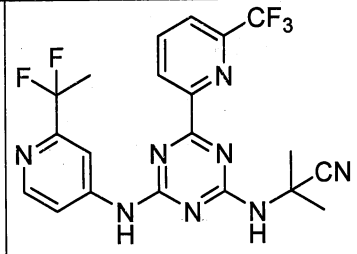
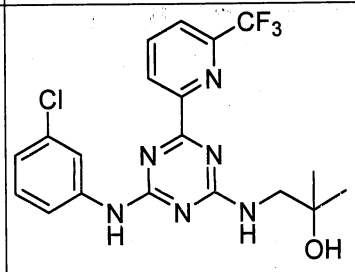
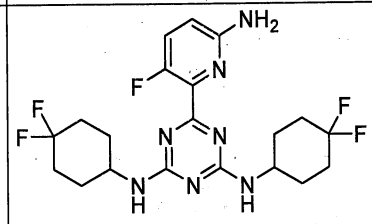
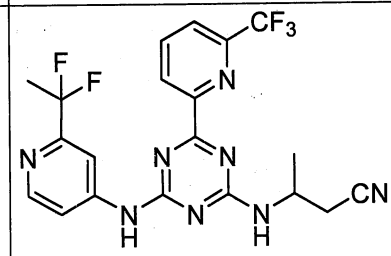
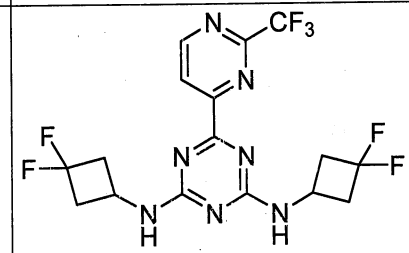
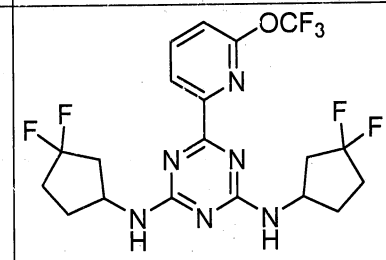
Hợp chất số	Cấu trúc
217	
218	
219	
220	
221	
222	

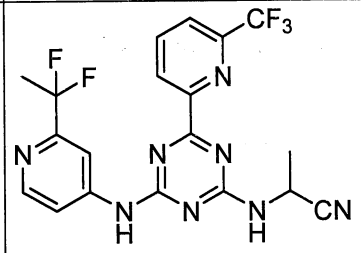
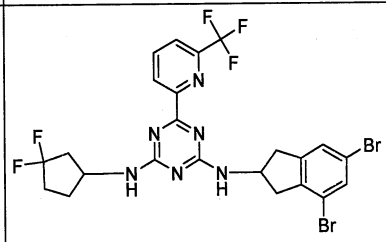
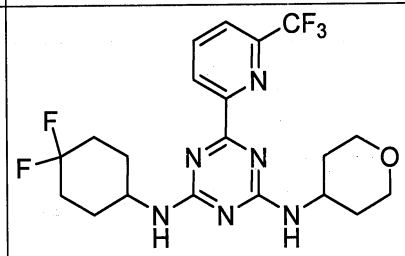
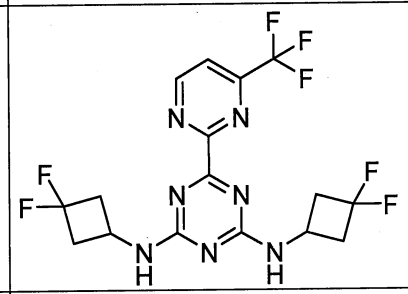
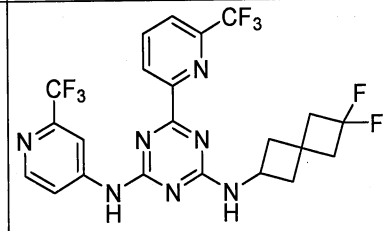
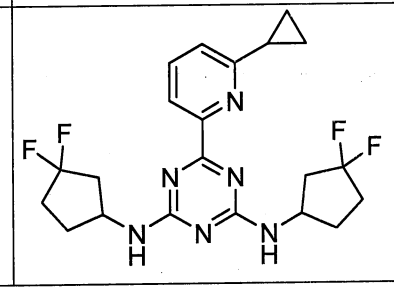
Hợp chất số	Cấu trúc
223	
224	
225	
226	
227	
228	

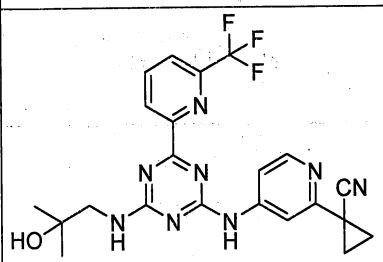
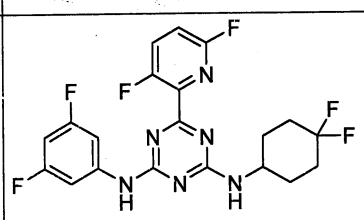
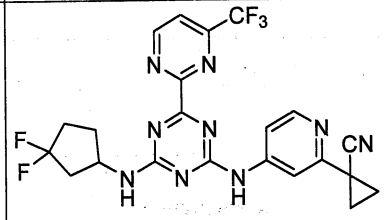
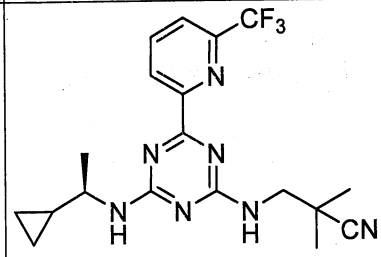
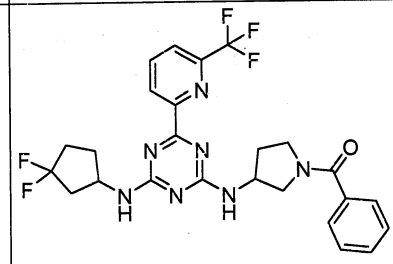
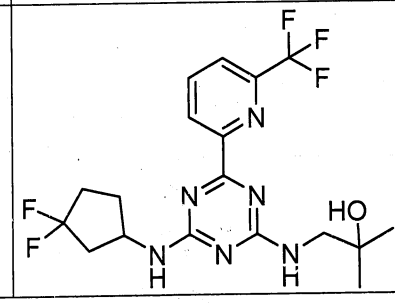
Hợp chất số	Cấu trúc
229	
230	
231	
232	
233	
234	

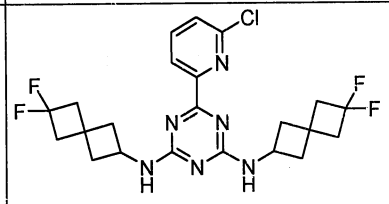
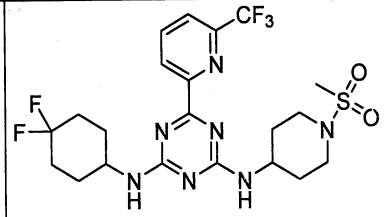
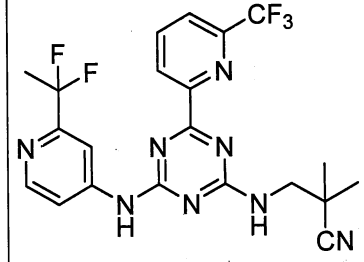
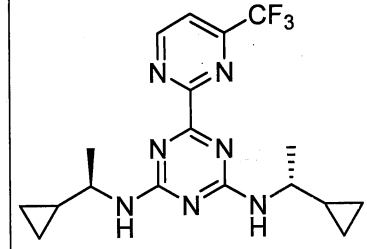
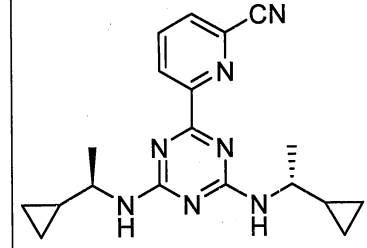
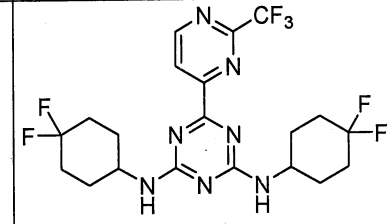
Hợp chất số	Cấu trúc
235	
236	
237	
238	
239	
240	

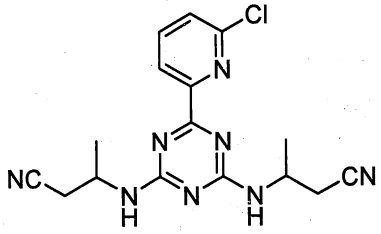
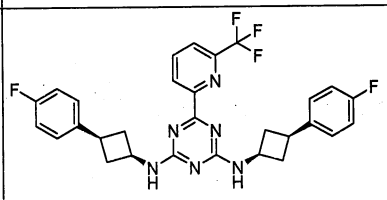
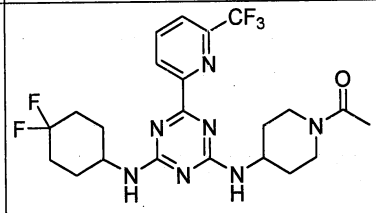
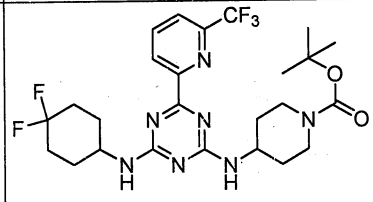
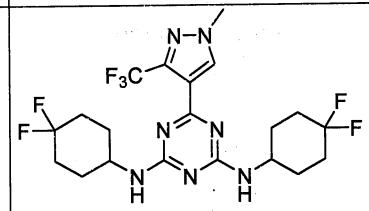
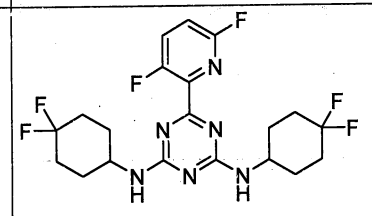
Hợp chất số	Cấu trúc
241	
242	
243	
244	
245	
246	

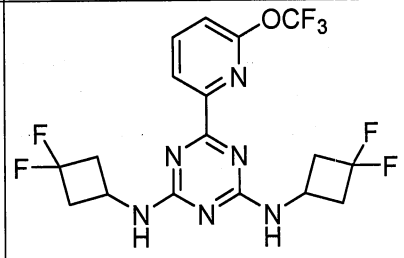
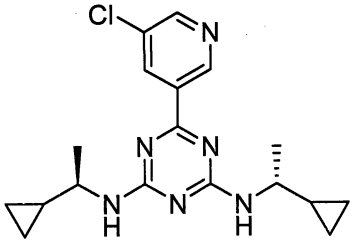
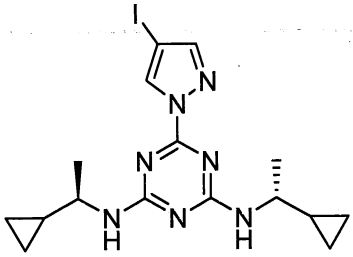
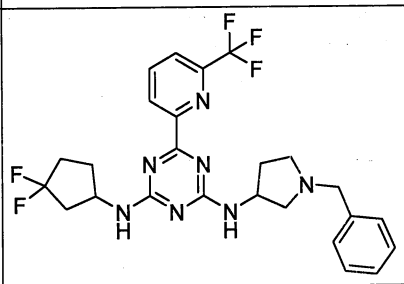
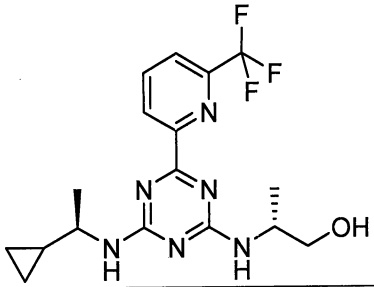
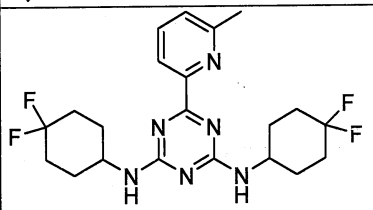
Hợp chất số	Cấu trúc
247	
248	
249	
250	
251	
252	

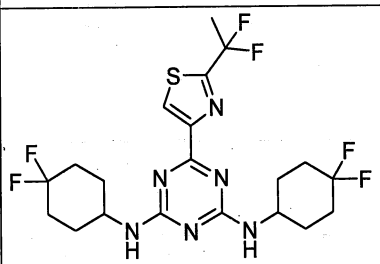
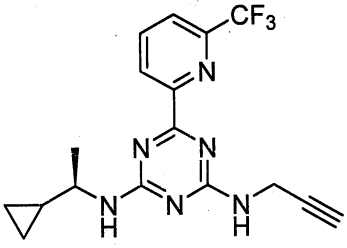
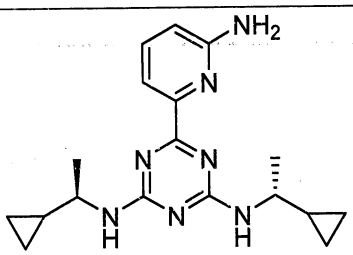
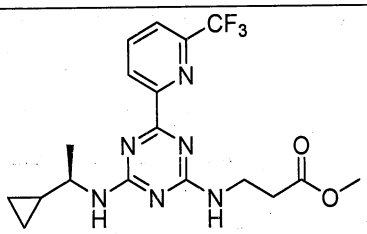
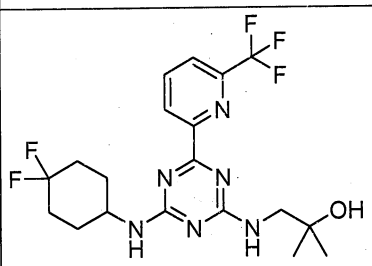
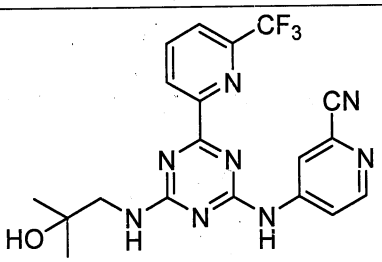
Hợp chất số	Cấu trúc
253	
254	
255	
256	
257	
258	

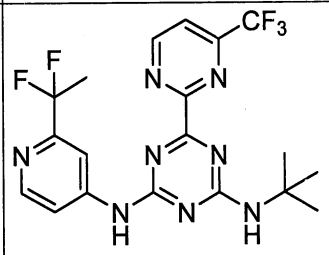
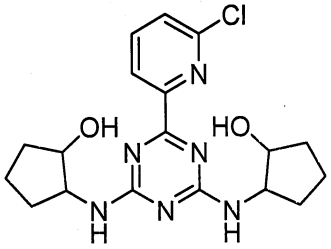
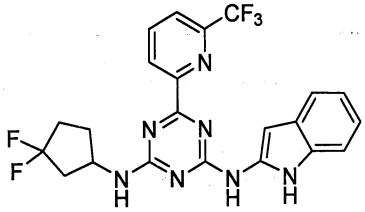
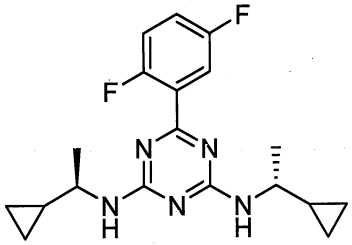
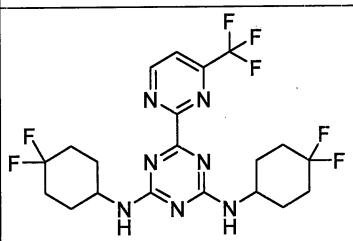
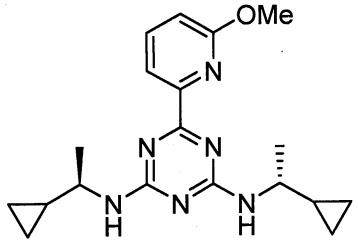
Hợp chất số	Cấu trúc
259	
260	
261	
262	
263	
264	

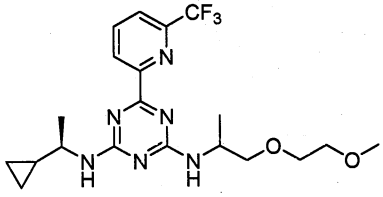
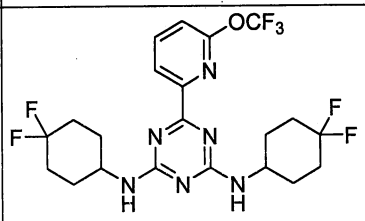
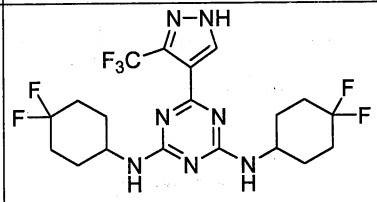
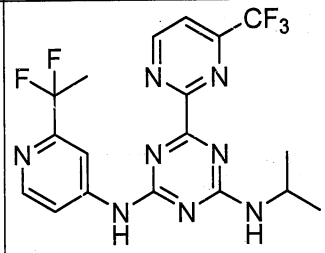
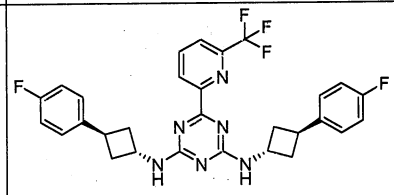
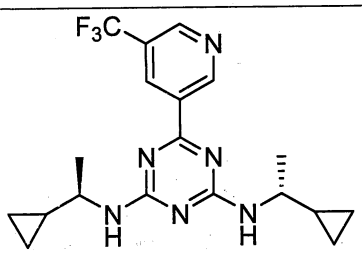
Hợp chất số	Cấu trúc
265	
266	
267	
268	
269	
270	

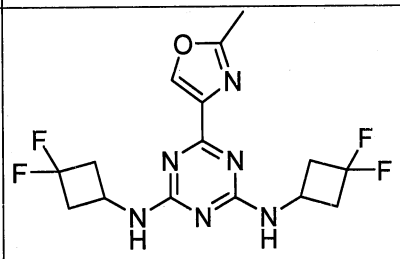
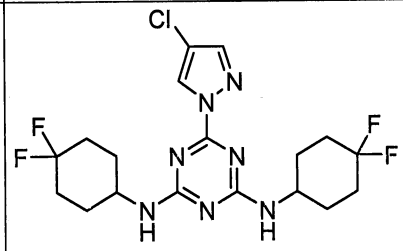
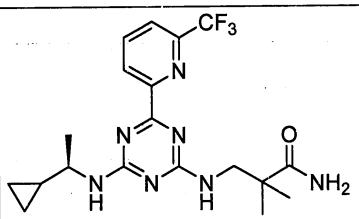
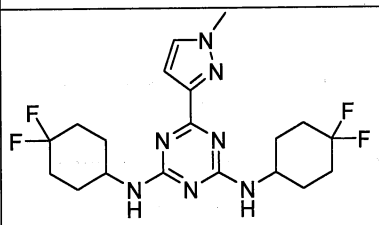
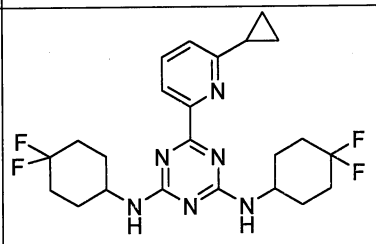
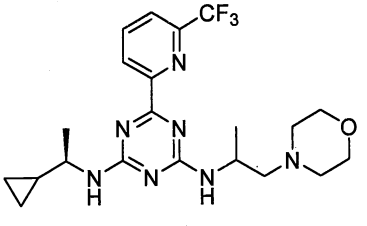
Hợp chất số	Cấu trúc
271	
272	
273	
274	
275	
276	

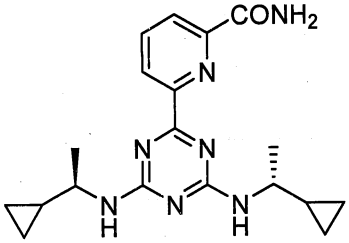
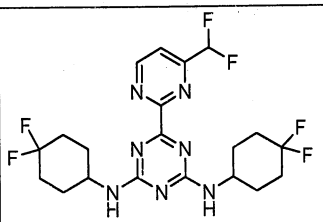
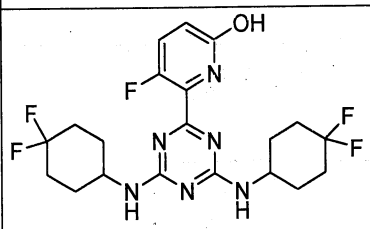
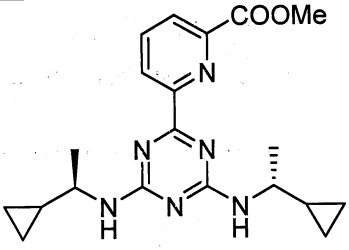
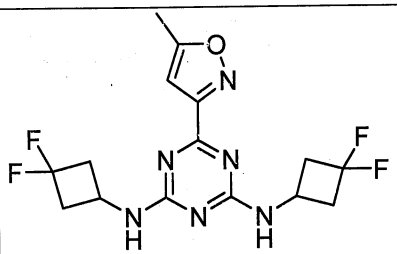
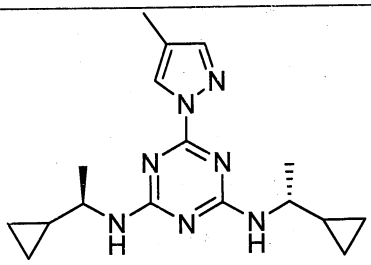
Hợp chất số	Cấu trúc
277	
278	
279	
280	
281	
282	

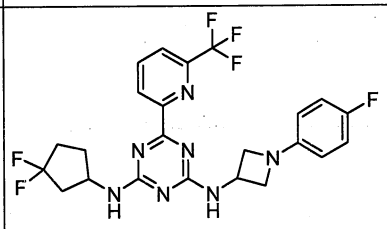
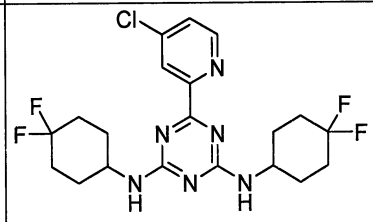
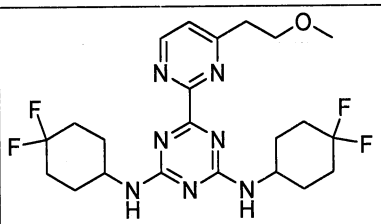
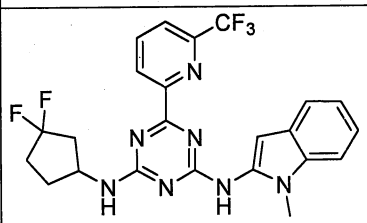
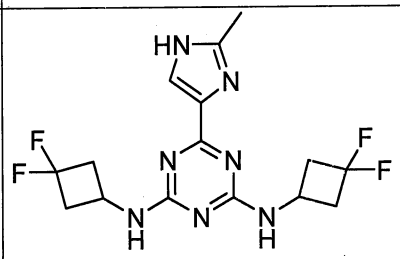
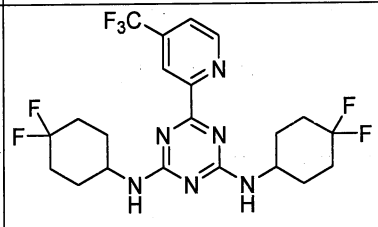
Hợp chất số	Cấu trúc
283	
284	
285	
286	
287	
288	

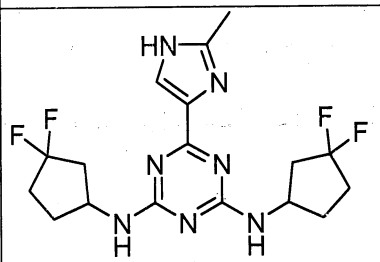
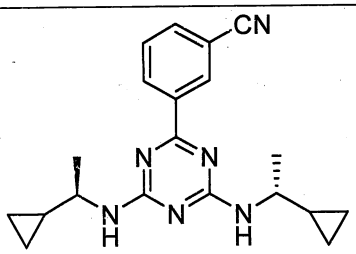
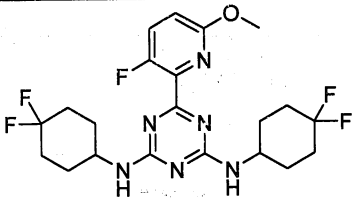
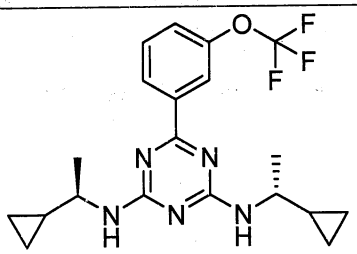
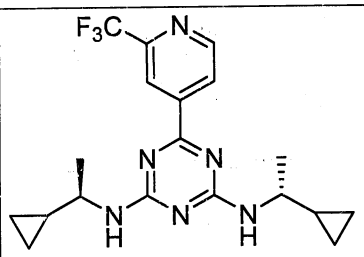
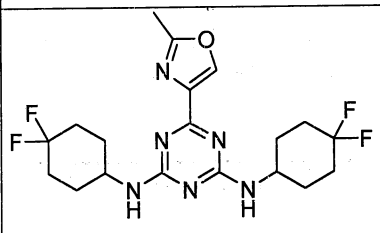
Hợp chất số	Cấu trúc
289	
290	
291	
292	
293	
294	

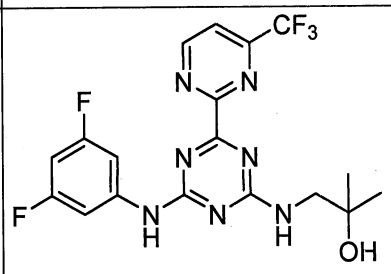
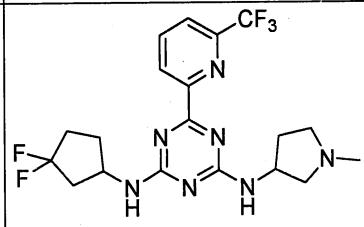
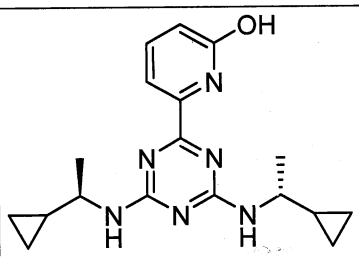
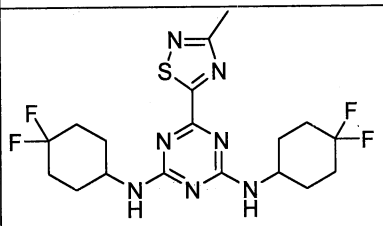
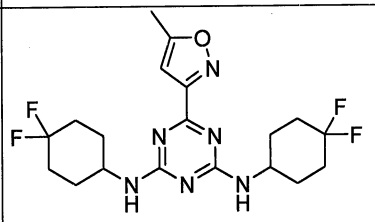
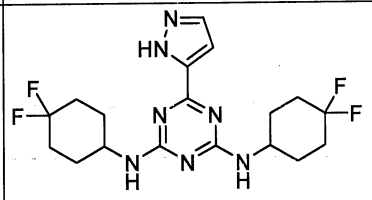
Hợp chất số	Cấu trúc
295	
296	
297	
298	
299	
300	

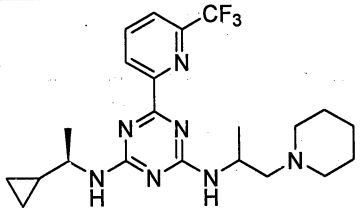
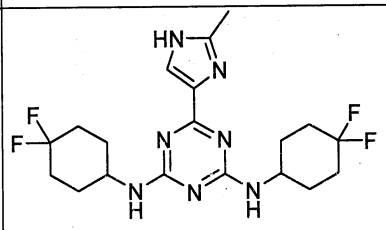
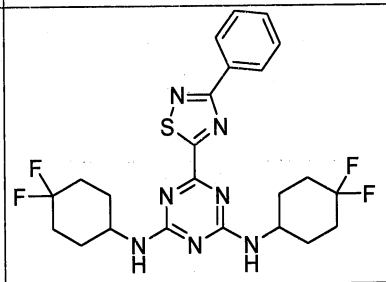
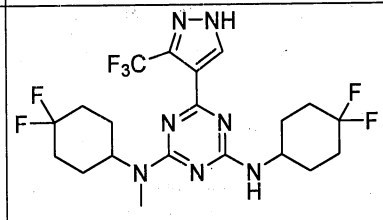
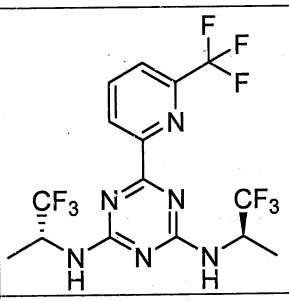
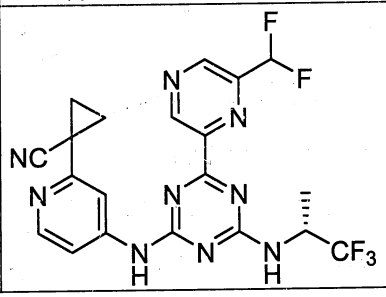
Hợp chất số	Cấu trúc
301	
302	
303	
304	
305	
306	

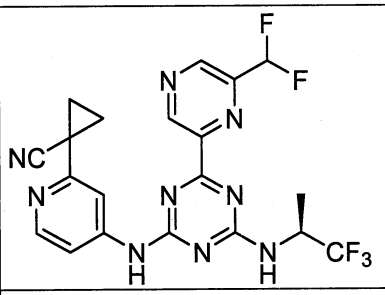
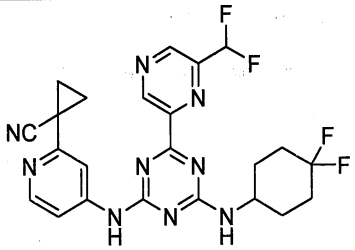
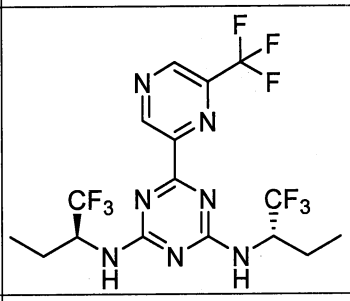
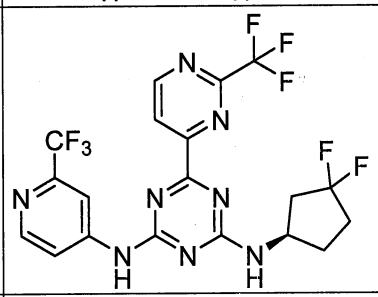
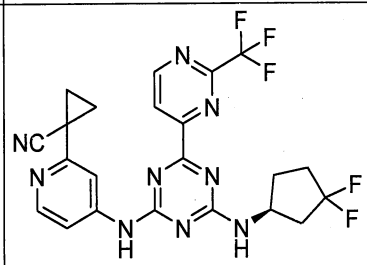
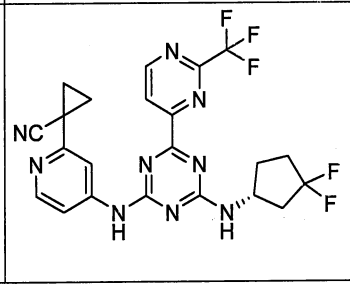
Hợp chất số	Cấu trúc
307	
308	
309	
310	
311	
312	

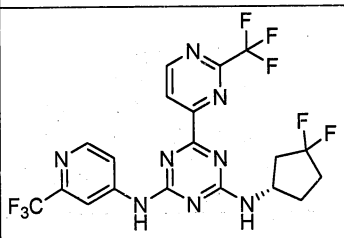
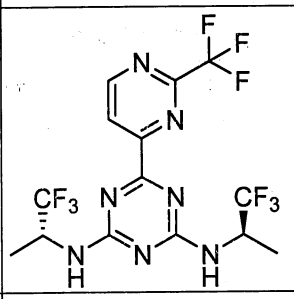
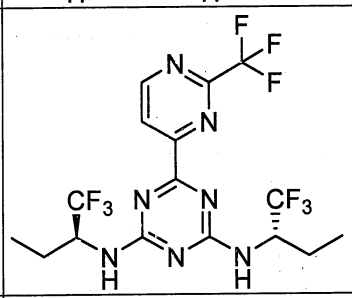
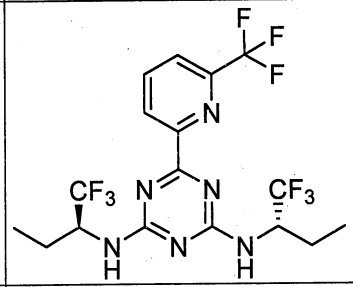
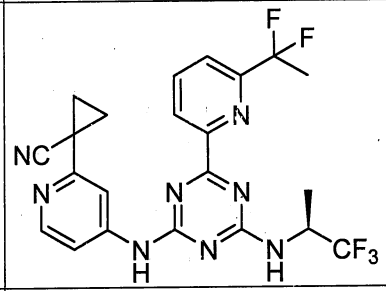
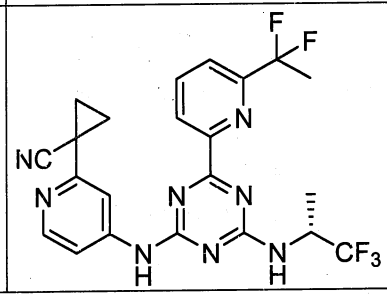
Hợp chất số	Cấu trúc
313	
314	
315	
316	
317	
318	

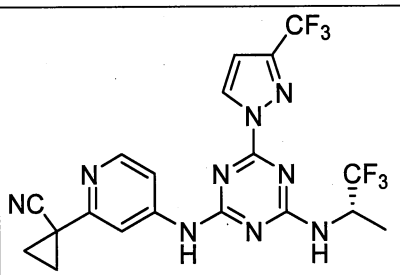
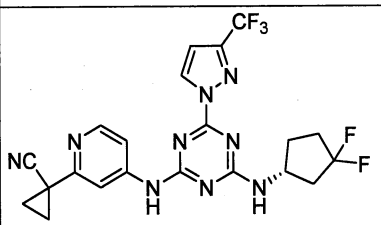
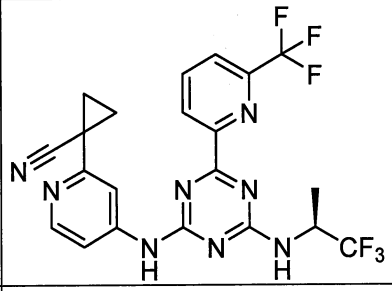
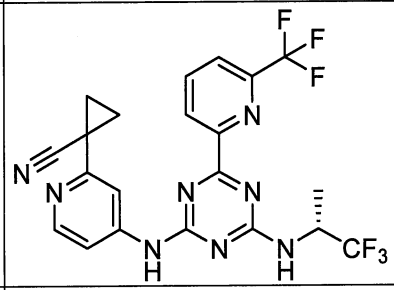
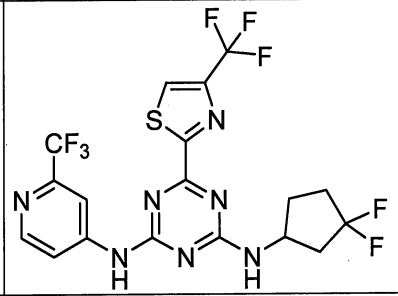
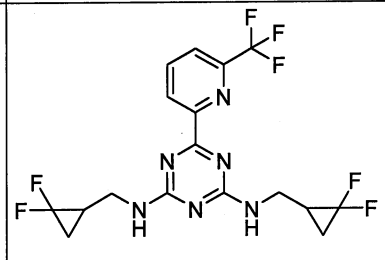
Hợp chất số	Cấu trúc
319	
320	
321	
322	
323	
324	

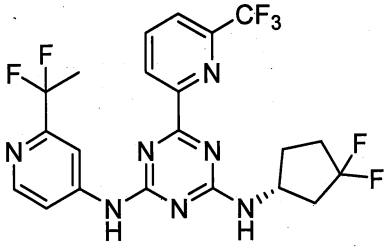
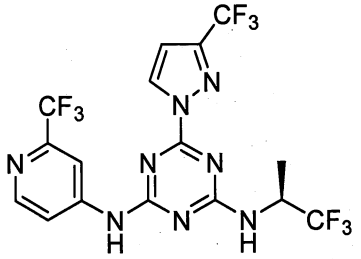
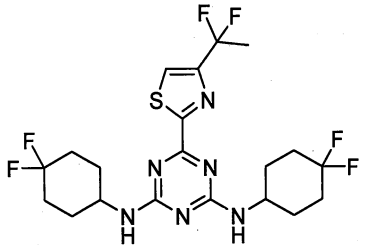
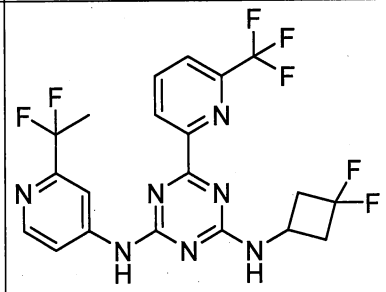
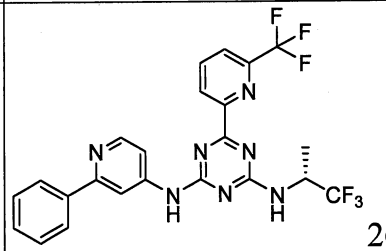
Hợp chất số	Cấu trúc
325	
326	
327	
328	
329	
330	

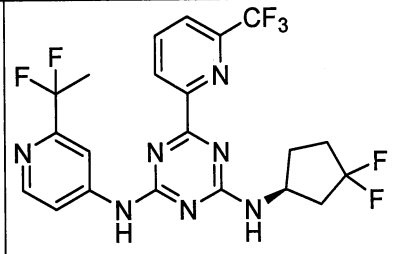
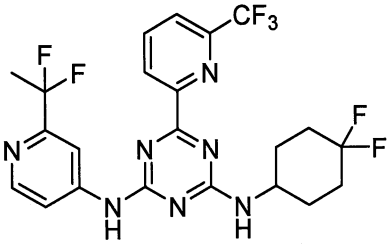
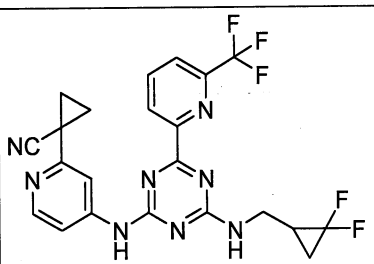
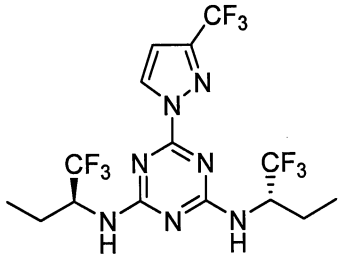
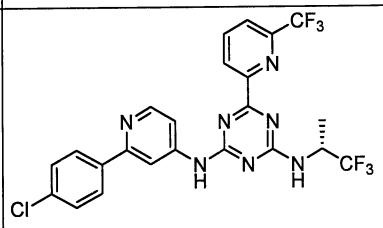
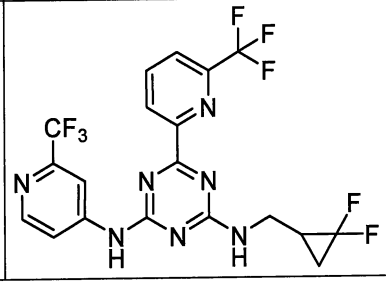
Hợp chất số	Cấu trúc
331	
332	
333	
334	
335	
336	

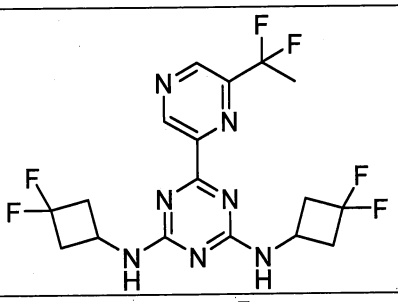
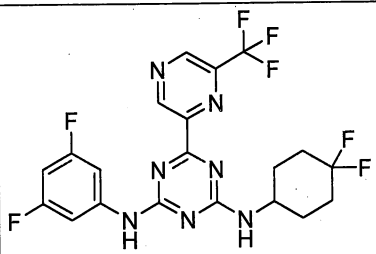
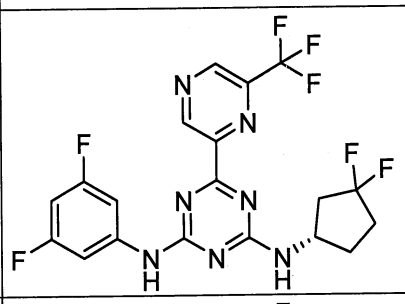
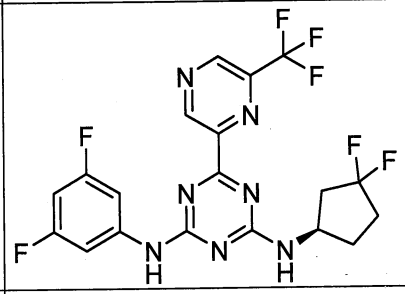
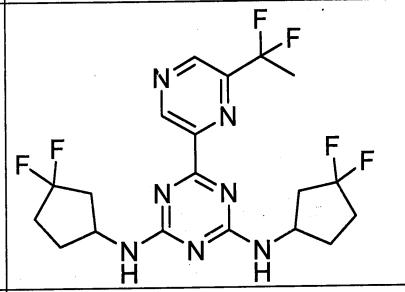
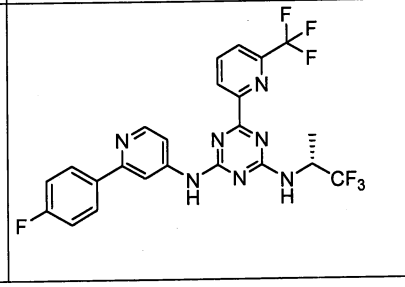
Hợp chất số	Cấu trúc
337	
338	
339	
340	
341	
342	

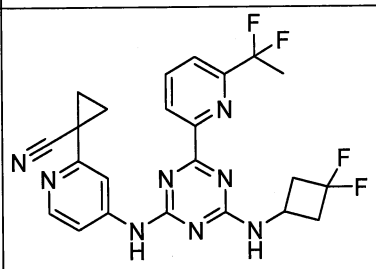
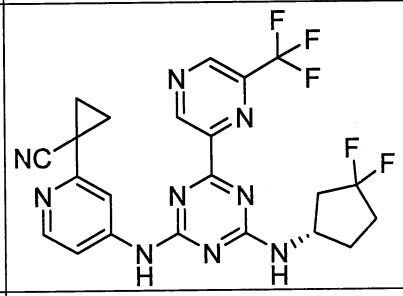
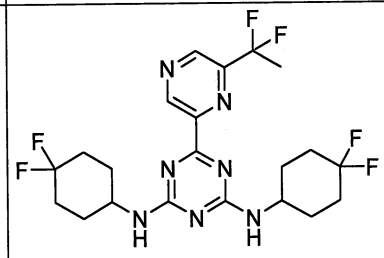
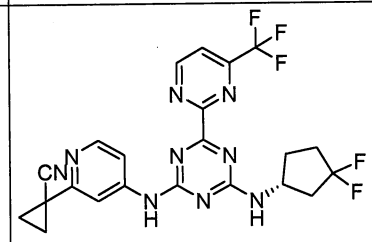
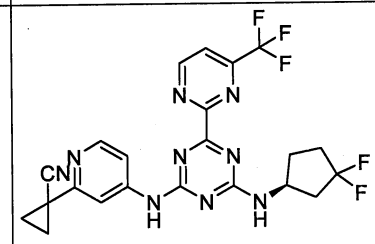
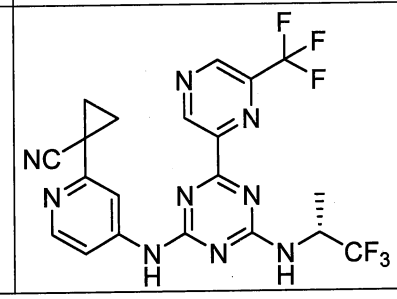
Hợp chất số	Cấu trúc
343	
344	
345	
346	
347	
348	

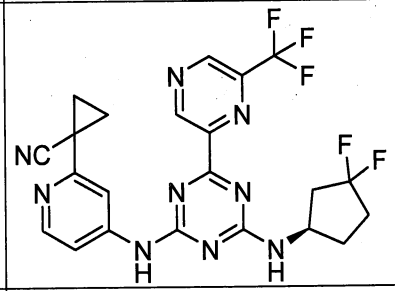
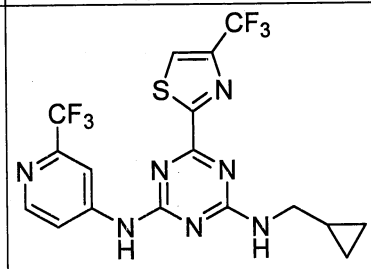
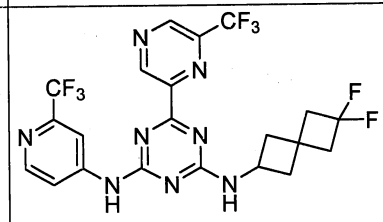
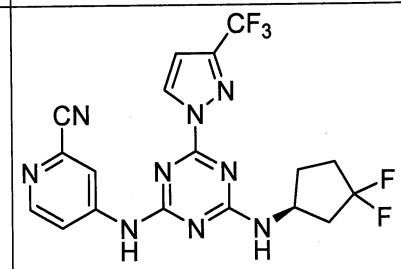
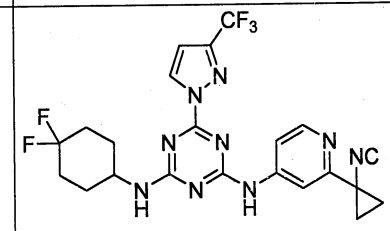
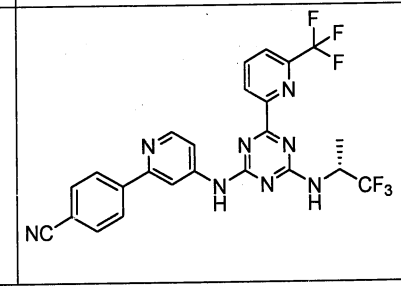
Hợp chất số	Cấu trúc
349	
350	
351	
352	
353	
354	

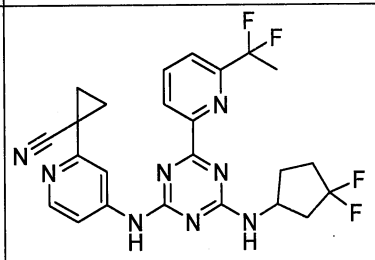
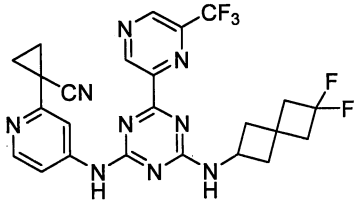
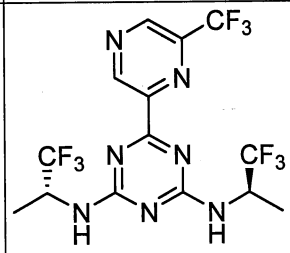
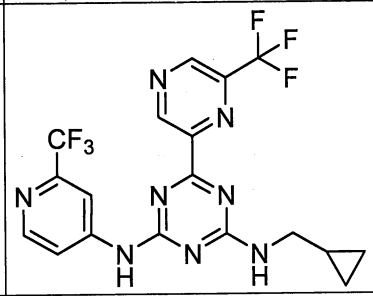
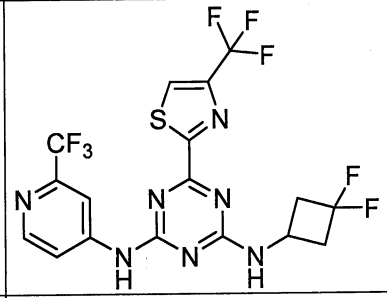
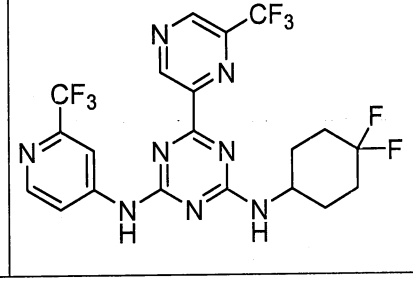
Hợp chất số	Cấu trúc
355	
356	
357	
358	 260
359	 261

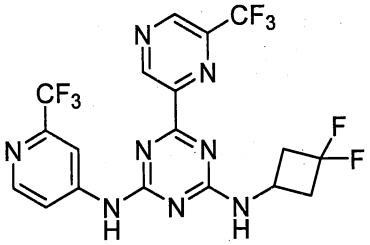
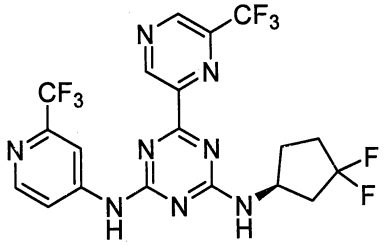
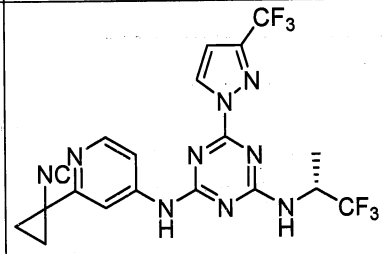
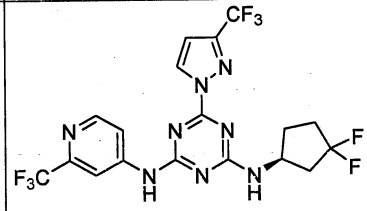
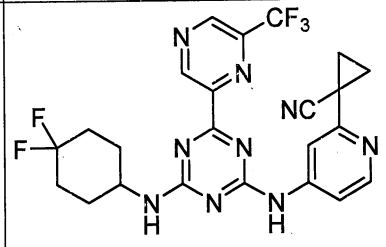
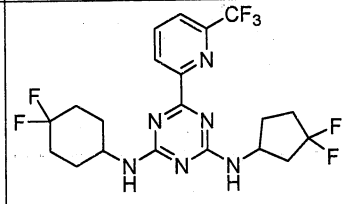
Hợp chất số	Cấu trúc
360	
361	
362	
363	
364	
365	

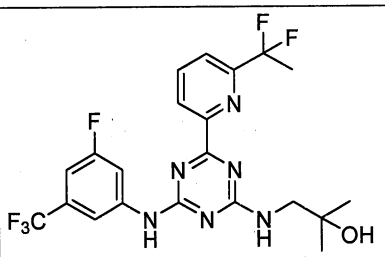
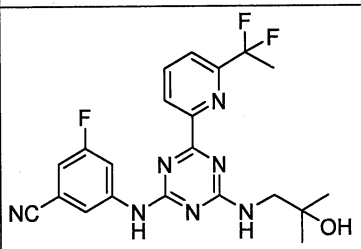
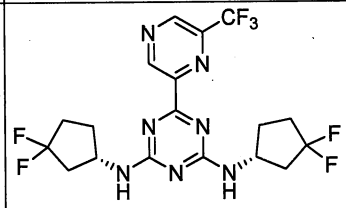
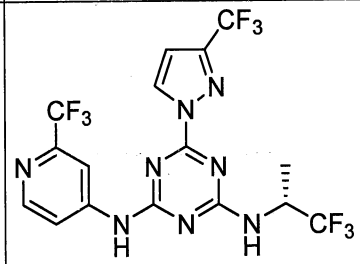
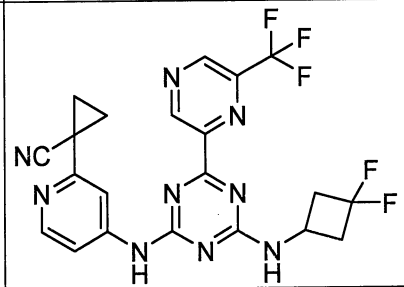
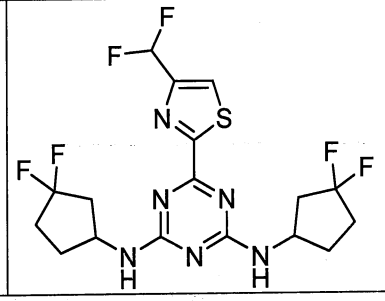
Hợp chất số	Cấu trúc
366	
367	
368	
369	
370	
371	

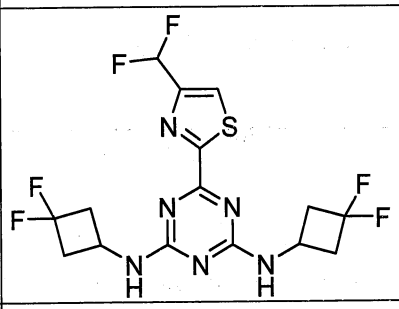
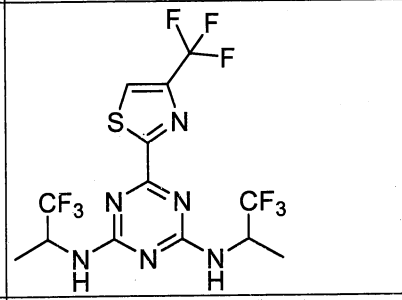
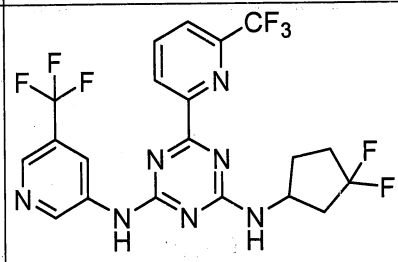
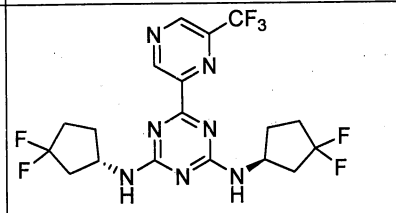
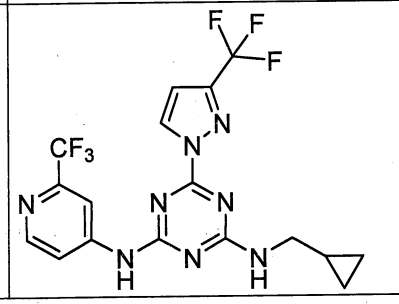
Hợp chất số	Cấu trúc
372	
373	
374	
375	
376	
377	

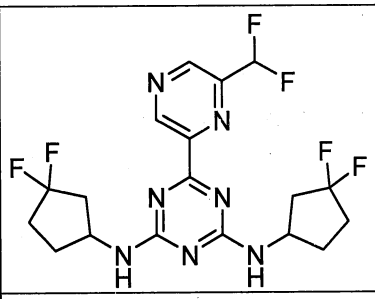
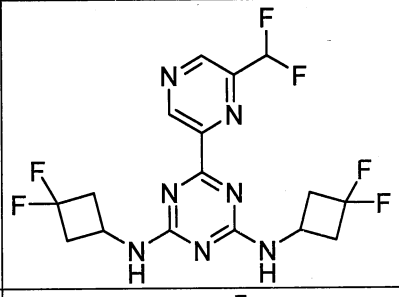
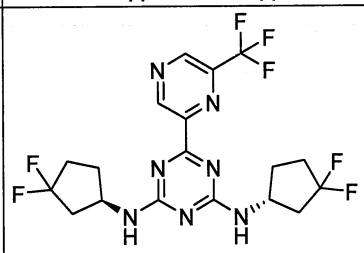
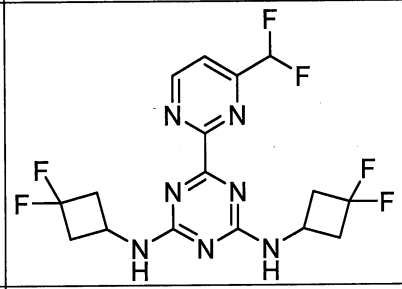
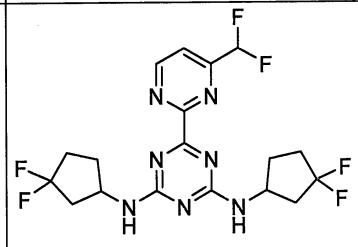
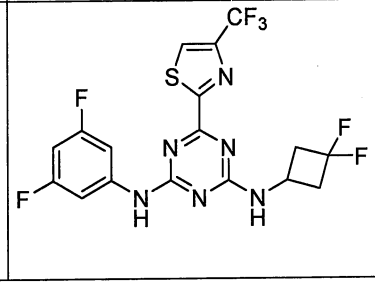
Hợp chất số	Cấu trúc
378	
379	
380	
381	
382	
383	

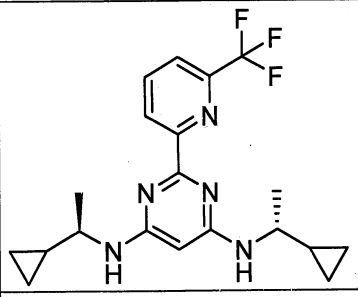
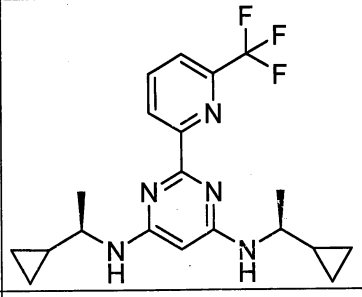
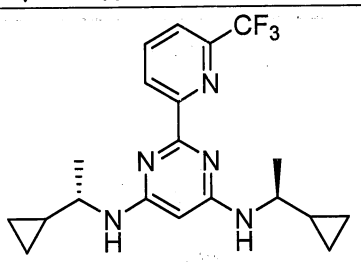
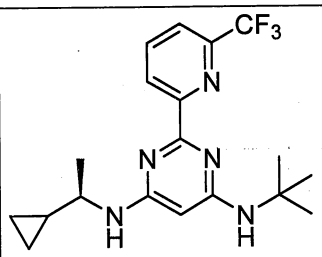
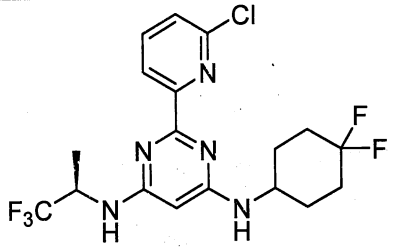
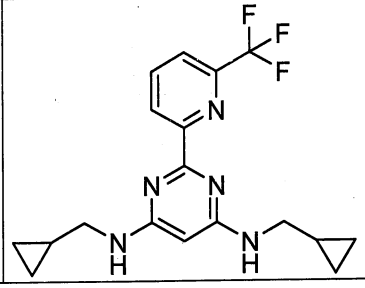
Hợp chất số	Cấu trúc
384	
385	
386	
387	
388	
389	

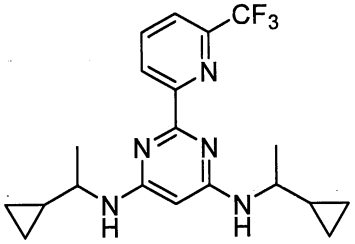
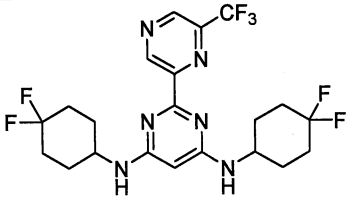
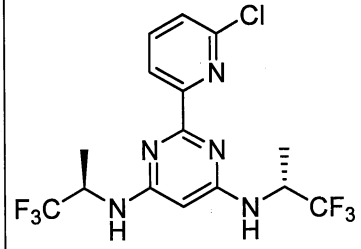
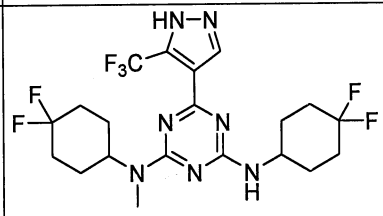
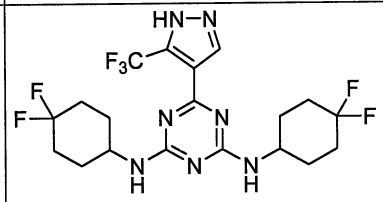
Hợp chất số	Cấu trúc
390	
391	
392	
393	
394	
395	

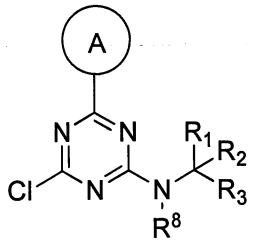
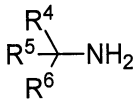
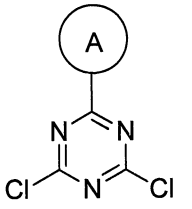
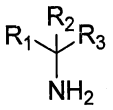
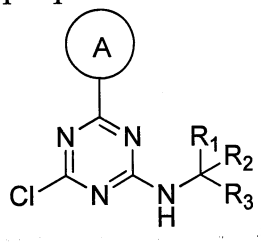
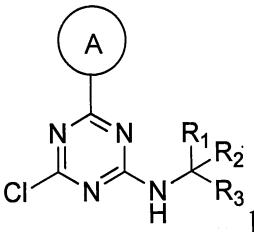
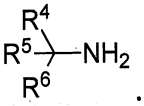
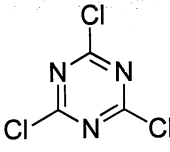
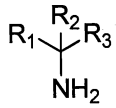
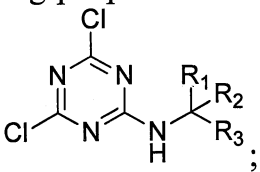
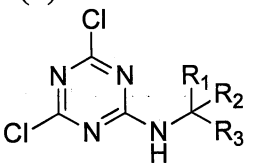
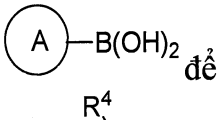
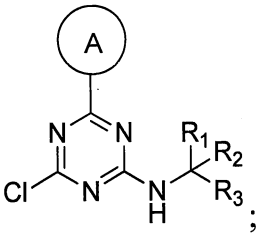
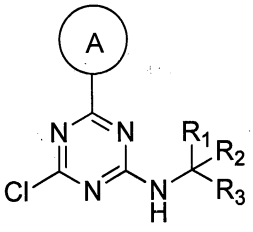
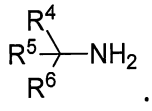
Hợp chất số	Cấu trúc
397	
398	
399	
400	
401	
402	

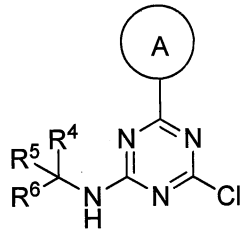
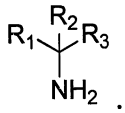
Hợp chất số	Cấu trúc
403	
404	
405	
406	
407	

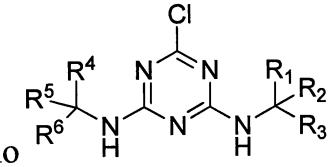
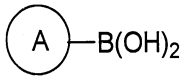
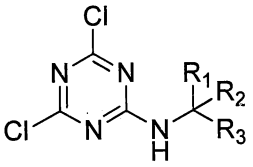
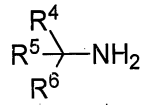
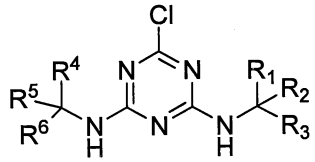
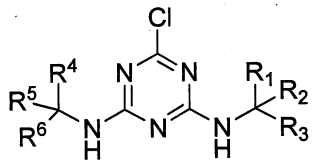
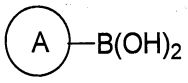
Hợp chất số	Cấu trúc
408	
409	
410	
411	
412	
413	

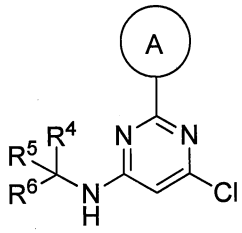
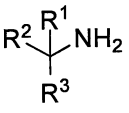
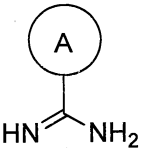
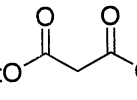
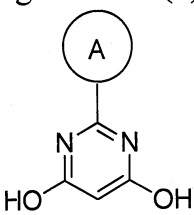
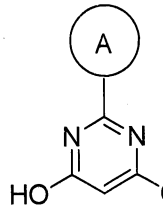
Hợp chất số	Cấu trúc
414	
415	
416	
417	
418	
419	

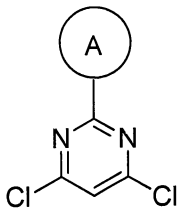
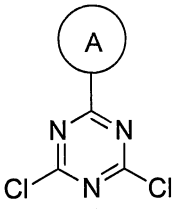
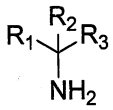
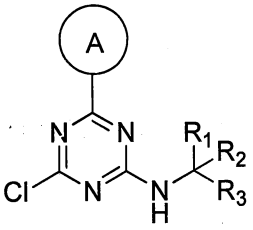
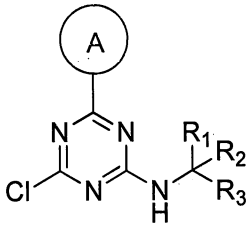
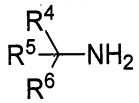
Hợp chất số	Cấu trúc
420	
421	
422	
423	
424	

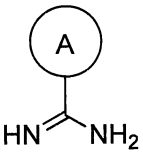
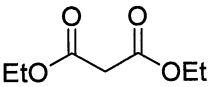
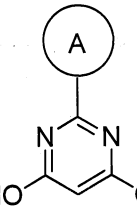
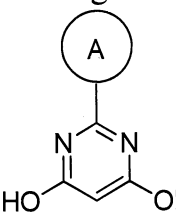
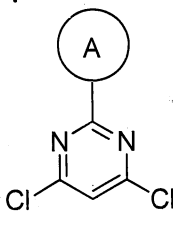
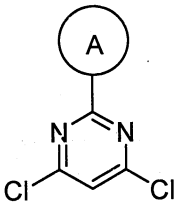
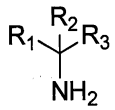
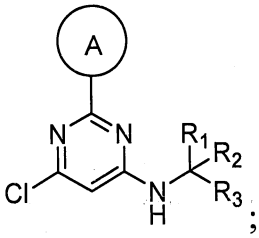
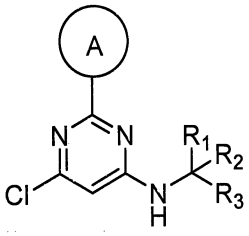
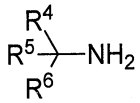
Sáng chế còn đề xuất các phương pháp tạo ra các hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây bao gồm việc cho  phản ứng với  . Theo một số phương án, các phương pháp nêu trên bao gồm bước (1) cho  phản ứng với  để tạo ra  ; và bước (2) cho  phản ứng với  . Theo các phương án khác, các phương pháp nêu trên bao gồm bước (1) cho  phản ứng với  để tạo ra  ; bước (2) cho  phản ứng với  để tạo ra  ; và bước (3) cho  phản ứng với  .

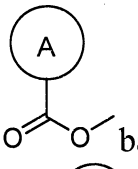
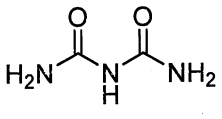
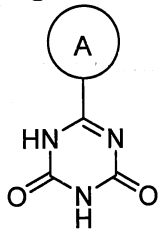
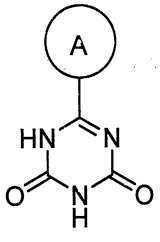
Sáng chế còn đề xuất các phương pháp tạo ra các hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây bao gồm việc cho  phản ứng với  .

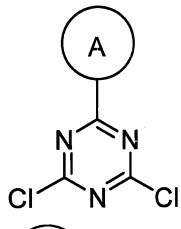
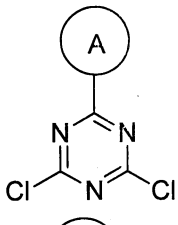
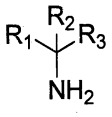
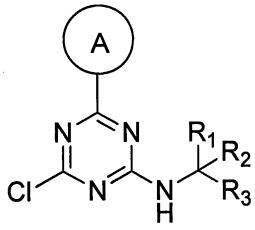
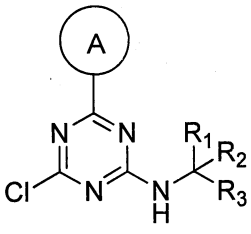
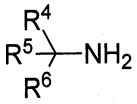
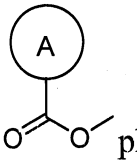
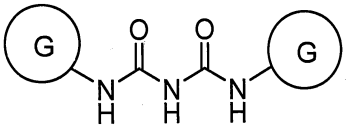
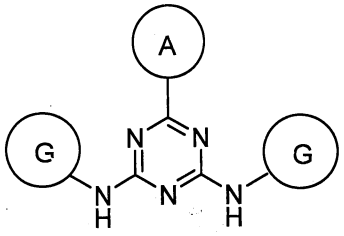
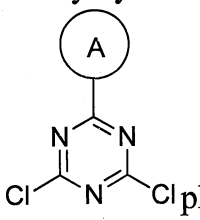
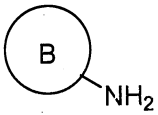
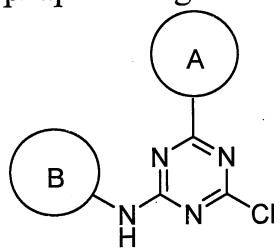
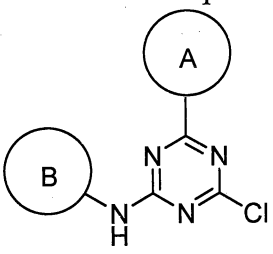
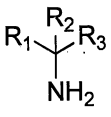
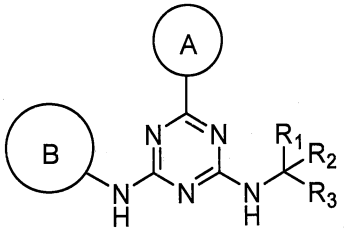
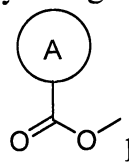
Sáng chế còn đề xuất các phương pháp tạo ra các hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây bao gồm việc cho  phản ứng với  . Theo một số phương án, các phương pháp nêu trên bao gồm bước (1) cho  phản ứng với  để tạo ra  ; và bước (2) cho  phản ứng với  .

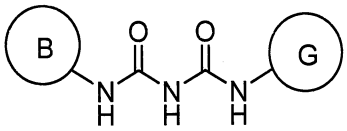
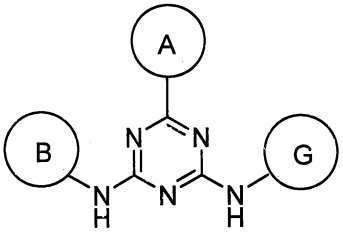
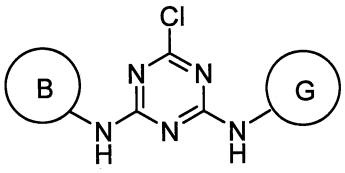
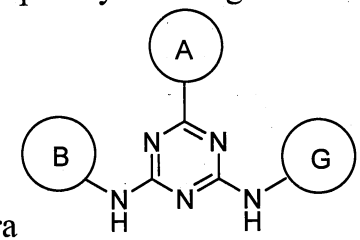
Sáng chế còn đề xuất các phương pháp tạo ra các hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây bao gồm việc cho  phản ứng với  . Theo các phương án khác, các phương pháp nêu trên bao gồm bước (1) biến đổi  bằng  trong điều kiện cơ bản để tạo ra  ; bước (2) cho  phản ứng với PCl_5, $POCl_3$

để tạo ra  ; bước (3) cho  phản ứng với  để tạo ra  ; và bước (4) cho  phản ứng với  .

Theo các phương án khác, các phương pháp nêu trên bao gồm bước (1) biến đổi  bằng  trong điều kiện cơ bản để tạo ra  ; bước (2) cho  phản ứng với PCl_5, $POCl_3$ để tạo ra  ; bước (3) cho  phản ứng với  để tạo ra  ; và bước (4) cho  phản ứng với  .

Theo các phương án khác, các phương pháp nêu trên bao gồm bước (1) biến đổi  bằng  trong điều kiện cơ bản để tạo ra  ; bước (2) cho  phản ứng với PCl_5, $POCl_3$ để tạo

ra  ; bước (3) cho  phản ứng với  để tạo ra  ; và bước (4) cho  phản ứng với  . Theo các phương án khác, phương pháp này bao gồm bước cho  phản ứng với  trong điều kiện cơ bản để tạo ra  , trong đó vòng G là carboxyclyl hoặc heteroxyclyl vòng. Theo các phương án khác, phương pháp bao gồm bước 1) cho  phản ứng với  để tạo ra  và 2) cho  phản ứng với  để tạo ra  , trong đó vòng B là aryl hoặc heteroaryl vòng. Theo các phương án khác, phương pháp này bao gồm bước cho  phản ứng với

 trong điều kiện cơ bản để tạo ra  , trong đó vòng B là aryl hoặc heteroaryl vòng, và vòng G là carboxyclyl hoặc heteroxyclyl vòng. Theo các phương án khác, phương pháp này bao gồm bước cho  phản ứng với vòng A để tạo ra  .

Các hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do đó xuất hiện dưới dạng các chất triệt quang, các hỗn hợp triệt quang, các hỗn hợp không triệt quang, và các hỗn hợp đồng phân không đối quang, cũng như các chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc các chất đồng phân lập thể riêng rẽ mà gần như không có một chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể có thể có khác. Thuật ngữ "gần như không có các chất đồng phân lập thể khác" như được sử dụng ở đây nghĩa là hỗn hợp được giàu hợp chất có hóa học lập thể được chọn ở một hoặc nhiều tâm lập thể được chọn với mức ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Thuật ngữ "giàu" nghĩa là ít nhất phần trăm được chỉ định của hỗn hợp là hợp chất có hóa học lập thể được chọn ở một hoặc nhiều tâm lập thể được chọn. Phương pháp thu nhận hoặc tổng hợp chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể riêng rẽ đối với hợp chất được nói đến là đã biết trong lĩnh vực này và có thể được áp dụng nếu có thể thực hiện được cho các hợp chất cuối hoặc cho vật liệu ban đầu hoặc chất trung gian.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId, được làm giàu đối với cấu trúc hoặc các cấu trúc có hóa học lập thể được chọn ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon. Ví dụ, hợp chất được làm giàu ở chất đồng phân lập thể cụ thể ở mức ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Các hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế đồng vị. Ví dụ, H có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{1}H, ^{2}H (D hoặc đơtori), và ^{3}H (T hoặc triti); C có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, và ^{14}C; N có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{13}N, ^{14}N và ^{15}N; O có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{15}O, ^{16}O và ^{18}O; F có thể ở

dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{18}F; và các loại tương tự. Ví dụ, hợp chất được làm giàu về dạng đồng vị cụ thể của H, C, N, O và/hoặc F với mức ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Như được chỉ định khác nếu hợp chất được bộc lộ được gọi tên hoặc minh họa theo cấu trúc mà không chỉ rõ hóa học lập thể và có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng, được hiểu là thể hiện tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có của hợp chất này.

Các hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế cũng có thể được biểu diễn dưới nhiều dạng hỗ biến, trong các trường hợp như vậy, một khía cạnh của sáng chế rõ ràng bao gồm tất cả các dạng hỗ biến của các hợp chất được mô tả ở đây, mặc dù chỉ có một dạng hỗ biến đơn nhất có thể được thể hiện (ví dụ, sự alkyl hóa hệ vòng có thể dẫn đến sự alkyl hóa ở nhiều vị trí, một khía cạnh của sáng chế rõ ràng bao gồm tất cả các sản phẩm phản ứng như vậy; và các chất hỗ biến keto-enol). Tất cả các dạng đồng phân như vậy của các hợp chất này rõ ràng được bao gồm trong bản mô tả này.

Có thể thuận tiện hoặc mong muốn là điều chế, tinh chế, và/hoặc xử lý muối tương ứng của hợp chất hoạt tính, ví dụ, muối dược dụng. Các ví dụ về các muối dược dụng được bàn luận trong Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically acceptable salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Ví dụ, nếu hợp chất là anion, hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (*ví dụ,* -COOH có thể là $-COO^-$), thì muối có thể được tạo ra với cation thích hợp. Các ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ion kim loại kiềm như Na^+ và K^+, các cation kim loại kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+}, và các cation khác như Al^{3+}. Các ví dụ về các cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion amoni (*tức là*, NH_4^+) và các ion amoni được thế (*ví dụ,* NH_3R^+, NH_2R^{2+}, NHR^{3+}, NR^{4+}). Các ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion có nguồn gốc từ: etylamin, dietylamin, dixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và trometamin, cũng như các axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion bậc bốn phổ biến là $N(CH_3)_4^+$.

Nếu hợp chất là cation, hoặc có nhóm chức mà có thể là cation (*ví dụ,* $-NH_2$ có thể là $-NH_3^+$), thì muối có thể được tạo ra với anion thích hợp. Các ví dụ về các anion vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion có nguồn gốc từ các axit vô cơ sau: clohydric, bromhydric, iothydric, sulfuric, sunfurơ, nitric, nitrơ, phosphoric, và phosphorơ.

Các ví dụ về các anion hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, anion có nguồn gốc từ các axit hữu cơ sau: 2-axetyoxybenzoic, axetic, ascorbic, aspartic, benzoic, camphorsulfonic, xinamic, xitric, edetic, etandisulfonic, etansulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, hydroxymaleic, hydroxynaphtalen carboxylic, isethionic, lactic, lactobionic, lauric, maleic, malic, metansulfonic, muxic, oleic, oxalic, palmitic, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phenylsulfonic, propionic, pyruvic, salixylic, stearic, sucxinic, sulfanilic, tartaric, toluensulfonic, và valeric. Mesylat của mỗi hợp chất trong Bảng 1 rõ ràng là được bao gồm trong bản mô tả này. Các ví dụ về các anion hữu cơ polyme thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion có nguồn gốc từ các axit polyme sau: axit tanic, carboxymetyl xenluloza.

Do đó, các hợp chất được đề xuất ở đây bao gồm chính các hợp chất này, cũng như các muối của chúng, các hydrat và các tiền dược chất, nếu thích hợp. Các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được cải biến và chuyển hóa thành các tiền dược chất bằng cách gắn thêm các chức thích hợp để tăng cường các đặc tính sinh học được chọn, ví dụ, hướng đích đến mô cụ thể. Các cải biến như vậy (tức là, các tiền dược chất) được biết trong lĩnh vực này và bao gồm các chất làm tăng sự thấm sinh học vào khoang sinh học cho trước (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương), làm tăng tính khả dụng qua đường miệng, làm tăng tín tan được để cho phép dùng bằng cách tiêm, thay đổi cơ chế chuyển hóa và thay đổi tốc độ tiết. Các ví dụ về tiền dược chất bao gồm các este (ví dụ, phosphat, este của axit amin (ví dụ,Valin)), carbamat và các chất dẫn xuất dược dụng khác, mà, khi sử dụng cho đối tượng, có khả năng tạo ra các hợp chất hoạt tính. Canxi và natri phosphat của mỗi hợp chất trong Bảng 1, nếu thích hợp, rõ ràng được bao gồm trong bản mô tả này. Các este của axit amin (ví dụ, Valin) của mỗi hợp chất trong Bảng 1, nếu thích hợp, rõ ràng được bao gồm trong bản mô tả này.

Các chế phẩm và đường dùng

Các hợp chất được sử dụng trong các phương pháp mô tả ở đây có thể được bào chế cùng với chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng thành các dược phẩm dược dụng trước khi được dùng cho đối tượng. Theo một phương án khác, các dược phẩm dược dụng như vậy còn chứa thêm các tác nhân điều trị bệnh bổ sung với lượng có hiệu quả để đạt được sự điều biến bệnh hoặc triệu chứng bệnh, bao gồm các loại được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng" chỉ chất mang hoặc chất bổ trợ mà có thể được dùng cho đối tượng, cùng với hợp chất theo một khía cạnh của sáng

chế, và mà không phá hỏng hoạt tính dược lý của nó và không độc nếu được dùng ở liều lượng đủ để phân phối lượng chữa bệnh của hợp chất.

Chất mang, chất bổ trợ, chất dẫn thuốc dược dụng mà có thể được dùng trong dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, các hệ phân phối thuốc tự nhũ tương hóa (SEDDS) như d-α-tocopherol polyetylenglycol 1000 sucxinat, các chất hoạt đồng bề mặt dùng trong các dạng liều dược lý như Tweens hoặc các nền phân phối polyme tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần của axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện giải, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, oxit silic keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrolidon, chất dựa trên xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và chất béo len. Xyclodextrin như α-, β-, và γ-xyclodextrin, hoặc các dẫn xuất biến tính hóa học như hydroxyalkylxyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl-β-xyclodextrin, hoặc các dẫn xuất làm hòa tan cũng có thể được sử dụng một cách thuận lợi để cải thiện sự phân phối hợp chất có công thức được mô tả ở đây.

Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xịt khí dun, khu trú, qua trực tràng, qua mũi, qua má, qua âm đạo hoặc qua khoang cấy, tốt hơn là dùng qua đường miệng hoặc dùng bằng cách tiêm. Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể chứa chất mang, chất bổ trợ hoặc chất dẫn thuốc dược dụng không độc. Trong một số trường hợp, pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng axit, bazơ hoặc dung dịch đệm dược dụng để tăng cường độ ổn định của hợp chất trong chế phẩm hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, qua tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong bao hoạt dịch, trong bể lớn, trong tủy mạc, trong thương tổn và trong sọ.

Dược phẩm này có thể ở dạng bào chế vô trùng tiêm được, ví dụ, dưới dạng huyền dịch chứa nước hoặc chứa dầu vô trùng tiêm được. Huyền dịch này có thể được điều chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này nhờ sử dụng các tác nhân làm ướt hoặc phân tán thích hợp (như, ví dụ, Tween 80) và tác nhân tạo huyền phù. Dạng bào chế vô trùng tiêm được này cũng có thể là dung dịch hoặc huyền dịch vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi dùng được qua đường tiêm không độc, ví dụ, dưới dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi được chấp nhận mà có thể

được sử dụng là manitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu cố định vô trùng thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Để đạt được mục đích này, dầu cố định nhạt bất kỳ có thể được dùng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Axit béo, như axit oleic và dẫn xuất glyxerit là hữu dụng trong dạng bào chế tiêm được, như các dầu dược dụng tự nhiên, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là ở dạng được polyoxyetyl hóa của chúng. Các dung dịch hoặc huyền dịch dầu này có thể còn chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán chứa rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc các chất phân tán tương tự mà thường được sử dụng trong bào chế dạng liều dược dụng như nhũ tương và hoặc huyền dịch. Các chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng khác như Tweens hoặc Spans và/hoặc các chất nhũ tương hóa hoặc chất tăng cường tính khả dụng sinh học tương tự khác mà thường được sử dụng trong sản xuất các dạng liều rắn, lỏng hoặc các dạng liều khác có thể được sử dụng cho mục đích bào chế.

Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng qua đường miệng theo dạng liều khả dụng qua đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và huyền dịch trong nước, dạng phân tán và dung dịch. Trong trường hợp viên nén để dùng qua miệng, các chất mang mà thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các chất bôi trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung vào. Để dùng qua miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Nếu huyền dịch và/hoặc nhũ tương chứa nước được dùng theo đường miệng, thành phần hoạt tính có thể được huyền phù hoặc hòa tan trong pha dầu kết hợp với tác nhân nhũ tương hóa và/hoặc tạo huyền phù. Nếu muốn, các chất làm ngọt và/hoặc tạo hương vị và/hoặc tạo màu nhất định có thể được thêm vào.

Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế cũng có thể được dùng dưới dạng thuốc đạn để dùng qua trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế với tá dược không kích ứng thích hợp mà rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt tính. Các vật liệu này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Việc dùng khu trú dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế là hữu ích nếu phép điều trị mong muốn bao hàm các vùng hoặc cơ quan dễ tiếp cận bởi việc dùng khu trú. Để bôi khu trú lên da, dược phẩm nên được bào chế với thuốc mỡ thích hợp chứa các thành phần hoạt tính được huyền phù hoặc hòa tan trong chất mang. Các chất mang để dùng khu trú các hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm, nhưng không

chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, dầu mỏ lỏng, dầu mỏ trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ tương hóa và nước. Theo cách khác, dược phẩm có thể được bào chế với lotion hoặc kem chứa hoạt chất được huyền phù hoặc hòa tan trong chất mang với chất nhũ hóa thích hợp. Các chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xetearylic, 2-octyldodecanol, rượu benzylic và nước. Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế cũng có thể được dùng khu trú cho cho đường ruột dưới bằng chế phẩm thuốc đặt trực tràng hoặc ở dạng bào chế thụt thích hợp. Miếng dán khu trú qua da còn được đề xuất theo một khía cạnh của sáng chế.

Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng bằng các khí dung hoặc xông hít qua mũi. Các chế phẩm này được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và có thể được bào chế dưới dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc các chất bảo quản khác, chất đẩy mạnh hấp thu để cải thiện độ khả dụng sinh học, flocarbon, và/hoặc các chất phân tán hoặc hòa tan khác đã biết trong lĩnh vực này.

Nếu các dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế chứa tổ hợp của hợp chất có công thức được mô tả ở đây và một hoặc nhiều tác nhân phòng bệnh hoặc chữa bệnh bổ sung, cả hợp chất và tác nhân bổ sung này nên có mặt ở mức liều nằm trong khoảng từ 1 đến 100%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 95% của liều thường dùng trong phát đồ một liệu pháp. Các tác nhân bổ sung có thể được dùng riêng biệt, dưới dạng một phần của phát đồ nhiều liều, với hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế. Theo cách khác, các tác nhân này có thể là một phần của dạng liều đơn, được trộn với các hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế trong chế phẩm đơn.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể, ví dụ, được dùng bằng cách tiêm, trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới bì, trong màng bụng, trong cơ, hoặc dưới da; hoặc qua đường miệng, trong miệng, qua mũi, qua cơ, khu trú, dưới dạng chế phẩm nhỏ mắt, hoặc bằng cách xông hít, với liều nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 mg/kg cân nặng, theo cách khác là liều nằm giữa 1 mg và 1000 mg/liều, mỗi 4 đến 120 giờ, hoặc theo yêu cầu của thuốc cụ thể. Các phương pháp ở đây dự tính việc dùng lượng có tác dụng của hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất để đạt được hiệu quả mong muốn hoặc tuyên bố. Phổ biến là, dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế sẽ được dùng từ 1 đến 6 lần mỗi ngày hoặc theo cách khác, theo cách truyền liên tục. Việc sử dụng này có thể được sử dụng dưới dạng liệu pháp mạn tính hoặc cấp tính. Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với các chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được

điều trị và cách sử dụng cụ thể. Dạng bào chế phổ biến sẽ chứa từ 5% đến 95% hoạt chất (khối lượng/khối lượng). Theo cách khác, các dạng bào chế này chứa từ 20% đến 80% hoạt chất.

Liều lượng thấp hơn hoặc cao hơn lượng nói trên có thể cần thiết. Liều và phát đồ điều trị cụ thể đối với đối tượng cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi tácetrạng sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, tính trầm trọng và diễn tiến bệnh, tình trạng bệnh lý và triệu chứng, khuynh hướng của người bệnh đối với bệnh, tình trạng bệnh lý và triệu chứng, và đánh giá của bác sỹ điều trị.

Khi cải thiện tình trạng bệnh lý của đối tượng, liều duy trì của hợp chất, dược phẩm hoặc tổ hợp theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng, nếu cần. Sau đó, liều hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể giảm xuống, dưới dạng hàm của triệu chứng, đến mức mà giữ được sự cải thiện tình trạng bệnh lý khi các triệu chứng đã được làm giảm nhẹ đến mức mong muốn. Tuy nhiên, các đối tượng có thể đòi hỏi việc điều trị không liên tục trong thời gian dài để chống lại sự tái xuất hiện triệu chứng bệnh bất kỳ.

Dược phẩm được mô tả ở trên chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, có thể còn chứa thêm một tác nhân điều trị bệnh khác hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Phương pháp sử dụng

Trong một ví dụ, được mô tả ở đây là hợp chất (bao gồm chất hỗn biến và/hoặc các dạng đồng vị) có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId, hoặc hợp chất mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng có thể hữu ích để ức chế hoạt tính IDH1 đột biến ở đối tượng có nhu cầu sử dụng nó. Theo một phương án, bệnh ung thư cần điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH1 trong đó đột biến IDH1 này dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác sự khử α-ketoglutarat phụ thuộc NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat ở đối tượng. Theo một khía cạnh của phương án này, đột biến IDH1 có đột biến R132X. Theo một khía cạnh của phương án này, đột biến R132X được chọn từ R132H, R132C, R132L, R132V, R132S và R132G. Theo một khía cạnh khác, đột biến R132X là R132H hoặc R132C. Theo một khía cạnh khác nữa, đột biến R132X là R132H.

Trong các ví dụ khác, được mô tả là (a) hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId, hoặc hợp chất mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc (b) dược phẩm

chứa (a) và chất mang dược dụng có thể hữu ích để điều trị bệnh ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH1 ở đối tượng có nhu cầu dùng.

Theo một phương án, bệnh ung thư cần điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH1 trong đó đột biến IDH1 này dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác sự khử α-ketoglutarat phụ thuộc NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat ở người bệnh. Theo một khía cạnh của phương án này, đột biến IDH1 này là đột biến R132X. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R132X được chọn từ R132H, R132C, R132L, R132V, R132S và R132G. Theo một khía cạnh khác, đột biến R132X là R132 H hoặc R132C. Bệnh ung thư có thể được phân tích bằng cách giải trình tự các mẫu tế bào để xác định sự có mặt và bản chất đặc trưng của (ví dụ, axit amin thay đổi có mặt ở) đột biến axit amin 132 của IDH1.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết, người nộp đơn cho rằng các alen đột biến của IDH1, trong đó đột biến IDH1 này dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác sự khử α-ketoglutarat phụ thuộc NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat, và cụ thể là các đột biến R132H của IDH1, là đặc trưng của tập hợp con của tất cả các loại bệnh ung thư, bất kể bản chất tế bào của chúng hoặc vị trí trong cơ thể. Do đó, các hợp chất và phương pháp theo sáng chế là hữu dụng để điều trị loại bệnh ung thư bất kỳ mà được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH1 mang lại hoạt tính như vậy và cụ thể là đột biến IDH1 R132H hoặc R132C.

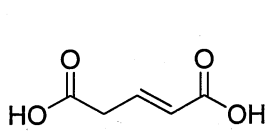
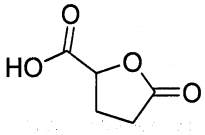
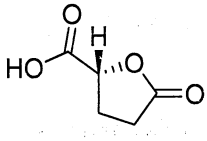
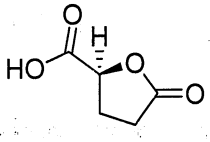
Theo một khía cạnh của phương án này, hiệu quả của phép điều trị bệnh ung thư được theo dõi bằng cách đo các mức 2HG ở đối tượng. Phổ biến là, các mức 2HG được đo trước khi điều trị, trong đó mức tăng chỉ báo cho việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId, hoặc hợp chất mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây để điều trị bệnh ung thư. Khi các mức tăng cao được thiết lập, mức 2HG được xác định trong suốt quá trình và/hoặc sau khi kết thúc điều trị để xác định hiệu quả. Theo các phương án nhất định, mức 2HG chỉ được xác định trong suốt quá trình và/hoặc sau khi kết thúc điều trị. Sự giảm các mức 2HG trong suốt quá trình và/hoặc sau khi điều trị là chỉ báo của hiệu lực. Tương tự, việc xác định rằng các mức 2HG không tăng cao trong suốt quá trình và/hoặc sau khi điều trị cũng chỉ báo hiệu quả điều trị. Phổ biến là, các phép đo 2HG này sẽ được dùng cùng với các cách xác định hiệu quả điều trị bệnh ung thư đã biết khác, như làm giảm số lượng và kích thước khối u và/hoặc các tổn lương liên quan đến khối u khác, cải thiện tình trạng sức khỏe tổng quát của đối tượng, và sự thay đổi các chất đánh dấu sinh học khác mà liên quan đến hiệu quả của phép điều trị bệnh ung thư.

2HG có thể được dò trong mẫu bằng LC/MS. Mẫu được trộn theo tỉ lệ 80:20 với metanol, và ly tâm ở 3.000 vòng/phút trong 20 phút ở 4 độ C. Phần nổi thu được có thể được thu gom và giữ ở -80 độ C trước khi LC-MS/MS để đánh giá các mức 2-hydroxyglutarat. Nhiều loại phương pháp tách sắc ký lỏng khác (LC) có thể được sử dụng. Mỗi phương pháp có thể được ghép bởi phương pháp ion hóa phun điện tử âm (ESI, -3,0 kV) với các máy đo khối phổ đầu dò ba tứ cực hoạt động ở chế độ theo dõi nhiều phản ứng (MRM), với các thông số MS tối ưu hóa trên các dung dịch chuẩn của chất chuyển hóa được ngâm. Các chất chuyển hóa có thể được tách ra bằng sắc ký pha ngược nhờ sử dụng 10 mM tributyl-amin làm tác nhân ghép cặp ion trong pha động chứa nước, theo một biến thể của phương pháp được thông báo trước đây (Luo *et al. J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Một phương pháp cho phép sự phân giải các chất chuyển hóa TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t= 7, 95% B; t= 8, 0% B, trong đó B chỉ pha di động hữu cơ 100% metanol. Một phương pháp khác đặc hiệu cho 2-hydroxyglutarat, chạy gradien tuyến tính nhanh từ 50% -95% B (các đệm như được mô tả ở trên) trong suốt 5 phút. Synergi Hydro-RP, 100mm × 2 mm, cỡ hạt 2,1 µm (Phenomonex) có thể được sử dụng làm cột, như được mô tả ở trên. Các chất chuyển hóa có thể được định lượng bằng cách so sánh các vùng đỉnh với các chuẩn chất chuyển hóa tinh khiết ở nồng độ đã biết. Các nghiên cứu dòng chất chuyển hóa từ ^{13}C-glutamin có thể được thực hiện như được mô tả, *ví dụ,* trong Munger *et al.* Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

Theo một phương án 2HG được đánh giá trực tiếp. Theo một phương án khác, dẫn xuất của 2HG tạo ra trong quá trình thực hiện phương pháp phân tích được đánh giá. Ví dụ, dẫn xuất này có thể là dẫn xuất tạo ra trong phân tích MS. Các dẫn xuất có thể bao gồm muối cộng, *ví dụ,* sản phẩm cộng Na, biến thể hydrat hóa, hoặc biến thể hydrat hóa mà cũng là muối cộng, *ví dụ*, sản phẩm cộng Na, *ví dụ*, như được tạo ra trong phân tích MS.

Theo một phương án khác dẫn xuất chuyển hóa của 2HG được đánh giá. Các ví dụ bao gồm loại mà gây ra hoặc được làm tăng hoặc giảm, do sự có mặt của 2HG, như glutarat hoặc glutamat mà sẽ tương liên với 2HG, *ví dụ,* R-2HG.

Các dẫn xuất 2HG ví dụ bao gồm các dẫn xuất được khử hydrat như các hợp chất được đưa ra dưới đây hoặc muối cộng của nó:




, và

.

Theo một phương án bệnh ung thư là khối u trong đó ít nhất 30, 40, 50, 60, 70, 80 hoặc 90% tế bào khối u mang đột biến IDH1, và cụ thể là đột biến IDH1 R132H hoặc R132C, ở thời điểm chẩn đoán hoặc điều trị.

Các đột biến IDH1 R132X được biết là xuất hiện ở các loại bệnh ung thư nhất định như được chỉ ra trong Bảng 2, dưới đây.

Bảng 2. Các đột biến IDH liên quan đến một số bệnh ung thư nhất định

Loại bệnh ung thư	Đột biến IDH1 R132X	Loại khối u
Khối u não	R132H	Khối
	R132C	khối u nguyên phát
	R132S	khối u nguyên phát
	R132G	khối u nguyên phát
	R132L	khối u nguyên phát
	R132V	khối u nguyên phát
sacôm cơ	R132C	Dòng tế bào sacôm cơ HT1080
Bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML)	R132H	khối u nguyên phát
	R132G	khối u nguyên phát
	R132C	khối u nguyên phát
Ung thư tuyến tiền liệt	R132H	khối u nguyên phát
	R132C	khối u nguyên phát
Bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (ALL)	R132C	khối u nguyên phát
u cận hạch	R132C	khối u nguyên phát

Các đột biến IDH1 R132H đã được xác nhận ở u nguyên bào thần kinh đệm, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, sacôm, u sắc tố, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư đường mật, bệnh sacôm sụn, hội chứng loạn sản thủy (MDS), bệnh rối loạn tăng sinh tủy (MPN), ung thư ruột kết, và u lympho không phải Hodgkin nguyên bào miễn dịch mạch máu (NHL). Do đó, theo một phương án, các phương pháp được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị u thần kinh đệm (u nguyên bào thần kinh đệm), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, sacôm, u sắc tố, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ

(NSCLC), bệnh ung thư đường mật, bệnh sacôm sụn, hội chứng loạn sản thủy (MDS), bệnh rối loạn tăng sinh tủy (MPN), ung thư ruột kết, hoặc u lympho không phải Hodgkin nguyên bào miễn dịch mạch máu (NHL) ở người bệnh.

Theo một phương án khác, các phương pháp được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị u thần kinh đệm (u nguyên bào thần kinh đệm), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, sacôm, u sắc tố, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư đường mật (ví dụ, bệnh ung thư đường mật trong gan (IHCC)), bệnh sacôm sụn, hội chứng loạn sản thủy (MDS), bệnh rối loạn tăng sinh tủy (MPN), ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu tủy bào đơn nhân mạn tính (CMML), B-bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (B-ALL), B-bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (B-ALL), sacôm mô liên kết, đa u tủy, ung thư ruột kết u lympho, hoặc u lympho không phải Hodgkin nguyên bào miễn dịch mạch máu (NHL) ở người bệnh.

Theo một phương án khác, bệnh lý huyết học ác tính tiến triển cần điều trị là u lympho (ví dụ, U lympho không phải Hodgkin (NHL) như u lympho tế bào B (*ví dụ*, u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính/u lympho tế bào nhỏ (CLL/SLL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho dạng nang, u lympho tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, u lympho bạch cầu nguyên bào B tiền thân, và u lympho tế bào vỏ não) và u lympho tế bào T (*ví dụ*, u sùi dạng nấm, u lympho tế bào lớn không phân hóa, và u lympho nguyên bạch cầu nguyên bào T tiền thân).

Do đó, theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư được chọn từ loại bất kỳ trong số các loại bệnh ung thư liệt kê trong Bảng 2, và đột biến IDH R132X là một hoặc nhiều trong số các đột biến IDH1 R132X liệt kê trong Bảng 2 đối với loại bệnh ung thư cụ thể đó.

Các phương pháp điều trị được mô tả ở đây có thể bao gồm thêm các bước đánh giá khác nhau trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước đánh giá sự phát triển, kích thước, khối lượng, sự xâm lấn, giai đoạn và/hoặc kiểu hình khác của bệnh ung thư.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo

phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước đánh giá kiểu gen IDH1 của bệnh ung thư. Điều này có thể đạt được bằng phương pháp thông thường trong lĩnh vực này, như giải trình tự ADN, phân tích miễn dịch, và/hoặc đánh giá sự có mặt, phân bố hoặc mức 2HG.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước xác định mức 2HG ở đối tượng. Điều này có thể đạt được bằng cách phân tích quang phổ, *ví dụ,* phân tích dựa trên cộng hưởng từ, *ví dụ,* đo MRI và/hoặc MRS, phân tích mẫu của dịch cơ thể, như huyết thanh hoặc phân tích dịch não tủy, hoặc bằng cách phân tích vật liệu phẫu thuật, *ví dụ,* bằng phép đo khối phổ.

Trong các ví dụ khác, được mô tả rằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId, hợp chất mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng có thể hữu ích để ức chế hoạt tính của IDH2 đột biến ở đối tượng có nhu cầu tiếp xúc với hợp chất. Theo một phương án, bệnh ung thư cần điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH2 trong đó đột biến IDH2 dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác sự khử α-ketoglutarat phụ thuộc NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat ở đối tượng. Theo một khía cạnh của phương án này, IDH2 đột biến có đột biến R140X. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140Q. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140W. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140L. Theo một khía cạnh khác của phương án này, IDH2 đột biến có đột biến R172X. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172K. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172G.

Trong các ví dụ khác, được mô tả rằng (a) hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc (b) dược phẩm chứa (a) và chất mang dược dụng có thể hữu ích để điều trị bệnh ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 ở đối tượng có nhu cầu dùng.

Theo một phương án, bệnh ung thư cần điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH2 trong đó đột biến IDH2 dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác sự khử α-ketoglutarat phụ thuộc NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat ở người bệnh. Theo một khía cạnh của phương án này, IDH2 đột biến có đột biến R140X. Theo một khía cạnh

khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140Q. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140W. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140L. Theo một khía cạnh khác của phương án này, IDH2 đột biến có đột biến R172X. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172K. Theo một khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172G. Bệnh ung thư có thể được phân tích bằng cách giải trình tự các mẫu tế bào để xác định sự có mặt và bản chất đặc hiệu của (ví dụ, axit amin thay thế có mặt ở) đột biến ở axit amin 140 và/hoặc 172 của IDH2.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết, người nộp đơn tin rằng các alen đột biến của IDH2 trong đó đột biến IDH2 dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác sự khử α-ketoglutarat phụ thuộc NADPH thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat, và cụ thể là các đột biến R140Q và/hoặc R172K của IDH2, xác định tập hợp con của tất cả các loại bệnh ung thư, mà không cần xem xét bản chất tế bào hoặc vị trí của chúng trong cơ thể. Do đó, các hợp chất và phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế là hữu dụng để điều trị loại bệnh ung thư bất kỳ mà được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 mang lại hoạt tính như vậy và cụ thể là đột biến IDH2 R140Q và/hoặc R172K.

Theo một khía cạnh của phương án này, hiệu quả của phép điều trị bệnh ung thư được theo dõi bằng cách đo các mức 2HG như được mô tả ở đây.

Theo một phương án bệnh ung thư là khối u trong đó ít nhất 30, 40, 50, 60, 70, 80 hoặc 90% tế bào khối u mang đột biến IDH2, và cụ thể là đột biến IDH2 R140Q, R140W, hoặc R140L và/hoặc R172K hoặc R172G, vào thời điểm chẩn đoán hoặc điều trị.

Theo một ví dụ khác, được mô tả rằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId có thể hữu ích để điều trị bệnh ung thư được chọn từ u nguyên bào thần kinh đệm (u thần kinh đệm), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh rối loạn tăng sinh tủy (MPN), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML), sacôm, u sắc tố, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh sacôm sụn, bệnh ung thư đường mật hoặc u lympho nguyên bào miễn dịch mạch máu ở người bệnh. Theo phương án cụ thể hơn bệnh ung thư cần điều trị là u thần kinh đệm, hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh rối loạn tăng sinh tủy (MPN), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML), u sắc tố, bệnh sacôm sụn, hoặc u lympho không phải Hodgkin nguyên bào miễn dịch mạch máu (NHL).

2HG được biết là tích tụ trong rối loạn chuyển hóa di truyền axit niệu 2-hydroxyglutaric. Bệnh này gây ra bởi sự thiếu hụt enzym 2-hydroxyglutarat dehydroaza, mà chuyển hóa 2HG thành α-KG (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60

(2005)). Người bệnh có sự thiếu hụt 2-hydroxyglutarat dehydroaza tích lũy 2HG trong não như được đánh giá bằng phần tích MRI và CSF, phát sinh bệnh lý não, và có nguy cơ tăng đối với việc phát sinh các khối u não (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Hơn thế nữa, các mức 2HG tăng cao ở não làm tăng các mức ROS (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), góp phần tiềm ẩn vào sự tăng nguy cơ bệnh ung thư. Khả năng của 2HG hoạt động làm chất chủ vận thụ thể NMDA có thể góp phần vào tác dụng này (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG cũng có thể là độc đối với các tế bào ức chế cạnh tranh các enzyme sử dụng glutamat và/hoặc αKG. Các enzym này bao gồm các transaminaza mà cho phép sử dụng nitơ glutamat để sinh tổng hợp axit amin và axit nucleic, và prolyl hydroxylaza phụ thuộc αKG như các enzyme mà điều hòa các mức HIF1-alpha.

Do đó, theo một ví dụ khác, được mô tả rằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây có thể hữu ích để điều trị chứng axit niệu 2-hydroxyglutaric, cụ thể là axit niệu D-2-hydroxyglutaric, ở người bệnh.

Trong các ví dụ khác, được mô tả rằng (a) hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId, hoặc hợp chất mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc (b) dược phẩm chứa (a) và chất mang dược dụng có thể hữu ích để điều trị bệnh được chọn từ hội chứng Maffucci và bệnh Ollier, đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH1.

Các phương pháp điều trị được mô tả ở đây có thể bao gồm thêm các bước đánh giá khác nhau trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước đánh giá sự phát triển, kích thước, khối lượng, sự xâm lấn, giai đoạn và/hoặc kiểu hình khác của bệnh ung thư.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo

phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước đánh giá kiểu hình IDH2 của bệnh ung thư. Điều này có thể đạt được bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực này, như giải trình tự ADN, phân tích miễn dịch, và/hoặc đánh giá sự có mặt, phân bố hoặc mức 2HG.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IIId hoặc hợp chất mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước xác định mức 2HG ở đối tượng. Điều này có thể đạt được bằng cách phân tích quang phổ, *ví dụ,* phân tích dựa trên cộng hưởng từ, *ví dụ,* đo MRI và/hoặc MRS, phân tích mẫu dịch cơ thể, như phân tích huyết thanh hoặc dịch não tủy, hoặc bằng cách phân tích vật liệu phẫu thuật, *ví dụ,* bằng phép đo khối phổ.

Các liệu pháp kết hợp

Theo một số phương án, được mô tả ở đây là các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích nếu bước bổ sung là cho đối tượng có nhu cầu sử dụng đồng thời liệu pháp thứ hai *ví dụ,* tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung hoặc phép điều trị bệnh ung thư bổ sung, được bao gồm. Các tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung ví dụ bao gồm ví dụ, hóa trị liệu, liệu pháp hướng đích, liệu pháp kháng thể, liệu pháp miễn dịch, và liệu pháp hormon. Các phép điều trị bệnh ung thư bổ sung bao gồm, ví dụ: phẫu thuật, và liệu pháp xạ trị. Ví dụ về mỗi liệu pháp này được đưa ra dưới đây.

Thuật ngữ "sử dụng đồng thời" hoặc "việc sử dụng đồng thời" như được sử dụng ở đây đối với các tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung nghĩa là tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung này có thể được dùng cùng với hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế dưới dạng một phần của dạng liều đơn (như chế phẩm theo một khía cạnh của sáng chế chứa hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế và tác nhân điều trị thứ hai như được mô tả ở trên) hoặc dưới dạng nhiều dạng liều riêng biệt. Theo cách khác, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung có thể hữu ích để dùng trước, đồng thời, hoặc sau khi dùng hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế. Trong phép điều trị bằng liệu pháp kết hợp như vậy, cả các hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế và (các) tác nhân điều trị thứ hai cần được dùng bằng các phương pháp thông thường. Việc dùng chế phẩm theo một khía cạnh của sáng chế, chứa cả hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế và tác nhân điều trị bệnh thứ hai, cho đối tượng không cản trở việc dùng tách biệt cùng tác nhân điều trị đó, tác nhân điều trị thứ hai khác bất kỳ hoặc hợp chất bất kỳ theo một khía cạnh của sáng chế cho đối tượng này vào một thời gian khác trong suốt liệu trình điều trị. Thuật ngữ "sử dụng đồng thời" như được sử dụng ở đây đối với phép điều trị bệnh ung thư bổ

sung nghĩa là phép điều trị bệnh ung thư bổ sung có thể xảy ra trước, đồng thời hoặc sau khi dùng hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân hóa trị liệu. Các ví dụ về các tác nhân hóa trị liệu dùng trong liệu pháp ung thư bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (*ví dụ,* axit folic, purin, và các dẫn xuất pyrimidin), các tác nhân alkyl hóa (*ví dụ,* nitơ mù tạc, nitrosoure, platin, alkyl sulfonat, hydrazin, triazen, aziridin, độc tố thoi vô sắc, các tác nhân độc tính tế bào, các chất ức chế topoisomeraza và các chất khác), và các tác nhân hypometyl hóa (*ví dụ,* dexitabin (5-aza-deoxyxytidin), zebularin, isothioxyanat, azaxitidin (5-azaxytidin), 5-flo-2'-deoxyxytidin, 5,6-dihydro-5-azaxytidin và các chất khác). Các tác nhân ví dụ bao gồm Aclarubixin, Actinomyxin, Alitretinoin, Altretamin, Aminopterin, axit Aminolevulinic, Amrubixin, Amsacrin, Anagrelit, Arsen trioxit, Asparaginaza, Atrasentan, Belotecan, Bexaroten, bendamustin, Bleomyxin, Bortezomib, Busulfan, Camptotexin, Capexitabin, Carboplatin, Carboquon, Carmofur, Carmustin, Xelecoxib, Chlorambuxil, Chlormetin, Cisplatin, Cladribin, Clofarabin, Crisantaspaza, Xyclophosphamit, Xytarabin, Dacarbazin, Dactinomyxin, Daunorubixin, Dexitabin, Demecolxin, Docetaxel, Doxorubixin, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitruxin, Enoxitabin, Epirubixin, Estramustin, Etogluxid, Etoposit, Floxuridin, Fludarabin, Floraxil (5FU), Fotemustin, Gemxitabin, mô cấy Gliadel, Hydroxycarbamit, HydroxyUre, Idarubixin, Ifosfamit, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilon, Larotaxel, Leucovorin, Liposomal doxorubixin, Liposomal daunorubixin, Lonidamin, Lomustin, Lucanthon, Manosulfan, Masoprocol, Melphalan, Mercaptopurin, Mesna, Metotrexat, Metyl aminolevulinat, Mitobronitol, Mitoguazon, Mitotan, Mitomyxin, Mitoxantron, Nedaplatin, Nimustin, Oblimersen, Omaxetaxin, hoặctataxel, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pegaspargaza, Pemetrexed, Pentostatin, Pirarubixin, Pixantron, Plicamyxin, Porfimer natri, Prednimustin, Procarbazin, Raltitrexed, Ranimustin, Rubitecan, Sapaxitabin, Semustin, Sitimagen xeradenovec, Strataplatin, Streptozoxin, Talaporfin, Tegafur-uraxil, Temoporfin, Temozolomit, Teniposit, Tesetaxel, Testolacton, Tetranitrat, Thiotepa, Tiazofurin, Tioguanin, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Triaziquon, Trietylenmelamin, Triplatin, Tretinoin, Treosulfan, Trofosfamit, Uramustin, Valrubixin, Verteporfin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunin, Vinorelbin, Vorinostat, Zorubixin, và các tác nhân kìm tế bào hoặc gây độc tế bào khác được mô tả ở đây.

Vì một số thuốc hoạt động khi kết hợp tốt hơn so với khi riêng rẽ, hai hoặc nhiều thuốc thường được đưa ra ở cùng thời điểm. Thường là, hai hoặc nhiều tác nhân hóa trị liệu được sử dụng dưới dạng liệu pháp hóa trị kết hợp.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân biệt hóa. Tác nhân biệt hóa như vậy bao gồm retinoit (như axit trans-retinoic toàn phần (ATRA), axit 9-cis retinoic, axit 13-*cis*-retinoic (13-cRA) và 4-hydroxy-phenretinamit (4-HPR)); Arsen trioxit; chất ức chế histon deaxetylaza HDAC (như azaxytidin (Vidaza) và butyrat (ví dụ, natri phenylbutyrat)); hợp chất phân lực lai (như hexametylen bisaxetamit ((HMBA)); vitamin D; và xytokin (như các yếu tố kích thích kết cụm bao gồm G-CSF và GM-CSF, và interferon).

Theo một số phương án tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân liệu pháp hướng đích. Liệu pháp hướng đích là việc sử dụng tác nhân đặc hiệu cho protein không được điều hòa của các tế bào ung thư. Thuốc liệu pháp hướng đích phân tử nhỏ thường là chất ức chế vùng enzym trên các protein bị biến đổi, biểu hiện quá mức hoặc ngược lại là protein sau đó chốt trong tế bào ung thư. Các ví dụ nổi bậc là các chất ức chế tyrosin kinaza như Axitinib, Bosutinib, Xediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, và Vandetanib, và còn chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin như Alvoxidib và Selixiclib. Liệu pháp kháng thể đơn dòng là một chiến lược khác trong đó tác nhân chữa bệnh là kháng thể mà liên kết đặc hiệu với protien trên bề mặt của các tế bào ung thư. Các ví dụ bao gồm kháng thể trung hòa/kháng-HER2 trastuzumab (HERCEPTIN®) thường dùng trong bệnh ung thư vú, và kháng thể kháng CD20 rituximab và Tositumomab thường dùng dùng trong các bệnh lý ác tính tế bào B khác nhau. Các kháng thể ví dụ khác bao gồm Xetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevaxizumab, Edrecolomab, và Gemtuzumab. Các protein dung hợp ví dụ bao gồm Aflibercept và Denileukin diftitox. Theo một số phương án, liệu pháp hướng đích có thể được dùng trong kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây, *ví dụ,* biguanit như metformin hoặc phenformin, tốt hơn là phenformin.

Liệu pháp hướng đích có thể còn bao gồm các peptit nhỏ dưới dạng "công cụ điều khiển" mà có thể liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào hoặc tác động lên chất nền ngoại bào quanh khối u. Các nuclit phóng xạ mà được gắn với các peptit này (*ví dụ,* RGD) cuối cùng sẽ tiêu diệt tế bào bệnh ung thư nếu nuclit này phân rã ở gần tế bào. Ví dụ về liệu pháp này bao gồm BEXXAR®.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân liệu pháp miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư chỉ tập hợp đa dạng các chiến lược điều trị được thiết kế để làm cho hệ miễn dịch của chính người bệnh chiến đấu với khối u. Các phương pháp hiện thời để tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại khối u bao gồm liệu pháp miễn dịch BCG trong bang quang đối với bệnh ung thư bề mặt bàng quang, và sử dụng interferon và các xytokin khác để gây đáp ứng miễn dịch ở các đối tượng mắc bệnh ung thư biểu mô tế bào thận và u sắc tố.

Dị ghép tế bào gốc tạo máu có thể được xem là một dạng liệu pháp miễn dịch, vì tế bào miễn dịch của người cho sẽ luôn tấn công khối u theo hiệu ứng tấn công khối u. Theo một số phương án, các tác nhân liệu pháp miễn dịch có thể được dùng kết hợp với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân liệu pháp hormon. Sự phát triển một số bệnh ung thư có thể bị ức chế bằng cách đưa vào hoặc phong bế một số hormon nhất định. Ví dụ phổ biến về các khối u nhạy hormon bao gồm một số loại bệnh ung thư vú và tuyến tiền liệt. Việc loại bỏ hoặc phong bế estrogen hoặc testosteron thường là phép điều trị bổ sung quan trọng. Ở một số bệnh ung thư, việc dùng chất chủ vận hormon, như progestogen có thể có lợi về mặt điều trị. Theo một số phương án, các tác nhân liệu pháp hormon có thể được dùng kết hợp với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây.

Các phương thức điều trị bổ sung có thể có khác bao gồm imatinib, liệu pháp gen, peptit và vacxin tế bào tua, clotoxin miễn dịch, và thuốc đánh dấu phóng xạ và kháng thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các lưu ý chung về thử nghiệm:

Trong các ví dụ sau, các chất phản ứng (các chất hóa học) được mua từ các nguồn thương mại (như Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI và Shanghai Chemical Reagent Company), và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trên Brucker AMX-400 NMR (Brucker, Thụy Sỹ). Sự chuyển dịch hóa học được báo cáo ở trường điện từ thấp ở mức phần triệu (ppm, δ) từ tetrametylsilan. Khối phổ được đưa ra với phép ion hóa phun điện tử (ESI) từ máy đo khối phổ Waters LCT TOF (Waters, Mỹ) hoặc máy đo khối phổ Shimadzu LCMS-2020 (Shimadzu, Nhật). Các phản ứng vi sóng được chạy trên máy tổng hợp vi sóng Initiator 2.5 (Biotage, Thụy Điển).

Đối với các hợp chất ví dụ được bộc lộ ở phần này, việc mô tả chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân lập thể (R) hoặc (S)) chỉ việc điều chế hợp chất đó sao cho hợp chất được làm giàu ở tâm lập thể được chỉ rõ với mức ít nhất khoảng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Tên hóa học của mỗi trong các hợp chất ví dụ mô tả dưới đây được tạo ra từ phần mềm ChemDraw.

Danh sách các từ viết tắt:

Chung

anhy.	khan
aq.	Trong nước
min	phút
hrs	Giờ
mL	mililit
mmol	milimol
mol	mol
MS	Phép đo khối phổ
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
TLC	Sắc ký lớp mỏng
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
satd.	Bão hòa

Phổ

Hz	hertz
δ	Chuyển dịch hóa học
J	Hằng số ghép đôi
s	Mũi đơn
d	Mũi đôi
t	Mũi ba
q	Mũi bốn
m	Mũi đa
br	Rộng
qd	Nhóm bốn mũi kép
dquin	Bộ đôi năm mũi
dd	bộ đôi mũi đôi
dt	bộ đôi mũi ba

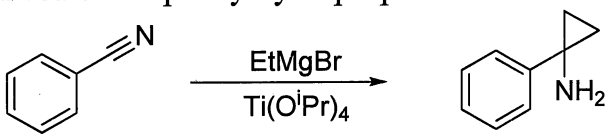
Dung môi và chất phản ứng

DAST	dietylaminosulfurtriflorua
$CHCl_3$	clorofom
DCM	diclometan
DMF	dimetylformamit
Et_2O	dietyl ete
EtOH	rượu etylic
EtOAc	etyl axetat
MeOH	rượu metylic
MeCN	axetonitril
PE	ete dầu mỏ
THF	tetrahydrofuran
DMSO	dimetyl sulfoxit
AcOH	axit axetic
HCl	axit clohydric
H_2SO_4	axit sulfuric
NH_4Cl	Amoni clorua
KOH	kali hydroxit
NaOH	natri hydroxit
K_2CO_3	kali cacbonat
Na_2CO_3	natri cacbonat
TFA	axit trifloaxetic
Na_2SO_4	natri sulfat
$NaBH_4$	natri borohydrua
$NaHCO_3$	natri bicacbonat
NaHMDS	natri hexametyldisilylamit
LiHMDS	lithi hexametyldisilylamit
LAH	lithi nhôm hydrua
$NaBH_4$	natri borohydrua
LDA	lithi diisopropylamit
Et_3N	trietylamin
Py	pyridin
DMAP	4-(dimetylamino)pyridin

DIPEA	*N,N*-diisopropyletylamin
Xphos	2-dixyclohexylphosphino-2,4,6-triisopropylbiphenyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphtyl
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloborat
DPPA	diphenylphosphoryl azit
NH_4OH	amoni hydroxit
EDCI	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
Py	Pyridin
Dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-metyluroni
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphtyl

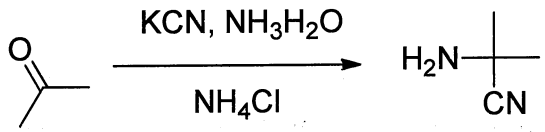
Điều chế các chất trung gian

Điều chế 1-phenylxyclopropanamin.



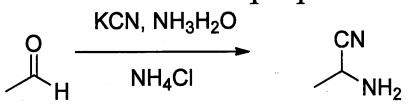
Etylmagie bromua (48,5 mL, 146 mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong suốt 30 phút vào dung dịch chứa benzonitril (5 g, 48 mmol, 3 đương lượng) và titan tetraisopropanolat (21,5 mL, 73 mmol, 1,5 đương lượng) trong THF khô (140 mL) ở -70°C. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó bổ sung nhỏ giọt boron trifloruaeterat (15 mL, 121 mmol, 2,5 đương lượng) trong suốt 15 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ nữa sau đó bổ sung HCL 1N trong nước và Et_2O. Hỗn hợp thu được được đổ vào NaOH 10% trong nước, và chiết bằng Et_2O. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhờ sử dụng PE/EtOAc/$NH_3.H_2O$ (4:1:0.1%) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 134,1 $(M+H)^+$.

Điều chế 2-amino-2-metylpropannitril



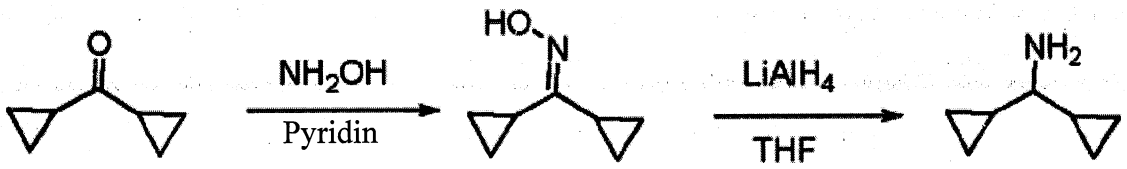
Bổ sung KCN (5 g, 76,9 mmol) vào hỗn hợp của NH_4Cl (4,9 g, 92,3 mmol) và axeton (7 mL, 92,3 mmol) trong amoni hydroxit (40 mL, 230,7 mmol) ở nhiệt độ trong phòng Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ.

Điều chế 2-aminopropannitril

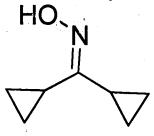


Bổ sung KCN (1 g, 15,4mmol) vào hỗn hợp của NH_4Cl (981 mg, 18,5mmol), axetaldehyt (1 mL, 18,5mmol) trong amoni hydroxit (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ.

Điều chế dixyclopropylmetanamin



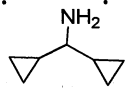
Bước1. Điều chế dixyclopropylmetanonoxim. Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (469 mg, 6,75 mmol) vào hỗn hợp của dixyclopropylmetanon (500 mg, 4,5 mmol) trong pyridin (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 4 giờ và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó bổ sung EtOAc. Hỗn hợp thu được được rửa bằng HCL 1N trong nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ.



LC-MS : m/z 124,1 $(M-H)^-$.

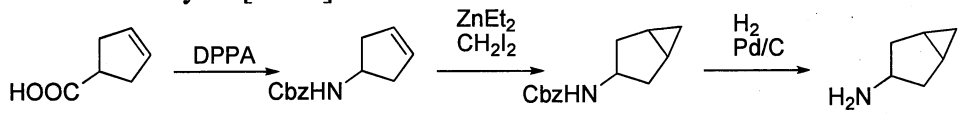
Bước 2. Điều chế dixyclopropylmetanamin. Bổ sung $LiAlH_4$ (200 mg, 5,3 mmol) vào dung dịch được làm lạnh chứa dixyclopropylmetanonoxim (550 mg, 4,4 mmol) trong THF (5 mL). Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6 giờ và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được dừng phản ứng bằng NaOH 1N trong nước có đến khi

dừng thoát khí và sau đó lọc. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ.

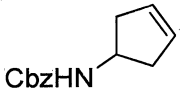


LC-MS : m/z 112,1 $(M+H)^+$.

Điều chế bixyclo[3.1.0]hexan-3-amin

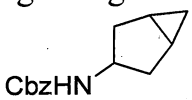


Bước 1: Điều chế benzyl xyclopent-3-enylcarbamat. Bổ sung Et_3N (7,4 mL, 53,5 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa axit xyclopent-3-encarboxylic (5 g, 44,6 mmol, 1 đương lượng) và DPPA (13,5 g, 49 mmol, 1.1 đương lượng) trong toluen (80 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ trong suốt giai đoạn này lượng lớn khí nitơ thoát ra. Sau khi BnOH (7 mL, 66,9 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C qua đêm và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh nhờ sử dụng PE/EtOAc (5:1) làm dung môi giải hấp để tạo ra sản phẩm mong muốn.



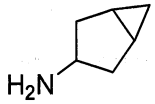
LC-MS: m/z 218,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế benzyl bixyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarbamat. Bổ sung $ZnEt_2$ (9,7 mL, 9,7 mmol, 2.1 đương lượng) vào dung dịch chứa benzyl xyclopent-3-enylcarbamat (1 g, 4,6 mmol, 1 đương lượng) trong DCM khan ở 0°C trong bầu khí nitơ, sau đó bổ sung nhỏ giọt CH_2I_2 (0,78 mL, 9,7 mmol, 2,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được dừng phản ứng bằng nước muối và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhờ sử dụng PE/EtOAc (5:1) làm dung môi giải hấp để tạo ra sản phẩm mong muốn.



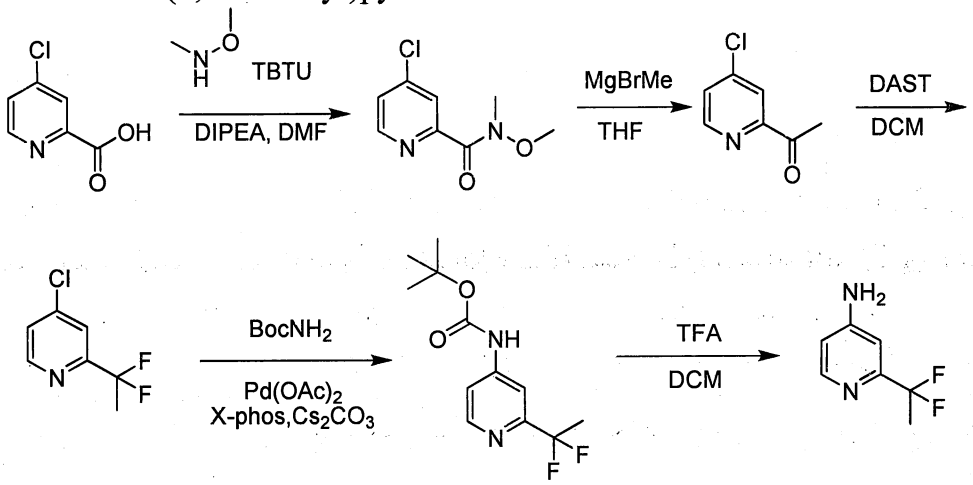
LC-MS: m/z 232,1 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế bixyclo[3.1.0]hexan-3-amin. Bổ sung Pd/C (0,2 g) trong một phần vào dung dịch chứa benzyl bixyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarbamat (2 g) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong bầu khí nitơ. Hỗn hợp thu được sau đó được khuấy trong bầu khí hydro qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dịch lọc trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ.

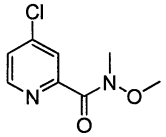


LC-MS: m/z 98,1 $(M+H)^+$.

Điều chế 2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-amin



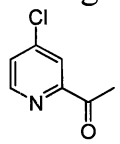
Bước 1: Điều chế 4-clo-N-metoxy-N-metylpicolinamit. Bổ sung TBTU (30,6 g, 95,2 mmol), N,O-dimetylhydroxylamin(9,3 g, 95,2 mmol) và DIPEA (24,6 g, 190,4 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-clopicolinic (10 g, 63,5 mmol) trong DMF (150 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 201,0 $(M+H)^+$.

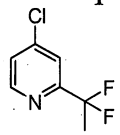
Bước 2: Điều chế 1-(4-clopyridin-2-yl)etanon. Bổ sung MeMgBr (28.04mL, 84,12 mmol)vào dung dịch chứa 4-clo-N-metoxy-N-metylpicolinamit (11,25 g, 56,08 mmol) trong THF (50 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và dừng phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước. Hỗn hợp thu được được

chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.



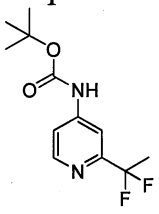
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,52(d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).LC-MS: m/z 156,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: 4-clo-2-(1,1-difloetyl)pyridin. Bổ sung DAST (65,2 g, 405 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-clopyridin-2-yl)etanon (6,3 g, 40,5 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H) , 1,90-1,99 (m, 3H).LC-MS: m/z 178,0 $(M+H)^+$.

Bước 4:Điều chế tert-butyl (2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-yl)carbamat. Bổ sung $BocNH_2$(4,74 g, 40,5 mmol), X-phos (1.14 g, 1,7 mmol), $CsCO_3$ (16,5 g, 50,7 mmol) và $Pd(OAc)_2$ (1,32 g, 2,7 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-2-(1,1-difloetyl)pyridin (6,0 g, 33,8 mmol) trong dioxan (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80 °C qua đêm và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 259,1$(M+H)^+$.

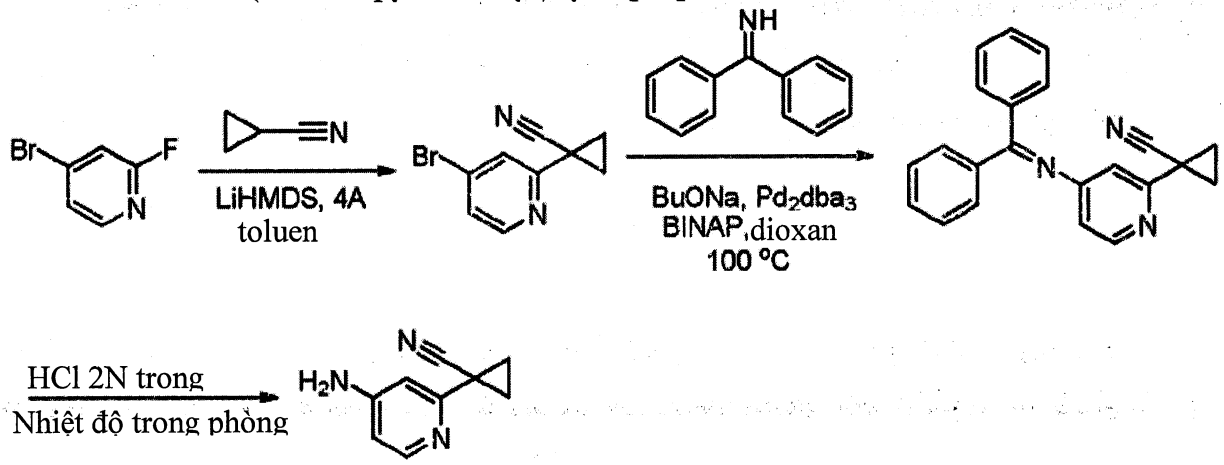
Bước 5:Điều chế 2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-amin. Dung dịch chứa tert-butyl (2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-yl)carbamat (7,97 g, 30,86 mmol) trong DCM (30 mL) được làm mát trong chậu nước đá. TFA (10 mL) sau đó được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và theo dõi bằng TLC. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và điều chỉnh pH>7 bằng $NaHCO_3$ bão

hòa trong nước Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

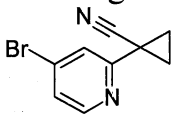


LC-MS: m/z 159,1 $(M+H)^+$.

Điều chế 1-(4-aminopyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



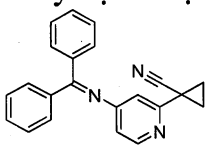
Bước 1: Điều chế 1-(4-bromopyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril. LiHMDS (1M trong toluen, 17,6 mL, 17,6 mmol, 3,1 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp lạnh (-5°C) của 4-bromo-2-flopyridin (1 g, 5,7 mmol), xyclopancarbonitril (1,25 mL, 17 mmol, 3 đương lượng) và 4A MS trong toluen (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi nó được đổ vào nước, lọc hỗn hợp. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc và H_2O, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4khan, và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhờ sử dụng PE/EtOAc (9:1) làm dung môi giải hấp để tạo ra sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 223,0 $(M+H)^+$.

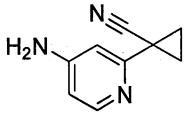
*Bước 2: Điều chế 1-(4-(diphenylmetylenamino)pyridin-2-yl) xyclopropancarbonitril.*Bổ sung vào hỗn hợp của 1-(4-bromopyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril (0,45g, 2,1 mmol), BINAP (0,04 g, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,019g, 0,021 mmol) và NaO^tBu (0,282 g, 2,94 mmol) trong toluen (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong bầu khí nitơ được bổ sung diphenylmetanimin (0,45 g, 2,51 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến

nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 324,1 $(M+H)^+$.

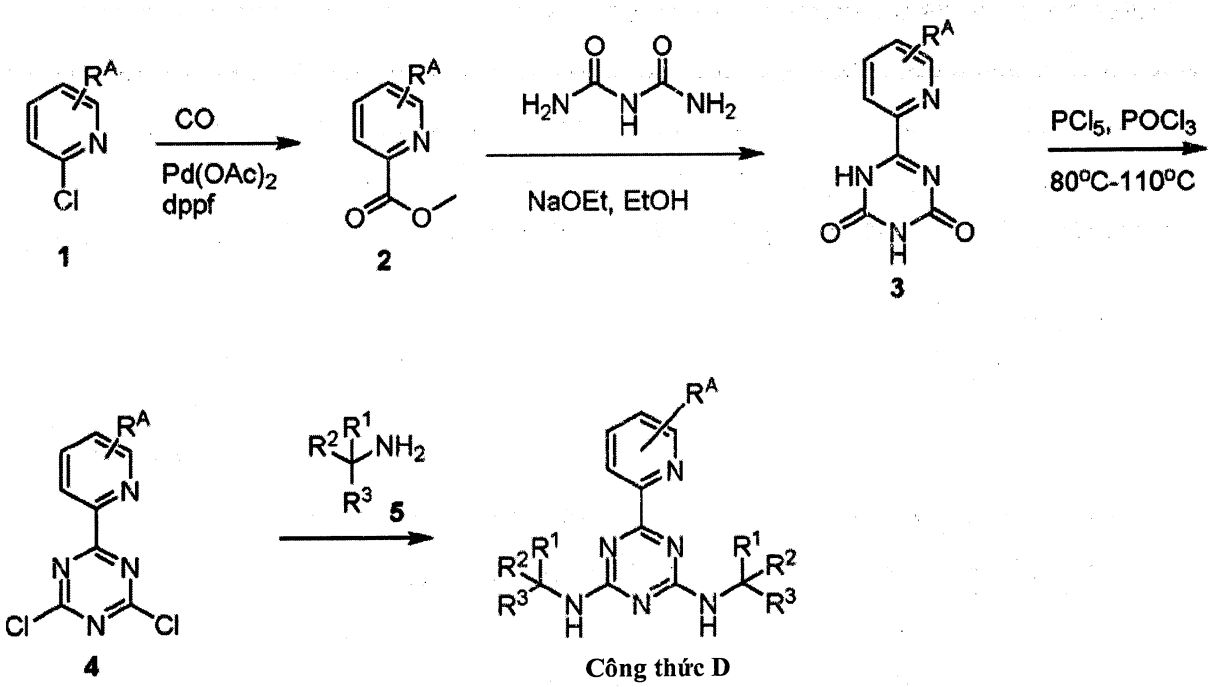
Bước 3: Điều chế 1-(4-aminopyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril. Hỗn hợp của 1-(4-(diphenylmetylenamino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril (0,48 g, 1,49 mmol), THF (10 mL) và HCL trong nước (2N, 2.0 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp này được tách lớp giữa EtOAc (15 mL) và nước (15 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn.



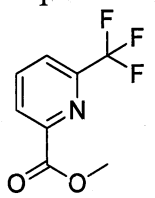
LC-MS: m/z 160,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1. Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin có công thức D Trong đó Vòng A là Pyridin-2-yl được thế hoặc Phenyl. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 1, nêu dưới đây.

Sơ đồ 1

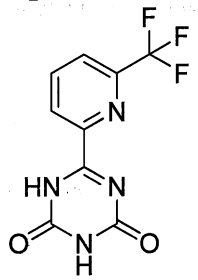


Bước 1: Điều chế metyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic (2). Bổ sung $Pd(OAc)_2$ (124 mg, 0,05 đương lượng) và dppf (600 mg, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-clo-6-triflometyl-pyridin (2 g, 11,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (20 mL) trong bầu khí nitơ. Et_3N (2,3 mL, 1,5 đương lượng) sau đó được bổ sung vào dung dịch màu cam thu được. Sau đó dung dịch phản ứng này được khuấy trong bầu khí cacbon monoxit (40 psi) ở 60°C trong 22 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, lọc hỗn hợp và cô dịch lọc trong chân không cao. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm mong muốn.



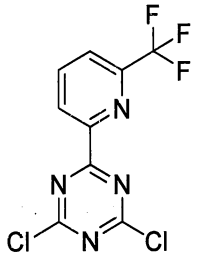
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).LC-MS: m/z 206 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 6-(6- triflometylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-dion. Bổ sung metyl 6-triflometylpicolinat (33 g, 0,16 mol, 3 đương lượng) và biuret (5,3 g, 0,052 mol) vào dung dịch chứa NaOEt vừa điều chế từ Na (3,84 g, 0,16 mol, 3 đương lượng) trong etanol (500 mL). Làm nóng hỗn hợp thu được đến khi hồi lưu trong 1 giờ và sau đó cô. Phần còn lại được đổ vào nước và xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước để điều chỉnh pH đến 7. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất mong muốn.



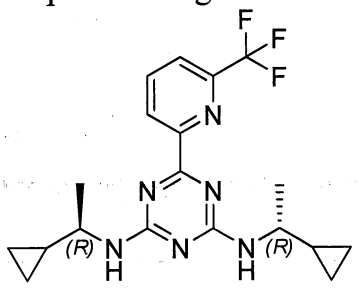
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,88 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H).LC-MS: m/z 259 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế 2,4-diclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin. Bổ sung PCl_5 (23 g, 0,1 mol) vào dung dịch chứa 6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-dion (3,37 g, 0,013mol) trong $POCl_3$ (48 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ và sau đó cô. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau đó cô để tạo ra sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H).LC-MS: m/z 294,9 $(M+H)^+$.

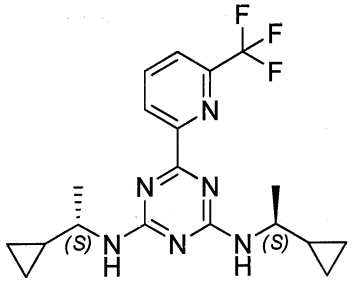
Bước 4: Điều chế N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-(triflometyl) -pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung CsF (1,2 g, 8,0mmol, 2 đương lượng) và DIPEA (1,4 mL, 8,0mmol, 4 đương lượng) vào hỗn hợp của 2,4-diclo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin (600 mg, 2,0mmol, 1,0 đương lượng) và muối (R)-1-xyclopropylethanamin hydroclorua (536 mg, 4,4mmol, 2,2 đương lượng) trong THF (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm và sau đó lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,70-8,68 (m, 1 H), 8,34-8,32 (m, 1 H), 8,16-8,14 (m, 1 H), 3,61-3,57 (m, 2 H), 1,36-1,32 (m, 6 H), 1,06-1,01 (m, 2 H), 0,61-0,39 (m, 8 H).LC-MS: m/z 393,2 $(M+H)^+$.

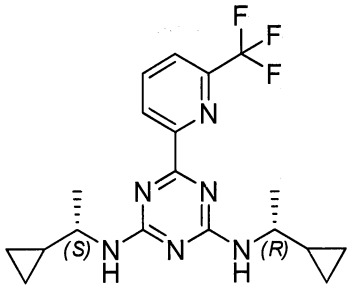
Quy trình nêu trong ví dụ 1 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất N^2,N^4-bis((S)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin-2,4-diamin



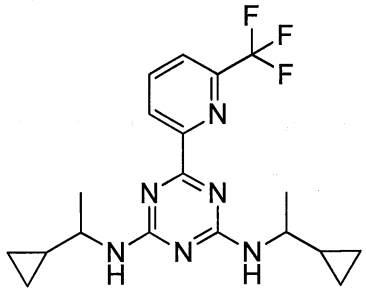
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50 (s, 1H), 7,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,44 – 5,18 (m, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 1,27 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 0,93 – 0,88 (m, 2H), 0,52 – 0,27 (m, 8H).LC-MS: m/z 393,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-((S)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



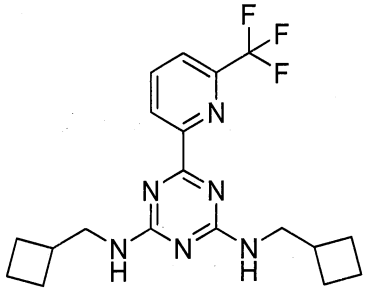
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (s, 1H), 7,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,46 – 5,19 (m, 2H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 6H), 0,95 – 0,83 (m, 2H), 0,59 – 0,23 (m, 8H).LC-MS: m/z 393,2$(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(1-xyclopropyletyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



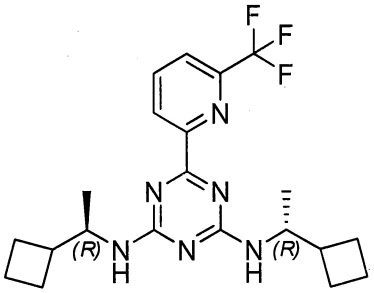
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8,6 (m, 1H), 8,2-8,1 (m, 1H), 8,0-7,9 (m, 1H), 4,0-3,52 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 6H), 1,0 (m, 2H), 0,6-0,35 (m, 6H), 0,35-0,2 (m, 2H).LC-MS: m/z 393,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(xyclobutylmetyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



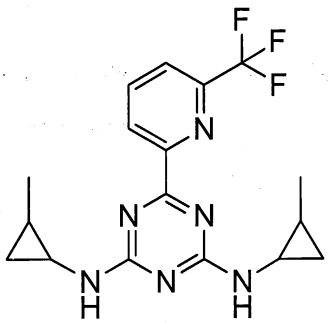
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,27 (m, 2H), 3,69 – 3,32 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,84 – 1,62 (m, 4H).LC-MS: m/z 393,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-1-xyclobutyletyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin-2,4-diamin



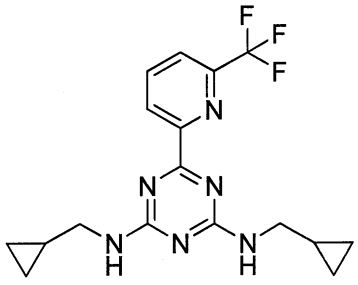
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 – 8,41 (m, 1H), 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,34 – 4,84 (m, 2H), 4,30 – 3,96 (m, 2H), 2,44 – 2,28 (m, 2H), 2,09 – 1,96 (m, 4H), 1,93 – 1,78 (m, 8H), 1,14 (d, J = 5,9 Hz, 6H).LC-MS: m/z 421,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(2-metylxyclopropyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5 -triazin-2,4-diamin



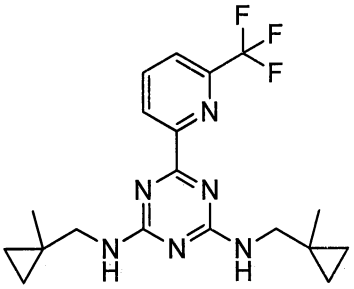
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8,65-8,4 (m, 1H), 8,1-7,75 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 2H), 1,2-1,0 (m, 6H), 0,9-0,8 (m, 2H), 0,7-0,6 (m, 2H), 0,5-0,38 (m, 2H).LC-MS: m/z 365,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(xyclopropylmetyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5 -triazin-2,4-diamin



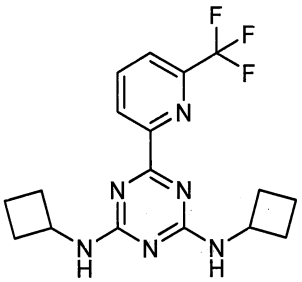
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,60-8,68 (m, 1H), 8,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93-8,00 (m, 1H), 3,26-3,42 (m, 4H), 1,08-1,19 (m, 2H), 0,51-0,58 (m, 4H), 0,25-0,34 (m, 4H).LC-MS: m/z 365,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((1-metylxyclopropyl)metyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2 -yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



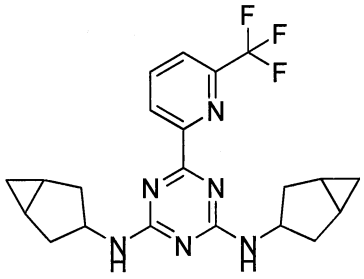
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,61-8,59 (m, 1 H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 4H), 1,14 (s, 6H), 0,55-0,53 (m, 4H), 0,34-0,32 (m, 4H).LC-MS: m/z 393,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-dixyclobutyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin- 2,4-diamin



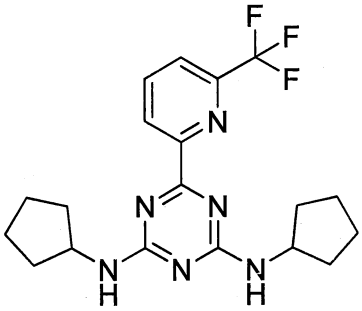
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,67 – 8,38 (m, 1H), 7,99 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,52 (m 2H), 4,80 – 4,32 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,20 (s, 1H), 2,06 – 1,62 (m, 8H).LC-MS: m/z 365,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-di(bixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl) - 1,3,5-triazin-2,4-diamin



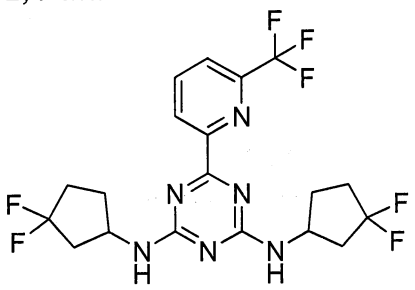
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,66 – 8,57 (m, 1H), 8,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,60 -4,44 (m, 2H), 2,44 – 2,21 (m, 4H), 1,80 – 1,69 (m, 4H), 1,35 (d, J = 3,4 Hz, 4H), 0,69 – 0,53 (m, 2H), 0,32 (d, J = 4,3 Hz, 2H).LC-MS: m/z 417,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N,N'-dixyclopentyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin- 2,4-diamin



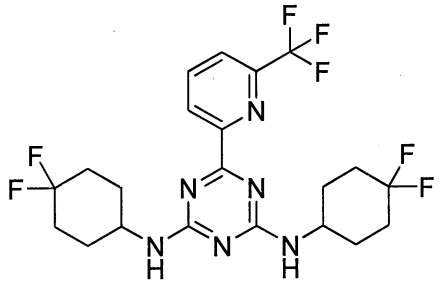
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,60-8,68 (m, 1H), 8,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 1H), 4,29-4,55 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 4H), 1,75-1,84 (m, 4H), 1,51-1,74 (m, 8H).LC-MS : m/z 393,5 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin-2,4-diamin



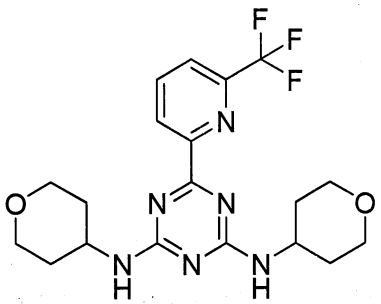
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,53 (m, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 5,78 – 5,18 (m, 2H), 4,82 – 4,38 (m, 2H), 2,82 – 2,50 (m, 2H), 2,31 – 2,05 (m, 8H), 1,93 - 1,80 (m, 2H).LC-MS: m/z 465,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin-2,4-diamin



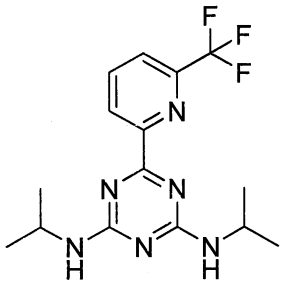
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,64 – 8,42 (m, 1H), 8,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,24 – 5,25 (m, 2H), 4,18 – 4,01 (m, 2H), 2,43 – 1,48 (m, 16H).LC-MS: m/z 493,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N,N'-bis-(tetrahydro-pyran-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



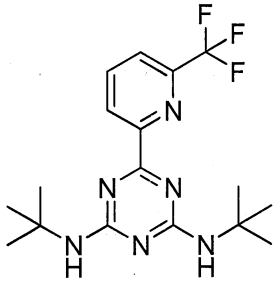
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,43-8,55 (m, 5H), 3,82-4,15 (m, 6H), 3,48-3,50 (m, 4H), 1,75-1,87 (m, 4H), 1,46-1,60 (m, 4H).LC-MS : m/z 425,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-diisopropyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



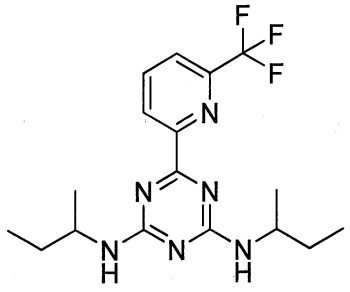
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,67 – 8,41 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,45 – 4,03 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,26 (d, J = 4,5 Hz, 12H).LC-MS: m/z 341,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-di-tert-butyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



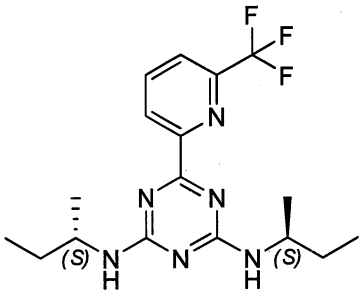
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,44 – 8,31 (m, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 7,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 – 6,77 (m, 2H), 1,35 (s, 18H).LC-MS: m/z 369,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N,N'-di-sec-butyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin- 2,4-diamin



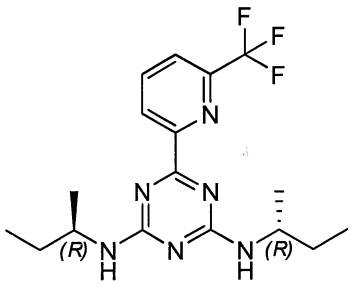
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42-8,68 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,01-4,29 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 4H), 1,19-1,30 (m, 6H), 0,95-1,05 (m, 6H).LC-MS : m/z 369,5 $(M+H)^+$.

Hợp chất N,N'-Di-sec-butyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4–diamin



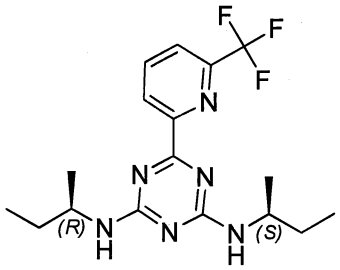
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,72-8,79 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 1 H), 8,20-8,23 (m, 1H), 4,13-4,45 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4H), 1,29-1,33 (m, 6H), 1,01-1,05 (m, 6H).LC-MS: m/z 369,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-di-sec-butyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



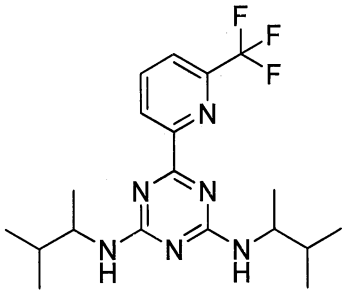
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,72-8,79 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 1 H), 8,20-8,23 (m, 1H), 4,13-4,45 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4H), 1,29-1,33 (m, 6H), 1,01-1,05 (m, 6H).LC-MS: m/z 369,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-sec-butyl)-N^4-((S)-sec-butyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



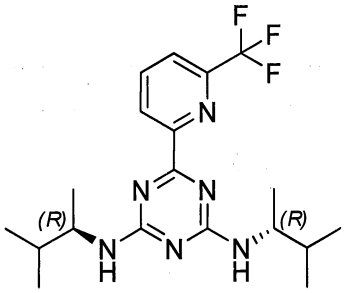
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,59-8,65 (m, 1H), 8,15-8,19 (m, 1 H), 7,94-7,95 (m, 1H), 4,06-4,24 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 4H), 1,21-1,26 (m, 6H), 0,98-1,01 (m, 6H).LC-MS: m/z 369,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(3-metylbutan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



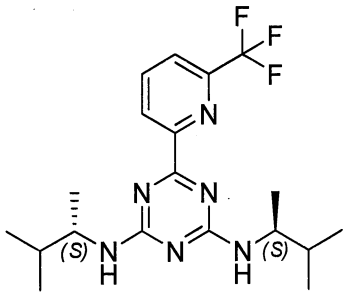
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,58 – 8,47 (m, 1H), 7,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,30 – 5,03 (m, 2H), 4,16 – 3,97 (m, 2H), 1,93 – 1,75 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,97 – 0,93 (m, 12H).LC-MS: m/z 397,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-3-metylbutan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin-2,4-diamin



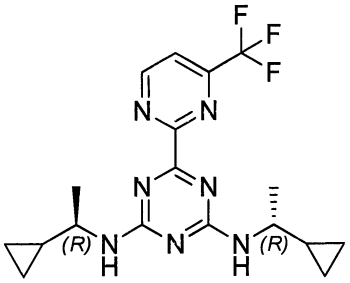
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 3,90 (m 2H), 1,79 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 12H).LC-MS: m/z 397,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((S)-3-metylbutan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



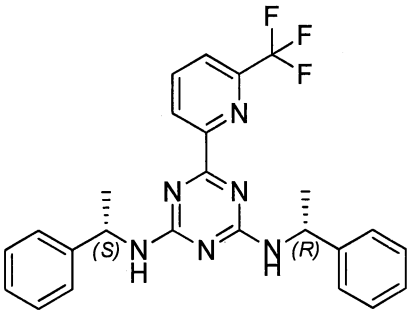
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 4,25 – 3,78 (m, 1H), 1,93 – 1,65 (m, 1H), 1,15 – 1,00 (m, 6H), 0,89 (t, *J* = 7,8 Hz, 12H).LC-MS: m/z 397,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



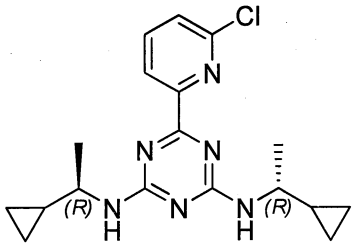
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,46 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 1,26 (m, 8H), 0,91 (s, 2H), 0,65 – -0,27 (m, 8H).LC-MS: m/z 394,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-phenyletyl)-N^4-((S)-1-phenyletyl)-6-(6-(triflometyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



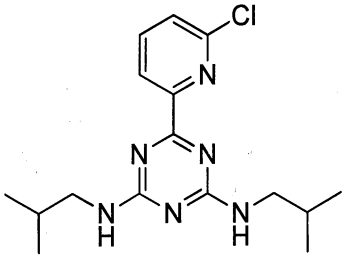
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,52 – 8,33 (m, 1H), 8,05 – 7,86 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,18 (m, 10H), 5,82 – 5,40 (m, 2H), 5,37 – 4,92 (m, 2H), 1,65 – 1,39 (m, 6H).LC-MS: m/z 465,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamin



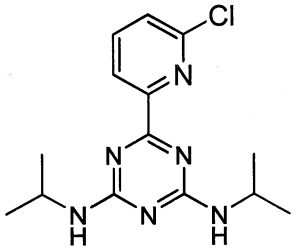
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 3,74 – 3,54 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,08 – 0,94 (m, 2H), 0,63 – 0,21 (m, 8H).LC-MS: m/z 359,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-diisobutyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



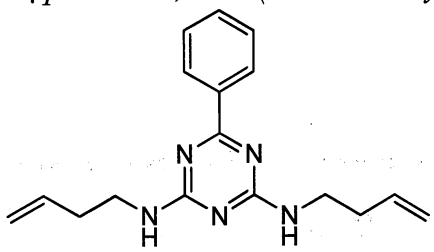
^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD): δ8,5-8,38 (m, 1H), 8,0-7,9 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 4H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 12H).LC-MS: m/z 335,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-diisopropyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



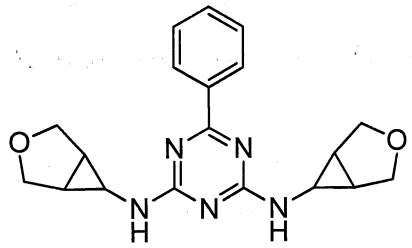
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,25-8,19 (m, 1H), 7,81 (brs, 1 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,26-4,11 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 12H).LC-MS: m/z 307,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-di(but-3-en-1-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



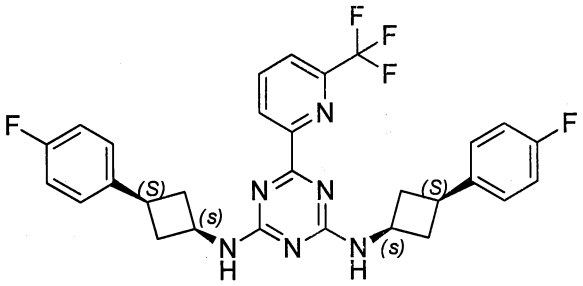
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8,19-8,13 (m, 2H), 7,77-7,61 (m, 3H), 5,95-5,85 (m, 2H), 5,20-5,11 (m, 4H), 3,72-3,59 (m, 4H), 2,49-2,44 (m, 4H).LC-MS: m/z 296,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-di(3-oxabixyclo[3,1,0]hexan-6-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



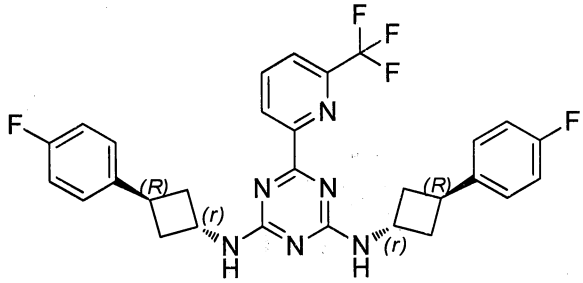
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,1 (m, 2H), 8,3-8,2 (m, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 4,1-4,0 (m, 4H), 3,85-3,7 (m, 4H), 2,9-2,55 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H).LC-MS: m/z 352,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((1S,3S)-3-(4-flophenyl)xyclobutyl)-6-(6- (triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin Bổ sung CsF (0,6 g, 2,0 mmol, 1 đương lượng) và DIPEA (0,7 mL, 4,0 mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp của 2,4-diclo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin (600 mg, 2,0 mmol, 1,0 đương lượng) và (1s,3s)-3-(4-flophenyl)xyclobutanamin (726 mg, 4,4 mmol, 2,2 đương lượng) trong THF (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C qua đêm và sau đó lọc. Cô dịch lọc và tinh chế nhờ các kỹ thuật chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



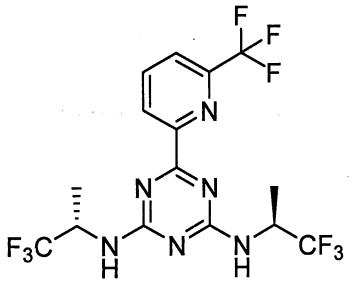
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 4H), 6,93 (t, J = 8,5 Hz, 4H), 6,46 – 5,32 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 3,28 – 3,02 (m, 2H), 2,81 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 2,01 (m, 4H).LC-MS: m/z 553,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((1R,3R)-3-(4-flophenyl)xyclobutyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



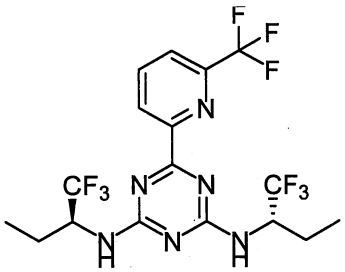
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25 – 6,93 (m, 8H), 5,64 (m, 2H), 4,82 – 4,37 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,09 – 1,98 (m, 2H). LC-MS: m/z 553,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-(Triflometyl)pyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



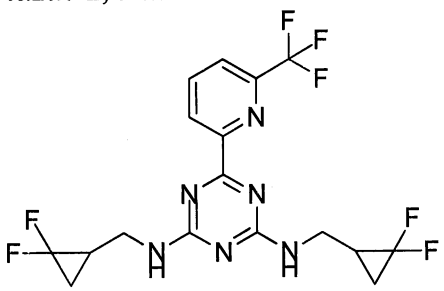
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (m, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,34 (m, 3H), 1,42 (m, 6H); LC-MS: m/z 449 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-triflobutan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



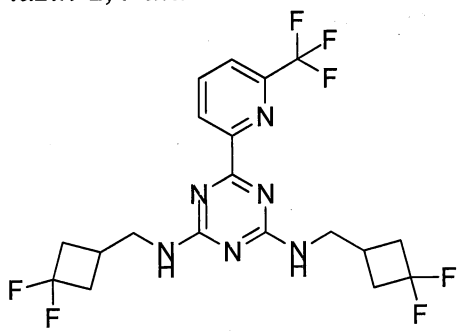
^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8Hz, 1H), 5,64 - 5,15 (m, 2H), 4,93 – 4,71 (m, 2H), 2,0 - 1,94 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,08 - 1,02 (m, 6H). LCMS: m/z 477 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((2,2-difloxyclopropyl)metyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



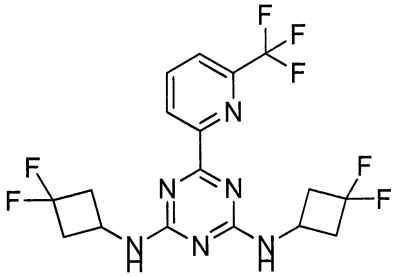
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59- 8,51 (m, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,70 - 5,38 (m, 2H), 3,81- 3,41 (m, 4H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,73- 1,59 (m, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 2H). LC-MS: m/z 437 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((3,3-difloxyclobutyl)metyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



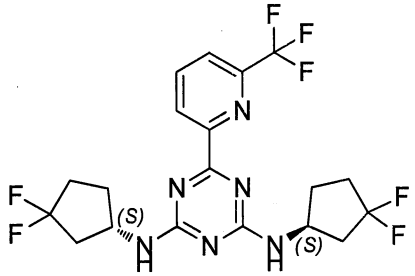
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 – 5,11 (m, 2H), 3,95 – 3,27 (m, 4H), 2,94 – 1,99 (m, 10H). LC-MS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



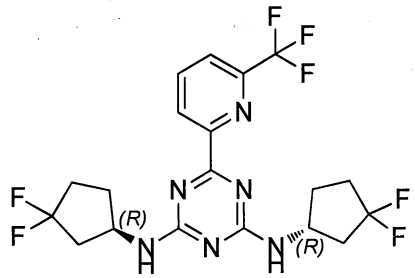
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,56 - 8,48 (m, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 5,76 - 5,41 (m, 2H), 4,52 - 4,37 (m, 2H), 3,06 (bs, 4H), 2,63 - 2,61 (m, 4H). LC-MS: m/z 437,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((S)-3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



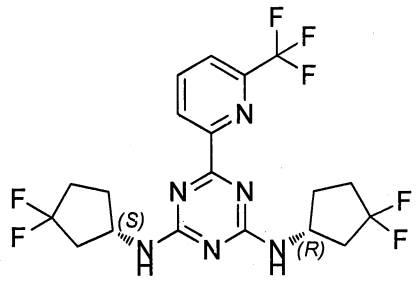
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 - 8,38 (m, 1H), 7,95 (m 1H), 7,73 (m, 1H), 5,60 - 5,25 (m, 2H), 4,63 - 4,42 (m, 2H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,16 - 1,77 (m, 10H). LCMS: m/z 465,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



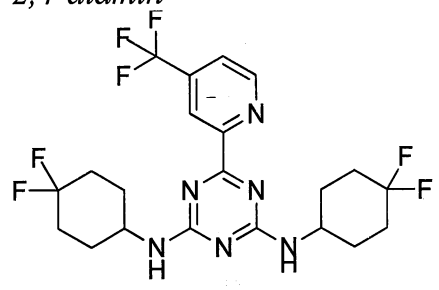
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 57-8,48 (m, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,66-5,32 (m, 2H), 4,71-4,49 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 8H), 1,86-1,79 (m, 2H). LC-MS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Hợp chất N2-((R)-3,3-difloxyclopentyl)-N4-((S)-3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



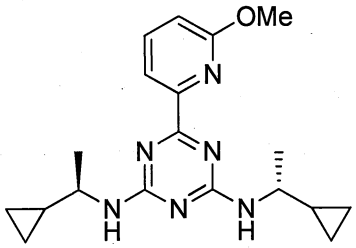
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56-8,48 (m, 1H), 8,02(d, *J*=8 Hz, 1H),7,80-7,81 (m, 1H), 5,66-5,32 (m, 2H),4,71-4,54 (m, 2H),2,65-2,60 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 8H), 1,86-1,81 (m, 2H). LC-MS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Hợp chất N²,N⁴-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



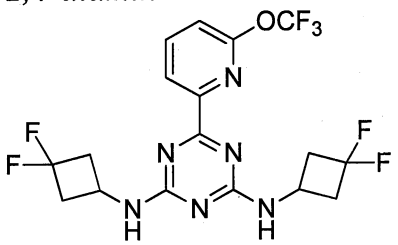
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70-8,62 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 6,70-6,43 (m, 1H), 5,22-3,95 (m, 3H), 2,11-1,69 (m, 16H). LCMS: m/z 493$(M+H)^+$.

Hợp chất N²,N⁴-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-metoxypyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



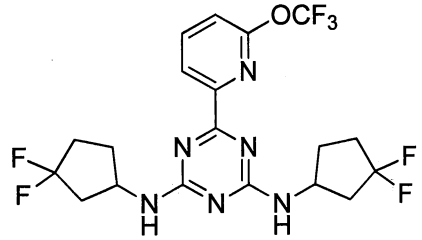
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 – 7,65 (m, 2H), 7,15 – 6,98 (m, 1H), 6,34 – 5,67 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,71 -3,48 (m, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 6H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), 0,62 – 0,26 (m, 8H). LCMS: m/z 355,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N²,N⁴-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(triflometoxy)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



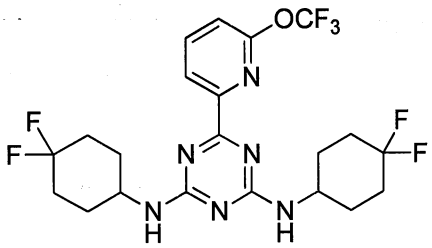
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 - 8,27 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8 Hz,1H), 5,83 - 5,41 (m, 2H), 4,49 - 4,35 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 4 Hz, 4H), 2,63 - 2,54 (m, 4H). LCMS: m/z 453 $(M+H)^+$.

Hợp chất N²,N⁴-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometoxy)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



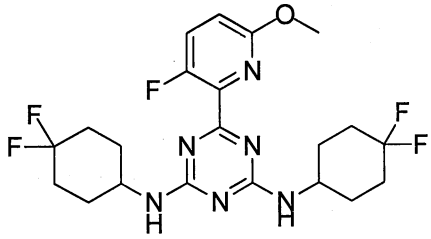
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 - 8,26 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,65 - 5,28 (m, 2H), 4,67 - 4,52 (m, 2H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,30 - 1,79 (m, 10H) . LCMS: m/z 481 $(M+H)^+$.

Hợp chất N²,N⁴-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(triflometoxy)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



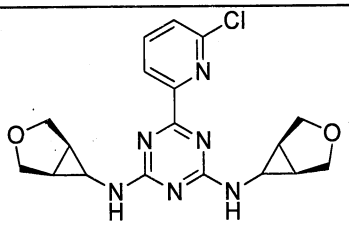
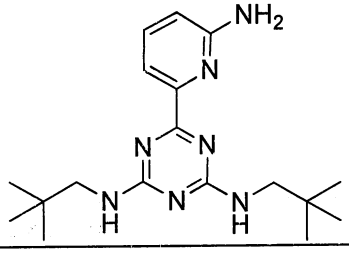
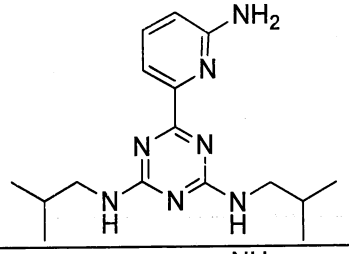
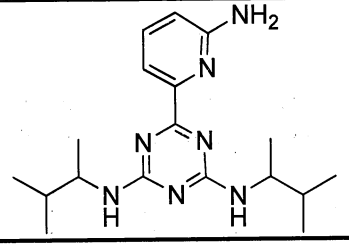
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5,44 - 5,08 (m, 2H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 2,15 - 1,65 (m, 16H). LCMS: m/z 509 $(M+H)^+$.

Hợp chất N²,N⁴-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



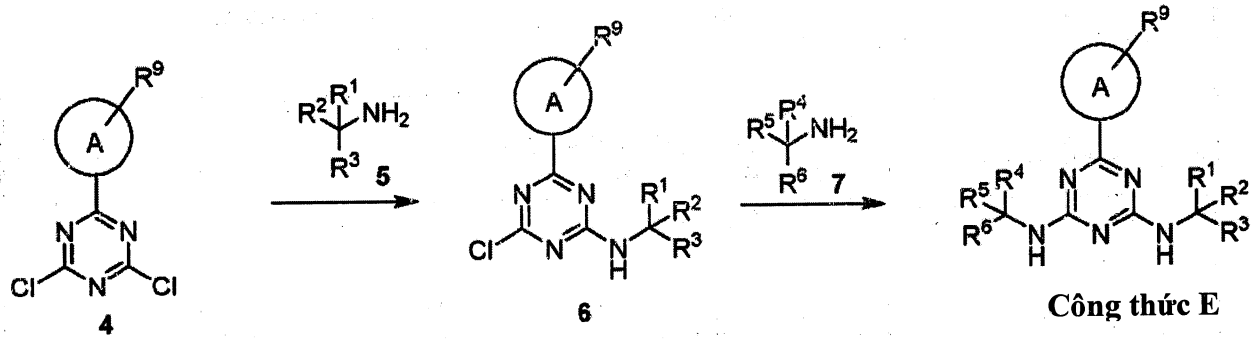
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,41 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,43-5,07 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 5H), 2,11-2,01 (m, 8H), 1,96-1,89 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 4H). LCMS : m/z 473$(M+H)^+$.

Bảng 1: Các hợp chất sau được điều chế bằng quy trình sau được mô tả trong Sơ đồ 1 ở trên.

Hợp chất số	Tên	Cấu trúc	LCMS	
			MW mong đợi	Thực tế tìm thấy $(M+1)^+$
72	*N^2,N^4-di((1R,5S)-3-oxabixyclo[3,1,0]hexan-6-yl)-6-(6-clopyridin- 2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin*		386,1	387,1
73	*6-(6-aminopyridin-2-yl)-N^2,N^4-dineopentyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin*		343,2	344,2
74	*6-(6-aminopyridin-2-yl)-N^2,N^4-diisobutyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin*		315,2	316,2
	6-(6-aminopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(3-metylbutan-2-yl)-1,3,5-triazin- 2,4-diamin		343,2	344,2

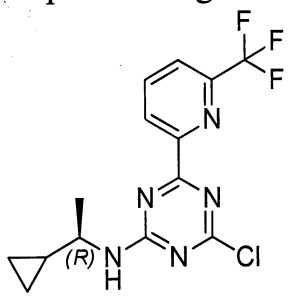
Ví dụ 2. Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin có công thức E Trong đó Vòng A là Pyridin-2-yl được thế hoặc Phenyl. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 2, nêu dưới đây.

Sơ đồ 2



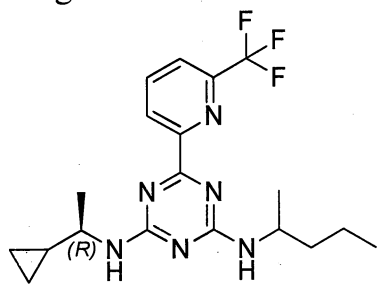
Công thức E

Bước 1: Điều chế (R)-4-clo-N-(1-xyclopropyletyl)-6- (6-(triflometyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amin. Bổ sung CsF (608 mg, 4,0mmol, 2 đương lượng) và DIPEA (0,7 mL, 4,0mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp của 2,4-diclo-6-(6-(triflometyl)pyridin -2-yl)-1,3,5-triazin (600 mg, 2,0mmol, 1,0 đương lượng) và muối (R)-1-xyclopropylethanamin hydroclorua (268 mg, 2,2mmol, 1,1 đương lượng) trong THF (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 40°C qua đêm và sau đó lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.



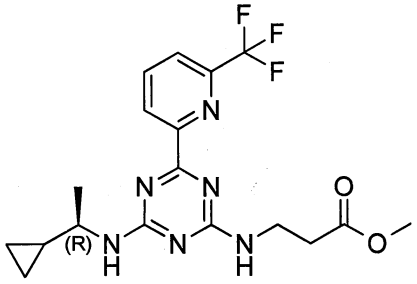
LC-MS: m/z 344,1 $(M+H)^+$.

Bước2: Điều chế N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N4-(pentan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl) -1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung CsF (70 mg, 0,46mmol, 2 đương lượng) và DIPEA (0,08 mL, 0,46 mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp của (R)-4-clo-N-(1-xyclopropyletyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amin (80 mg, 0,23mmol, 1,0 đương lượng) và pentan-2-amin (25 mg,0,28mmol, 1,2 đương lượng) trong THF (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm và sau đó tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.



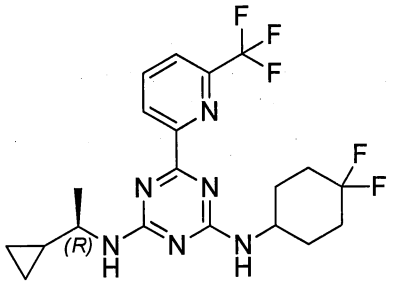
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54 – 8,42 (m, 1H), 8,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,27 – 3,96 (m, 1H), 3,65 – 3,47 (m, 1H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 3H), 1,22 (d, 6,5 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,01 – 0,96 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,50 – 0,29 (m, 3H), 0,26 – 0,07 (m, 1H).LC-MS: m/z 395,2 $(M+H)^+$.

Quy trình nêu trong ví dụ 2 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.



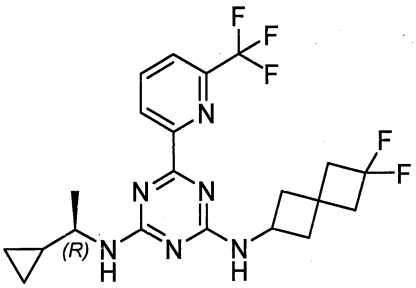
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,52 (m, 1H), 8,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,63 (m, 2H), 3,73 (m, 9H), 2,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,01 – 0,79 (m, 1H), 0,60 – 0,17 (m, 4H).LC-MS: m/z 411,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



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

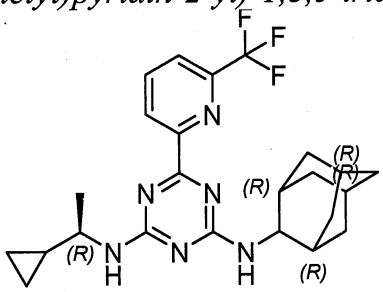
Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(6,6-diflospiro[3,3]heptan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 – 8,49 (m, 1H), 8,01 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,60 – 5,27 (m, 2H), 4,57 – 4,37 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 2,70

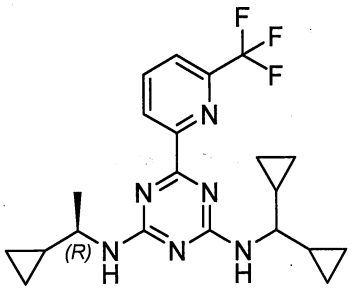
– 2,65 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,22 – 1,92 (m, 4H), 1,30 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 0,93 (s, 1H), 0,54 – 0,29 (m, 4H).LC-MS: m/z 455,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((1R,3R,5R,7R)-adamantan-2-yl)-N^4-((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



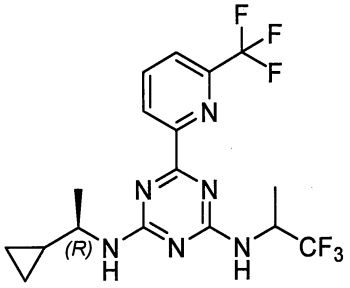
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63 – 8,34 (m, 1H), 8,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,57 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,85 – 3,32 (m, 1H), 2,22 – 1,57 (m, 15H), 1,25 (m, 4H), 0,90 (m, 1H), 0,66 –0,24 (m, 4H).LC-MS: m/z 459,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(dixyclopropylmetyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



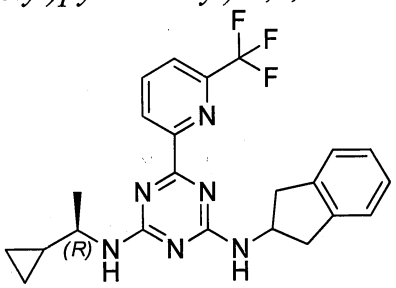
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,71 – 5,05 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,07 – 0,80 (m, 3H), 0,64 – 0,19 (m, 12H).LC-MS: m/z 419,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4- (1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



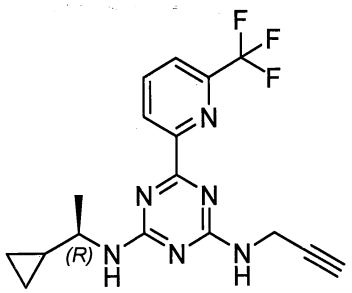
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,91 – 4,65 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 1,51 – 1,15 (m, 6H), 0,93 (s, 1H), 0,74 – 0,10 (m, 4H).LC-MS: m/z 421,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(6 -(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



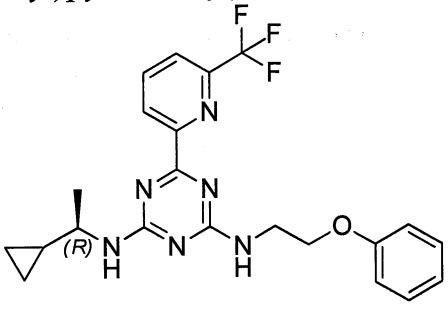
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 - 8,46 (m, 1H), 7,99 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 4H), 5,75 – 5,30 (m, 2H), 5,11 – 4,75 (m, 1H), 3,78 – 3,54 (m, 1H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,24 – 1,19 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 1H), 0,52 – 043(m, 3H), 0,29 (s, 1H).LC-MS: m/z 441,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(prop-2-yn-1-yl)-6-(6-(triflometyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



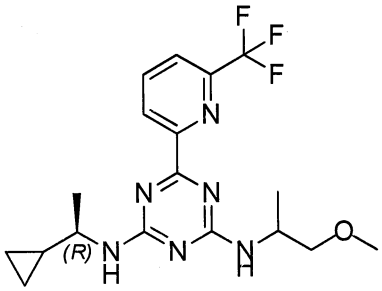
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (m, 1H), 8,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,94 – 5,12 (m, 2H), 4,30 (m 2H), 3,59 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,59 – 0,16 (m, 4H).LC-MS: m/z 363,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(2-phenoxyetyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



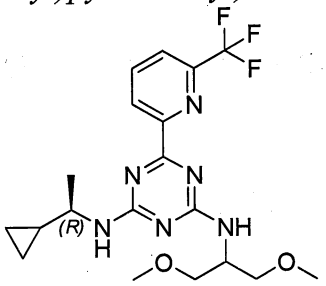
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,18 (m, 2H), 7,00 – 6,69 (m, 3H), 6,03 – 5,08 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,94 – 3,71 (m, 2H), 3,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,34 – 1,04 (m, 4H), 0,35 (m, 4H). LC-MS: m/z 445,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-metoxypropan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



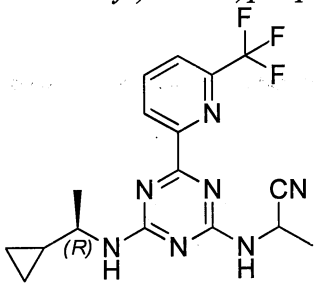
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (m, 1H), 7,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,55 – 5,33 (m, 2H), 4,45 – 4,29 (m, 2H), 3,68 – 3,39 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,28 – 0,93 (m, 6H), 0,60 – 0,27 (m, 3H).LC-MS: m/z 397,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(1,3-dimetoxypropan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



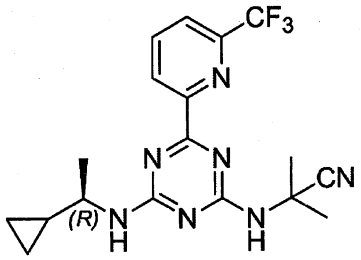
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (m, 1H), 8,05 – 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,90 – 5,06 (m, 2H), 4,57 – 4,05 (m, 1H), 3,65 – 3,38 (m, 4H), 3,33 (m, 6H), 1,23 (m, 4H), 0,84 (m, 1H), 0,61 – 0,05 (m, 4H).LC-MS: m/z 427,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 2-((4-(((R)-1-xyclopropyletyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin -2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propannitril



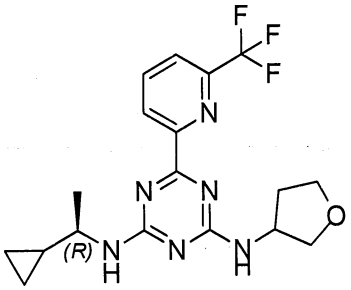
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (m, 1H), 8,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,52 (m, 2H), 5,16 – 4,85 (m, 1H), 3,76 – 3,44 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 3H), 1,39 – 1,21 (m, 3H), 0,95 (s, 1H), 0,65 – 0,16 (m, 4H).LC-MS: m/z 378,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-2-(4-(1-xyclopropyletylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropannitril



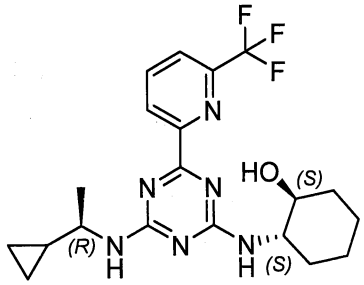
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,71 – 5,54 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,36 – 1,25 (m, 4H), 0,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 0,62 – 0,26 (m, 4H).LC-MS: m/z 392 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



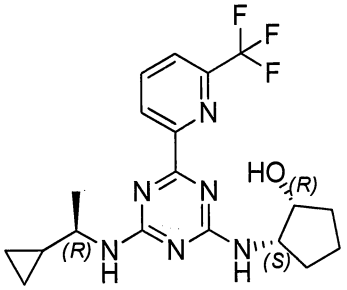
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57 – 8,47 (m, 1H), 7,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,73 – 5,32 (m, 2H), 4,79 – 4,60 (m, 1H), 3,99 – 3,49 (m, 5H), 2,29 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,30 (m, 3H), 0,56 – 0,23 (m, 4H).LC-MS: m/z 395,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (1S,2S)-2-(4-((R)-1-xyclopropyletylamino)-6-(6-(triflo-metyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)xyclohexanol



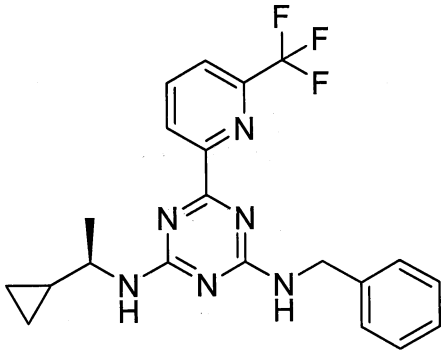
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,67 – 5,28 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,47 – 1,23 (m, 8H), 0,92 (s, 1H), 0,62 – 0,40 (m, 3H), 0,30 (s, 1H).LC-MS: m/z 423,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (1R,2S)-2-(4-((R)-1-xyclopropyletylamino)-6-(6-(triflometyl) -pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)xyclopentanol



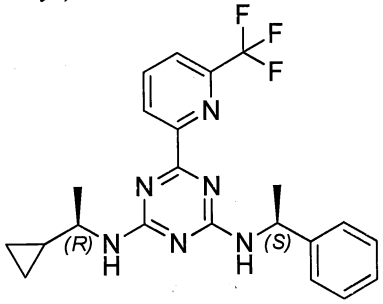
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (m, 1H), 8,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 2H), 3,69 – 3,52 (m, 1H), 2,25 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,55 (m, 7H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 0,66 – 0,16 (m, 4H).LC-MS: m/z 409,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-benzyl-N^4-(1-xyclopropyletyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin- 2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



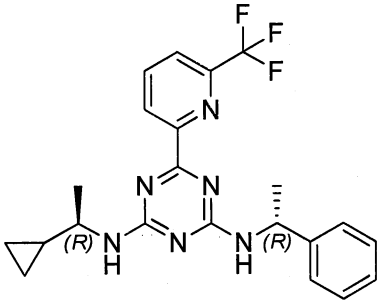
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (m, 5H), 5,51 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 1,27 (m, 3H), 0,91 (s, 1H), 0,38 (m, 4H).LC-MS: m/z 415,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-((S)-1-phenyletyl)-6-(6-(triflometyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



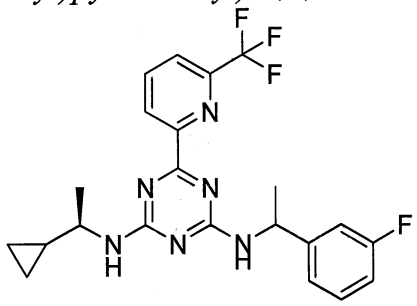
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,03 (m, 5H), 5,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,28 (m, 1H), 0,96 (m, 3H), 0,64 – 0,18 (m, 4H).LC-MS: m/z 429,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-((R)-1-phenyletyl)-6-(6-(triflo metyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



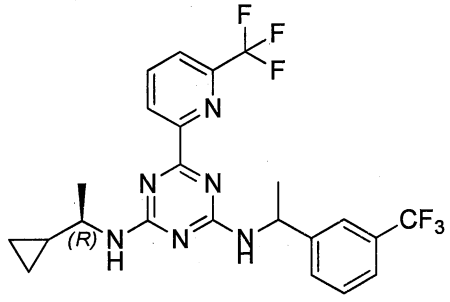
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,02 (m, 5H), 5,78 – 5,07 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (m, 3H), 0,58 – 0,15 (m, 4H).LC-MS: m/z 429,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-(3-flophenyl)etyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



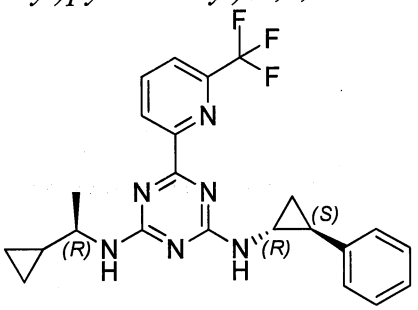
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 – 8,36 (m, 1H), 8,00 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18 – 6,90 (m, 3H), 5,71 – 5,06 (m, 3H), 3,78 – 3,32 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 – 1,22 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 0,94 – 0,72 (m, 1H), 0,54 – 0,37 (m, 2H), 0,31 – 0,20 (m, 1H).LC-MS: m/z 447,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



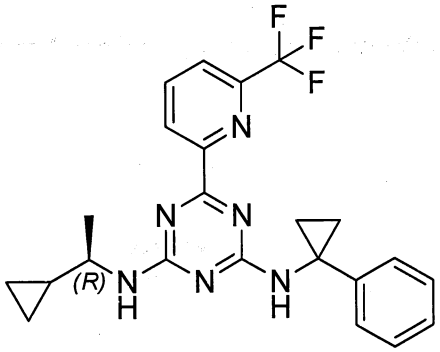
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,42 (m, 1H), 8,08 – 7,93 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,38 (m, 4H), 5,84 – 5,49 (m, 1H), 5,49 – 5,03 (m, 2H), 3,72 – 3,16 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 0,73 (m, 1H), 0,53 – 0,41 (m, 1H), 0,37 (m, 1H), 0,25 (m, 1H).LC-MS: m/z 497,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)-6-(6 -(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



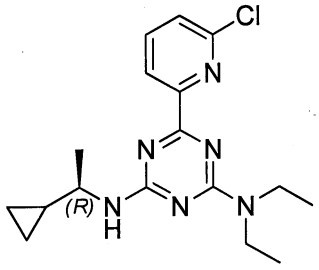
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 5,81 – 5,05 (m, 3H), 3,55 (m 1H), 1,72 (s, 1H), 1,56 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (m 3H), 0,63 – 0,18 (m, 4H).LC-MS: m/z 441,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-phenylxyclopropyl)-6-(6-(triflo metyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



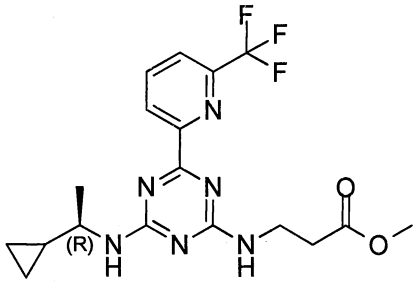
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,53 – 8,13 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 – 7,04 (m, 5H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 1,38 – 1,09 (m, 5H), 1,07 – 0,75 (m, 3H), 0,43 – -0,09 (m, 4H).LC-MS: m/z 441,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4,N^4-dietyl- 1,3,5-triazin-2,4-diamin



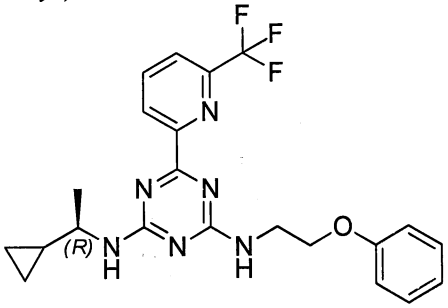
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,62 (m, 5H), 1,42 – 1,03 (m, 9H), 0,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 0,63 – 0,17 (m, 4H). LC-MS: m/z 347,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-metyl 3-((4-((1-xyclopropyletyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyri -din-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoat



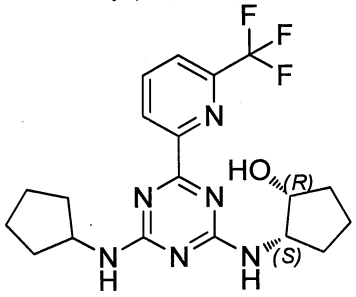
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,52 (m, 1H), 8,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,63 (m, 2H), 3,73 (m, 9H), 2,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,01 – 0,79 (m, 1H), 0,60 – 0,17 (m, 4H).LC-MS: m/z 411,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(2-phenoxyetyl)-6-(6-(triflometyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



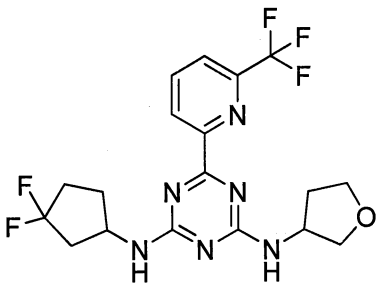
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,18 (m, 2H), 7,00 – 6,69 (m, 3H), 6,03 – 5,08 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,94 – 3,71 (m, 2H), 3,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,34 – 1,04 (m, 4H), 0,35 (m, 4H).LC-MS: m/z 445,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất (1R,2S)-2-((4-(xyclopentylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2 -yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)xyclopentanol



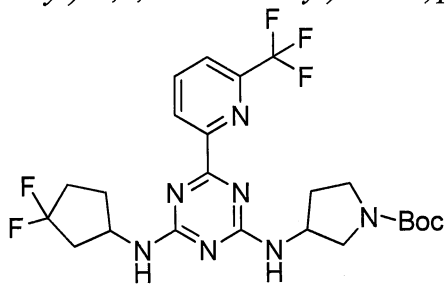
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8,63-8,57 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1 H), 7,94-7,92 (m, 1H), 4,48-4,23 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 5H), 1,78-1,59 (m, 9H).LC-MS: m/z 409,3 (M+H).

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(6-(triflo metyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



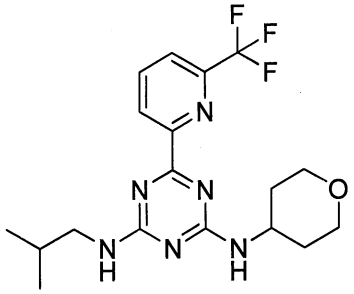
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,68-8,56 (m, 1H), 8,15 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,81 – 4,43 (m, 2H), 4,11 – 3,92 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,78 – 3,66 (m, 1H), 2,74 - 2,50 (m, 1H), 2,38 – 1,75 (m, 7H).LC-MS: m/z 431,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất tert-butyl 3-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyrolidin-1-carboxylat



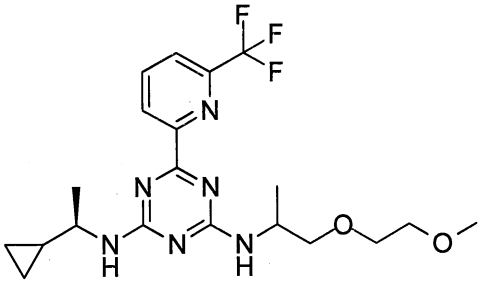
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,62 – 8,46 (m, 1H), 8,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,91 – 5,19 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,82 – 3,59 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,43 – 2,06 (m, 5H), 1,97 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). LC-MS: m/z 530,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-isobutyl-N^4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(6-(triflometyl)-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



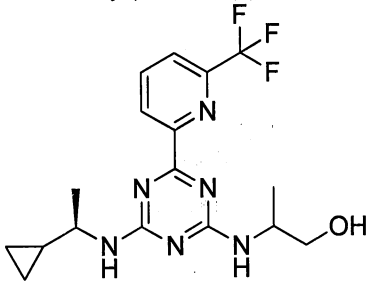
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ8,7-8,6 (m, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,0-7,9 (m, 1H), 4,4-4,1 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 3H), 1,63-1,5 (m, 2H), 1,05-0,9 (m, 6H). LC-MS: m/z 397,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-(2-metoxyetoxy)propan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



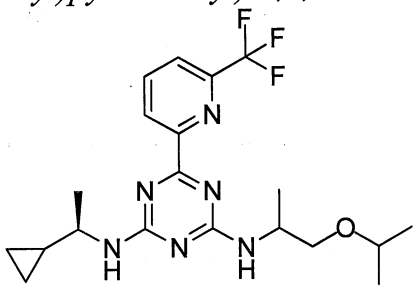
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 – 8,42 (m, 1H), 7,99 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,78 – 5,37 (m, 2H), 4,52 – 4,22 (m, 1H), 3,79 – 3,47 (m, 7H), 3,40 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 5,7 Hz, 6H), 0,99 – 0,80 (m, 1H), 0,61 – 0,21 (m, 4H). LC-MS: m/z 441 $(M+H)^+$.

Hợp chất 2-((4-(((R)-1-xyclopropyletyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propan-1-ol



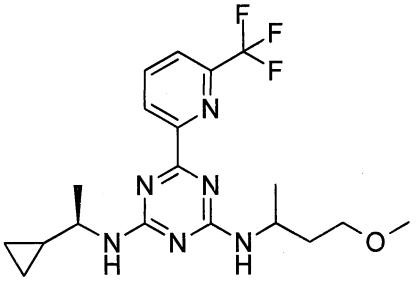
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 8,57 – 8,47 (m, 1H), 8,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,62- 5,20 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,82 – 3,49 (m, 3H), 1,35 – 1,22 (m, 6H), 0,93 (m, 1H), 0,58 – 0,29 (m, 4H). LCMS: m/z 383,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-isopropoxypropan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



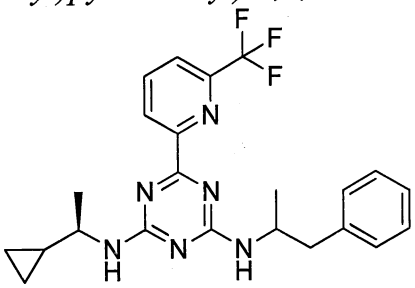
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 – 8,42 (m, 1H), 7,99 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,92 – 5,08 (m, 2H), 4,44 – 4,13 (m, 1H), 3,73 – 3,27 (m, 4H), 1,27 (m, 6H), 1,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,04 – 0,84 (m, 1H), 0,63 – 0,16 (m, 4H). LC-MS: m/z 425 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(4-metoxybutan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



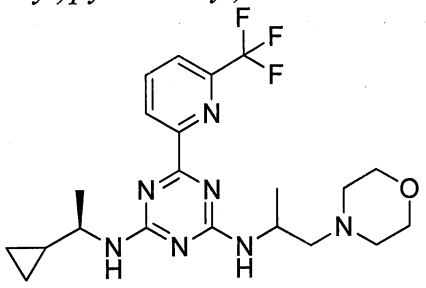
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,48 (m, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,54 - 5,25 (m, 2H), 4,44 - 4,22 (m, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 3H), 3,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,30 - 1,25 (m, 5H), 0,93 - 0,83 (m, 2H), 0,53 - 0,28 (m, 4H). LCMS: m/z 411 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-phenylpropan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



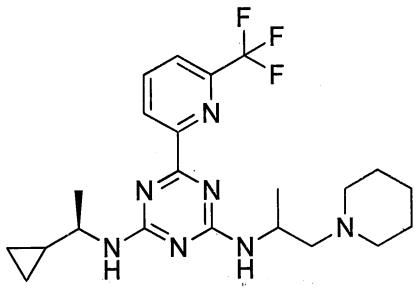
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 5H), 5,50 – 4,92 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,68 – 3,39 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,26 – 1,06 (m, 8H), 0,52 – 0,28 (m, 3H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-morpholinopropan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



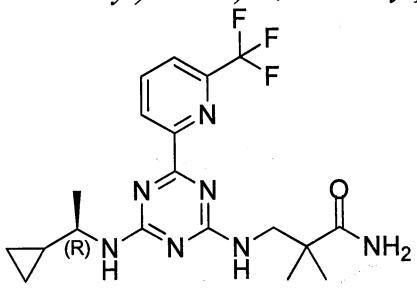
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 - 8,50 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 6,39 - 5,86 (m, 2H), 4,44 (m, 7H), 3,79 - 3,52 (m, 5H), 3,25 - 2,53 (m, 5H), 0,95 (s, 1H), 0,54 - 0,26 (m, 4H). LCMS: m/z 452 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-(piperidin-1-yl)propan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



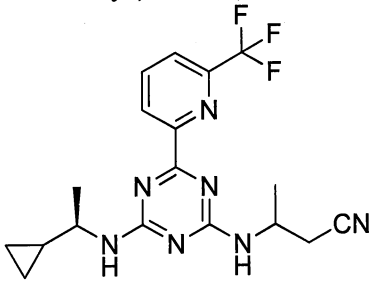
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,54 - 8,51 (m , 2H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz , 1H), 6,66 - 6,17 (m, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 1H), 4,84 - 4,44 (m, 1H), 4,21 (s, 5H), 3,67 - 2,63 (m, 7H), 1,77 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 1,53 (s, 2H), 0,93(d, J = 4 Hz, 1H), 0,52 - 0,27 (m, 4H). LCMS: m/z 450 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-3-((4-((1-xyclopropyletyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropanamit



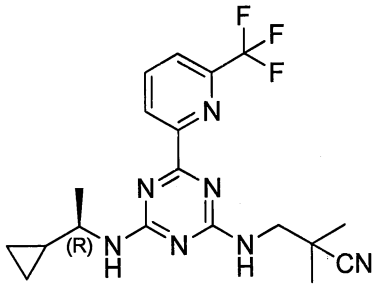
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 - 8,37 (m, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 1H), 6,01- 5,22 (m, 2H), 4,26 - 3,53 (m, 3H), 2,32 - 1,45 (m, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 8H), 1,23 - 1,21 (m, 1H), 0,97 - 0,28 (m, 5H). LCMS: m/z 424 $(M+H)^+$.

Hợp chất 3-((4-(((R)-1-xyclopropyletyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)butannitril



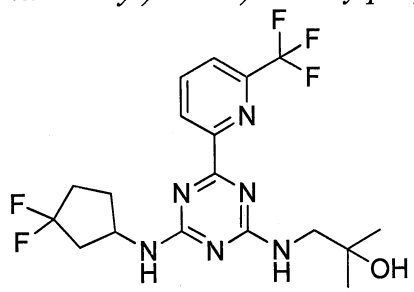
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, J = 7,6Hz, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7. 80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,64 - 5,17 (m, 2H), 4,55 - 4,32 (m, 1H), 3,70 - 3,51 (m, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 - 1,25 (m, 3H), 0,96 - 0,89 (m, 1H), 0,55-0,30 (m, 4H). LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-3-((4-((1-xyclopropyletyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropannitril



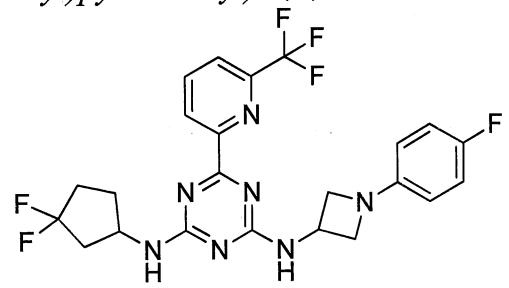
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 1,47 - 1,42 (m, 7H), 1,37 - 1,35 (m, 3H), 0,75 - 0,69 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,40 - 0,34 (m, 2H). LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$.

Hợp chất 1-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



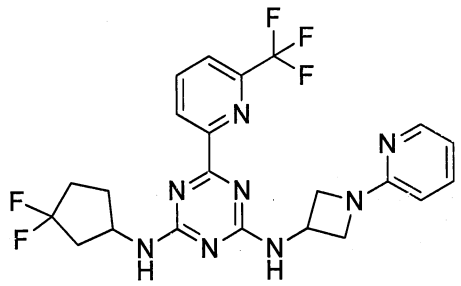
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,68 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,83 – 3,03 (m, 3H), 2,74 – 2,56 (m, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,19 – 1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,30 (s, 6H). LCMS: m/z 433 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-(4-flophenyl)azetidin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



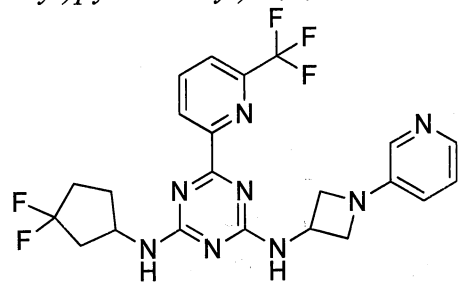
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,05 – 8,37 (m, 1H), 8,31 – 7,54 (m, 2H), 7,60 – 6,68 (m, 4H), 5,49 – 4,41 (m, 4H), 3,80 – 3,35 (m, 2H), 2,55 – 2,12 (m, 6H). LC-MS: m/z 510 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-(pyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



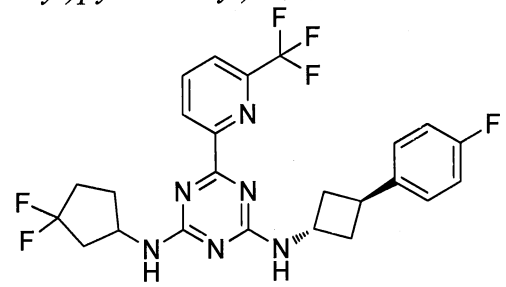
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,26 (m, 2H), 5,77 (m, 1H), 4,99 – 4,34 (m, 4H), 3,96 (m, 2H), 2,42 – 1,71 (m, 6H). LCMS: m/z 493 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-(pyridin-3-yl)azetidin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



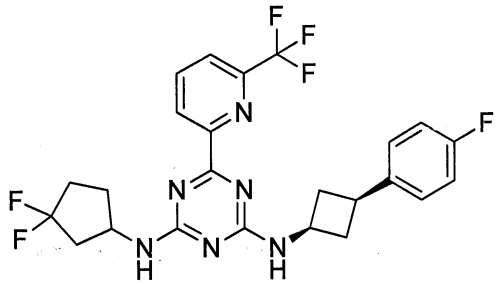
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 8,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 6,80 - 6,79 (m, 1H), 6,15 – 5,34 (m, 2H), 5,14 – 4,51 (m, 2H), 4,39 - 4,35 (m , 2H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 5H). LCMS: m/z 493 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-((1r,3r)-3-(4-flophenyl)xyclobutyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



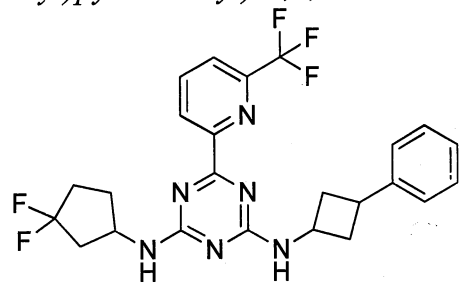
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 – 8,01 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,89 – 4,35 (m, 2H), 3,88 – 3,40 (m, 1H), 3,00 – 1,75 (m, 11H). LC-MS: m/z 509 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-((1s,3s)-3-(4-flophenyl)xyclobutyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



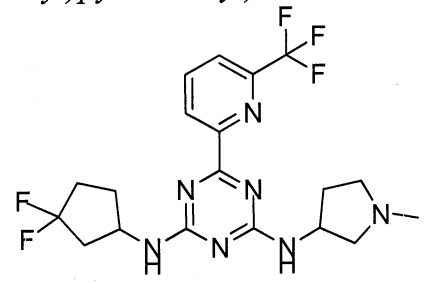
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 – 8,42 (m, 1H), 8,02 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,82 – 5,20 (m, 2H), 4,83 – 4,37 (m, 2H), 3,40 – 3,11 (m, 1H), 3,00 – 1,75 (m, 10H). LC-MS: m/z 509 $(M+H)^+$.

Hợp chất N2-(3,3-difloxyclopentyl)-N4-(3-phenylxyclobutyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



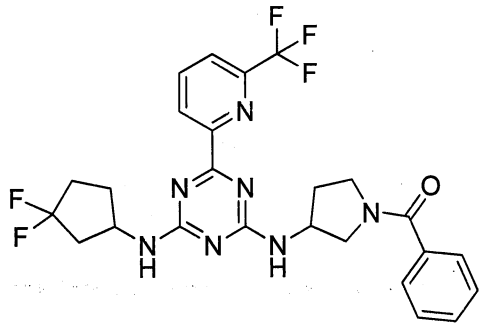
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 – 8,42 (m, 1H), 8,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 3H), 7,23 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,07 – 5,20 (m, 2H), 4,90 – 4,40 (m, 2H), 4,13 – 3,56 (m, 1H), 2,75 – 1,75 (m, 10H). LC-MS: m/z 491 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-metylpyrolidin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



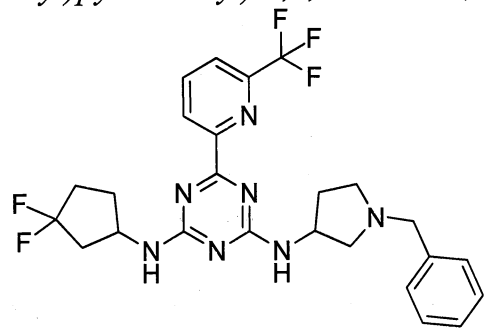
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 – 8,48 (m, 1H), 8,09 – 7,94 (m, 1H), 7,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,91 – 4,27 (m, 2H), 3,42 – 2,56 (m, 9H), 2,44 – 2,22 (m, 4H), 2,00 – 1,57 (m, 4H). LC-MS: m/z 444 $(M+H)^+$.

Hợp chất (3-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyrolidin-1-yl)(phenyl)metanon



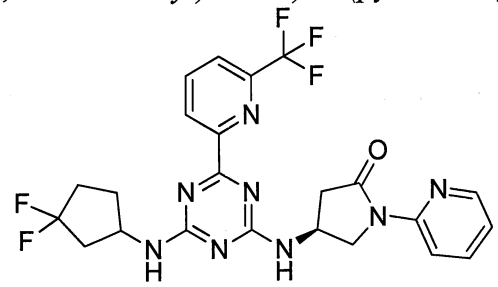
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 – 8,35 (m, 1H), 8,10 – 7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 5,75 – 5,29 (m, 2H), 4,86 – 3,77 (m, 4H), 3,70 – 3,23 (m, 2H), 2,79 – 1,74 (m, 8H). LC-MS: m/z 534 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(1-benzylpyrolidin-3-yl)-N^4-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



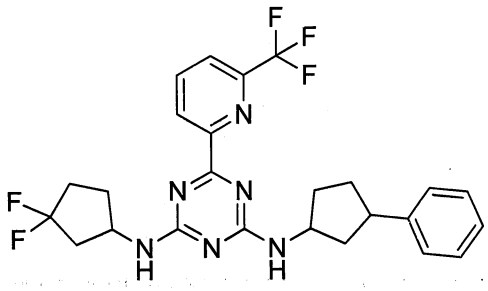
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,62 – 8,40 (m, 1H), 8,12 – 7,93 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,28 (m, 5H), 6,23 – 5,45 (m, 2H), 5,07 – 3,75 (m, 4H), 3,06 – 2,40 (m, 4H), 2,38 – 1,60 (m,8H). LC-MS: m/z 520 $(M+H)^+$.

Hợp chất (4S)-4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-1-(pyridin-2-yl)pyrolidin-2-one



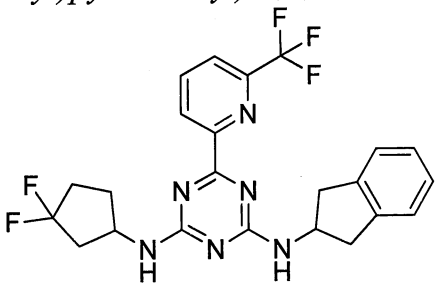
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,29 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,12 – 7,01 (m, 1H), 5,73 (m, 2H), 5,00 – 4,40 (m, 3H), 4,24 – 4,05 (m, 1H), 3,15 (m, 6,3 Hz, 1H), 2,85 – 2,51 (m, 2H), 2,21 (m, 5H). LCMS: m/z 521 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(3-phenylxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



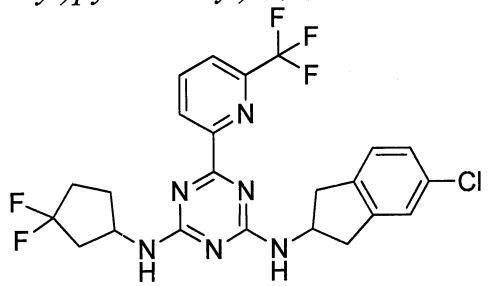
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,48 (m, 1H), 8,03 – 7,99 (m, 1H), 7,80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 3H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 5,63 - 5,31 (m, 2H), 4,70 - 4,56 (m, 2H), 3,29 - 3,17 (m, 1H), 2,65 - 2,04 (m, 9H), 1,81 (m, 3H). LCMS: m/z 505 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



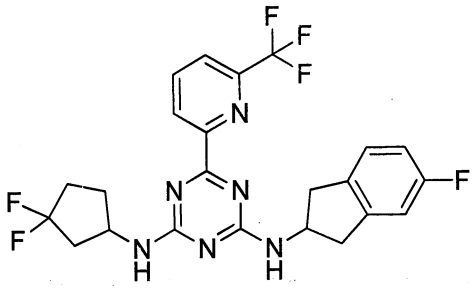
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 8,64 - 8,46 (m, 1H), 8,01 (d, J = 12,8 Hz , 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz , 1H), 7,21 (m, 3H), 5,76 - 5,31 (m, 2H), 5,02 - 4,44 (m, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,68 - 2,58(m, 1H), 2,31 - 2,09 (m, 4H), 1,85 - 1,84 (m, 1H), 1,25 (m, 1H). LCMS: m/z 477$(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(5-clo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-N^4-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



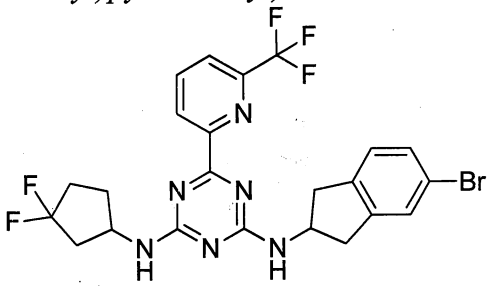
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 - 8,48 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz,1H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 6,02 - 5,36 (m, 2H), 5,05 - 4,43(m, 2H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 3,04 - 2,87 (m, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 4H), 1,99 - 1,82 (m, 1H). LCMS: m/z 511 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



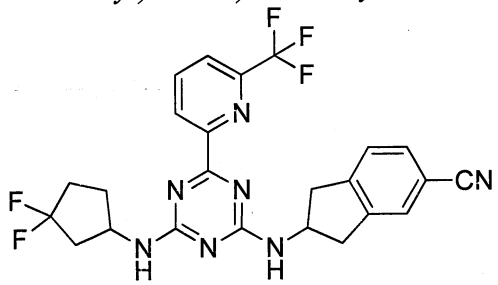
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,47 (m, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 5,75 - 5,30 (m, 2H), 5,06 - 4,44 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 2,95 - 2,62 (m, 3H), 2,33 - 2,05 (m, 4H), 1,87 - 1,82 (m, 1H). LCMS: m/z 495 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-N^4-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



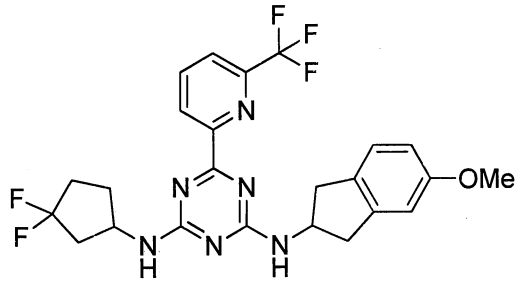
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 - 8,47 (m, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,52 - 7,29 (m, 2H), 7,18 - 7,00 (m, 1H), 5,70 - 5,30 (m, 2H), 5,03 - 4,48 (m, 2H) , 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,96 - 2,63 (m, 3H), 2,35 - 2,07 (m, 4H), 1,87 - 1,25 (m, 1H). LCMS: m/z 556 $(M+H)^+$.

Hợp chất 2-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbonitril



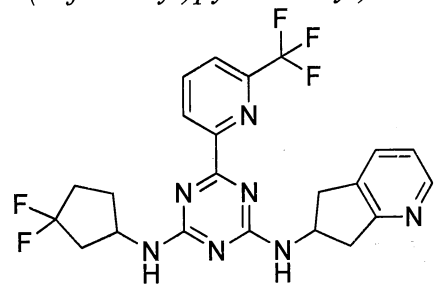
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 - 8,47 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 5,77 - 5,34 (m, 2H), 5,07 - 4,56 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,04 (m, 5H). LCMS: m/z 502 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(5-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



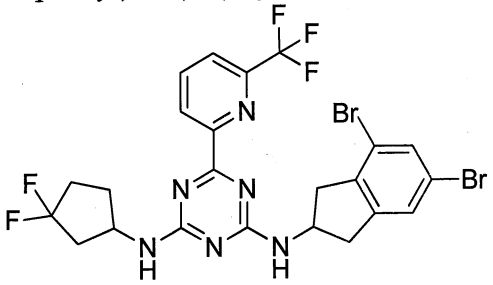
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 - 8,46 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 2H), 5,76 - 5,33 (m, 2H), 5,02 - 4,78 (m, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 2,93 - 2,62 (m, 4H), 2,31 - 2,10 (m, 4H). LCMS: m/z 507 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-6-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



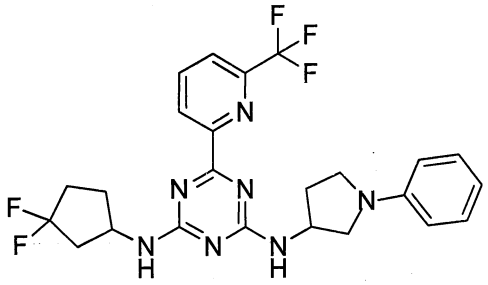
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 8,64 - 8,35 (m, 2H), 8,07 - 7,76 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,86 - 5,30 (m, 2H), 5,01 - 4,54 (m, 2H), 3,62 - 2,60 (m, 5H), 2,40 - 1,86 (m, 5H). LCMS: m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(4,6-dibromo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-N^4-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



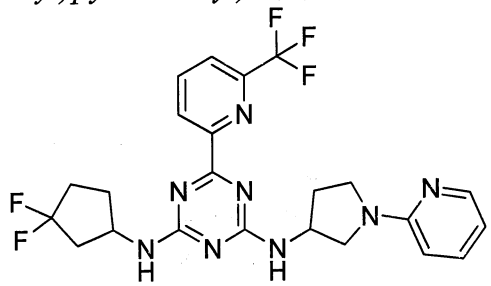
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 - 8,46 (m, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8 Hz,1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,03 - 5,38 (m, 2H), 5,03 - 4,43 (m, 2H), 3,48 - 3,25 (m, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,31- 2,29 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ,2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 1H). LCMS: m/z 635 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-phenylpyrolidin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



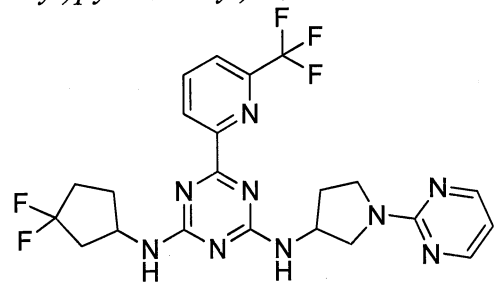
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61-8,49 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,74-6,70 (t, 1H), 6,59 (d, 2H), 5,73-5,33 (m, 2H), 4,91-4,48 (m, 2H) , 3,75-3,28 (m, 4H), 2,62-1,87(m, 8H). LCMS: m/z 506 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-(pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



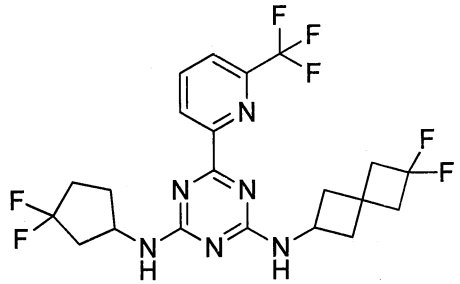
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 – 8,44 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,84 – 4,30 (m, 4H), 4,07 – 3,51 (m, 4H), 2,83 – 1,97 (m, 8H). LC-MS: m/z 507 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



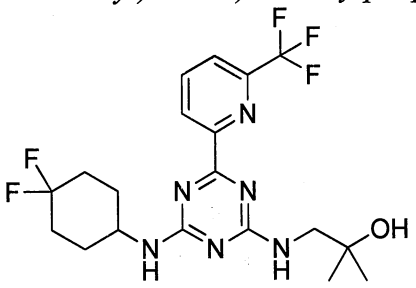
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 - 8,48 (m, 1H), 8,34 - 8,33 (m, 2H), 8,04 - 7,38 (m, 1H), 7,80 - 7,79 (m, 1H), 6,54 - 6,52 (m, 1H), 5,73 - 5,35 (m, 2H), 4,61 - 4,58 (m, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,79 - 3,58 (m, 3H), 2,90 - 2,61 (m, 1H), 2,38 - 2,12 (m, 6H), 1,88 - 1,82 (m, 1H). LCMS: m/z 508 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(6,6-diflospiro[3,3]heptan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



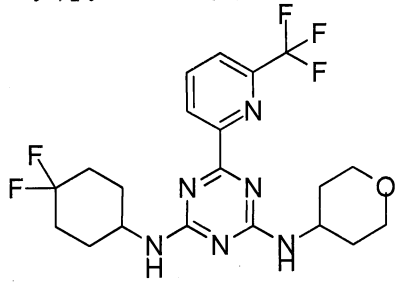
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,39 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,73 – 5,20 (m, 2H), 4,80 – 4,30 (m, 2H), 2,83 – 1,78 (m, 14H). LC-MS: m/z 491 $(M+H)^+$.

Hợp chất 1-((4-((4,4-Difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



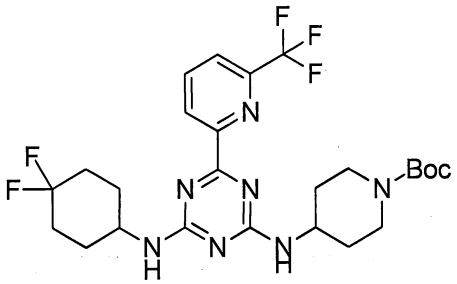
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,45 (m, 1H), 8,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,10 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,03-4,04 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,93-1,85 (m, 4H), 1,62 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,12 (s, 6H). LC-MS: m/z 447 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



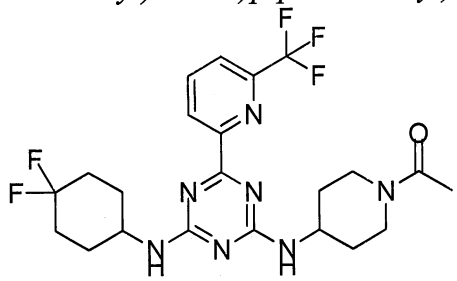
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 – 8,48 (m, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,44 – 5,12 (m, 2H), 4,26 – 4,01 (m, 4H), 3,74 – 3,52 (m, 2H), 2,20 – 1,83 (m, 8H), 1,73 – 1,50 (m, 4H); LCMS: m/z 459,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất Tert-butyl 4-((4-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)piperidin-1-carboxylat



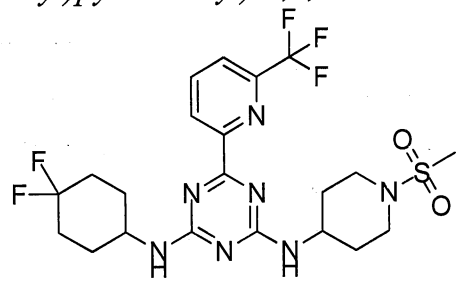
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 - 8,40 (m, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 5,56 - 5,15 (m, 2H), 4,18 - 3,85 (m, 4H), 2,95 - 2,82 (m, 2H), 2,10 - 1,54 (m, 9H), 1,40 (m, 12H). LCMS: m/z 558,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất 1-(4-((4-((4,4-Difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)piperidin-1-yl)etanon



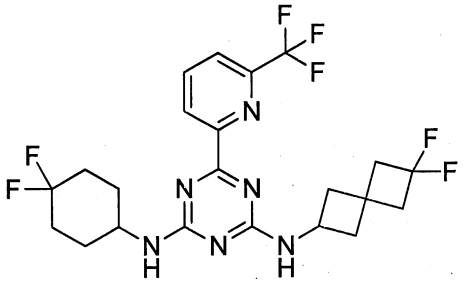
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 – 8,48 (m, 1H), 8,06 – 7,97 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,57 - 5,14 (m, 2H), 4,54 – 3,83 (m, 4H), 3,25 – 2,83 (m, 4H), 2,24 – 2,05 (m, 7H), 1,77 – 1,44 (m, 6H). LCMS: m/z 500,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



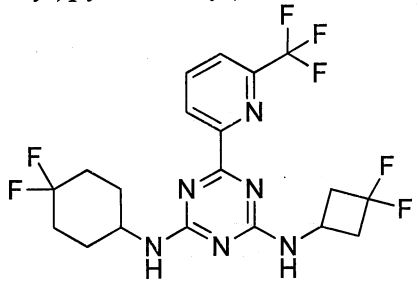
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 – 8,48 (m, 1H), 8,05 – 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,56 – 5,18 (m 2H), 4,25 – 3,95 (m, 4H), 3,64 – 3,45 (m, 2H), 2,26 – 1,55 (m, 15H). LCMS: m/z 536,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(6,6-diflospiro[3,3]heptan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



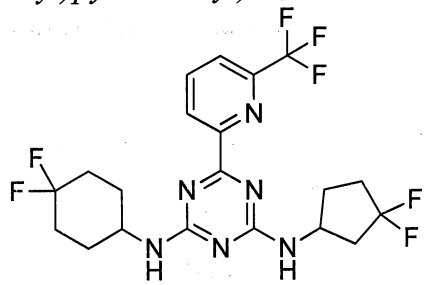
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,39 (m, 1H), 8,14 – 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,04 – 5,01 (m, 2H), 4,74 – 3,74 (m, 2H), 2,79 – 2,42 (m, 6H), 2,31 – 1,96 (m, 6H), 1,85 – 1,50 (m, 4H). LC-MS: m/z 505 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-N^4-(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



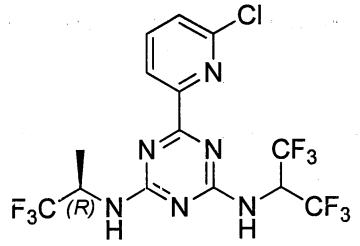
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5,77 - 5,14 (m, 2H), 4,53 – 3,96 (m, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,69 (m, 2H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



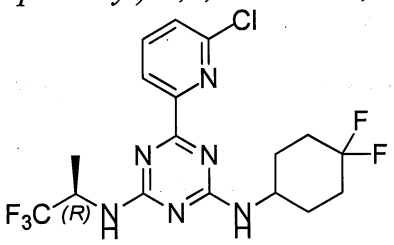
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 - 8,56 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 4Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 4Hz, 1H), 5,63 - 5,13 (m, 2H), 4,72 – 3,97 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,14 – 1,86 (m, 9H), 1,74 (m, 2H). LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2-(1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



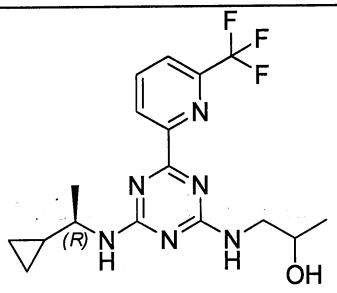
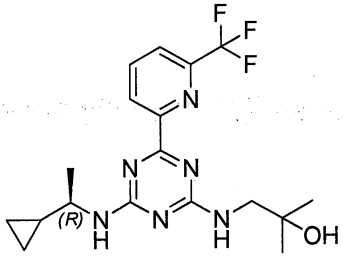
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40-8,34 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), -6,15-5,83 (m, 1H), 5,77-5,31 (m, 2H), 5,17-4,76 (m, 1H), 1,51- 1,43 (m, 3H) ; LC-MS: m/z 469 $(M+H)^+$.

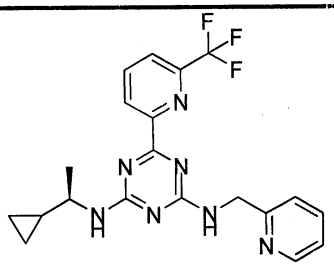
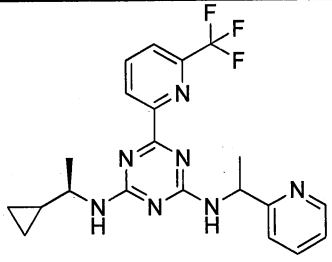
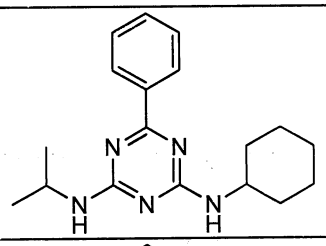
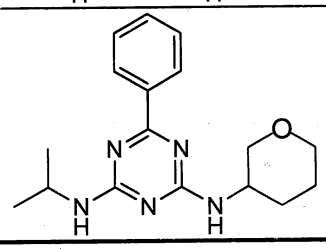
Hợp chất (R)-6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (m, 2H), 8,13 – 7,92 (m, 2H), 7,78 – 7,59 (m, 1H), 5,21 – 4,76 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,23 – 1,45 (m, 8H), 1,42 – 1,25 (m, 3H). LCMS: m/z 437 $(M+H)^+$.

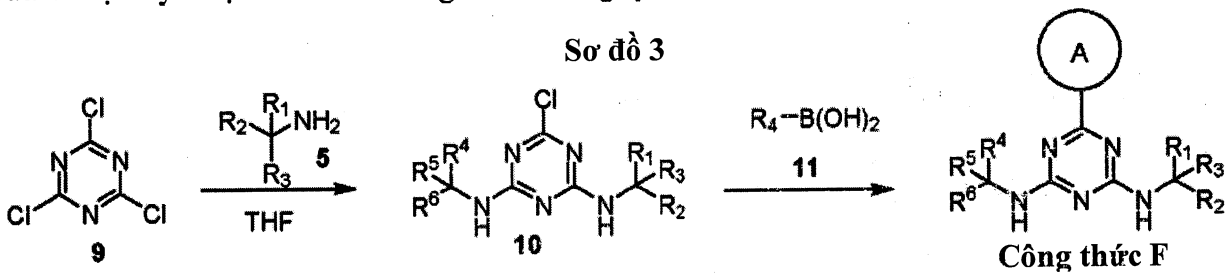
Bảng 2: Các đích sau được điều chế bằng quy trình mô tả trong Sơ đồ 2 ở trên.

Ký hiệu Hợp chất	Tên	Cấu trúc	LCMS	
			MW mong đợi	Thực tế tìm thấy $(M+1)^+$
12	*1-(4-((R)-1-xyclopropyletylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl) -1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol*		382,2	383,2
10	*1-(4-(1-xyclopropyletylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl) -1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol*		396,2	397,2

24	*(R)-N^2-(1-xyclopropyletyl)-N^4-(pyridin-2-ylmetyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin*		415,2	416,2
25	*N^2-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^4-(1-(pyridin-2-yl)etyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin*		429,2	430,2
	N^2-xyclohexyl-N^4-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin		311,2	312,2
69	*N^2-isopropyl-6-phenyl-N^4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4 -diamin*		313,2	314,2

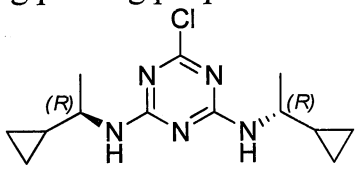
Ví dụ 3. Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin có công thức F. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 3, nêu dưới đây.

Sơ đồ 3



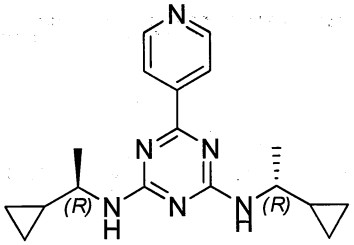
Bước 1: Điều chế 6-clo-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung DIPEA (4,5 mL, 27,3 mmol, 2,5 đương lượng) và CsF (3,3 g, 21,8 mmol, 2,0 đương lượng) vào hỗn hợp của 2,4,6-triclo-1,3,5-triazin (2g, 10,9 mmol, 1 đương lượng) và (R)-1-xyclopropylethanamin hydroclorua (2,7 g, 22,8 mmol, 2,1 đương lượng) trong axeton (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 3 giờ và sau đó ở 50°C

trong 3 giờ nữa. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 282,1 $(M+H)^+$.

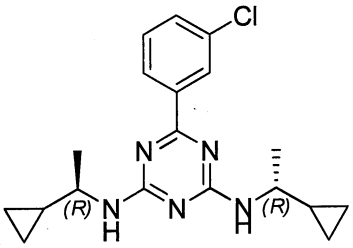
*Bước 2: Điều chế N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.*Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (42 mg, 0,036 mmol) trong một phần vào hỗn hợp của 6-clo-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclo -propyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (100 mg, 0,36 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (66 mg, 0,52 mmol), và K_2CO_3 (99 mg, 0,72 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) và nước (1 mL) khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bầu khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp tách lớp giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Phần còn lại này được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,61 – 7,28 (m, 6H), 3,58 – 3,39 (m, 2H), 1,23 – 1,10 (m, 3H), 1,02 – 0,89 (m, 2H), 0,48 – 0,26 (m, 6H), 0,20 – 0,10 (m, 2H). LC-MS: m/z 325,2 $(M+H)^+$.

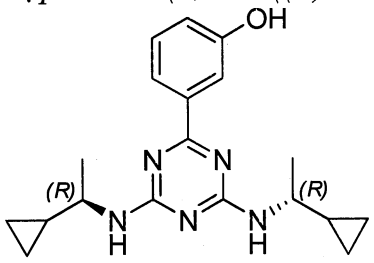
Quy trình nêu trên được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợps.

Hợp chất 6-(3-clophenyl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



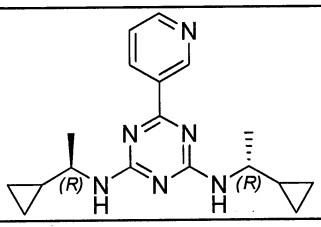
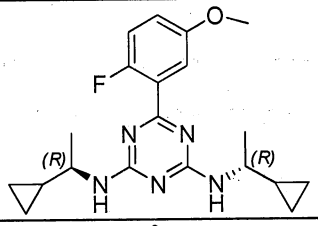
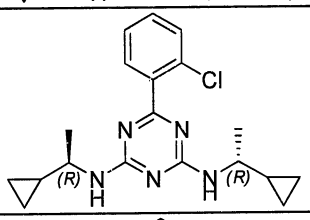
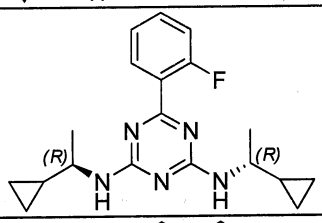
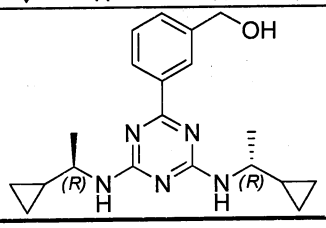
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8,30 – 8,14 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 3,70 – 3,43 (m, 2H), 1,26 – 1,15 (m, 6H), 1,02 – 0,92 (m, 2H), 0,49 – 0,30 (m, 6H), 0,26 – 0,11 (m, 2H).LC-MS: m/z 358,2 $(M+H)^+$.

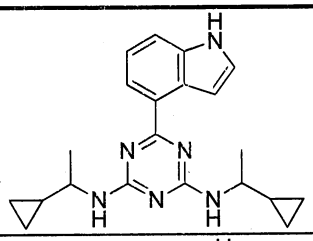
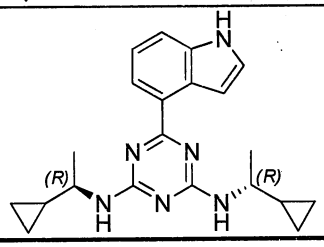
Hợp chất 3-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 – 7,64 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,78 – 5,04 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,27 (d, J = 4,3 Hz, 6H), 0,89 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 0,43 (m, 8H). LC-MS: m/z 340,2 $(M+H)^+$.

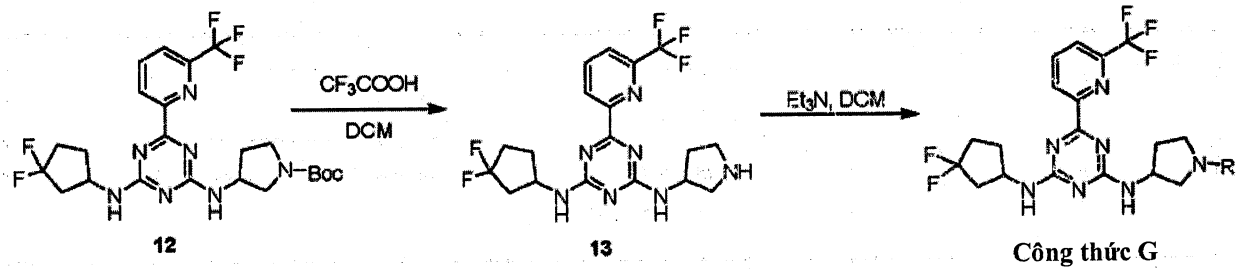
Bảng 3: Các đích sau được điều chế bằng quy trình mô tả trong Sơ đồ 3 ở trên.

Ký hiệu hợp chất	Tên	Cấu trúc	LCMS	
			MW mong đợi	Thực tế tìm thấy $(M+1)^+$
92	*N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4- diamin*		324,2	325,2
78	*N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(2-flo-5-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin*		371,2	372,2
66	*6-(2-clophenyl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin -2,4-diamin*		357,2	358,2
77	*6-(2-flophenyl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin -2,4-diamin*		341,2	342,2
82	*(3-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl) metanol*		353,2	354,2

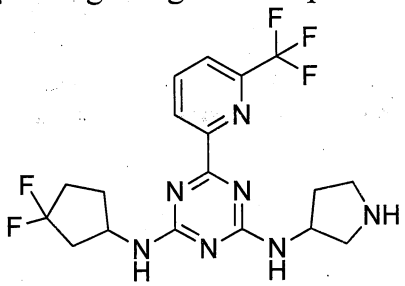
	N^2,N^4-bis(1-xyclopropyletyl)-6-(1H-indol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4- diamin		362,2	363,2
	N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(1H-indol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4- diamin		362,2	363,2

Ví dụ 4. Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin có công thức G. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 4, nêu dưới đây.

Sơ đồ 4



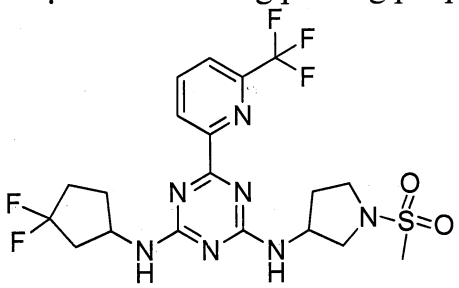
Bước 1. Điều chế N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(pyrolidin-3-yl)-6-(6- (triflo metyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung TFA (1 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-(3,3-difloxyclopentylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyrolidin-1-carboxylat (160 mg, 0,3 mmol) trong DCM (3 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó cô. Phần còn lại được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau đó cô để thu được sản phẩm mong muốn mà được dùng trong bước tiếp theo mà không cần bước tinh chế thêm bất kỳ.



LC-MS: m/z 430,2 $(M+H)^+$.

Bước 2. Điều chế N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-(metylsulfonyl)pyrroli -din-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Hỗn hợp của N^2-(3,3-

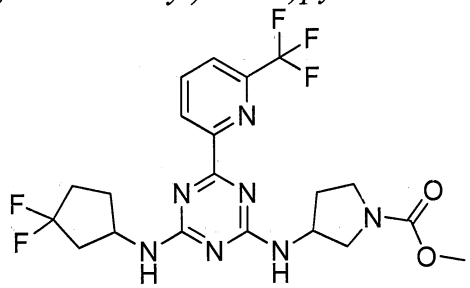
difloxyclopentyl)-N^4-(pyrolidin-3-yl)-6-(6-(triflometyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (20 mg, 0,05 mmol), Et_3N (9,4 mg, 0,09 mmol), MsCl (6 mg, 0,06 mmol) trong DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,62 – 8,46 (m, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,79 – 5,38 (m, 2H), 4,80 – 4,53 (m, 2H), 3,76 – 3,52 (m, 2H), 3,39 – 3,23 (m,1H), 2,91 (s, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,45 – 2,25 (m, 3H), 2,20 – 1,98 (m, 3H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,22 – 1,18 (m, 1H).LC-MS: m/z 508,1 $(M+H)^+$.

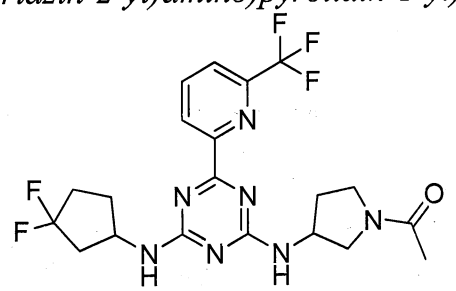
Quy trình nêu trên được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất metyl 3-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflo metyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyrolidin-1-carboxylat.



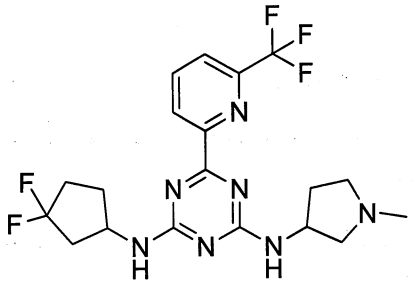
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,58-8,48 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,94 – 5,18 (m, 2H), 4,72 - 4,47 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 3,44 - 3,28 (m, 1H), 2,45 – 1,80 (m, 7H).LC-MS: m/z 488,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 1-(3-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin -2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyrolidin-1-yl)etanon



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (m, 1H), 8,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,84 – 4,30 (m, 2H), 3,97 – 3,52 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,50 – 2,22 (m, 3H), 2,22 – 1,98 (m, 3H), 1,25 (s, 3H).LC-MS: m/z 472,2 $(M+H)^+$.

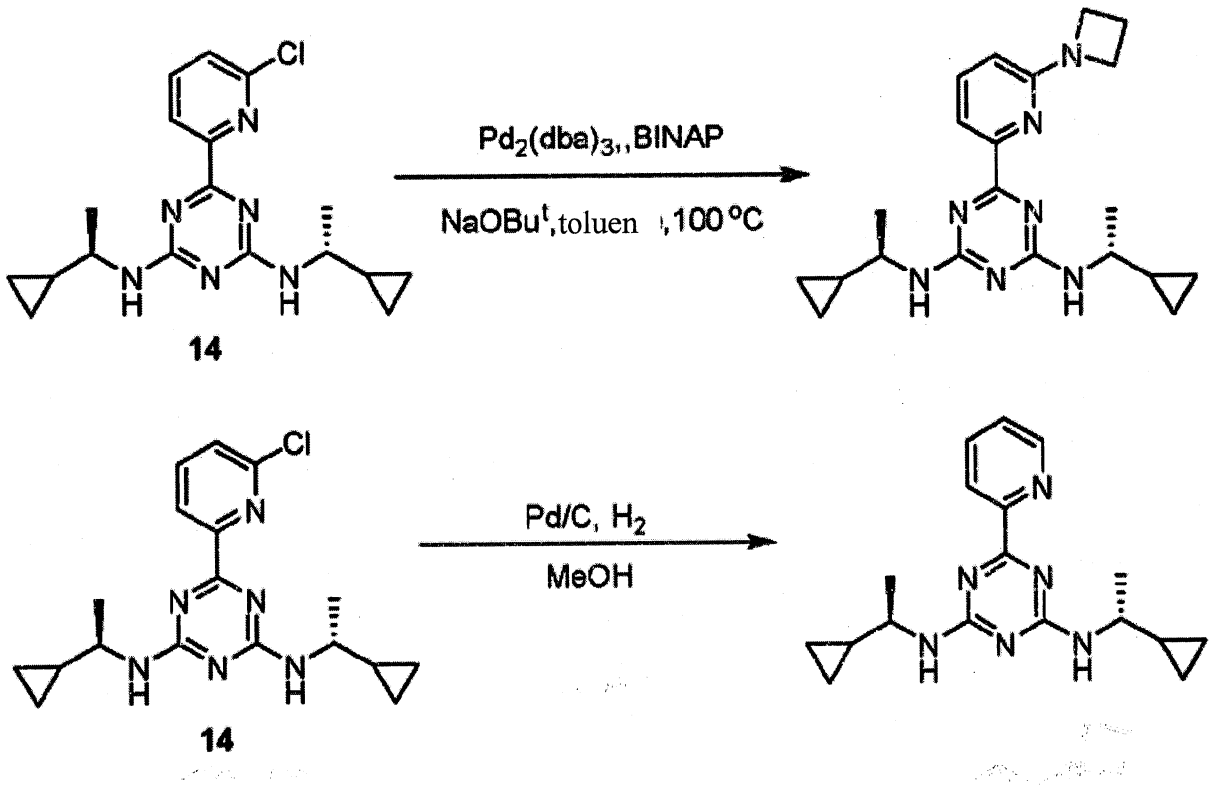
Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-metylpyrolidin-3-yl) -6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-(3,3-difloxyclopentylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyrolidin-1-carboxylat (25 mg, 0,05mmol) trong THF (3 mL) ở 0°C được bổ sung $LiAlH_4$(5 mg, 0,14 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và cuối cùng 60 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng dừng phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Phần còn lại này được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



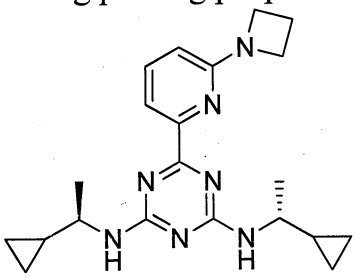
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (m, 1H), 8,08 – 7,93 (m, 1H), 7,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,47 – 2,87 (m, 3H), 2,69 (m, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,84 (m, 4H).LC-MS: m/z 444,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 5. Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 5, nêu dưới đây.

Sơ đồ 5



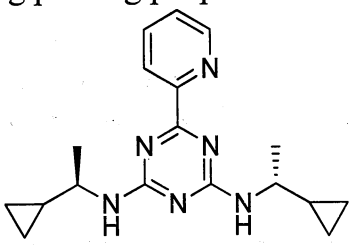
Bước 1: Điều chế 6-(6-(azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyl -etyl) -1,3,5-triazin-2,4-diamin. Hỗn hợp của 6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl) -1,3,5-triazin-2,4-diamin (40 mg, 0,11 mmol), azetidin (7,6 mg, 0,13 mmol), 2,2'-bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (6,9 mg, 0,01 mmol), natri tert-butoxit (15 mg, 0,16 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton) -dipaladi (10,2 mg, 0,01 mmol) trong toluen (3 mL) được khuấy ở 100°C trong bầu khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 7,72 – 7,53 (m, 2H), 6,56 (d, *J*=7,4, 1H), 4,11 (t, *J*=7,4, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,42 (p, *J*=7,4, 2H), 1,30 (d, *J*=6,5, 6H), 0,98 (s, 2H), 0,67 – 0,13 (m, 8H). LC-MS: m/z 380,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung Pd/C (2 mg) vào dung dịch chứa 6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (20 mg, 0,05 mmol) trong

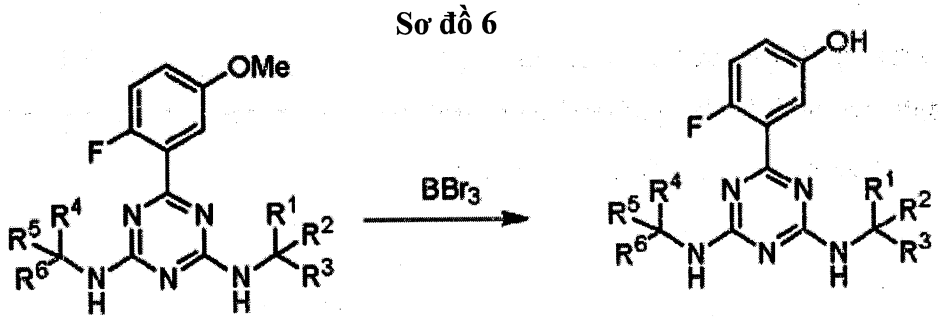
metanol (2 mL) trong bầu khí nitơ. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bầu khí hydro qua đêm. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,82 – 8,03 (m, 4H), 7,75 (m, 2H), 3,79 – 3,45 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,07 – 0,84 (m, 2H), 0,55 – 0,05 (m, 8H). LC-MS: m/z 325,2 $(M+H)^+$.

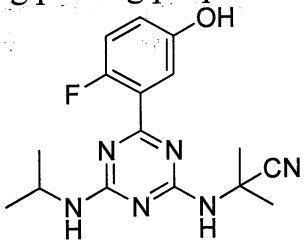
Ví dụ 6. Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin có công thức H. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 6, nêu dưới đây.

Sơ đồ 6



18 **Công thức H**

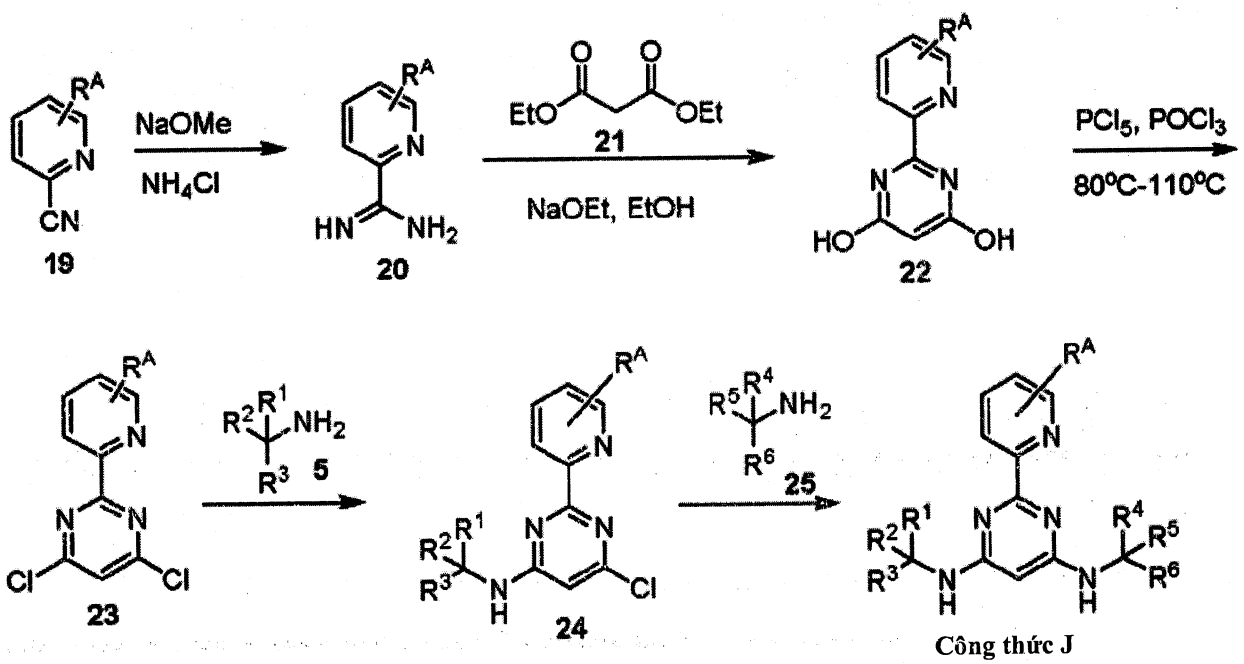
Bước 1: Điều chế 2-((4-(2-flo-5-hydroxyphenyl)-6-(isopropylamino)-1, 3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropannitril. Bổ sung vào dung dịch chứa 2-((4-(2-flo-5-metoxyphenyl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropannitril (200 mg, 0,6 mmol) trong DCM khan (3 mL) ở -65°C được bổ sung nhỏ giọt BBr_3 (0,6 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 20 phút. Hỗn hợp được làm ấm từ từ lên đến 0°C và khuấy trong 10 phút. và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ băng bão hòa trong nước cho đến khi pH = 8. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc(2 x 10 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



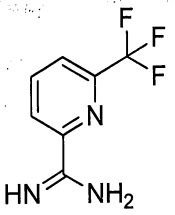
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,20 (s, 1H), 6,96 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,72 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 1,79 (s, 6H), 1,26 (d, J = 6,1 Hz, 6H). LC-MS: m/z 331,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 7. Điều chế hợp chất Di-aliphatic Pyrimidin có công thức J. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 7, nêu dưới đây.

Sơ đồ 7



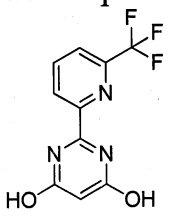
Bước 1: Điều chế 6-(triflometyl)picolinimidamit. Bổ sung NaOMe (1,6 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(triflometyl)picolinonitril (50 mg, 0,3 mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (3 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung NH_4Cl (21 mg, 0,39 mmol, 13 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 1 giờ và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được điều chỉnh pH đến 9 bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và sau đó chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 190,1 $(M+H)^+$.

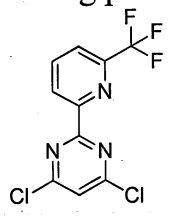
Bước 2: Điều chế 2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-4,6-diol. Bổ sung vào dung dịch chứa natri (366 mg, 15,9 mmol, 5,0 đương lượng) trong EtOH khan (6 mL)

được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 6-(triflometyl)picolinimidamit (600 mg, 3,2 mmol) trong EtOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung dietyl malonat (1 mL, 6,4 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được điều chỉnh pH đến 7 bằng dung dịch HCL 1N trong nước. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước. Tạo huyền phù chất rắn trong MeOH và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ.



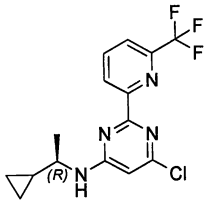
LC-MS: m/z 256,0 $(M-H)^-$.

Bước 3: Điều chế 4,6-diclo-2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)pyrimidin. Dung dịch chứa 2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-4,6-diol (1 g, 3,9 mmol) trong $POCl_3$ (6 mL) được khuấy ở 90°C qua đêm và sau đó cô để loại bỏ chất bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



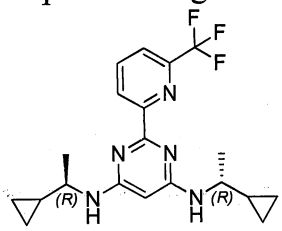
LC-MS: m/z 294,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế (R)-6-clo-N-(1-xyclopropyletyl)-2-(6-(triflometyl) -pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amin. Bổ sung (R)-1- -xyclopropylethanamin (0,06 mL, 0,6 mmol, 2,2 đương lượng) và Et_3N (0,07 mL, 0,54 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclo-2-(6-(triflometyl) pyridin-2-yl)pyrimidin (80 mg, 0,27 mmol, 1 đương lượng) trong THF (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phần còn lại này được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 343,1 $(M+H)^+$.

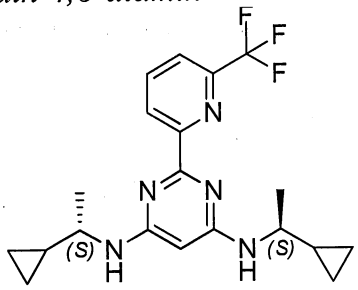
Bước 5 : Điều chế N4,N6-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-2-(6-(triflometyl)pyri din-2-yl)pyrimidin-4,6-diamin. Bổ sung (R)-1-xyclopropyletanamin hydroclorua (22 mg, 0,18 mmol, 1,2 đương lượng) và DIPEA (0,08 mL, 0,45 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa (R)-6-clo-N-(1-xyclopro pyletyl)-2-(6-(triflometyl) -pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amin (50 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) trong DMSO (2 mL). Hỗn hợp được chiếu xạ trong vi sóng ở 160 °C trong 1,5 giờ. Sau khi bổ sung (R)-1-xyclopropyletanamin (0,18 mmol, 1,2 đương lượng), hỗn hợp thu được được khuấy và chiếu xạ trong vi sóng ở 160 °C trong thêm 2 giờ nữa. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó tách lớp giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Phần còn lại này được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,19 (m, 3H), 3,13 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,96 – 0,72 (m, 2H), 0,52 – 0,33 (m, 4H), 0,33 – 0,10 (m, 4H).LC-MS: m/z 392,2 $(M+H)^+$.

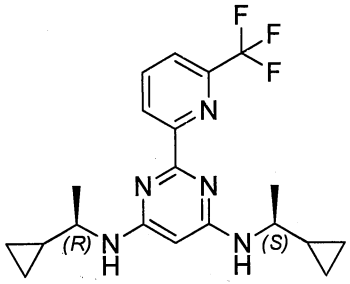
Quy trình nêu trên được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợps.

Hợp chất N^4,N^6-bis((S)-1-xyclopropyletyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl) pyrimidin-4,6-diamin



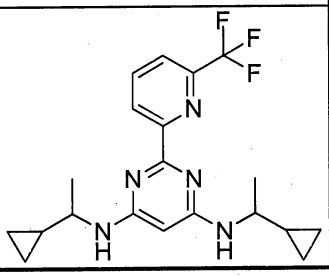
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,22 (m, 3H), 3,22 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,40 – 1,15 (m, 6H), 0,95 (m, 2H), 0,61 – 0,44 (m, 4H), 0,31 (m, 4H).LC-MS: m/z 392,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^4-((R)-1-xyclopropyletyl)-N^6-((S)-1-xyclopropyletyl)-2-(6-(triflo metyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-4,6-diamin



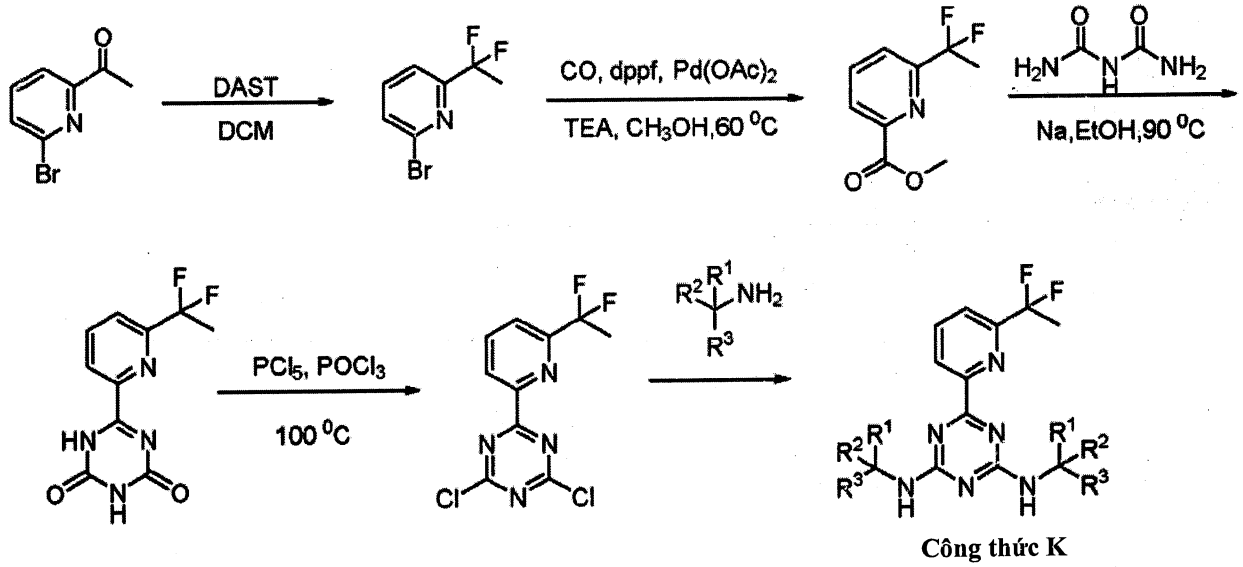
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,22 (m, 3H), 3,22 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,68 – 1,25 (m, 6H), 0,97 (m 2H), 0,61 – 0,44 (m, 4H), 0,31 (m, 4H).LC-MS: m/z 392,2 $(M+H)^+$.

Bảng 7: Các hợp chất sau được điều chế bằng quy trình mô tả trong Sơ đồ 7 ở trên.

Ký hiệu hợp chất	Tên	Cấu trúc	LCMS	
			MW mong đợi	Thực tế tìm thấy $(M+1)^+$
	N^4,N^6-bis(-1-xyclopropyletyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl) pyrimidin-4,6-diamin		391,2	392,2

Ví dụ 9. Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin đối xứng có công thức K. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 9, nêu dưới đây.

Sơ đồ 9



Công thức K

Bước 1: Điều chế 2-bromo-6-(1,1-difloetyl)pyridin.

Bổ sung nhỏ giọt DAST (84 mL, 650 mmol) vào dung dịch chứa 1-(6-bromopyridin-2-yl)etanon (26 g, 130 mmol) trong DCM khô (150 mL) ở 0 °C trong suốt 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được để ấm từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy cho đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp thu được được đổ từ từ vào đá lạnh (300 g) và chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 2-bromo-6-(1,1-difloetyl)pyridin. LC-MS: m/z 222,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế metyl 6-(1,1-difloetyl)picolinat.

Bổ sung 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen (7,5 g, 13,6 mmol), trietylamin (28,4 mL, 204 mmol), và $Pd(OAc)_2$ (1,52 g, 6,7 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-6-(1,1-difloetyl)pyridin (30,2 g, 136 mmol) trong MeOH (300 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong bầu khí CO (60 psi) trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được metyl 6-(1,1-difloetyl) picolinat. LC-MS: m/z 202,2 $(M+H)^+$.

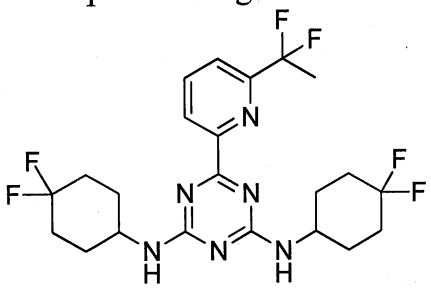
Bước 3: Điều chế 6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4 (1H,3H)-dion. Bổ sung metyl 6-(1,1-difloetyl)picolinat (2,8 g, 28 mmol) và biuret (14,0 g, 70 mmol) vào dung dịch chứa NaOEt trong EtOH (vừa được điều chế từ natri (1,9 g, 82,6 mmol và EtOH (150 mL)). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 16 giờ và cô trong áp suất giảm. Bổ sung nước (50 mL) vào phần còn lại. Hỗn hợp thu được được điều chỉnh pH đến 7 bằng HCL 1N, và sau đó lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, và làm khô trong chân không cao để thu được 6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-dion. LC-MS: m/z 255,1 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế 2,4-diclo-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin.

Bổ sung PCl_5 (26 g, 125 mmol) vào dung dịch chứa 6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4 (1H,3H)-dion (6 g, 25 mmol) trong $POCl_3$ (60 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 2,4-diclo-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 2,16 (q, 3H). LC-MS: m/z 292,1 $(M+H)^+$.

Bước 5: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(1,1-difloetyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin Bổ sung CsF (1,2 g, 8,0 mmol, 2 đương lượng) và DIPEA (1,4 mL, 8,0 mmol, 4 đương lượng) vào hỗn hợp của 2,4-diclo-6-(6-(1,1-

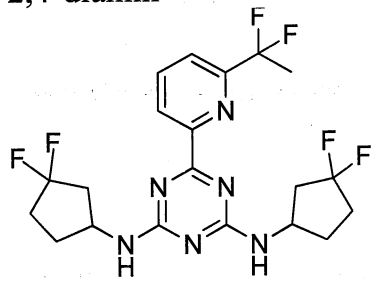
difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin (582 mg, 2,0 mmol, 1,0 đương lượng) và 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (752 mg, 4,4 mmol, 2,2 đương lượng) trong THF (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm và sau đó lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,40 (m, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 5,07-5,46 (m, 2H), 3,99-4,18 (m, 2H), 1,71-2,17 (m, 19H). LC-MS: m/z 489,2 $(M+H)^+$.

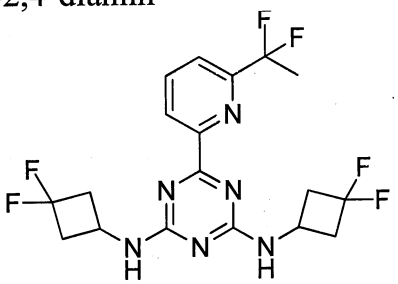
Quy trình nêu trong ví dụ 9 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,43 (m, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 7,78 (bs, 1H), 5,28-5,70 (m, 2H), 4,54-4,71 (m, 2H), 1,72-2,65(m, 15H). LC-MS: m/z 461,2 $(M+H)^+$.

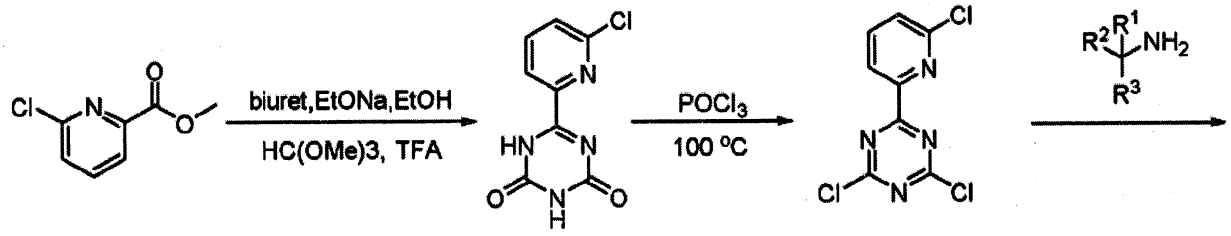
Hợp chất N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin

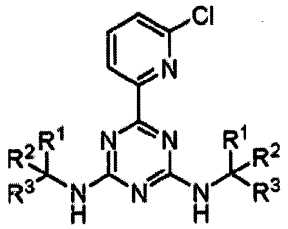


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35-8,42 (m, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 5,42-5,85 (m, 2H), 4,35-4,52 (m, 2H), 3,04 (bs, 4H), 2,62 (bs, 4H), 2,04-2,16(m, 3H). LC-MS: m/z 433,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 10. Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin đối xứng có công thức L. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 10, nêu dưới đây.

Sơ đồ 10





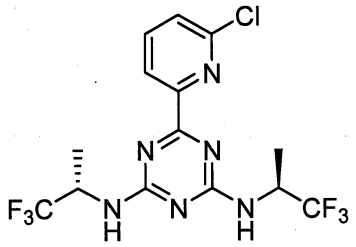
Công thức L

Bước 1: Điều chế 6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-dion. Bình đáy tròn ba cổ khô được bổ sung biuret (14,8 g, 0,14 mol), metyl 6-clopicolinat (21 g, 0,12 mol) và EtOH (250 mL). Hỗn hợp được khử khí bằng N_2 ba lần và sau đó khuấy ở 25°C trong 20 phút. Sau đó nhiệt độ được để tăng lên đến 50°C, sau đó bổ sung $HC(OMe)_3$ (17 mL, 0,14 mol) và TFA (1,37 g, 0,01 mol). Hỗn hợp phản ứng (huyền phù đặc màu vàng nhợt) được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa NaOEt trong EtOH (20% khối lượng, 163 g, 0,48 mol). Huyền phù đặc màu vàng nhạt thu được được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ cho đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được xử lý bằng nước (200 mL) và cô trong áp suất giảm để loại bỏ etanol còn lại. Sau đó nước (300 mL) được bổ sung vào phần còn lại (trong khi khuấy) để tạo ra dung dịch màu nâu trong suốt. Dung dịch này được làm mát đến 10°C và điều chỉnh từ từ đến pH 1 bằng HCl 6N. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thêm 2 giờ nữa và lọc. Bánh lọc được rửa bằng HCL trong nước (pH=1), thu gom và tạo huyền phù trong DCM (300 mL). Dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, lọc và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 225,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 2,4-diclo-6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 3 được mô tả ở trên. LC-MS: m/z 260,9 $(M+H)^+$.

Bước 3 : Điều chế 6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-triflo propan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Hỗn hợp của 2,4-diclo-6-(6-clo -pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin

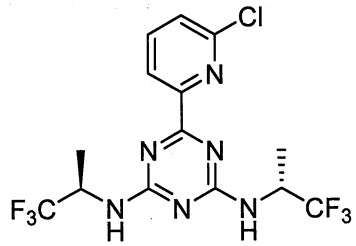
(0,27 g, 1,04 mol), (R)-1,1,1-triflopropan-2-amin hydroclorua (0,39 g, 2,6 mol), và kali cacbonat (0,43 g, 3,1 mol) trong 1,4-dioxan khô (2,5 mL) được khuấy trong bầu khí N_2 ở 50°C trong 36 giờ sau đó ở 100°C trong 36 giờ nữa cho đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp thu được được lọc qua Celite và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc và phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,61 (m, 1,5H), 5,25 (m, 0,5H), 5,09 (m, 0,5H), 4,88 (m, 1,5H), 1,54 – 1,26 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 $(M+H)^+$.

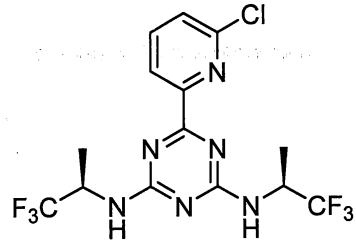
Quy trình nêu trong ví dụ 10 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



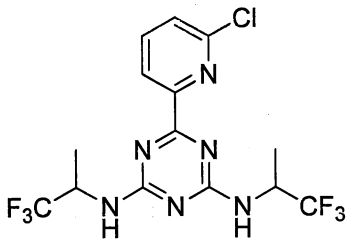
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 – 8,16 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,70 – 5,13 (m, 2H), 5,09 – 4,71 (m, 2H), 1,34 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2-((R)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-N^4-((S)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



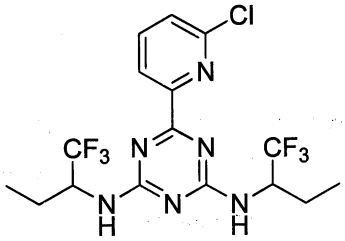
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 – 8,23 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,68 – 5,20 (m, 2H), 5,18 – 4,81 (m, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



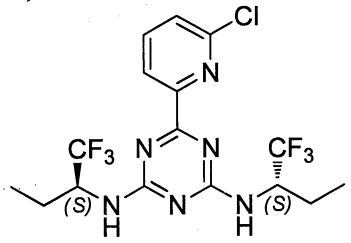
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 – 8,16 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,70 – 5,13 (m, 2H), 5,09 – 4,71 (m, 2H), 1,34 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(1,1,1-triflobutan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



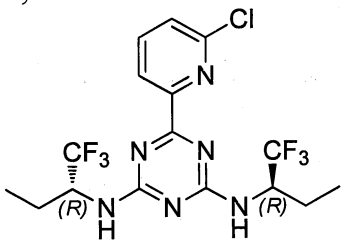
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 – 8,31 (m, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,67 – 5,12 (m, 2H), 4,98 – 4,65 (m, 2H), 2,07 – 1,91 (m, 2H), 1,70 – 1,55 (m, 2H), 1,06 (dd, J = 8,6, 6,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-triflobutan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



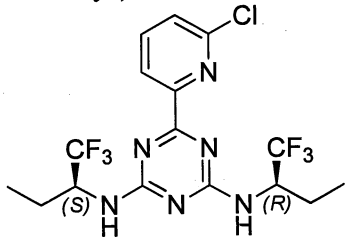
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30-8,35 (t, 1H), 7,78-7,82 (t, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 5,49-5,63 (m, 2H), 4,72-4,89 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,02-1,08 (t, 6H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-triflobutan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



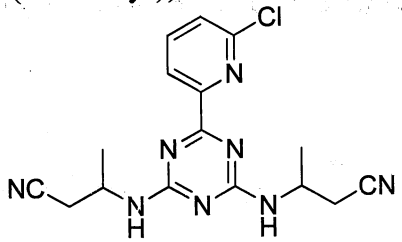
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31-8,35 (t, 1H), 7,78-7,82 (t, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 5,16-5,71 (m, 2H), 4,72-4,74 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 1,62-1,64 (m, 2H), 1,02-1,08 (t, 6H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2-((R)-1,1,1-triflobutan-2-yl)-N^4-((S)-1,1,1-triflobutan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



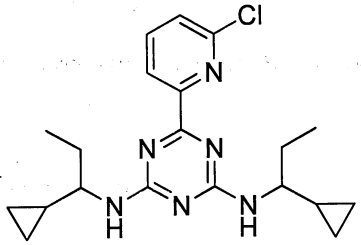
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30-8,35 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47-7,49 (d, 1H), 5,35-5,66 (m, 2H), 4,91-5,13 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,00-2,23 (d, 3H), 1,31-1,42 (d, 1H), 1,03-1,07 (m, 6H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

Hợp chất 3,3'-((6-(6-Clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(azanediyl))dibutannitril



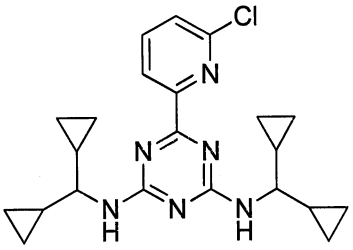
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,61 – 5,18 (m, 2H), 4,59 – 4,20 (m, 2H), 2,85 – 2,60 (m, 4H), 1,44 – 1,36 (m, 6H). LC-MS: m/z 357 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(1-xyclopropylpropyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



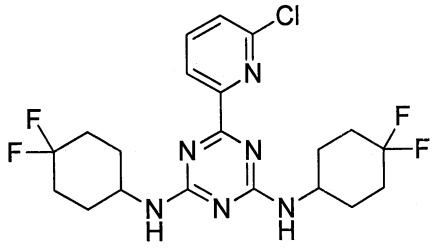
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,37 – 5,08 (m, 2H), 3,48 – 3,37 (m, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 0,92 – 0,80 (m, 2H), 0,66 – 0,20 (m, 8H). LC-MS (m/z): 387,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(dixyclopropylmetyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



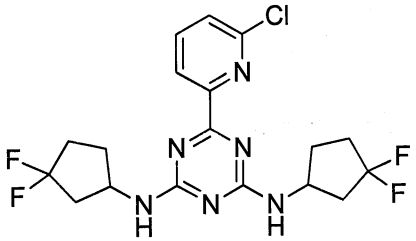
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,50 – 5,01 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 0,89 (m, 4H), 0,50 – 0,21 (m, 16H). LC-MS: m/z 411,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



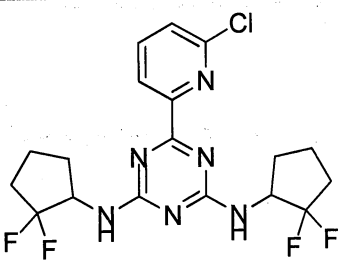
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64-6,12 (m, 2H), 4,17-3,98 (m, 2H), 2,17-1,70 (m, 16H). LC-MS: m/z 459 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



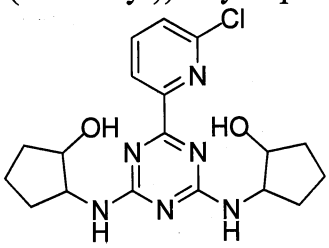
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 – 8,25 (m, 1H), 7,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,37 (m, 2H), 4,69 – 4,53 (m, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 2H), 2,51 – 1,98 (m, 8H), 1,85 – 1,76 (m, 2H). LCMS: m/z 431,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(2,2-difloxyclopentyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



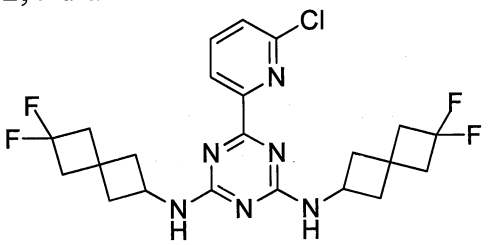
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 – 8,26 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,63 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 2,41–2,08 (m, 6H), 1,83 (m, 4H), 1,66 (s, 2H). LCMS: m/z 431$(M+H)^+$..

Hợp chất 2,2'-((6-(6-Clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(azanediyl))dixyclopentanol



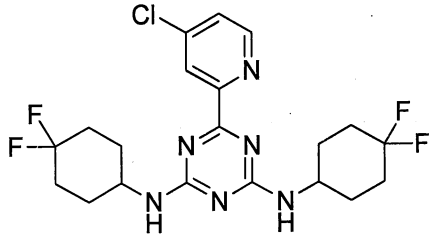
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 – 8,17 (m, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,30 – 5,83 (m, 1H), 5,52 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,05 – 3,88 (m, 2H), 2,32 – 2,17 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,88 – 1,65 (m, 6H), 1,51 (m, 2H). LCMS: m/z 391$(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(6,6-diflospiro[3,3]heptan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



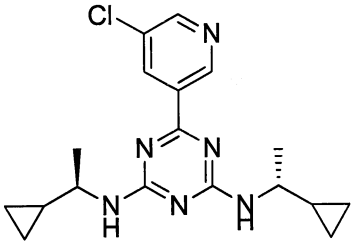
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 - 7,78 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 2,72- 2,66 (m, 4H), 2,61 - 2,50 (m, 4H), 2,46 - 2,41 (m, 4H), 2,22 - 2,19 (m, 4H). LCMS: m/z 483$(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(4-Clopyridin-2-yl)-N2,N4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,20-4,02 (m, 2H), 1,98-1,61 (m, 16H). LC-MS: m/z 459,1 $(M+H)^+$.

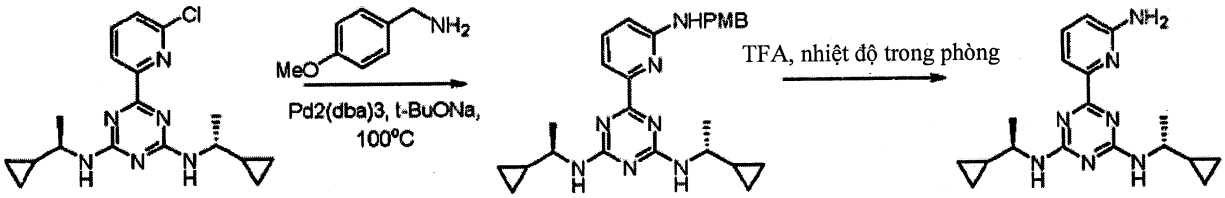
Hợp chất 6-(5-Clopyridin-3-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



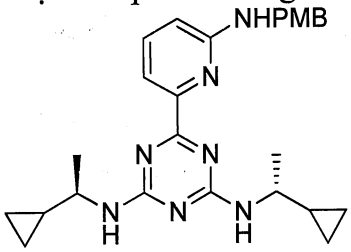
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (m, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,46 – 5,06 (m, 2H), 3,78 – 3,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,95 – 0,87 (m, 2H), 0,56 – 0,38 (m, 6H), 0,29 (s, 2H). LC-MS: m/z 359 $(M+H)^+$.

Ví dụ 11 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 11, nêu dưới đây.

Sơ đồ 11

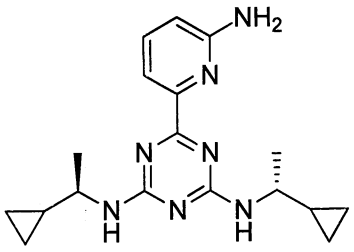


Bước 1. Điều chế N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-((4-metoxybenzyl) amino)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,033 mmol) trong một phần vào dung dịch chứa 6-(6-clopyridin-2 -yl)-N2,N4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (120 mg, 0,33 mmol), (4-metoxyphenyl)metanamin (69 mg, 0,51 mmol), BINAP (42 mg, 0,66 mmol) và t-BuONa (63 mg, 0,66 mmol) trong dioxan khan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong bầu khí N_2. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 100 °C qua đêm sau đó cô trong áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn.



LCMS: m/z 460 $(M+H)^+$.

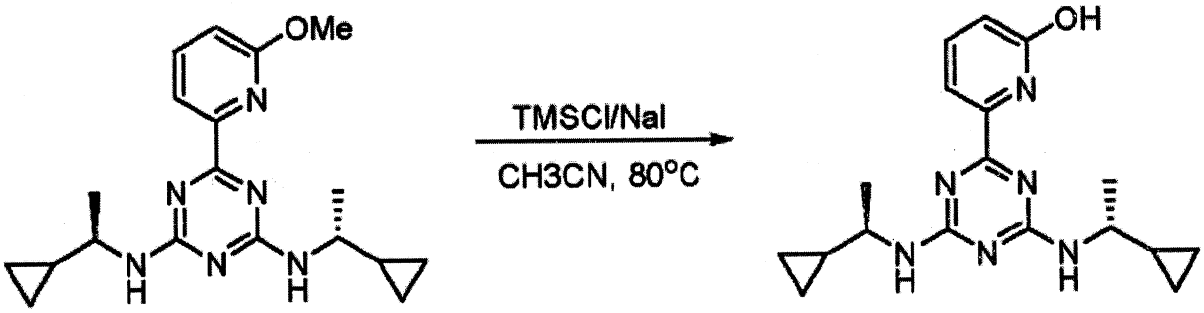
Bước 2. Điều chế 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyl etyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-(4-metoxybenzylamino) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (80 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong TFA (0,5 mL) trong bầu khí N_2. Hỗn hợp dung dịch này sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 – 7,54 (m, 2H), 6,74 – 6,69 (m, 1H), 6,24 – 5,30 (m, 2H), 3,70 – 3,54 (m, 2H), 1,29 – 1,25 (m, 6H), 0,95 – 0,90 (m, 2H), 0,58 – 0,26 (m, 8H). LCMS: m/z 340,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 12 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 12, nêu dưới đây.

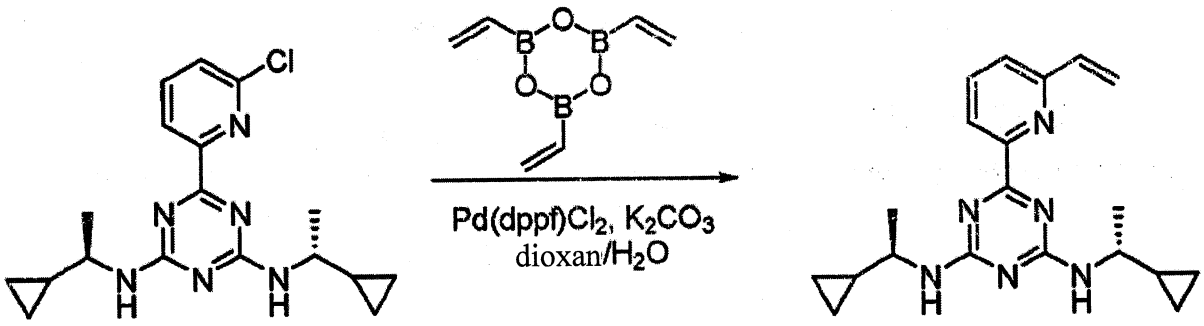
Sơ đồ 12



Bước 1. Điều chế 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)-1,3,5-triazin-2-yl) pyridin-2-ol. Bổ sung TMSCl (46 mg, 0,42 mmol) trong một phần vào hỗn hợp của N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-metoxypyridin -2-yl)- 1,3,5-triazin-2,4-diamin (50 mg, 0,14 mmol) và NaI (63 mg, 0,42 mmol) trong CH_3CN khan (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 80 °C trong 6 giờ sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,24 (br s, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,42 – 5,31 (m, 2H), 3,63 – 3,52 (m, 2H), 1,30 – 1,25 (m, 6H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,62 – 0,21 (m, 8H). LCMS: m/z 341,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 13 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 13, nêu dưới đây.

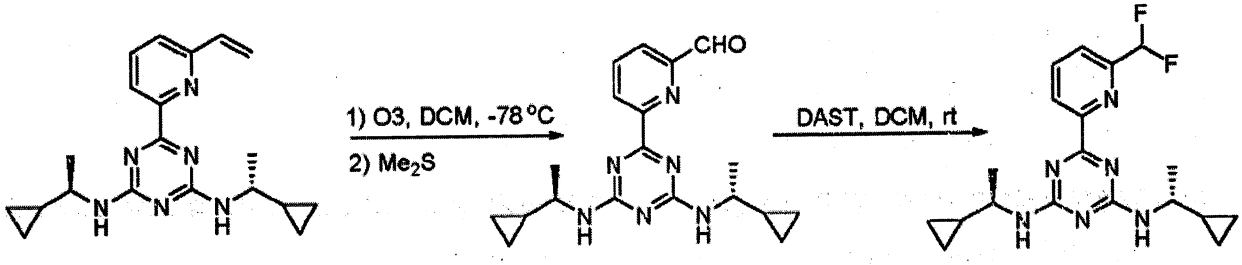
Sơ đồ 13



Bước 1. Điều chế N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-vinylpyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0,06 mmol) trong một phần vào dịch huyền phù của 6-(6-clopyridin-2-yl)-N2,N4-bis ((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (200 mg, 0,56 mmol), 2,4,6-trivinyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (135 mg, 0,84 mmol) và K_2CO_3 (154 mg, 1,11 mmol) trong dioxan (2 mL) và H_2O (0,8 mL) trong bầu khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100 °C qua đêm sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. và dừng phản ứng bằng nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,15 (m, 1H), 7,77 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 6,15 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,44 – 5,16 (m, 2H), 3,72 – 3,52 (m, 2H), 1,35 – 1,22 (m, 6H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), 0,58 – 0,21 (m, 8H). LCMS: m/z 351,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 14 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 14, nêu dưới đây.

Sơ đồ 14



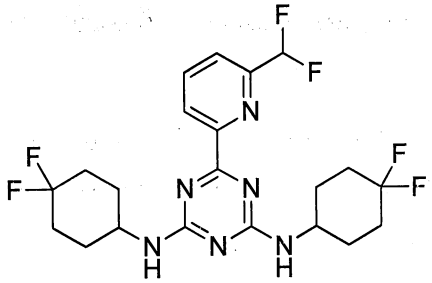
Bước 1. Điều chế 6-(4,6-bis(((R)-1-xyclopropyletyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl) picolinaldehyt. Ozon được cho sủi bọt vào dung dịch chứa N^2, N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-vinylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (120 mg, 0,34 mmol) trong DCM (2 mL) ở -78 °C trong 1 giờ. Sau khi lượng dư ozon được đuổi bởi N_2, Me_2S (0,2 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được cô và phần

còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS: m/z 353 $(M+H)^+$.

Bước 2. Điều chế N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(6-(diflometyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung nhỏ giọt DAST (68 mg, 0,43 mmol) vào dung dịch chứa 6-(4,6-bis((R)-1-xyclo propyletylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)picolinaldehyt (50 mg, 0,14 mmol) trong DCM khan (2 mL) ở 0 °C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được dừng phản ứng từ từ bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (5 mL) ở 0°C, sau đó chiết bằng DCM (40 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô, và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 – 6,70 (m, 1H), 5,47 – 5,21 (m, 2H), 3,67 – 3,50 (m, 2H), 1,32 – 1,25 (m, 6H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,58 – 0,21 (m, 8H). LCMS: m/z 375 $(M+H)^+$.

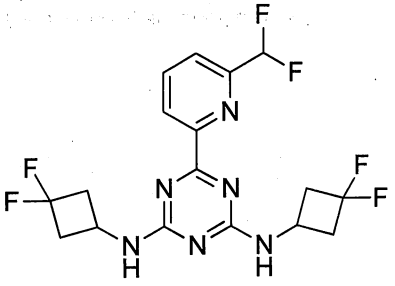
Quy trình nêu trong ví dụ 14 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(diflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (, 1H), 8,01 (br s., 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 - 7,01 (m, 1H), 5,02 - 5,55 (m, 2H), 3,95 - 4,20 (m, 2H), 2,14 (m, 8H), 1,86 - 1,98 (m, 4H), 1,77 (m, 4H). LC-MS: m/z 475 $(M+H)^+$.

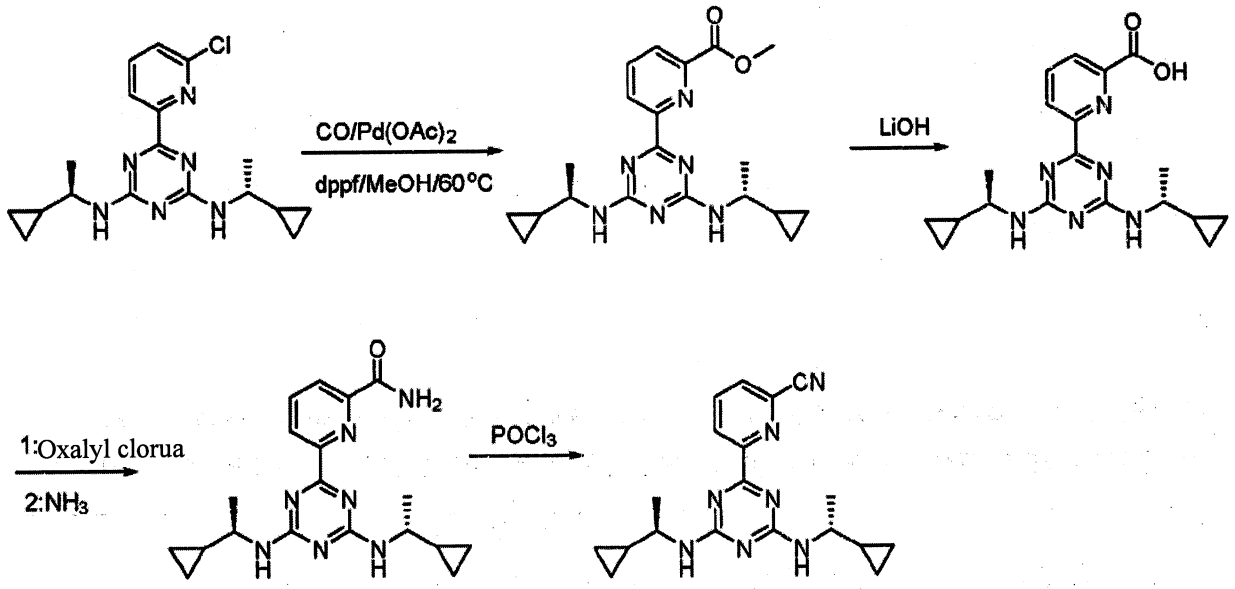
Hợp chất N2,N4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(diflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 – 8,35 (m, 1H), 8,10 – 7,92 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,98 – 5,29 (m, 2H), 4,70 – 4,16 (m, 2H), 3,24 – 2,92 (m, 4H), 2,79 – 2,44 (m, 4H). LC-MS: m/z 419 $(M+H)^+$.

Ví dụ 15 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 15, nêu dưới đây.

Sơ đồ 15



Bước 1: Điều chế metyl 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)-1,3,5- triazin-2-yl)picolinat. Hỗn hợp của 6-(6-clopyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1- xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (0,25 g, 0,7 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung dppf (80 mg, 0,15 mmol), $Pd(OAc)_2$ (60 mg, 0, 27 mmol) và Et_3N (150 mg, 1,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và nạp lại bằng CO ba lần và sau đó khuấy trong bầu khí CO (60 psi) ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được nghiền nhỏ với EtOAc (100 mL) và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được metyl 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino) -1,3,5-triazin-2-yl)picolinat. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (m, 1H), 8,24-8,22 (dd, 1H), 7,99-7,95 (t, 1H), 5,49 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 1,92 (s,6H) , 0,96-0,87 (m, 2H) , 0,52-0,26 (m, 8H). LCMS: m/z 383 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế axit 6-(4,6-bis(((R)-1-xyclopropyletyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl) picolinic. Bổ sung lithi hydroxit (47 mg, 2,0 mmol) vào hỗn hợp của metyl 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletyl amino)-1,3,5- triazin-2-yl)picolinat (150 mg, 0,40 mmol) trong nước (2,0 mL) và THF (3,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó axit hóa bằng HCL trong nước (1 N) đến pH 5-6 và chiết bằng

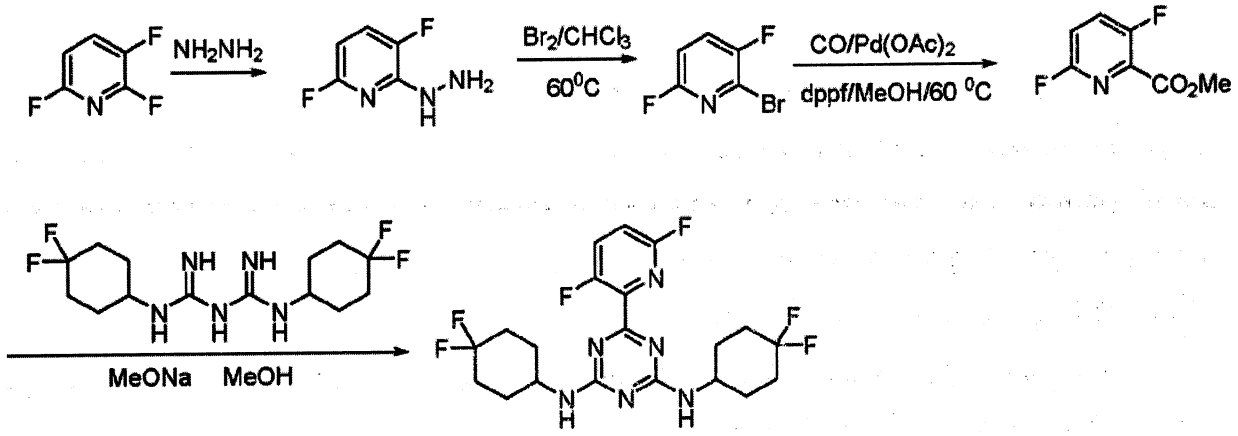
EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: m/z 367 $(M-H)^-$.

Bước 3: Điều chế 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)-1,3,5- triazin-2-yl)picolinamit. Bổ sung nhỏ giọt oxalyl clorua (65 mg, 0,5 mmol) vào hỗn hợp lạnh trong đá chứa axit 6-(4,6-bis(((R)-1-xyclopropyletyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)picolinic (120 mg, 0,32 mmol) trong DCM khô (5,0 mL) và DMF (0,1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó xử lý bằng amoniac. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút ở 0^0C, và sau đó cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)- 1,3,5-triazin-2-yl)picolinamit. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,59 (s, 1H), 9,30-9,14 (m, 3H), 8,58-8,30 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 3,77-3,54 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,02 (m, 2H) , 0,50-0,30 (m, 8H). LCMS: m/z 368 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)picolinonitril. Bổ sung phosphorơ triclorua (0,1 mL) vào hỗn hợp của 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)-1,3,5 -triazin-2-yl)picolinamit (36 mg, 0,1 mmol) trong pyridin khô (3,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra 6-(4,6-bis((R)-1-xyclopropyletylamino)-1,3,5-triazin-2-yl) picolinonitril. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50-8,48 (m, 1H), 8,24-8,22 (t, 1H), 7,73-7,71 (dd, 1H), 5,46-5,14 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 6H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,46-0,20 (m, 8H). LCMS: m/z 350 $(M+H)^+$.

Ví dụ 16 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 16, nêu dưới đây.

Sơ đồ 16



Bước 1: Điều chế 3,6-diflo-2-hydrazinylpyridin. Bổ sung vào dung dịch lạnh trong đá chứa 2,3,6-triflopyridin (1,0 g, 7,5 mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung

hydrazin hydrat (0,75 g, 15,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi nó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm để thu được 3,6-diflo-2-hydrazinylpyridin. LC-MS (m/z): 146 $(M+H)^+$.

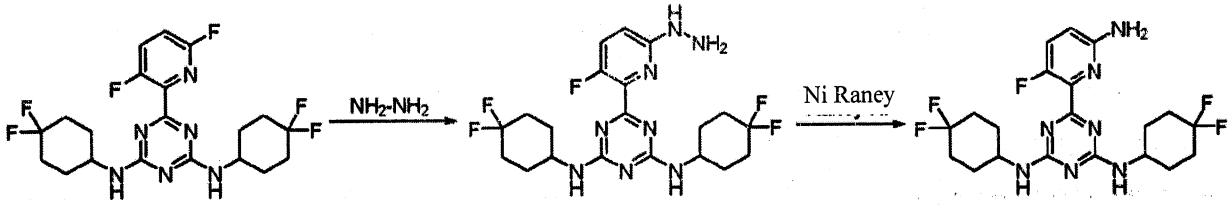
Bước 2: Điều chế 2-bromo-3,6-diflopyridin. Bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 3,6-diflo-2-hydrazinylpyridin(1,1 g, 7,0 mmol) trong clorofom (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung nhỏ giọt brom (1,8 g, 11,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 60°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và chiết bằng diclometan (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 2-bromo-3,6-diflopyridin. LC-MS: m/z 194 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế metyl 3,6-diflopicolinat. Dung dịch chứa 2-bromo-3,6-diflopyridin (0,8 g, 4,1mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung dppf (0,3 g, 0,56 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,1 g, 0, 45 mmol) và Et_3N (1,6 mL, 8,2 mmol). Dịch huyền phù được khử khí và nạp lại bằng khí CO ba lần. Hỗn hợp thu được được khuấy trong bầu khí CO (60 psi) ở 70°C trong 12 hr, then làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được nghiền nhỏ với EtOAc (150 mL) và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được metyl 3,6-diflopicolinat. LC-MS: m/z 174 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3,6-diflopyridin- 2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung NaOMe (81 mg, 1,5 mmol) vào dịch huyền phù của N^1,N^5-bis(4,4-difloxyclo hexyl)-biguanit (167 mg, 0,50 mmol) và metyl 3,6-diflopicolinat (130 mg, 0,75 mmol) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó đổ vào nước, và chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được N^2, N^4-bis (4,4-difloxyclohexyl)-6-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67-7,61 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,46-5,10 (m, 2H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 8H), 1,96-1,83 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 4H). LC-MS: m/z 461 $(M+H)^+$.

Ví dụ 17 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 17, nêu dưới đây.

Sơ đồ 17

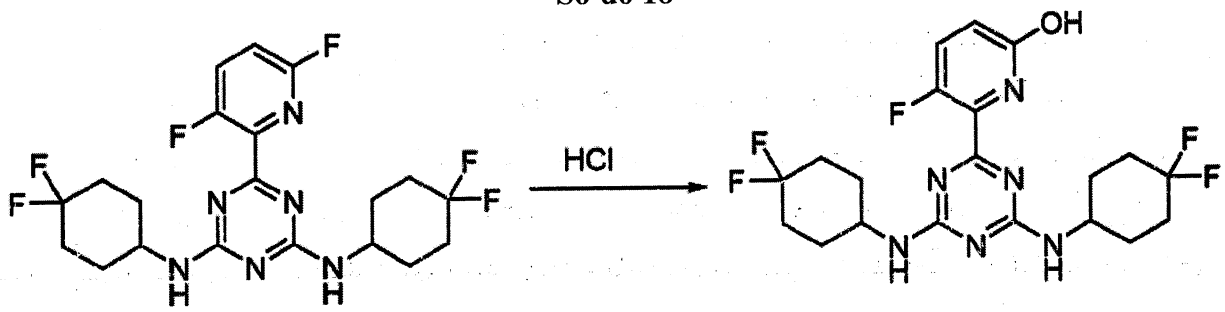


Bước 1: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3-flo-6-hydrazinyl pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung hydrazin hydrat (150 mg, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa N^2,N^4-bis(4,4-diflo -xyclohexyl)-6-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (230 mg, 0,50 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS (m/z): 473,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 6-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-N2,N4-bis(4,4-diflo xyclohexyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung Ni Raney (100 mg) vào dung dịch chứa N^2,N^4-bis(4,4-diflo -xyclohexyl)-6-(3-flo-6-hydrazinylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (47 mg, 0,1 mmol) trong metanol (5,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bầu khí H_2 qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 12H), 1,76-1,68 (m, 4H). LC-MS: m/z 458,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 18 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 18, nêu dưới đây.

Sơ đồ 18

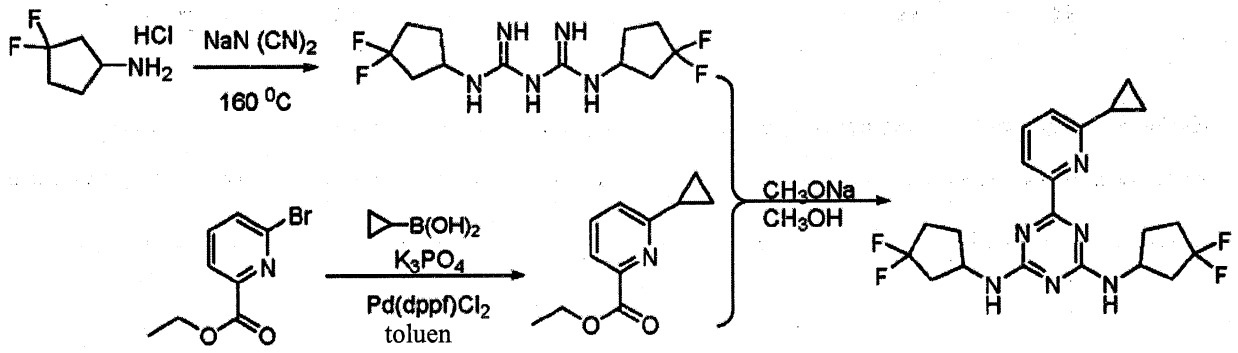


Bước 1: Điều chế 6-(4,6-bis((4,4-difloxyclohexyl)amino)-1,3,5-triazin- 2-yl)-5-flopyridin-2-ol. Hỗn hợp của N2,N4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3,6 -diflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (100 mg, 0,22 mmol) trong HCl đậm đặc (5,0 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp thu được được cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,96 (m, 1H), 7,40-

7,27 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 1H), 5,47-5,17 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 2,11-1,66 (m, 16H). LCMS: m/z 459 $(M+H)^+$.

Ví dụ 19 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 19, nêu dưới đây.

Sơ đồ 19



Bước 1: Điều chế N^1,N^5-bis(3,3-difloxyclopentyl)-biguanit. Hỗn hợp của 3,3-difloxyclopentanamin hydroclorua (3 g, 19,1 mmol) và natri dicyanamit (1,7 g, 19,1 mmol) được làm nóng ở 160°C trong 1 giờ. Sản phẩm thu được được hòa tan trong MeOH sau đó lọc. Cô dịch lọc để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 310,2 $(M+H)^+$.

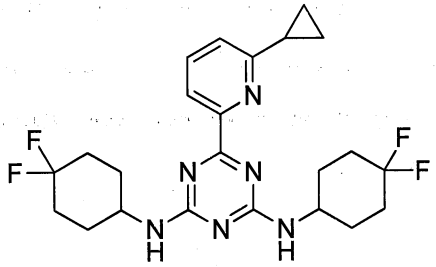
Bước 2: Điều chế etyl 6-xyclopropylpicolinat. Hỗn hợp của etyl 6-bromopicolinat (200 mg, 0,87 mmol) và axit xyclopropylboronic (149 mg, 1,74 mmol) trong toluen (15 mL) được bổ sung K_3PO_4 (369 mg, 1,74 mmol) và diclo(diphenylphosphinoferoxen)paladi (11 mg, 0,017 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong bầu khí N_2 ở 100°C qua đêm, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 192,1 $(M+H)^+$.

Bước 3: 6-(6-xyclopropylpyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung NaOMe (44 mg , 0,80 mmol) vào hỗn hợp của N^1,N^5-bis(3,3-difloxyclopentyl)-biguanit (50 mg, 0,16 mmol) và etyl 6-xyclopropylpicolinat (62 mg, 0,33 mmol) trong metanol (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại tách lớp giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô, và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43-8,33 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,25-7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,66-6,52 (m, 1H), 5,90-5,79 (m, 1H), 4,74-4,45 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,38-2,16

(m, 8H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 1H), 1,25-1,01 (m, 2H). LC-MS: m/z 437,2 $(M+H)^+$.

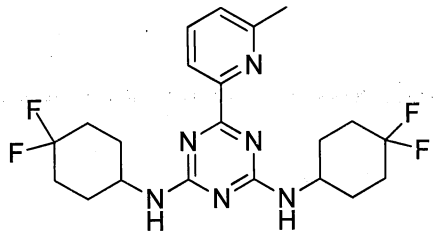
Quy trình nêu trong ví dụ 19 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất 6-(6-Xyclopropylpyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H) , 7,87 (s, 1H) , 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 2H) , 2,43 (s, 1H), 2,16 - 1,74 (m, 16H), 1,25 (s, 2H), 1,02 (s, 2H), 0,87 (m, 1H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

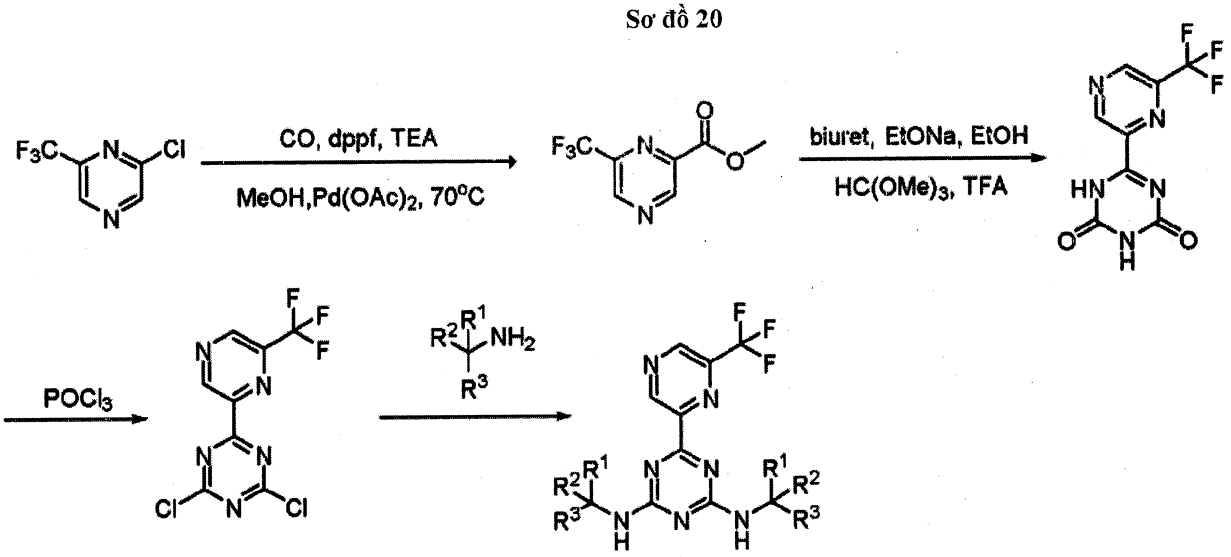
Hợp chất N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-metylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,181 - 8,11 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,46 - 5,07 (m, 2H), 4,19 - 3,99 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 9H), 1,97 - 1,84 (m, 4H), 1,63 - 1,55 (m, 3H). LCMS: m/z 439 $(M+H)^+$.

Ví dụ 20 Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin đối xứng có công thức M. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 20, nêu dưới đây.

Sơ đồ 20



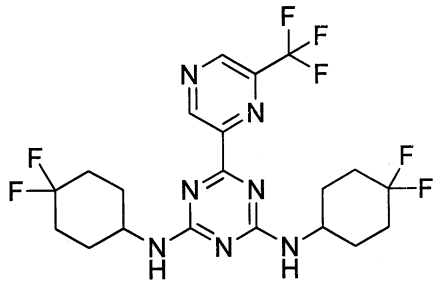
Công thức M

Bước 1: Điều chế metyl 6-(triflometyl)pyrazin-2-carboxylat. Hỗn hợp của 2-clo-6-(triflometyl)pyrazin (1 g, 5,5 mol) trong MeOH (5,5 mL) được bổ sung dppf (0,16 g, 0,29 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,1 g, 0,44 mmol) và Et_3N (0,12 mL, 8,2 mmol). Dịch huyền phù được khử khí trong chân không và sau đó nạp lại bằng CO ba lần. Hỗn hợp thu được được khuấy trong bầu khí CO (80 psi) ở 70°C trong 2 ngày cho đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. và cô trong áp suất giảm ở 30°C. Bổ sung EtOAc (150 mL) vào phần còn lại. Dịch huyền phù được lọc và cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 207 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H) -dion. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 2 được mô tả ở trên. LC-MS: m/z 260 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế 2,4-diclo-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5 -triazin. Bổ sung Et_3N (0,3 mL) vào dung dịch chứa 6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4 (1H,3H)-dion (2,8 g, 0,011 mol) trong $POCl_3$ (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ cho đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp thu được được cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 296 $(M+H)^+$.

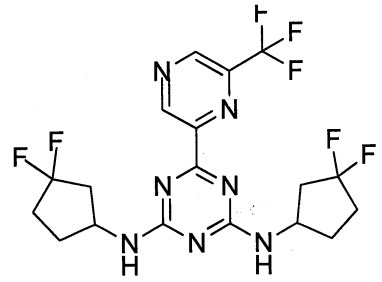
Bước 4: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(triflometyl) pyrazin-2 -yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 4.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,73 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 5,49-5,15 (m, 2H), 4,17-3,99 (m, 2H), 2,17-1,58 (m, 16H). LC-MS: m/z 494 $(M+H)^+$.

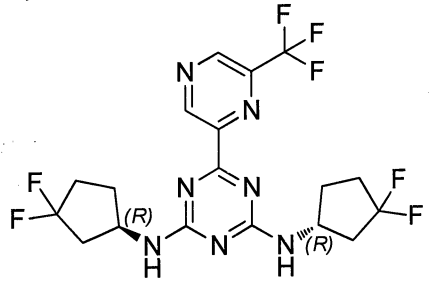
Quy trình nêu trong ví dụ 20 ở trên được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



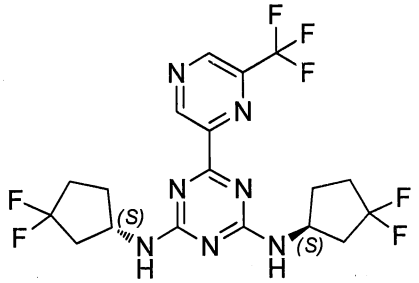
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,74 (m, 1H), 9,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,68 - 5,37 (m, 2H), 4,71 - 4,53 (m, 2H), 2,66 – 2,61 (m, 2H), 2,32 - 1,85 (m, 10H). LC-MS: m/z 466 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis((R)-3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



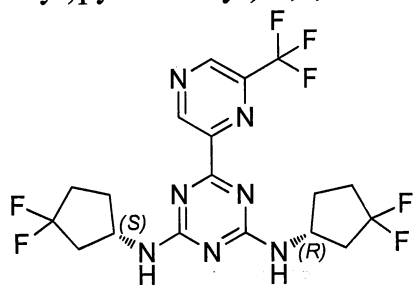
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77-9,71 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 5,68-5,37 (m, 2H), 5,54-4,72 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,17-2,13 (m, 6H). LC-MS: m/z 466 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis((S)-3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



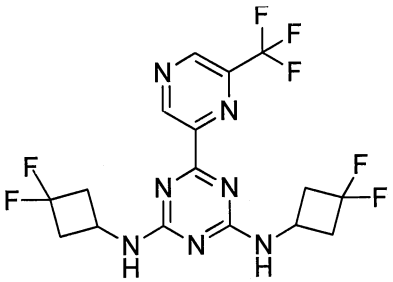
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,74 (m, 1H), 9,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,70 –5,38 (m, 2H), 4,83 – 4,38 (m, 2H), 2,80 – 1,76 (m, 12H). LC-MS: m/z 466 $(M+H)^+$.

N^2-((R)-3,3-difloxyclopentyl)-N^4-((S)-3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



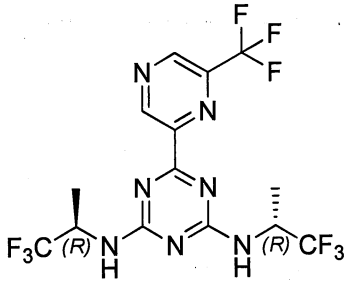
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,74 (m, 1H), 9,07 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,68 –5,37 (m, 2H), 4,81 – 4,40 (m, 2H), 2,79 – 1,73 (m, 12H). LC-MS: m/z 466 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



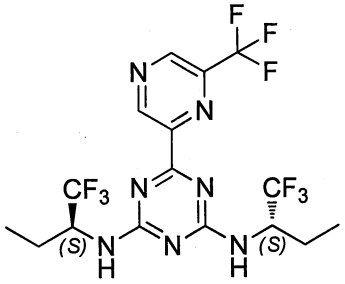
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,74 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 5,84 – 5,49 (m, 2H), 4,53 – 4,37 (m, 2H), 3,12 – 3,02 (m, 4H), 2,70 – 2,57 (m, 4H). LC-MS: m/z 438 $(M+H)^+$.

6-(6-(Triflometyl)pyrazin-2-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 5,22-4,88 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 6H). LC-MS: m/z 450,1 $(M+H)^+$.

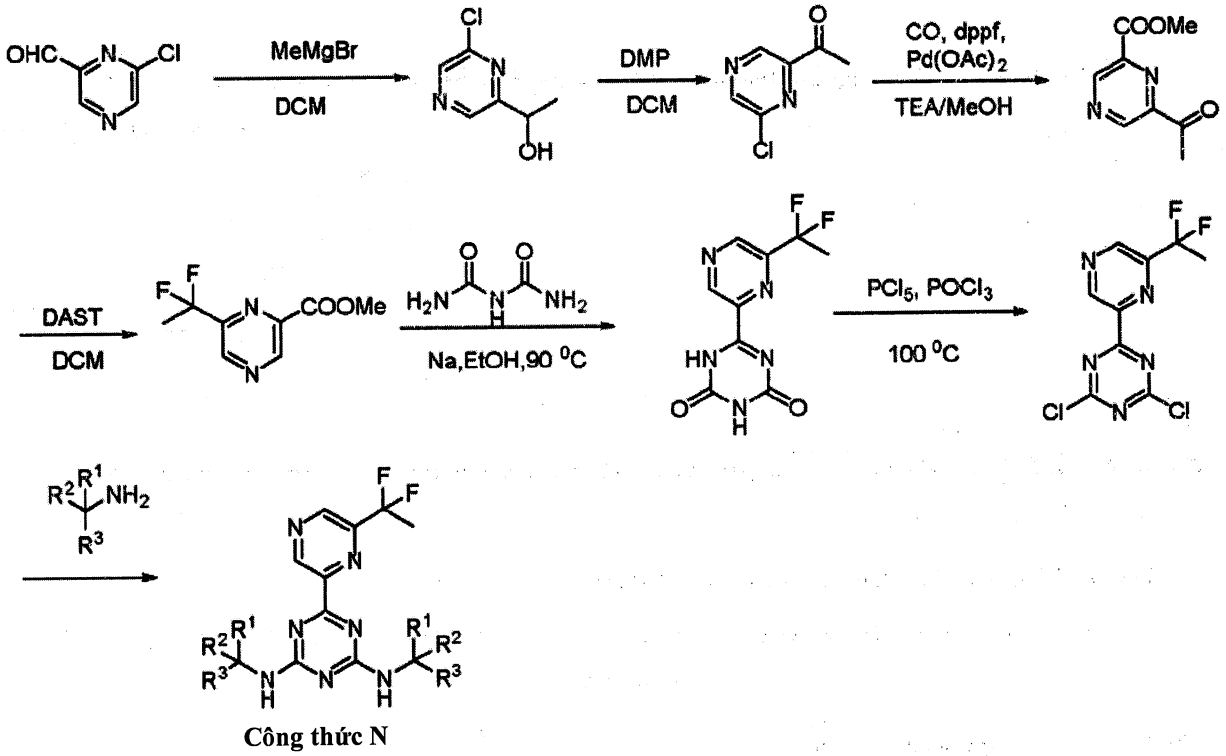
N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-triflobutan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,86-9,69 (m, 1H), 9,37 (d, 1H), 8,68-8,28 (m, 2H), 5,04-4,71 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 4H), 0,97-0,90, 6H). LC-MS: m/z 478,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 21 Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin đối xứng có công thức N. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 21, nêu dưới đây.

Sơ đồ 21



Công thức N

Bước 1: Điều chế 1-(6-clopyrazin-2-yl)etanol. Bổ sung vào dung dịch chứa metyl 6-formylpyrazin-2-carboxylat (590 mg, 4,15 mmol) trong THF khan (5 mL) ở -5°C được bổ sung nhỏ giọt CH_3MgBr (2,1 mL, 6,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó dừng phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước ở 0°C và chiết bằng DCM (3 x 10 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 159,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 1-(6-clopyrazin-2-yl)etanon. Bổ sung DMP (1,5 g, 3,5 mmol) vào dung dịch chứa 1-(6-clopyrazin-2-yl) etanol (370 mg, 2,3 mmol) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 2,72 (s, 3H). LC-MS: m/z 157,1 $(M+H)^+$.

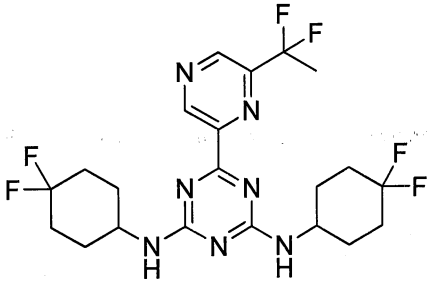
Bước 3: Điều chế metyl 6-axetylpyrazin-2-carboxylat. Dung dịch chứa 1-(6-clopyrazin-2-yl)etanon (260,0 mg, 1,7 mmol) trong MeOH (3 mL) được bổ sung dppf (94,0 mg, 0,17 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,1 mmol) và Et_3N (0,4 mL, 2,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong bầu khí CO (60 psi) ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 181,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế metyl 6-(1,1-difloetyl)pyrazin-2-carboxylat. Bổ sung từ từ DAST (0,86 mL, 6,5 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-axetylpyrazin-2-carboxylat (240 mg, 1,3 mmol) trong DCM khan (3 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ lạnh bão hòa trong nước ở 0 °C và chiết bằng DCM (3 x1 0 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 203,1 $(M+H)^+$.

Bước 5: Điều chế 6-(6-(1,1-difloetyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4 (1H,3H)-dion. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 2 được mô tả ở trên. LC-MS: m/z 256,1 $(M+H)^+$.

Bước 6: Điều chế 2,4-diclo-6-(6-(1,1-difloetyl)pyrazin-2-yl) -1,3,5-triazin. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 3 được mô tả ở trên. LC-MS: m/z 292,0 $(M+H)^+$.

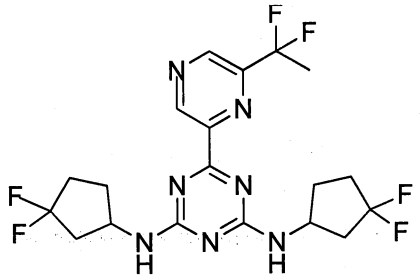
Bước 7: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(1,1-difloetyl) pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 4 được mô tả ở trên.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,59 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,79 – 1,55 (m, 8H). LC-MS: m/z 490,2 $(M+H)^+$.

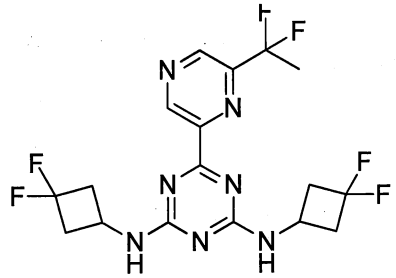
Quy trình nêu trong ví dụ 21 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (m, 1H), 9,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,66 - 5,34 (m, 2H), 4,70 - 4,52 (m, 2H), 2,65 – 2,60 (m, 2H), 2,32 – 2,08 (m, 10H), 1,90 – 1,74 (m, 3H). LC-MS: m/z 462,2 $(M+H)^+$.

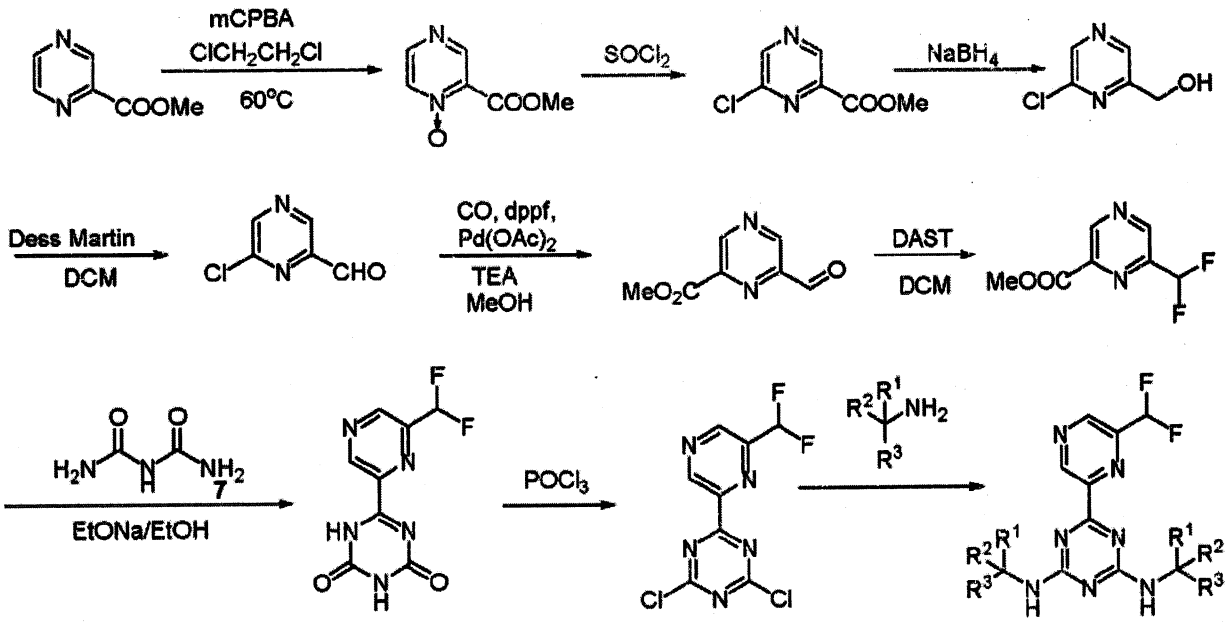
N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,62-9,57 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 5,75-5,44 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 3H). LC-MS: m/z 434,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 22 Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin đối xứng có công thức O. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 22, nêu dưới đây.

Sơ đồ 22



Công thức O

Bước 1: Điều chế 2-(metoxycarbonyl)pyrazin 1-oxit. Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (25,0 g, 140 mmol) vào dung dịch chứa metyl pyrazin-2-carboxylat (10,0 g, 70 mmol) trong 1,2-dicloetan (120 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Dịch lọc được làm khô trên K_2CO_3 khan và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được nghiền nhỏ với hexan và lọc và làm khô để thu được 2-(metoxycarbonyl)pyrazin 1-oxit. LC-MS: m/z 155,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế metyl 6-clopyrazin-2-carboxylat. Hỗn hợp của 2-(metoxycarbonyl)pyrazin 1-oxit (4,8 g, 30 mmol) trong $SOCl_2$ (50 mL) được khuấy ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng DCM (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được metyl 6-clopyrazin-2-carboxylat. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1 H), 4,84 (s, 2H), 3,01 (s, 1H). LC-MS: m/z 173,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế (6-clopyrazin-2-yl)metanol. Bổ sung từng phần $NaBH_4$ (2,3 g, 58,0 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-clopyrazin-2-carboxylat (2,0 g, 11,6 mmol) trong nước (20 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút, sau đó bổ sung K_2CO_3 bão hòa trong nước (40 mL) và EtOH (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và chiết bằng EA (2 x 20 mL).

Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được (6-clopyrazin-2-yl)metanol. LC-MS: m/z 145,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế 6-clopyrazin-2-carbaldehyt. Bổ sung vào dung dịch chứa (6-clopyrazin-2-yl)metanol (600 mg, 4,2 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (2,6 g, 6,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và sau đó lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 6-clopyrazin-2-carbaldehyt. LC-MS: m/z 143,0 $(M+H)^+$.

Bước 5: Điều chế metyl 6-formylpyrazin-2-carboxylat. Hỗn hợp của 6-clopyrazin-2-carbaldehyt (1,0 g, 7,0 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung dppf (388 mg, 0,7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (90 mg, 0,4 mmol) và Et_3N (1,5 mL, 10,5 mmol). Dịch huyền phù được khuấy trong bầu khí CO (60 psi) ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được metyl 6-formylpyrazin-2-carboxylat. LC-MS: m/z 167,0 $(M+H)^+$.

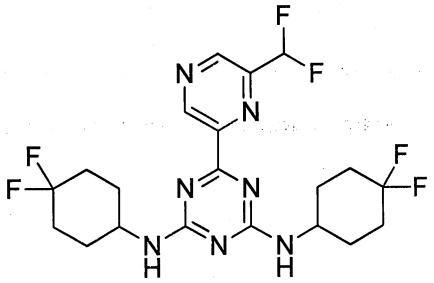
Bước 6: Điều chế metyl 6-(diflometyl)pyrazin-2-carboxylat. Bổ sung từ từ DAST (16,3 mL, 123,5 mmol) vào hỗn hợp của metyl 6-formylpyrazin-2-carboxylat (4,1 g, 24,7 mmol) trong DCM khan (40 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ ở 0 °C lạnh bão hòa trong nước và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 189,0 $(M+H)^+$.

Bước 7: Điều chế 6-(6-(diflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4 (1H,3H)-dion. Bình đáy tròn ba cổ được làm khô trên ngọn lửa được bổ sung biuret (659 mg, 6,4 mmol) và metyl 6-(diflometyl)pyrazin-2-carboxylat (1,0 g, 5,3 mmol), sau đó bổ sung EtOH (12 mL). Hỗn hợp được khử khí và nạp lại bằng N_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 20 phút, và sau đó làm nóng đến 50°C. Sau đó $HC(OMe)_3$ (0,7 mL, 6,4 mmol) và TFA (0,04 mL, 0,53 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp (huyền phù đặc màu vàng nhợt) được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa NaOEt trong EtOH (20% khối lượng, 7,2 g, 21,2 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được xử lý bằng nước (10 mL) và cô lại để loại bỏ etanol còn lại. Cặn cuối cùng được tạo huyền phù trong nước (30 mL), làm nguội đến 10°C nếu độ axit được điều chỉnh đến pH=1 bằng cách bổ sung từ từ HCl 6N (chất rắn kết tủa), và sau đó khuấy trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp và bánh lọc được rửa bằng HCL trong nước (pH=1). Chất rắn được thu gom và tạo huyền phù trong DCM (30 mL). Dịch huyền

phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó lọc lại. Bánh lọc được thu gom và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 242,0 $(M+H)^+$.

Bước 8: Điều chế 2,4-diclo-6-(6-(diflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 3 được mô tả ở trên. LC-MS: m/z 2782,0 $(M+H)^+$.

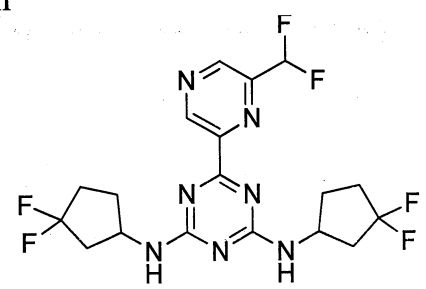
Bước 8: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(diflometyl) pyrazin -2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 4 được mô tả ở trên.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,53 – 5,12 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 2,23 – 1,67 (m, 16H). LC-MS: m/z 476,2 $(M+H)^+$.

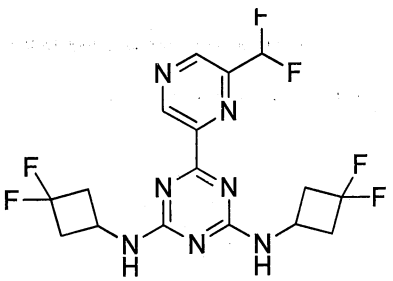
Quy trình nêu trong ví dụ 22 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(diflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



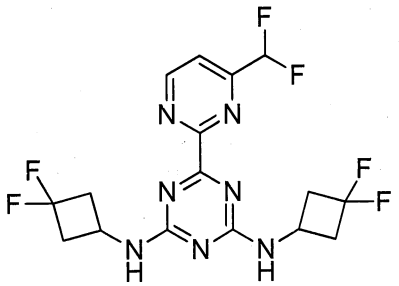
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,73-9,67 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,03-6,76 (m, 1H), 5,63-5,35 (m, 2H), 4,73-4,55 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,32 (s, 4H), 2,13-1,57 (m, 6H). LC-MS: m/z 448,2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(diflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



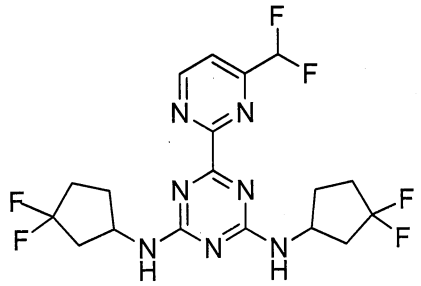
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,72-9,67 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,76-5,48 (m, 2H), 4,54-4,38 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,66-2,61 (m, 4H). LC-MS: m/z 420,1 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(4-(diflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



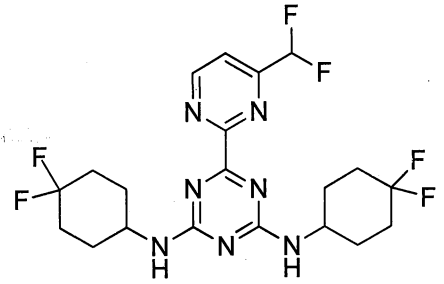
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,76 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,07 m, 4H), 2,61 (m, 4H). LC-MS: m/z 420 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(4-(diflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,25 (m, 9H), 1,83 (m, 2H). LC-MS: m/z 448 $(M+H)^+$.

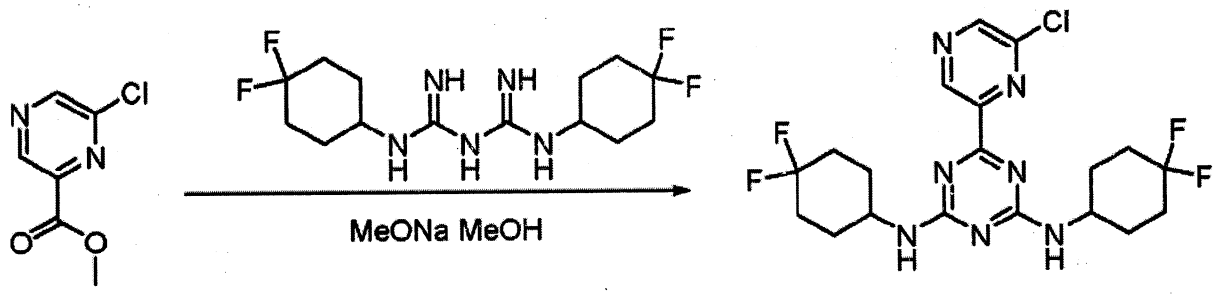
N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(4-(diflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (m, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 6,91-6,64 (m, 1H), 5,72-5,20 (m, 2H), 4,26-4,02 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 8H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 4H). LC-MS: m/z 476 $(M+H)^+$.

Ví dụ 23 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 23, nêu dưới đây.

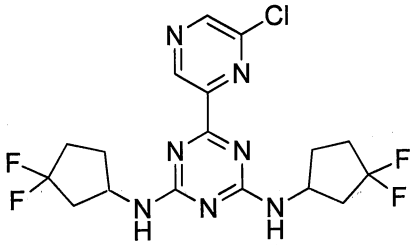
Sơ đồ 23



Bước 1: Điều chế 6-(6-clopyrazin-2-yl)-N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclo hexyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung MeONa (340 mg, 6,28 mmol) vào hỗn hợp của metyl 6-clopyrazin-2- carboxylat (300 mg, 1,74 mmol) và N^1,N^5-di-(4,4-difloxyclohexanamin)-biguanit (700 mg, 2,10 mmol) trong MeOH (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó tách lớp giữa EtOAc (30 mL) và H_2O (30 mL). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 - 9,32 (m, 1H), 8,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,92 - 7,59 (m, 2H), 4,15 - 3,95 (m, 2H), 2,08 - 1,60 (m, 16H). LCMS: m/z 460 $(M+H)^+$.

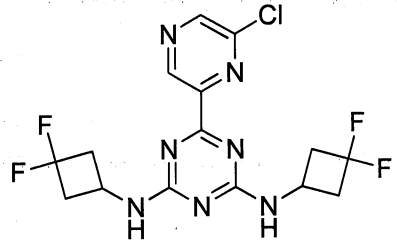
Quy trình nêu trong ví dụ 23 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

6-(6-Clopyrazin-2-yl)-N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



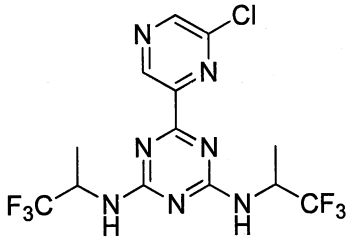
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 5,65 (d, 2H), 4,53-4,37 (m, 2H), 3,07-2,60 (m, 8H). LC-MS: m/z 432 $(M+H)^+$.

6-(6-Clopyrazin-2-yl)-N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,45 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 5,69-5,36 (m, 2H), 4,70-4,52 (m, 2H), 2,65-2,05 (m, 12H). LC-MS: m/z 404 $(M+H)^+$.

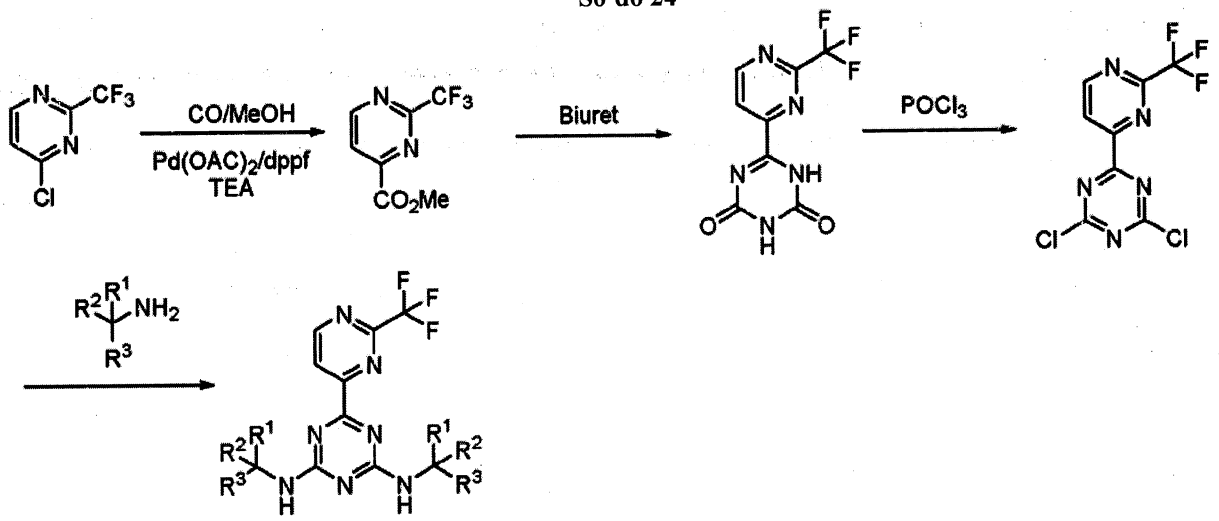
6-(6-clopyrazin-2-yl)-N2,N4-bis(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,42 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 5,61-5,24 (m, 2H), 5,01 - 4,78 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 6H). LCMS: m/z 416$(M+H)^+$.

Ví dụ 24 Điều chế Các hợp chất Di-aliphatic Triazin đối xứng có công thức P. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 24, nêu dưới đây.

Sơ đồ 24



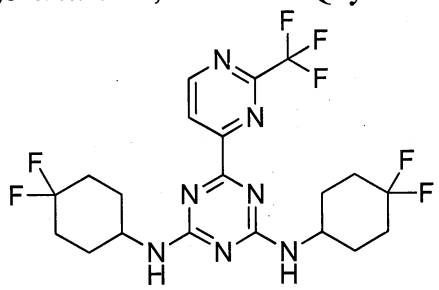
Công thức P

Bước 1: Điều chế metyl 2-(triflometyl)pyrimidin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin (10 g, 54,9 mmol) trong MeOH (60 mL) được bổ sung dppf (3,0 g, 5,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (630 mg, 2,8 mmol) và Et_3N (11,4 mL, 41,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong bầu khí CO (60 psi) ở 60 °C qua đêm. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 207,0 $(M+H)^+$.

Bước2: Điều chế 6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H, 3H)-dion. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 2 được mô tả ở trên. LC-MS: m/z 260,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế 2,4-diclo-6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5- triazin. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 3 được mô tả ở trên. LC-MS: m/z 296,0 $(M+H)^+$.

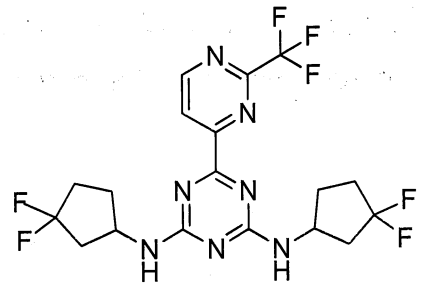
Bước 4: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(2-(triflometyl)pyri midin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Quy trình giống với ví dụ 1 Bước 4 được mô tả ở trên.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 5,54 – 5,19 (m, 2H), 4,16 – 3,99 (m, 2H), 2,29 – 1,73 (m, 16H). LC-MS: m/z 494,2 $(M+H)^+$.

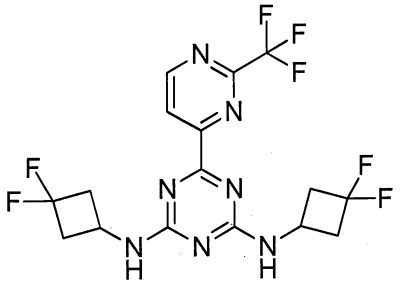
Quy trình nêu trong ví dụ 24 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



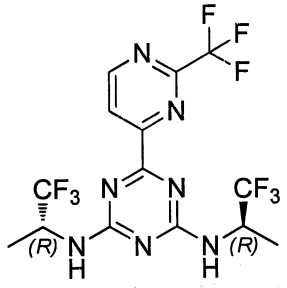
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06-9,10 (m, 1H), 8,39-8,45 (m, 1H), 5,66-5,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,52-4,70 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 2,13-2,32 (m, 8H), 1,67-1,87 (m, 2H). LC-MS: m/z 466,2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



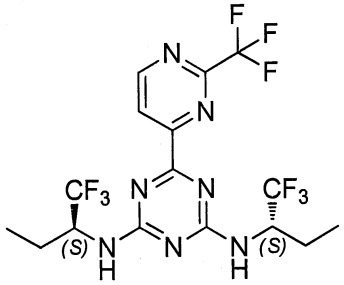
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (m, 1H), 8,51 – 8,37 (m, 1H), 5,93 – 5,48 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 – 2,49 (m, 4H). LC-MS: m/z 438,1 $(M+H)^+$.

6-(2-(Triflometyl)pyrimidin-4-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



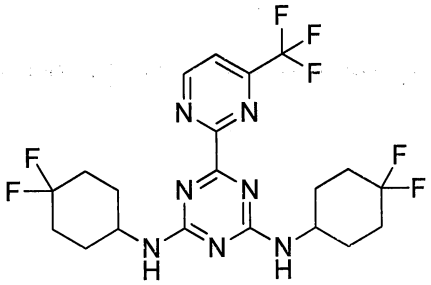
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (m, 1H), 8,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,74 – 5,32 (m, 2H), 5,16 – 4,79 (m, 2H), 1,43 (m, 6H). LC-MS: m/z 450,1 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-triflobutan-2-yl)-6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



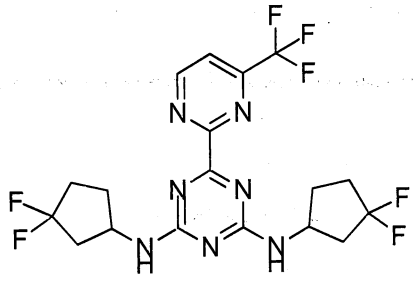
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (m, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,78 – 5,22 (m, 2H), 4,97 – 4,63 (m, 2H), 2,12 – 1,90 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 478,1 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(4-(triflometyl)pyri midin-2-yl)-1,3,5- triazin-2,4-diamin.



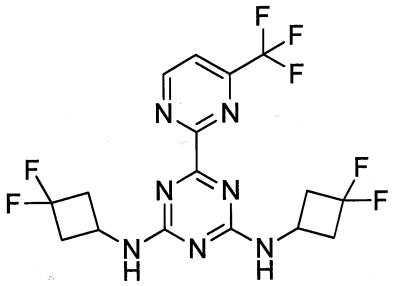
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,64 – 5,16 (m, 2H), 4,21 – 4,01 (m, 2H), 2,28 – 1,52 (m, 16H). LC-MS: m/z 494,2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



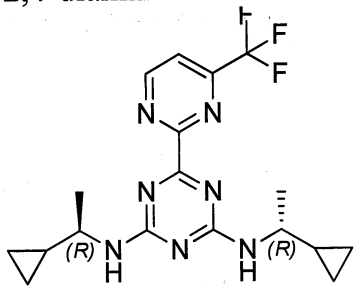
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,58-4,53 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 4H), 1,87-1,68 (m, 2H). LC-MS: m/z 466,2 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



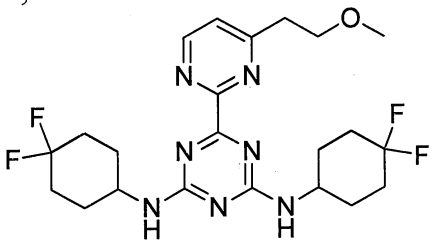
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (m, 1H), 8,64 – 8,00 (m, 3H), 4,46 – 4,10 (m, 2H), 3,07 – 2,83 (m, 4H), 2,74 – 2,62 (m, 4H). LC-MS: m/z 438,1 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19 (s, 0,6H), 7,74-7,73 (m, 0,6H), 5,63-5,43 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 2H), 1,27-1,26 (m, 8H), 0,90 (m, 2H), 0,50-0,26 (m, 8H). LCMS: m/z 394 $(M+H)^+$.

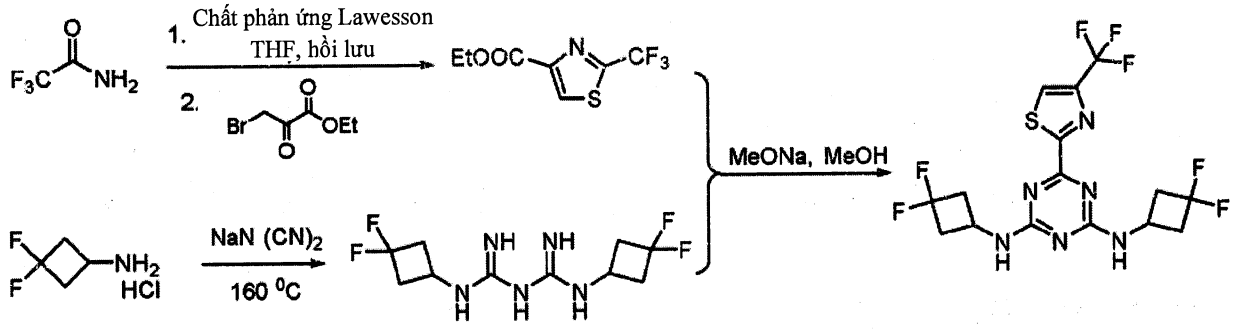
N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(4-(2-metoxyetyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83-8,82 (m, 1H),7,40-7,39 (m, 1H),5,60-5,58 (m, 2H), 4,26-4,01 (m, 2H), 3,81-3,77 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, J = 8 Hz,2 H), 2,11-2,05 (m, 8H), 1,94-1,86 (m, 4H), 1,74-1,69 (m, 4H). LC-MS: m/z 484 $(M+H)^+$.

Ví dụ 25 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 25, nêu dưới đây.

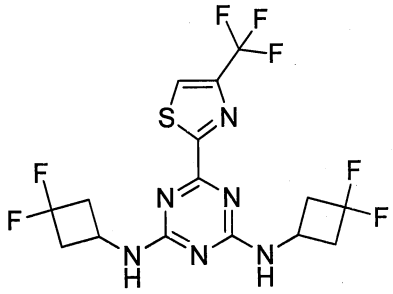
Sơ đồ 25



Bước 1: Điều chế etyl 2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat. Bổ sung chất phản ứng Lawesson (3,06 g,7,56 mmol) vào dung dịch chứa 2,2,2-trifloaxetamit (1,42 g, 12,6 mmol) trong THF khô (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ và sau đó làm nguội, sau đó bổ sung etyl 3-bromo-2-oxopropanoat (1,6 mL, 12,6 mmol). Hỗn hợp được hồi lưu trong 18 giờ nữa và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng.. Hỗn hợp thu được tách lớp giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được etyl 2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H) 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 226 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế N^1,N^5-bis (3,3-difloxyclobutyl)-biguanit. Hỗn hợp của 3,3-difloxyclobutanamin hydroclorua (3,024 g, 0,021 mol) và $NaN(CN)_2$ (890 mg, 0,01 mol) được khuấy mạnh ở 160°C trong 2 giờ sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng.. Hỗn hợp thu được được hòa tan trong MeOH và lọc. Cô dịch lọc để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 282 $(M+H)^+$.

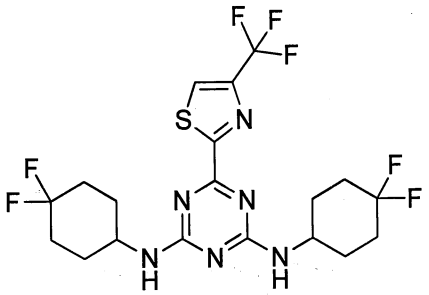
Bước 3: Điều chế N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(4-(triflometyl) thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung etyl 2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat (58,5 mg, 0,26 mmol) và NaOMe (23,7 mg, 0,44 mmol) vào hỗn hợp của N^1,N^5-bis(3,3-diflo xyclobutyl)-biguanit (60 mg, 0,22 mmol) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ sau đó tách lớp giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được the N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,01-6,74 (m, 1H), 5,74-5,43 (m, 2 H) , 4,45-4,32 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 4H), 2,63-2,48 (m, 4H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

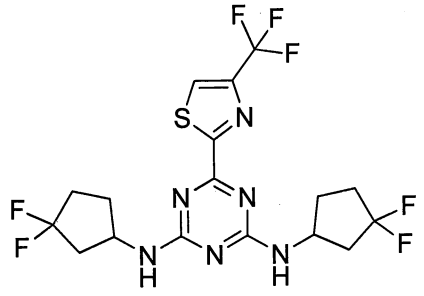
Quy trình nêu trong ví dụ 25 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



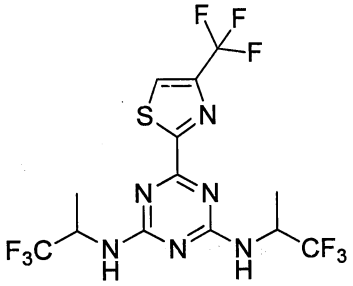
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 5,42 - 5,07 (m, 2H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 2,06 - 1,79 (m, 13H), 1,67 - 1,57 (m, 3H). LCMS: m/z 499 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



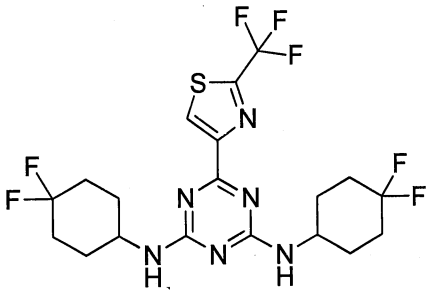
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,66 - 5,34 (m, 2H), 4,64 - 4,51 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,31 - 2,04 (m, 8H), 1,86 - 1,80 (m, 2H). LCMS: m/z 471 $(M+H)^+$.

6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-N^2,N^4-bis(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



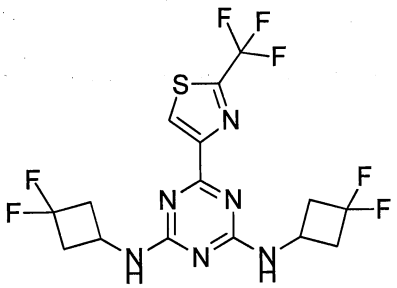
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 5,81 - 5,31 (m, 2H), 5,01 - 4,83 (m, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 6H). LCMS: m/z 455 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(2-(triflometyl)thiazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



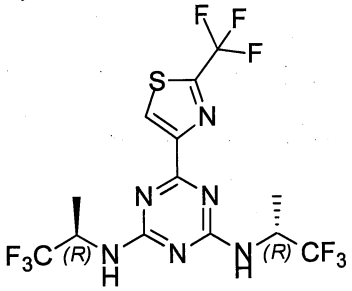
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (m, 1H), 5,41-5,09 (m, 2H), 4,16-3,99 (m, 2H), 2,28 – 1,66 (m, 16H). LC-MS: m/z 499 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(2-(triflometyl)thiazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



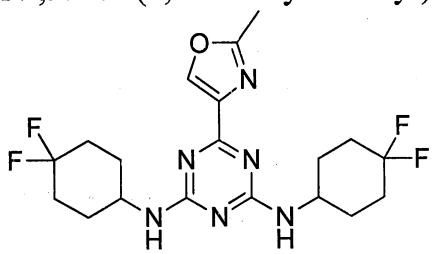
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (m, 1H), 6,73-6,38 (m, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,61 (s, 4H). LC-MS: m/z 443 $(M+H)^+$.

6-(2-(triflometyl)thiazol-4-yl)-N^2,N^4-bis((R)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



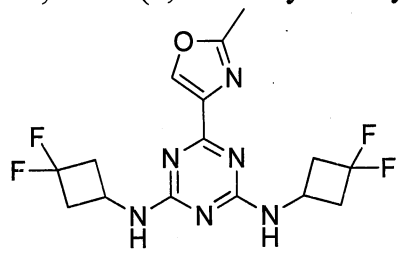
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, 1H), 5,57-5,12 (m, 2H), 4,97-4,49 (m, 2H), 1,36-1,25(m,6H). LCMS: m/z 455 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(2-metyloxazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



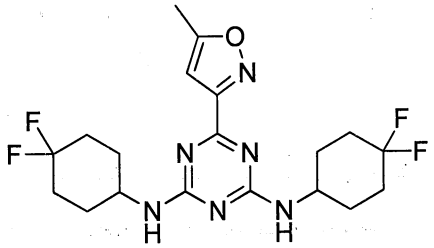
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 5,27 - 4,92 (m, 2H), 4,02 - 3,81 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,03 - 1,79 (m, 12H), 1,63 - 1,54 (m, 4H). LCMS: m/z 429 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(2-metyloxazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



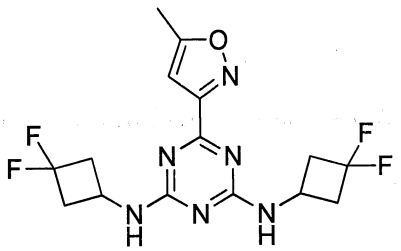
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (m, 1H), 5,66 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,13 – 2,95 (m, 4H), 2,60 (m, 7H).LC-MS: m/z 373 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(5-metylisoxazol-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6,52 - 6,48 (m, 1H), 5,44- 5,09 (m, 2H), 4,15- 3,96 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,11 - 1,89 (m, 13H), 1,70 - 1,63 (m, 3H). LCMS: m/z 429 $(M+H)^+$.

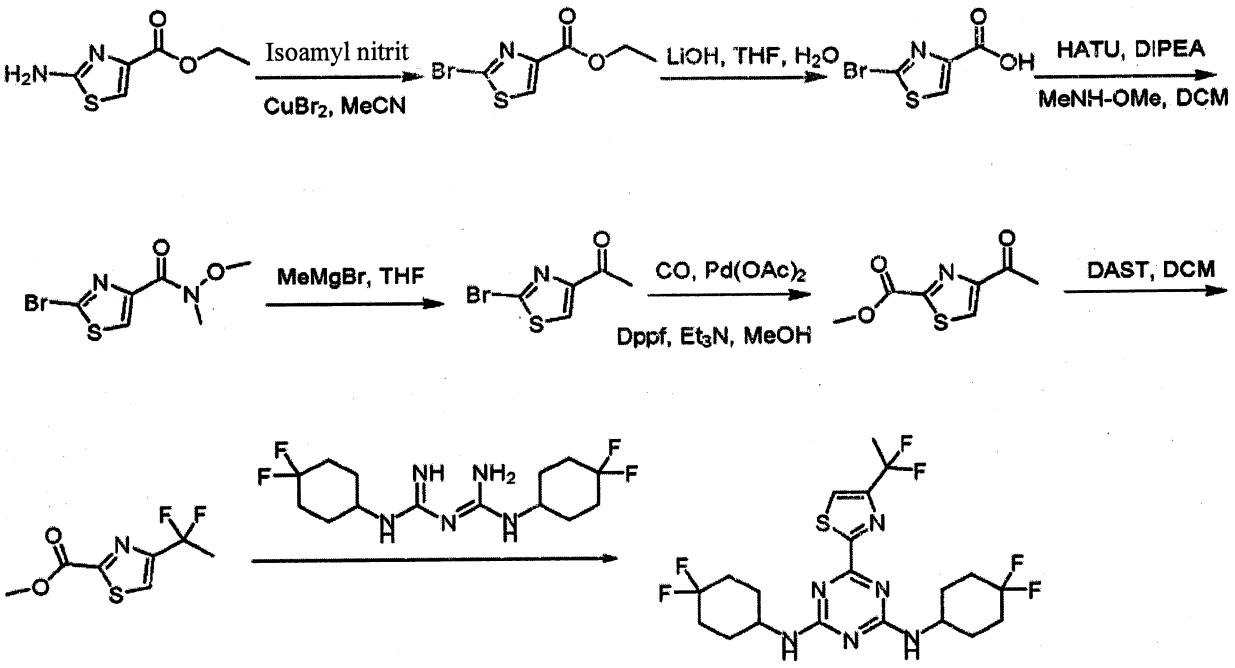
N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(5-metylisoxazol-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,51 (m, 1H), 5,86 – 5,33 (m, 2H), 4,65 – 4,13 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 6,2, 5,4 Hz, 4H), 2,70 – 2,55 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). LC-MS: m/z 373 $(M+H)^+$.

Ví dụ 26 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 26, nêu dưới đây.

Sơ đồ 26



Bước 1: Điều chế etyl 2-bromothiazol-4-carboxylat. Bổ sung isoamyl nitrit (24,5 g, 209 mmol) và $CuBr_2$ (27,5 g, 122 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-aminothiazol-4-carboxylat (15,0 g, 87,1 mmol) trong MeCN (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C qua đêm, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng., pha loãng bằng nước (200 mL), và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được etyl 2-bromothiazol-4-carboxylat. LC-MS: m/z 236 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế axit 2-bromothiazol-4-carboxylic . Bổ sung LiOH (4,8 g, 114 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-bromothiazol-4-carboxylat (18,0 g, 76,0 mmol) trong THF (90 mL) và H_2O (90 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Lớp nước được tách, điều chỉnh đến pH 2-3 bằng NH_4Cl bão hòa trong nước, và lọc. Chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không cao để thu được axit 2-bromothiazol-4-carboxylic. LC-MS: m/z 206 $(M-H)^-$.

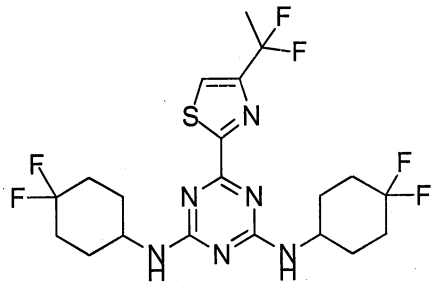
Bước 3: Điều chế 2-bromo-N-metoxy-N-metylthiazol-4-carboxamit. Bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin (6,9 g, 71,0 mmol), HATU (27,0 g, 71,0 mmol) và DIPEA (21,2 g, 164,0 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (11,4 g, 55,0 mmol) trong DCM (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó dừng phản ứng bằng nước (200 mL) và chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 2-bromo-N-metoxy-N-metylthiazol- 4-carboxamit. LC-MS: m/z 251 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế 1-(2-bromothiazol-4-yl)etanon. Bổ sung từ từ từng giọt MeMgBr (9,9 mL, 29,7 mmol, 3M trong THF)vào dung dịch chứa 2-bromo-N-metoxy-N-metylthiazol-4-carboxamit (6,8 g, 27,0 mmol) trong THF (60 mL) trong bầu khí N_2 ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng dừng phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 1-(2-bromothiazol-4-yl)etanon. LC-MS: m/z 206 $(M+H)^+$.

Bước 5: Điều chế metyl 4-axetylthiazol-2-carboxylat. Dung dịch chứa 1-(2-bromothiazol-4-yl)etanon (340 mg, 1,65 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung $Pd(OAc)_2$ (20,0 mg, 0,08 mmol), dppf (95,0 mg, 0,16 mmol) và Et_3N (250 mg, 2,5 mmol). Hỗn hợp được làm nóng ở 60°C trong bầu khí CO (0,4 mPa) qua đêm. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc và phần còn lại tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được metyl 4-axetylthiazol-2-carboxylat. LC-MS: m/z 186 $(M+H)^+$.

Bước 6: Điều chế metyl 4-(1,1-difloetyl)thiazol-2-carboxylat. Bổ sung từ từ từng giọt DAST (1,64 g, 10,2 mmol) vào dung dịch chứa 4-axetylthiazol-2-carboxylat (200 mg, 1,07 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được dừng phản ứng từ từ bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (20 mL) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra metyl 4-(1,1-difloetyl)thiazol-2-carboxylat. LC-MS: m/z 208 $(M+H)^+$.

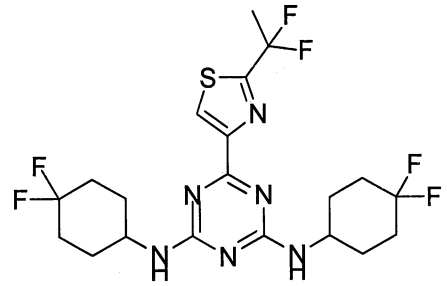
Bước 7: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(4-(1,1-difloetyl) thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung etyl 4-(1,1-difloetyl)thiazol-2-carboxylat (50 mg, 0,26 mmol) và NaOMe (23,7 mg, 0,44 mmol) vào hỗn hợp của N^1,N^5-bis(3,3-diflo xyclobutyl)-biguanit (60 mg, 0,22 mmol) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, và sau đó tách lớp giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(4-(1,1-difloetyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,05 (d, J = 49,4 Hz, 2H), 2,30 – 2,01 (m, 11H), 1,94 (d, J = 9,2 Hz, 4H), 1,81 – 1,68 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 $(M+H)^+$.

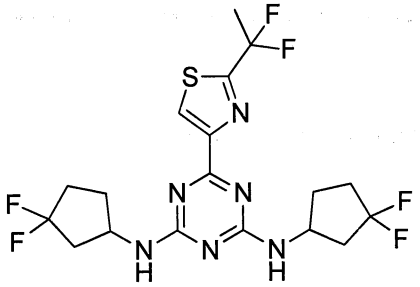
Quy trình nêu trong ví dụ 26 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(2-(1,1-difloetyl)thiazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



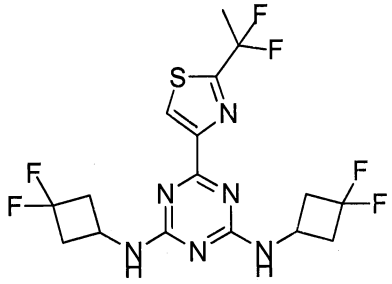
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,58 (m, 16H). LC-MS: m/z 494 $(M+H)^+$.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(2-(1,1-difloetyl)thiazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 - 8,36 (m, 1H), 5,54 - 5,24 (m, 2H), 4,67 - 4,53 (m, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,02 (m, 11H), 1,82 - 1,75 (m, 2H) .LCMS: m/z 467$(M+H)^+$.

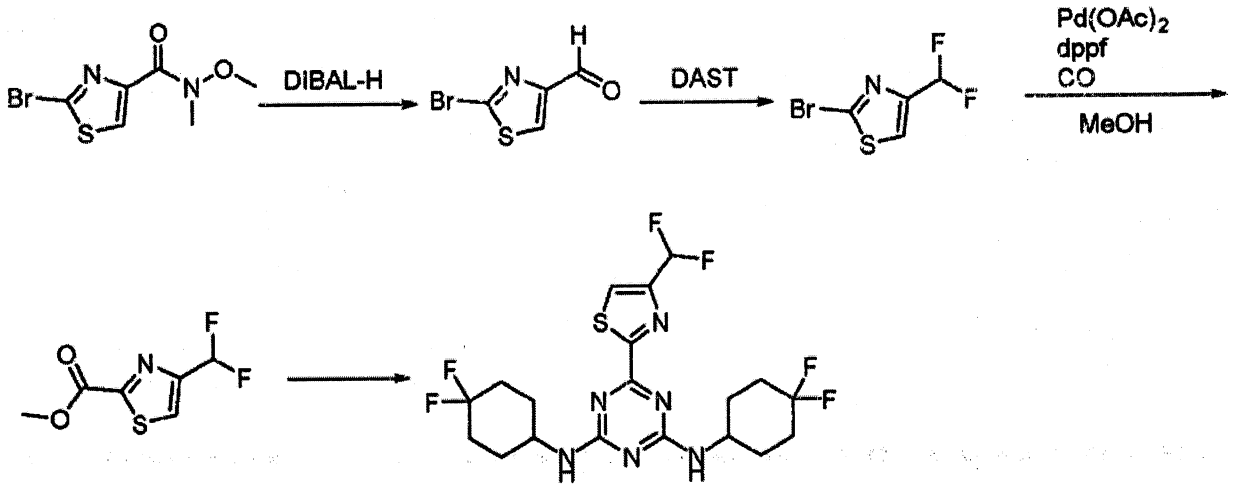
N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(2-(1,1-difloetyl)thiazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 - 8,36 (m, 1H), 5,71 - 5,36 (m, 2H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 3,6 1(s, 4H), 2,24 - 2,03 (m, 3H). LCMS: m/z 439 $(M+H)^+$.

Ví dụ 27 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 27, nêu dưới đây.

Sơ đồ 27

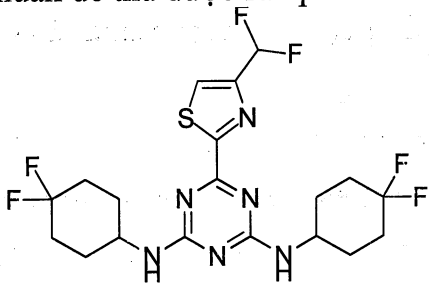


Bước 1: Điều chế 2-bromothiazol-4-carbaldehyt. Bổ sung từ từ DIBAL-H (7,35 g, 0,052 mol) vào hỗn hợp của 2-bromo-N-metoxy-N-metyl thiazol-4-carboxamit (10 g, 0,04 mol) trong THF (80 mL) ở -78 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 2 giờ, sau đó điều chỉnh pH đến 5-6. Hỗn hợp tách lớp giữa EtOAc (80 mL) và H_2O (60 mL). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (40 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 192 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 2-bromo-4-(diflometyl)thiazol. Bổ sung nhỏ giọt DAST (3,22 g, 0,02 mol) vào hỗn hợp của 2-bromothiazol-4-carbaldehyt (0,764 g, 0,004 mol) trong DCM (7 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 48 giờ, sau đó dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và điều chỉnh pH đến 8 - 10. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (2 x 40 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 214 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế metyl 4-(diflometyl)thiazol-2-carboxylat. Hỗn hợp của 2-bromo-4-(diflometyl)thiazol (0,6 g, 2,82 mmol), dppf (0,14 g, 0,28 mmol), Et_3N (0,43 g, 4,23 mmol) và $Pd(OAc)_2$ (0,13 g, 0,56 mmol) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở 60 °C trong bầu khí CO trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc, cô dịch lọc và phần còn lại tách lớp giữa DCM (30 mL) và H_2O. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 194 $(M+H)^+$.

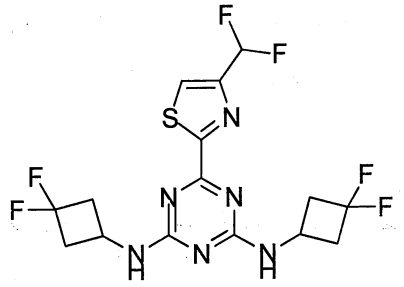
Bước 4: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(4-(diflometyl) thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung NaOMe (20 mg, 37,0 mmol) vào dịch huyền phù của N^1,N^5-bis(3,3-diflo xyclobutyl)-biguanit (45 mg, 13,3 mmol) và metyl 4-(diflometyl)thiazol-2 -carboxylat (40 mg, 20,7 mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó đổ vào nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được trên Na_2SO_4 khan, cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 6,94-6,67 (t, 1H), 5,40-5,08 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 8H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 4H). LC-MS: m/z 481 $(M+H)^+$.

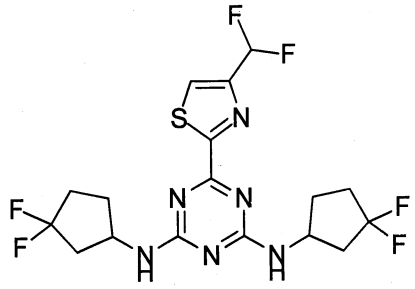
Quy trình nêu trong ví dụ 27 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(4-(diflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,02 - 6,74 (m, 1H), 5,74 - 5,44 (m, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 3,06 (d, J = 8 Hz, 4H), 2,63 - 2,59 (m, 4H). LCMS: m/z 425 $(M+H)^+$.

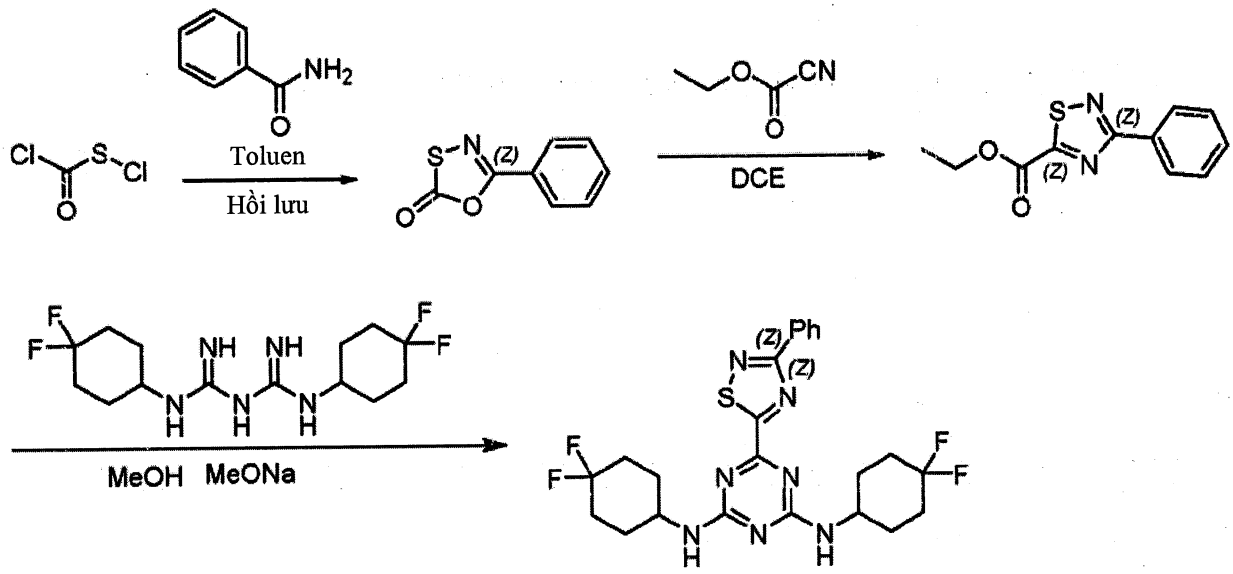
N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(4-(diflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,04 - 6,76 (m, 1H), 5,65 - 5,36 (m, 2H), 4,66 - 4,55 (m, 2H), 2,66 - 1,85 (m, 12H). LCMS: m/z 453 $(M+H)^+$.

Ví dụ 28 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 28, nêu dưới đây.

Sơ đồ 28

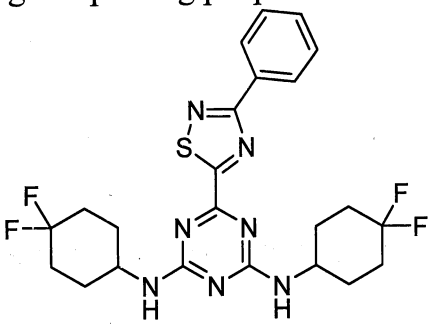


Bước 1: Điều chế 5-phenyl-1,3,4-oxathiazol-2-on. Bổ sung carbonyl clorua thiohypoclorit (0,16 mL, 1,98 mmol) vào dung dịch chứa benzamit (200 mg, 1,65 mmol) trong toluen (2 mL) trong bầu khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dừng phản ứng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 180 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-carboxylat. Hỗn hợp của 5-phenyl-1,3,4-oxathiazol-2-on (270 mg, 1,5 mmol) và etyl carbonoxyanidat (790 mg, 6,0 mmol) trong DCE (2 mL) được khuấy trong lọ hàn kín trong chiếu xạ vi sóng ở 160°C trong 0,5

giờ. Hỗn hợp thu được được cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 235 $(M+H)^+$.

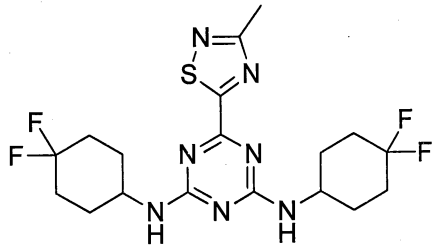
Bước 3: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3-phenyl-1,2,4- thiadiazol -5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung NaOMe (43 mg, 0,8 mmol) vào hỗn hợp của N^1,N^5-bis(4,4-diflo xyclohexyl)-biguanit (90 mg, 0,27 mmol) và etyl 3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-carboxylat (75 mg, 0,32 mmol) trong MeOH (2 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được đổ vào nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,48 (s, 3H), 5,68 – 5,01 (m, 2H), 4,27 – 3,87 (m, 2H), 2,26 – 1,63 (m, 8H). LC-MS: m/z 508,2 $(M+H)^+$.

Quy trình nêu trong ví dụ 28 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

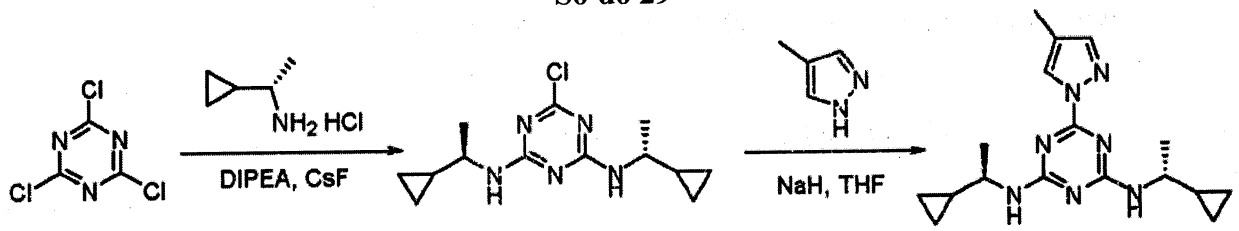
N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,58 – 5,10 (m, 2H), 4,20 – 3,84 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23 – 1,63 (m, 16H). LC-MS: m/z 446 $(M+H)^+$.

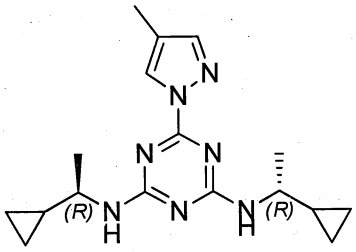
Ví dụ 29 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 29, nêu dưới đây.

Sơ đồ 29



Bước 1. Điều chế 6-clo-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-1,3,5-triazin- 2,4-diamin. Bổ sung (S)-1-xyclopropyletanamin hydroclorua (2,7 mg, 22,8 mmol), DIPEA (3,5 mg, 27 mmol) và CsF (3,3 mg, 21,8 mmol) vào dung dịch chứa 2,4,6-triclo-1,3,5-triazin (2 g, 10,9 mmol) trong axeton (35 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm, và sau đó lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 282 $(M+H)^+$.

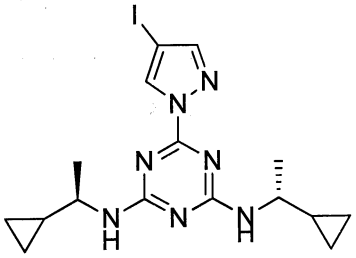
Bước B. Điều chế N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(4-metyl-1H-pyrazol-1- yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Dung dịch lạnh trong đá chứa 4-metyl-1H-pyrazol (207 mg, 1,07 mmol) trong THF khô (5 mL) được bổ sung từ từ NaH (34 mg, 1,42 mmol) trong suốt 30 phút, sau đó bổ sung dung dịch chứa 6-clo-N^2,N^4-bis((R)-1-xyclo -propyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (200 mg, 0,71 mmol) trong THF (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl) -6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,50 – 5,12 (m, 2H), 3,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (s, 6H), 0,94 – 0,84 (m, 2H), 0,54 – 0,32 (m, 6H), 0,26 (d, J = 4,1 Hz, 2H). LC-MS: m/z 328 $(M+H)^+$.

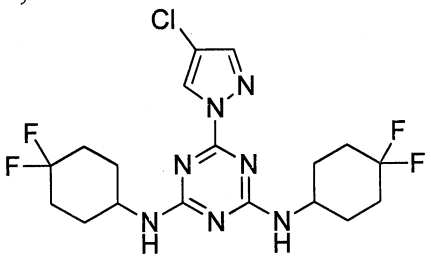
Quy trình nêu trong ví dụ 29 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(4-iodo-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



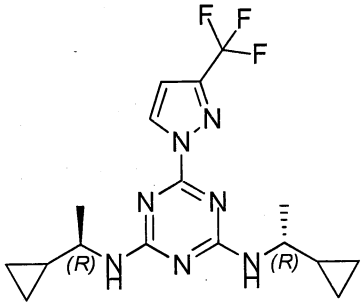
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,49 – 5,20 (m, 2H), 3,56 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,90 (s, 2H), 0,55 – 0,24 (m, 8H). LC-MS: m/z 440 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(4-Clo-1H-pyrazol-1-yl)-N2,N4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



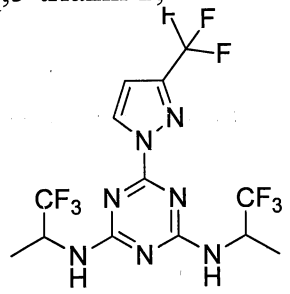
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,41 - 5,18 (m, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 2,14 - 1,91 (m, 13H), 1,86 - 1,73 (m, 1,2H), 1,68 - 1,61 (m, 1,8H). LCMS: m/z 448 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



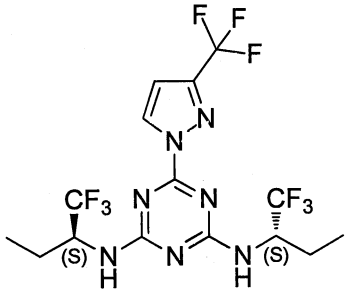
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,63 – 5,23 (m, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 0,58 – 0,26 (m, 8H). LC-MS: m/z 382 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(3-(Triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^2,N^4-bis(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



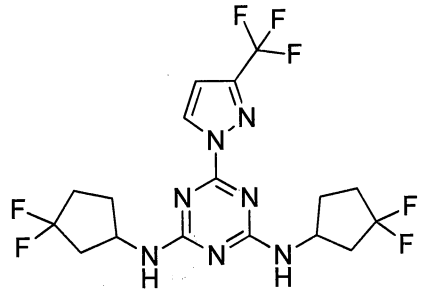
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,77 – 5,30 (m, 2H), 5,05 – 4,78 (m, 2H), 1,49 – 1,37 (m, 6H). LC-MS: m/z 438,1$(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((S)-1,1,1-triflobutan-2-yl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



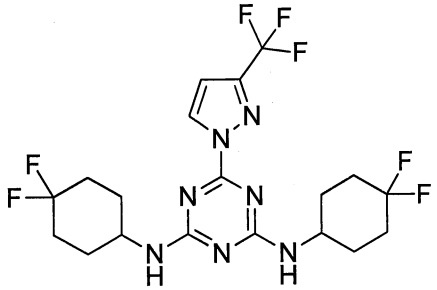
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 - 8,57 (m, 1H), 7,80 - 5,29 (m, 3H), 4,76 - 4,69 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 6H). LCMS: m/z 466 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-t riazin-2,4-diamin



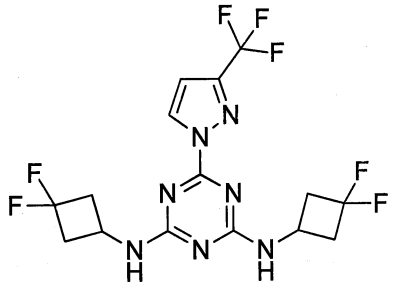
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 - 8,50 (m, 1H), 6,68 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,74 - 5,44 (m, 2H), 4,76 - 4,47 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,08 - 2,31 (m, 8H), 1,81 - 1,86 (m, 2H). LCMS: m/z 454 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 – 8,50 (m, 1H), 8,13 – 7,76 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,18 – 3,92 (m, 2H), 2,14 – 1,82 (m, 12H), 1,62 (s, 4H). LC-MS: m/z 482 $(M+H)^+$.

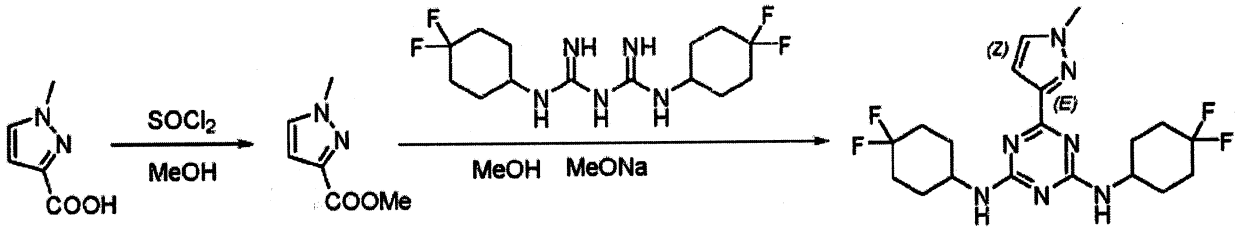
Hợp chất N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 - 8,50 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,85 - 5,52 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,05 - 3,12 (m, 4H), 2,50 - 2,67 (m, 4H). LCMS: m/z 426 $(M+H)^+$.

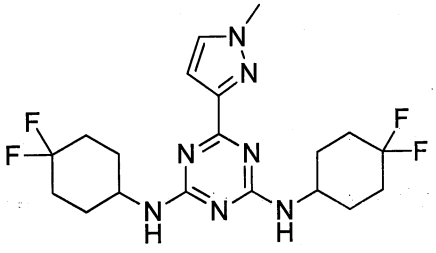
Ví dụ 30 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 30, nêu dưới đây.

Sơ đồ 30



Bước 1: Điều chế metyl 1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat. Bổ sung $SOCl_2$ (1,4 mL, 20 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa axit 1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (504 mg, 4 mmol) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và cô để thu được metyl 1-metyl-1H-pyrazol-3- carboxylat. LC-MS: m/z 141 $(M+H)^+$.

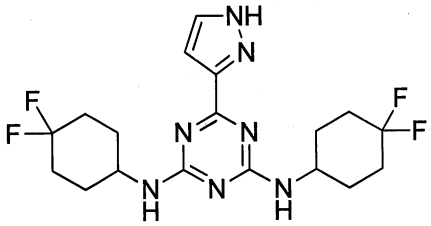
Bước 2: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol- 3-yl) -1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung NaOMe (28 mg, 1,07 mmol) vào dung dịch chứa N^1,N^5-bis(4,4-diflo xyclohexyl)-biguanit (120 mg, 0,36 mmol) và metyl 1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (60 mg, 0,43 mmol) trong MeOH (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó đổ vào nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(1-metyl- 1H-pyrazol-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,75 – 4,94 (m, 2H), 4,28 – 3,85 (m, 5H), 2,26 – 1,54 (m, 16H). LC-MS: m/z 428 $(M+H)^+$.

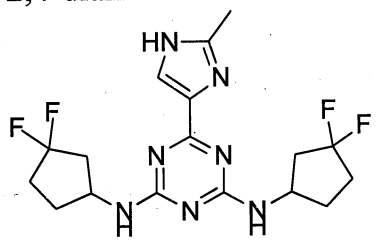
Quy trình nêu trong ví dụ 30 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



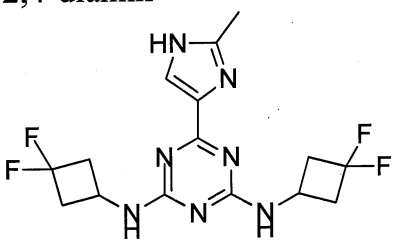
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,55 – 4,84 (m, 2H), 4,15 – 3,80 (m, 2H), 2,05 – 1,56 (m, 16H). LC-MS: m/z 414 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclopentyl)-6-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



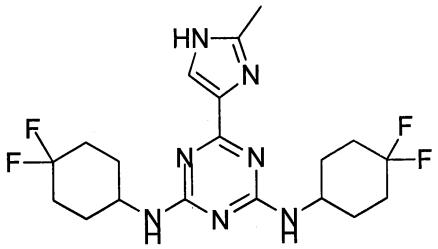
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 5,65-5,07 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 2H), 2,61-2,49 (m, 3H), 2,29(s, 3H), 2,09-1,92 (m, 9H). LC-MS: m/z 400,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(3,3-difloxyclobutyl)-6-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (s, 1H), 6,49-6,34 (m, 2H), 4,36-4,33 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,69-2,49 (m, 8H). LC-MS: m/z 372 $(M+H)^+$.

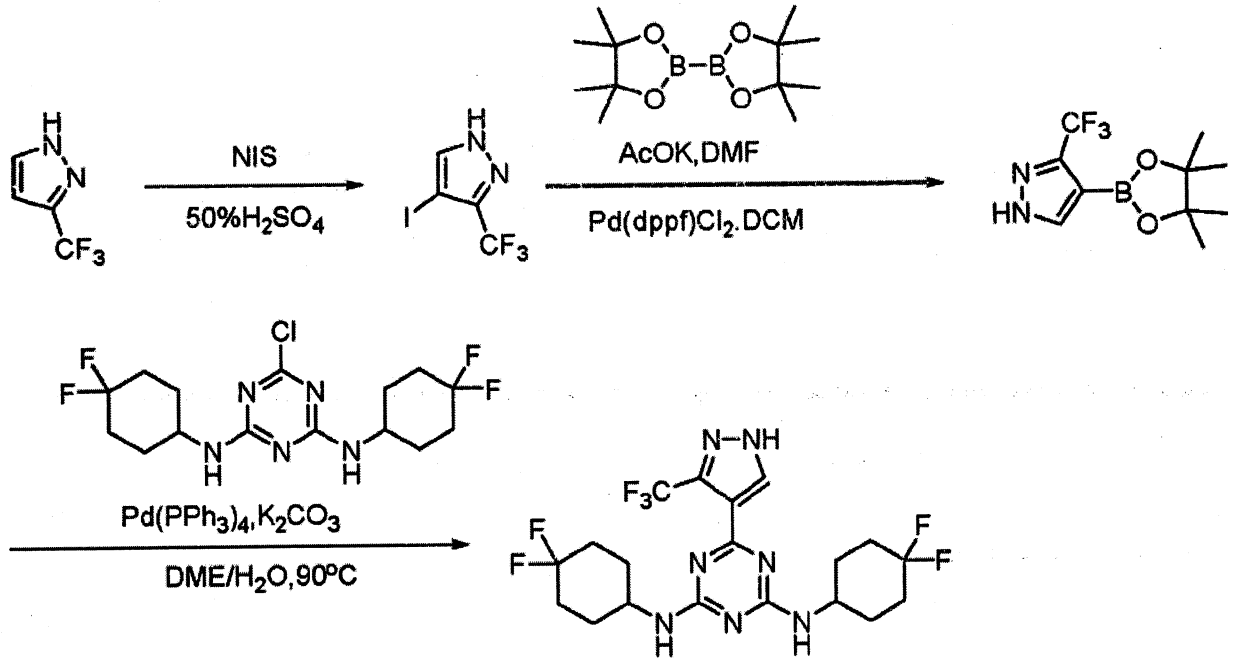
Hợp chất N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67-7,66 (m, 1H), 6,26-5,84 (m, 1H), 5,11-4,81 (m, 1H), 3,49-3,11(m, 7H), 2,48 (s, 2H), 2,10-1,66 (m, 12H). LC-MS: m/z 428,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 31 Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 31, nêu dưới đây.

Sơ đồ 31

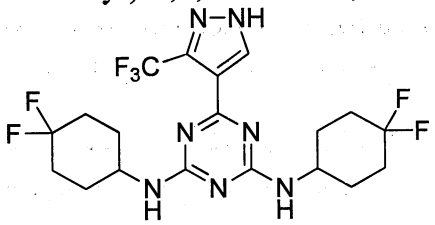


Bước 1: Điều chế 4-iodo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol. Bổ sung NIS (992 mg, 4,4 mmol) vào dung dịch chứa 3-(triflometyl)-1H-pyrazol (500 mg, 3,7 mmol) trong 50% H_2SO_4 ở 0 ^{0}C. Dịch huyền phù được khuấy ở 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được dừng phản ứng bằng nước (50 mL), và sau đó khuấy qua đêm. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được 4-iodo-3-(triflometyl)-1H-pyrazol. LC-MS: m/z 263 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3 -(triflometyl)-1H-pyrazol. Hỗn hợp của 4-iodo-3-(triflometyl) -1H-pyrazol (100 mg, 0,38 mmol) và (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2- dioxaborolane) (397 mg, 0,57 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung phức 1,1'-bis -(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (31 mg, 0,04 mmol) và kali axetat (509 mg, 0,76). Hỗn

hợp phản ứng được khuấy ở 90 °C trong 2 giờ, sau đó dừng phản ứng bằng nước và chiết bằng Et_2O. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô để thu được 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3 -(triflometyl)-1H-pyrazol. LC-MS: m/z 263 $(M+H)^+$.

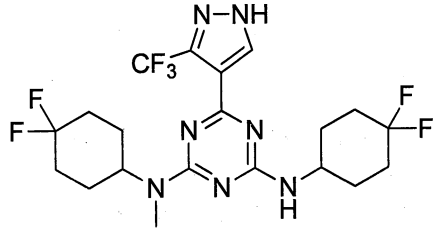
Bước 3: Điều chế N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3-(triflometyl)-1H- pyrazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Dung dịch chứa 6-clo-N^2,N^4-bis (4,4-difloxyclohexyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (145 mg, 0,38 mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol (100 mg, 0,38 mmol) trong DME (3 mL) và H_2O (1 mL) được bổ sung K_2CO_3 (158 mg, 1,15 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0,04 mmol) trong bầu khí N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 16 giờ, và sau đó lọc. Dịch lọc tách lớp giữa EtOAc và H_2O. Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 – 7,47 (m, 3H), 7,29 – 7,00 (m, 1H), 4,11 – 3,76 (m, 2H), 2,19 – 1,46 (m, 16H). LC-MS: m/z 482 $(M+H)^+$.

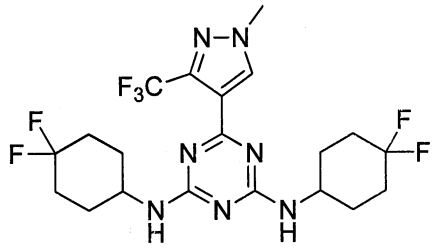
Quy trình nêu trong ví dụ 31 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-N^2-metyl-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



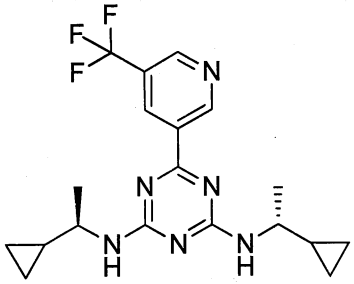
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,94 – 4,44 (m, 1H), 4,09 – 3,84 (m, 1H), 3,07 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 2,35 – 2,02 (m, 6H), 2,03 – 1,66 (m, 10H). LC-MS: m/z 496 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis(4,4-difloxyclohexyl)-6-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



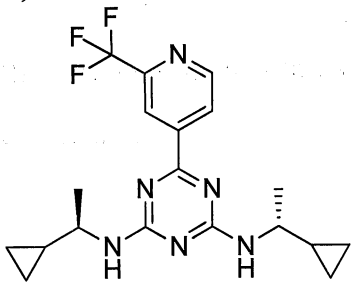
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 – 7,37 (m, 1H), 5,18 – 4,88 (m, 2H), 4,01 – 3,79 (m, 5H), 2,21 – 1,46 (m, 16H). LC-MS: m/z 496 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



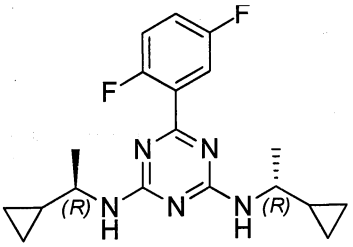
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 1,21 (d, J = 4 Hz, 6H), 0,96 (s, 2H), 0,43 - 0,33 (m, 6H), 0,14 (s, 2H). LCMS: m/z 393 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



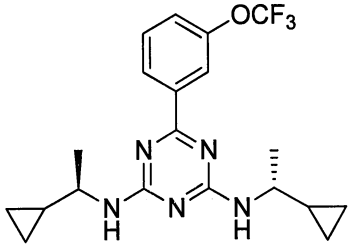
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 – 8,82 (m, 1H), 8,68 – 8,28 (m, 2H), 3,83 – 3,64 (m, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 0,91 – 0,85 (m, 2H), 0,67 – 0,48 (m, 4H), 0,34 (m, 4H). LCMS: m/z 393 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(2,5-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



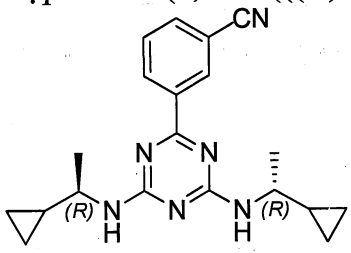
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 – 7,55 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 7,6, 5,8 Hz, 2H), 5,43 – 5,02 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,27 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 0,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,55 – 0,37 (m, 6H), 0,30 – 0,23 (m, 2H). LC-MS: m/z 360 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2,N^4-bis((R)-1-xyclopropyletyl)-6-(3-(triflometoxy)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 5,28 - 5,13 (m, 2H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 6H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,56- 0,41 (m, 6H), 0,28 (s, 2H). LCMS: m/z 408 $(M+H)^+$.

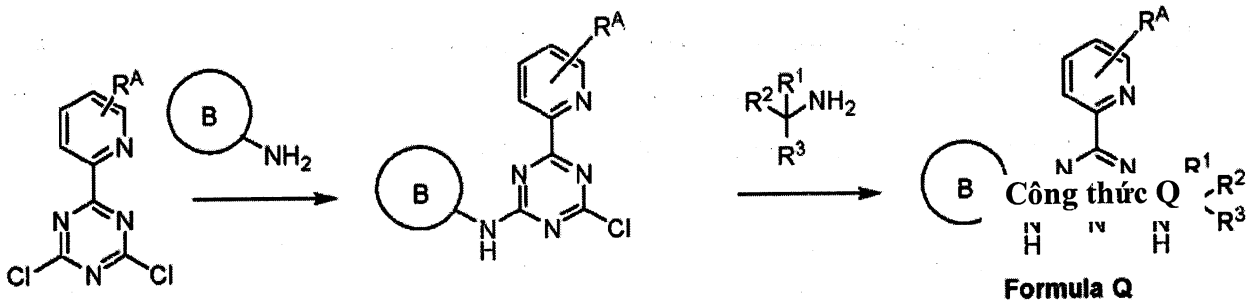
Hợp chất 3-(4,6-bis(((R)-1-xyclopropyletyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)benzonitril



^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,63 - 8,55 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 5,53 - 5,21 (m, 2H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 0,90 - 8,86 (m, 2H), 0,57 - 0,30 (m, 1H). LCMS: m/z 349 $(M+H)^+$.

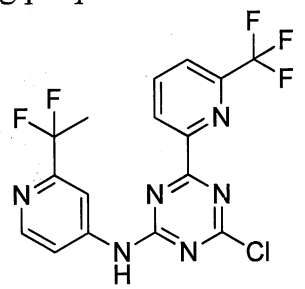
Ví dụ 32. Điều chế Các hợp chất Triazin béo thơm có công thức Q. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 32, nêu dưới đây.

Scheme 32



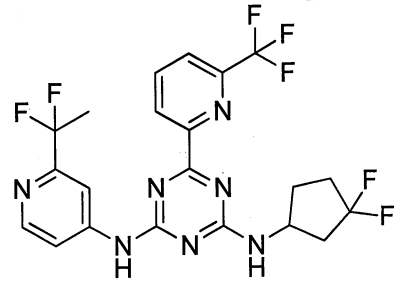
Bước 1: Điều chế 4-clo-N-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amin. Hỗn hợp của 2,4-diclo -6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin (188 mg, 0,64 mmol) và 2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-amin (50 mg, 0,32 mmol) trong 1, 4-dioxan (4 mL) được bổ sung ^{t}BuONa (61 mg, 0,64 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0,03 mmol) trong bầu khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng

sau đó được khuấy ở 80°C qua đêm, và sau đó lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 417,1 $(M+H)^+$.

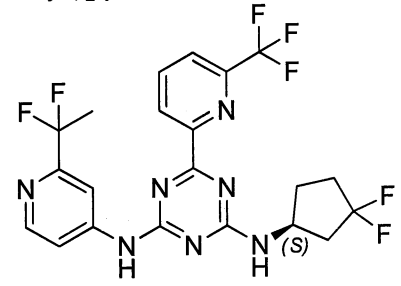
Bước 2: Điều chế N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2-(1,1-difloetyl)pyridin -4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin Bổ sung CsF (24 mg, 0,16 mmol) và DIPEA (0,03 mL, 0,16 mmol) vào hỗn hợp của 4-clo-N-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amin (35 mg, 0,08 mmol) và 3,3-difloxyclopentanamin (16 mg, 0,13 mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 50°C qua đêm. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (m, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 – 7,73 (m, 2H), 7,73 – 7,34 (m, 1H), 6,08 – 5,52 (m, 1H), 4,88 – 4,55 (m, 1H), 2,82 – 2,64 (m, 1H), 2,46 – 2,12 (m, 4H), 2,11 – 1,98 (m, 3H), 1,94 – 1,81 (m, 1H). LC-MS: m/z 502 $(M+H)^+$.

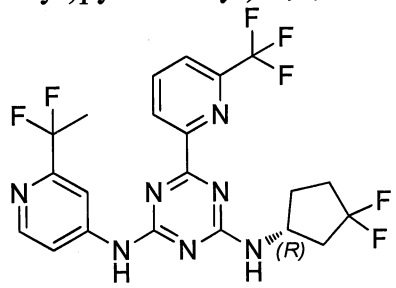
Quy trình nêu trong ví dụ 32 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

(S)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



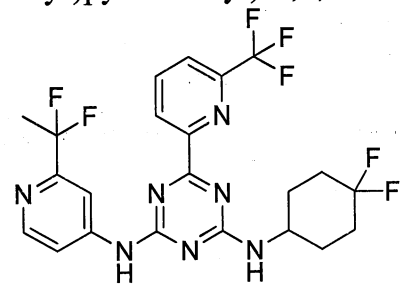
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (m, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,46 – 7,94 (m, 2H), 7,91 – 7,32 (m, 3H), 5,77 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,79 – 2,60 (m, 1H), 2,50 – 2,11 (m, 4H), 2,04 (m, 3H), 1,87 (m, 1H). LC-MS: m/z 502 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



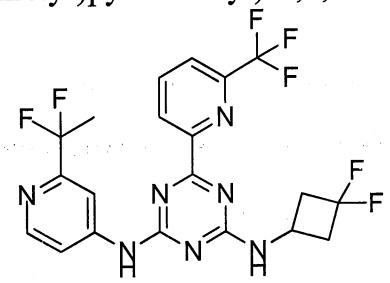
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (m, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,47 – 7,94 (m, 2H), 7,93 – 7,33 (m, 3H), 5,90 – 5,60 (m, 1H), 4,96 – 4,46 (m, 1H), 2,80 – 2,61 (m, 1H), 2,50 – 2,10 (m, 4H), 2,04 (m, 3H), 1,87 (m, 1H). LC-MS: m/z 502 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



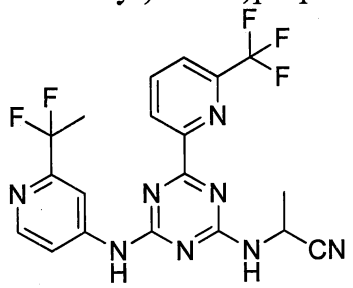
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 – 8,43 (m, 3H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 – 7,73 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 4H), 2,12 – 1,93 (m, 5H), 1,76 – 1,65 (m, 2H). LC-MS: m/z 516 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-N^4-(2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



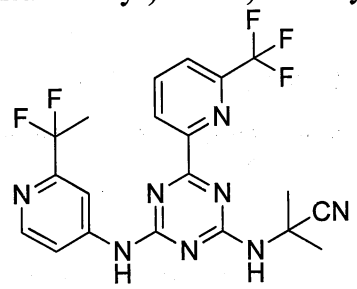
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 – 8,26 (m, 3H), 8,18 – 7,75 (m, 3H), 7,72 – 7,33 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,05 (m, 3H). LCMS: m/z 488 $(M+H)^+$.

2-((4-((2-(1,1-Difloetyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propannitril



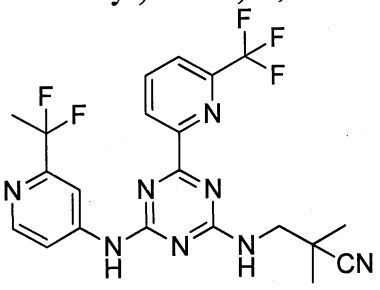
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 -10,25 (m, 1H), 9,16 – 8,47 (m, 3H), 8,41 – 8,19 (m, 2H), 8,15 – 7,80 (m, 2H), 5,40 – 4,80 (m, 1H), 2,00 (t, J = 19,0 Hz, 3H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: m/z 451 $(M+H)^+$.

2-((4-((2-(1,1-Difloetyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropannitril



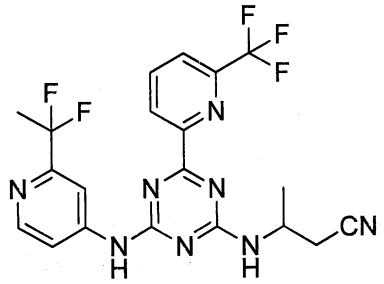
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 – 8,43 (m, 2H), 8,03 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,86 (s, 6H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

3-((4-((2-(1,1-Difloetyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropannitril



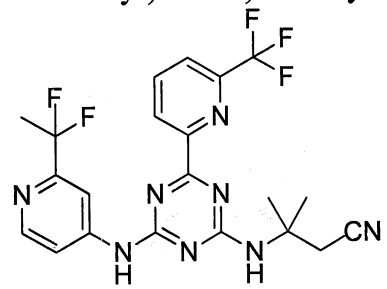
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,91 – 8,38 (m, 4H), 8,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,21 – 7,51 (m, 2H), 3,80 – 3,60 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,40 (d, J = 3,9 Hz, 6H). LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$.

3-((4-((2-(1,1-Difloetyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)butannitril



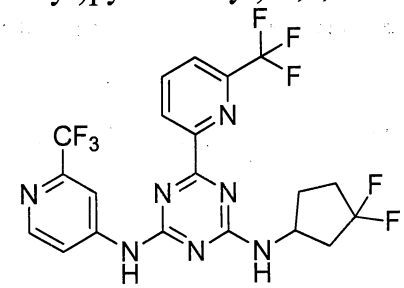
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,90 – 10,25 (m, 1H), 8,75 – 8,52 (m, 2H), 8,52 – 8,20 (m, 3H), 8,18 – 7,75 (m, 2H), 4,67 – 4,26 (m, 1H), 3,09 – 2,72 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,35 (t, J = 5,5 Hz, 3H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

3-((4-((2-(1,1-Difloetyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-3-metylbutannitril



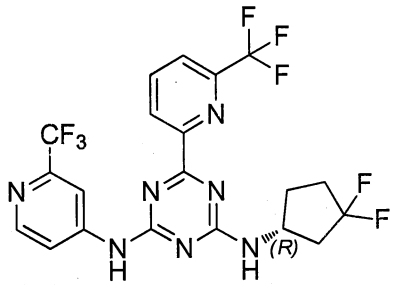
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 – 8,44 (m, 2H), 8,42 – 7,96 (m, 3H), 7,92 – 7,35 (m, 2H), 6,00 – 5,60 (m, 1H), 3,40 – 3,10 (m, 2H), 2,10 – 1,90 (m, 3H), 1,75 – 1,50 (m, 6H). LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



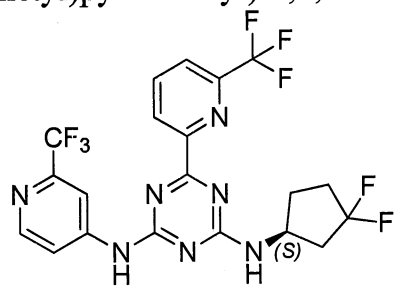
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 – 8,57 (m, 2H), 8,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 – 7,38 (m, 4H), 6,03 – 5,53 (m, 1H), 4,85 – 4,55 (m, 1H), 2,81 – 2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,07 (m, 4H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,32 – 1,16 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



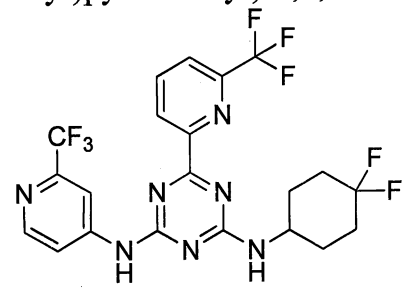
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65-8,52 (m, 3H), 8,10-8,06 (m, 2H),7,86-7,85 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H),6,00-5,86 (m, 1H), 4,81-4,60 (m , 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H). LCMS: m/z 506 $(M+H)^+$.

(S)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



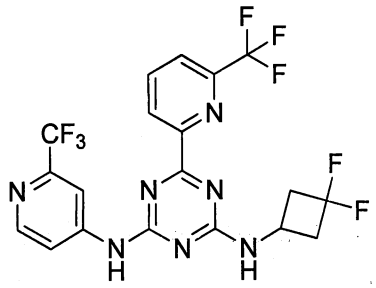
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 – 8,56 (m, 2H), 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 – 7,82 (m, 3H), 7,77 – 7,40 (m, 1H), 6,09 – 5,51 (m, 1H), 4,92 – 4,46 (m, 1H), 2,80 – 2,59 (m, 1H), 2,46 – 2,29 (m, 2H), 2,29 – 2,08 (m, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 1H).LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



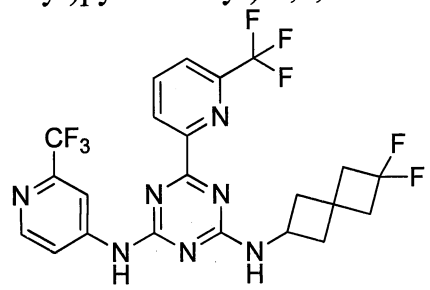
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57-8,62 (m, 3H), 7,85-8,17 (m, 3H), 7,37-7,72 (m, 1H), 5,45-5,82 (m, 1H), 4,10-4,26 (m, 1H), 2,17-2,19 (d, J = 9,2Hz, 4H), 1,88-2,04 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 2H); LC-MS : m/z 520 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



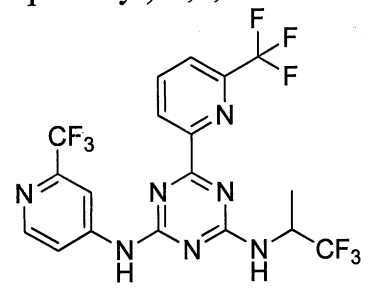
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 - 8,55 (m, 2H), 8,51 - 8,32 (m, 1H) 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,68 - 7,47 (m, 1H), 6,33 - 6,06 (m, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 1H), 3,17- 3,10 (m, 2H), 2,75 - 2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 1H). LCMS: m/z 492 $(M+H)^+$.

N^2-(6,6-diflospiro[3,3]heptan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



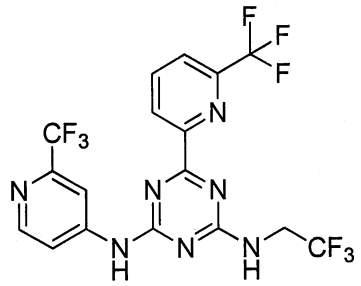
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55-8,70 (m, 3H), 7,84-8,20 (m, 3H), 7,31-7,66 (m, 1H), 5,68-6,00 (m, 1H), 4,49-4,55 (m, 1H), 2,57-2,76 (m, 6H), 1,83-2,27 (m, 2H). LC-MS : m/z 532 $(M+H)^+$.

6-(6-(Triflometyl)pyridin-2-yl)-N^2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



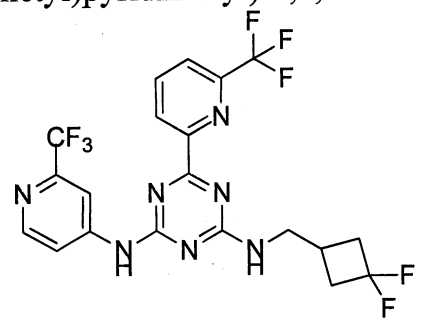
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 - 8,59 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16- 8,07 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 1H), 1,53 - 1,49 (m, 3H) .LCMS: m/z 498 $(M+H)^+$.

N^2-(2,2,2-trifloetyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



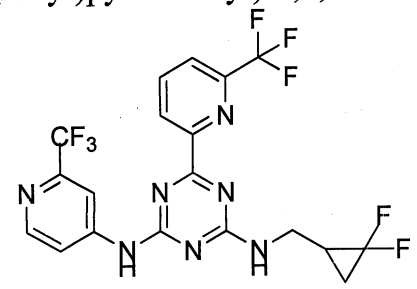
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,75 - 8,71 (m, 2H), 8,61 - 8,57 (m, 2H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 8,21 – 7,83 (m, 2H), 4,41 - 4,24 (m, 2H). LCMS: m/z 484 $(M+H)^+$.

N^2-((3,3-difloxyclobutyl)metyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



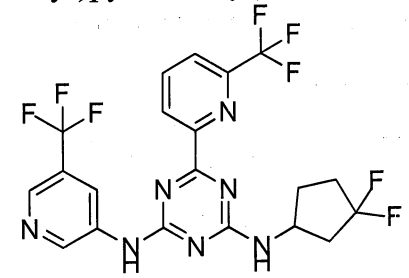
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 – 8,41 (m, 3H), 7,96 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 5,95 - 5,58 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,77 – 2,13 (m, 5H). LCMS: m/z 506 $(M+H)^+$.

N^2-((2,2-difloxyclopropyl)metyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



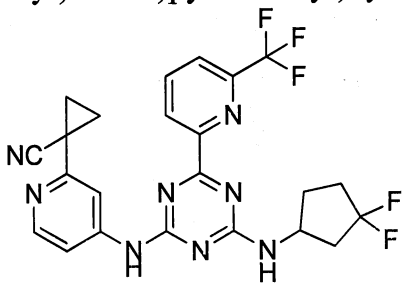
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 - 10,69 (m, 1H), 8,74 - 8,66 (m, 2H), 8,58 - 8,55 (m, 2H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,67 - 1,32 (m, 2H). LCMS: m/z 492 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



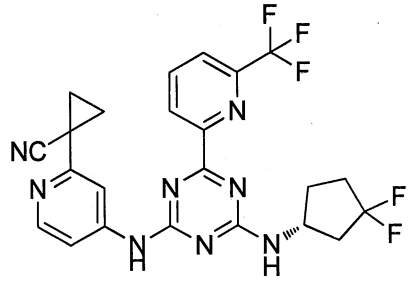
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,83 – 8,73 (m, 1H), 8,64 – 8,55 (m, 2H), 8,09 – 8,03 (m, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 1H), 6,00 – 5,88 (m, 1H), 4,80 – 4,55 (m, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 1H), 2,47 – 2,05 (m, 4H), 1,94 – 1,82 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



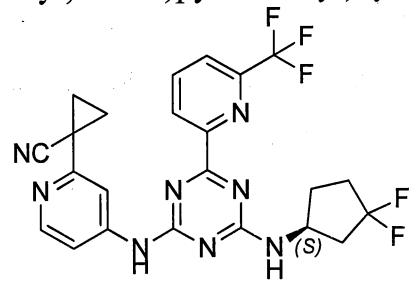
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 2H), 8,29 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,06 – 4,61 (m, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 1H), 2,43 – 1,36 (m, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 3H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 503 $(M+H)^+$

(R)-1-(4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



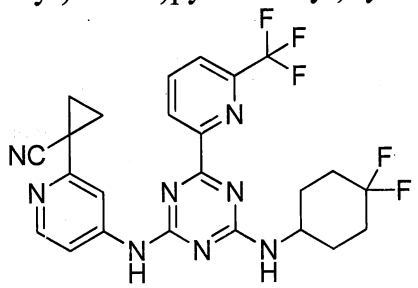
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,77 – 8,59 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,36 – 8,20 (m, 2H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 – 4,47 (m, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 2,29 – 2,06 (m, 4H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,74 (m, 2H), 1,71 – 1,63 (m, 2H). LC-MS: m/z 503 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



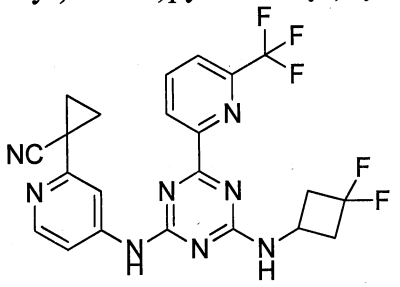
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,79 – 8,60 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,38 – 8,19 (m, 2H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,80 – 4,54 (m, 1H), 2,75 – 2,55 (m, 1H), 2,37 – 2,06 (m, 4H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 4H). LC-MS: m/z 503 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((4,4-Difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



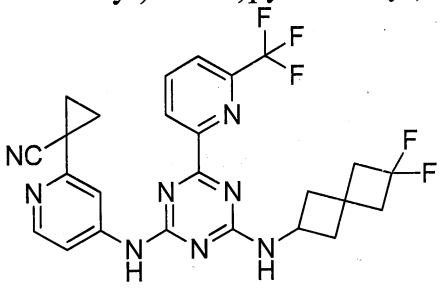
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 – 8,65 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,12 (m, 6H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,82 – 1,63 (m, 4H). LC-MS: m/z 517 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



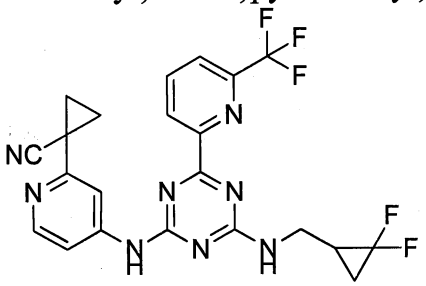
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (brs, 1H), 8,89 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,78 – 8,56 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 – 8,24 (m, 2H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,13 – 2,97 (m, 2H), 2,71 – 2,56(m, 2H), 1,83 – 1,59 (m, 4H). LC-MS: m/z 489 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((6,6-Diflospiro[3,3]heptan-2-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



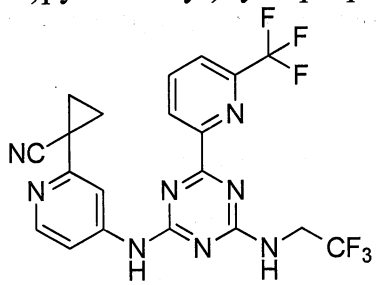
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 - 8,53 (m, 2H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,85 - 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 1H), 5,94 - 5,66 (m, 1H), 4,67 - 4,63 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 6H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 1,89 - 1,83 (m, 2H), 1,74 - 1,71 (m, 2H) .LCMS: m/z 529 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-(((2,2-Difloxyclopropyl)metyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



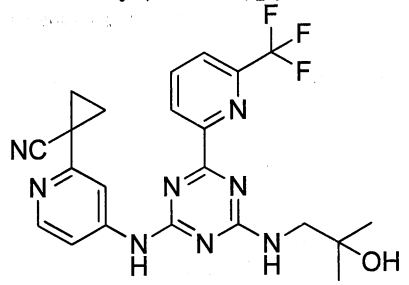
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 (m, 2H). LC-MS: m/z 489 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((2,2,2-Trifloetyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



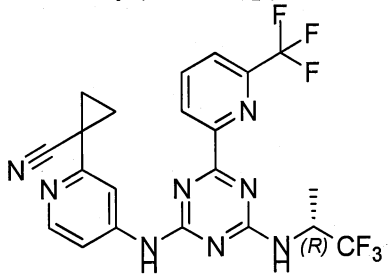
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93-8,42 (m, 2H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03-7,58 (m, 2H), 7,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,34-6,03 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 1,74 (s, 4H). LC-MS: m/z 481,2 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((2-Hydroxy-2-metylpropyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



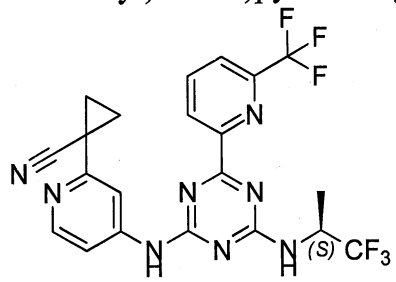
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 – 8,44 (m, 2H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,79 – 3,55 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,73 – 1,69 (m, 2H), 1,35 (s, 6H). LC-MS: m/z 471 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



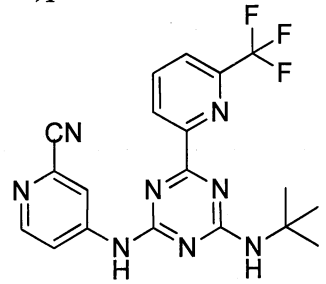
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 8,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,81 (m, 4H), 1,50 (m, J = 8,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 495 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



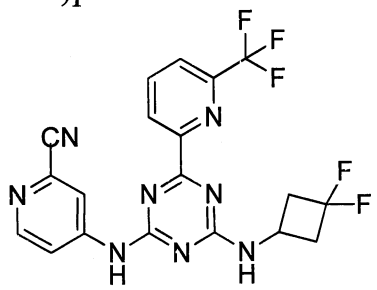
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,66 (m, J = 8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (m, 1H),7,52 (m, 1H), 7..10 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 1,8 (m, 4H), 1,62 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 $(M+H)^+$.

4-((4-(Tert-butylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



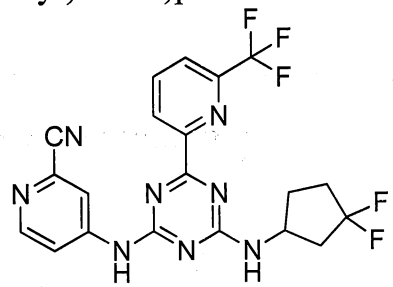
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 – 8,41 (m, 3H), 8,12 – 8,00 (m, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 1H), 5,80 – 5,20 (m, 1H), 1,58 (m, 9H). LCMS: m/z 415 $(M+H)^+$.

4-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



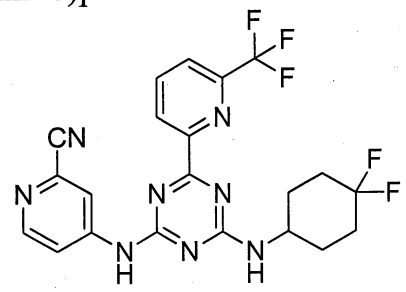
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,97 – 8,52 (m, 4H), 8,38 – 8,25 (m, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 – 7,80 (m, 1H), 4,56 – 4,24 (m, 1H), 3,17 – 2,95 (m, 2H), 2,80 – 2,60 (m, 2H). LCMS: m/z 449 $(M+H)^+$.

4-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



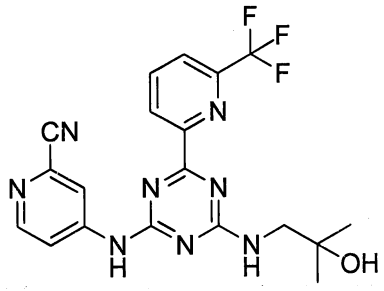
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07-8,66 (m, 4H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,68 (m, 1H), 5,85-6,03 (m, 1H), 4,58-4,79 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 1,95-2,47 (m, 1H), 1,88-1,93(m, 1H). LC-MS: m/z 463 $(M+H)^+$.

4-((4-((4,4-Difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



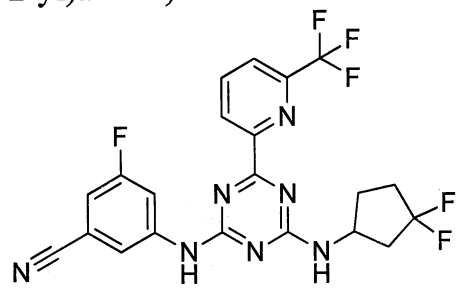
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72-10,76 (m, 1H), 7,93-8,72 (m, 5H), 4,03-4,23 (m, 1H), 1,94-2,16 (m, 6H), 1,64-1,73 (m, 2H). LC-MS: m/z 477 $(M+H)^+$.

4-((4-((2-Hydroxy-2-metylpropyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



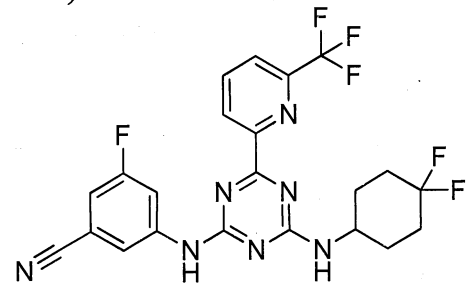
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 - 8,50 (m, 2H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,22 - 8,02 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 2H), 1,37 (s, 6H). LCMS: m/z 431 $(M+H)^+$.

3-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



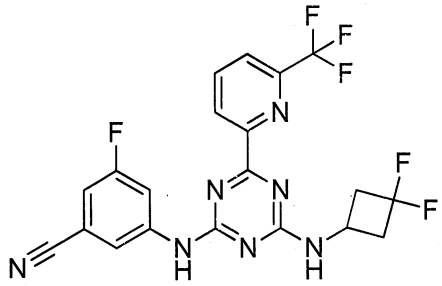
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 - 8,55 (m, 1H), 8,16 – 7,74 (m, 5H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 5,97 - 5,71 (m, 1H), 4,79 - 4,55 (m, 1H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 2,41 - 2,14 (m, 4H), 2,01 (s, 1H). LCMS: m/z 480 $(M+H)^+$.

3-((4-((4,4-Difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



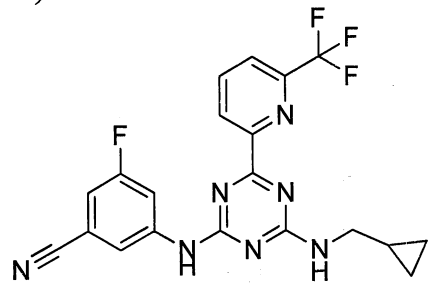
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,60 - 8,54 (m, 1H), 8,08 - 8,07 (m, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 4H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,76 - 5,48 (m, 1H), 4,22 - 4,04 (m, 1H), 2,21 - 2,18 (m, 4H), 2,02 – 1,92 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 2H). LCMS: m/z 494 $(M+H)^+$.

3-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



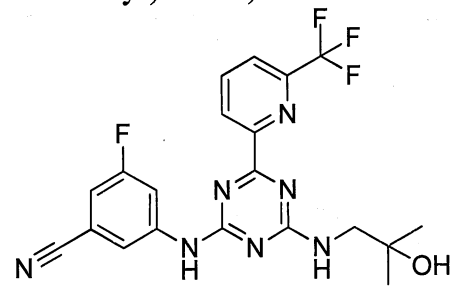
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,81 - 8,67 (m, 1H), 8,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,24 - 8,09 (m, 3H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 4,45 - 4,28(m, 2H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 2,77 (d, J = 8 Hz, 2H). LCMS: m/z 466 $(M+H)^+$.

3-((4-((Xyclopropylmetyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



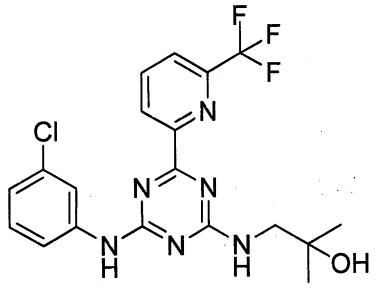
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,49 (m, 1H), 8,01 – 7,97 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 5,83 - 5,62 (m, 1H), 3,43 -3,30 (m, 2H), 1,07 (d, J = 4 Hz, 1H), 0,57 - 0,52 (m, 2H), 0,29 - 0,24 (m, 2H). LCMS: m/z 430 $(M+H)^+$.

3-Flo-5-((4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)benzonitril



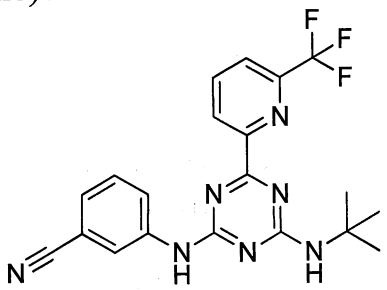
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,24 (m, 5H), 7,43 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,18 (d, J = 4,4 Hz, 6H). LCMS: m/z 448 $(M+H)^+$.

1-((4-((3-Clophenyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



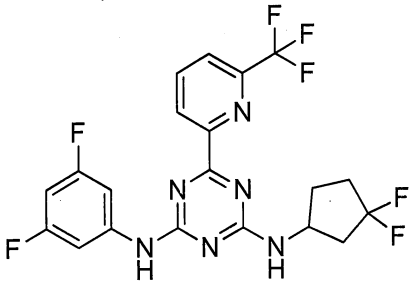
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (m 1H), 8,67 – 8,52 (m, 1H), 8,40 – 8,20 (m, 2H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,75 – 4,40 (m, 1H), 3,44 (m 2H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS: m/z 439 $(M+H)^+$.

3-((4-(Tert-butylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)benzonitril



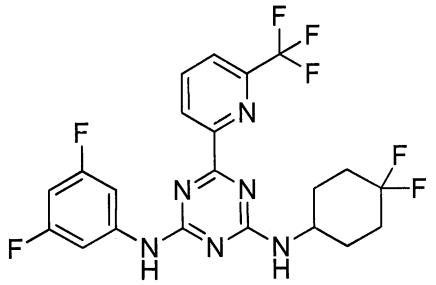
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 – 10,20 (m, 1H), 9,50 – 9,25 (m, 1H), 8,36 – 7,96 (m, 4H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS: m/z 414 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



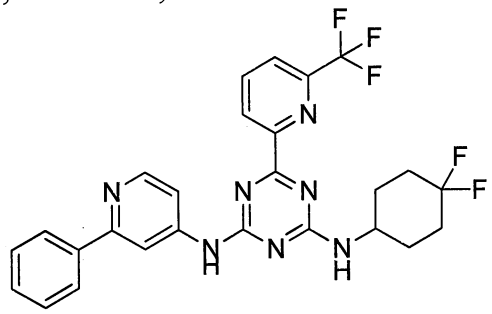
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (m, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,83 – 4,53 (m, 1H), 2,79 – 2,60 (m, 1H), 2,46 – 2,06 (m, 4H), 1,95 – 1,81 (m, 1H). LC-MS: m/z 473 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



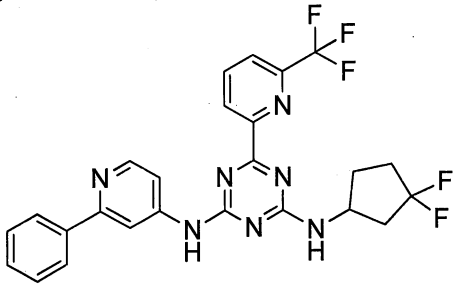
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,67-5,34 (m, 1H), 4,14-3,96 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 4H), 2,00-1,74 (m, 5H). LC-MS: m/z 487,2 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(2-phenylpyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



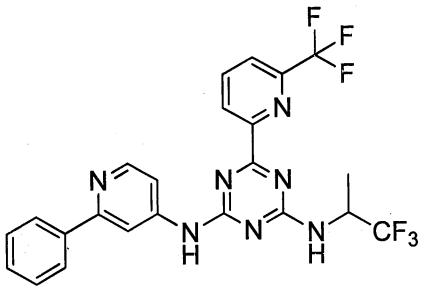
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59-8,58 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,08-7,81 (m, 5H), 7,50-7,42 (m, 4H), 5,87-5,85 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 2,15-1,68 (m, 8H). LC-MS: m/z 528 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2-phenylpyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



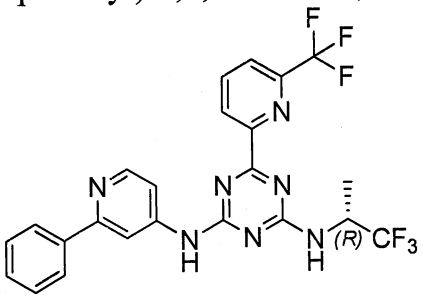
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (m, 2H), 8,31 – 7,69 (m, 6H), 7,69 – 7,40 (m, 4H), 5,87 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,86 – 1,80 (m, 1H). LC-MS: m/z 514 $(M+H)^+$.

N^2-(2-phenylpyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



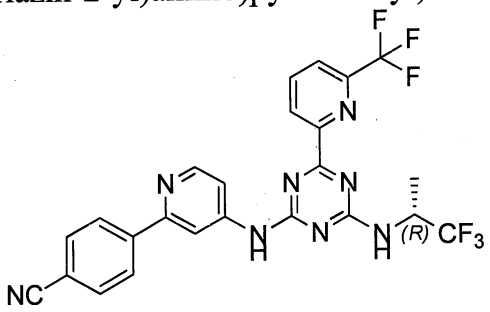
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (m, 2H), 8,04 (m, 6H), 7,62 – 7,30 (m, 5H), 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(2-phenylpyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



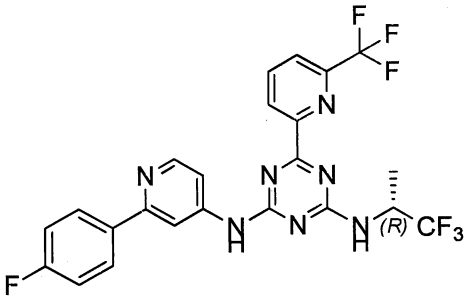
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 – 8,58 (m, 2H), 8,14 (m, 2H), 8,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,34 (m, 5H), 5,69 (m, 1H), 5,22 – 4,92 (m, 1H), 1,49 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 $(M+H)^+$.

(R)-4-(4-((4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)benzonitril



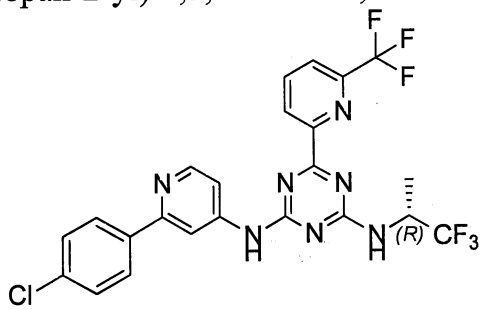
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87-8,53 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,96-7,76 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 5,86-5,67 (m, 1H), 5,18-4,91(m, 1H), 1,62-1,47 (m, 3H). LC-MS: m/z 531 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(2-(4-flophenyl)pyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



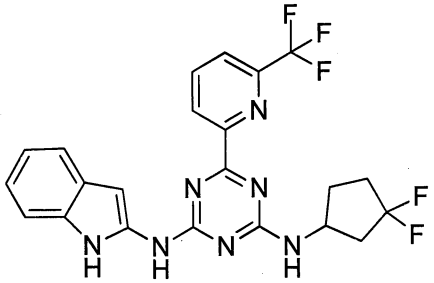
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,13-7,64 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83-6,64 (m, 1H), 6,16-4,96 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 524,1 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(2-(4-clophenyl)pyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



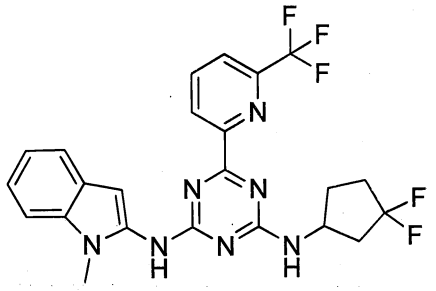
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 8,31 – 8,05 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,10 – 5,91 (m, 1H), 5,22 – 4,91 (m, 1H), 1,51 (t, J = 7,7 Hz, 3H). LC-MS: m/z 540 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1H-indol-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



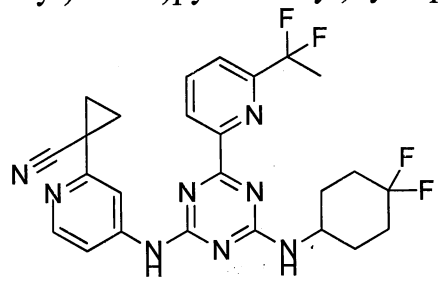
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,82 – 8,55 (m, 1H), 8,16 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 4,98 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,97 (m, 1H). LC-MS: m/z 476 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(1-metyl-1H-indol-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



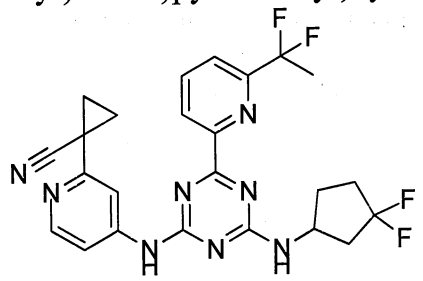
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (m, 4H), 5,57 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,94 – 2,06 (m, 7H). LCMS: m/z 490 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((4,4-difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



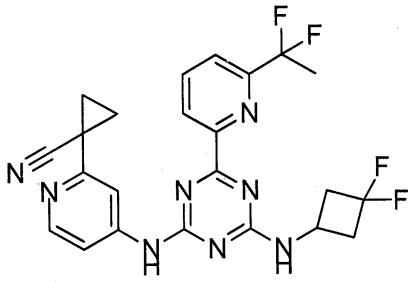
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (m, 2H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,15 (m, 9H), 1,85 (m, 2H), 1,23 (m, 1H). LC-MS: m/z 513 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



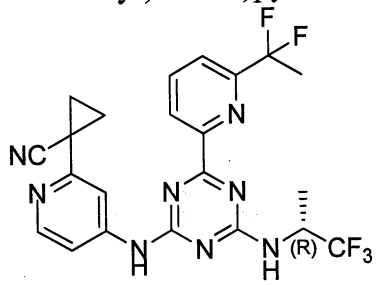
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,02 – 7,98 (m, 1H) , 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 - 7,10 (m, 2H), 5,93 - 5,60 (m, 1H), 4,87 - 4,75 (m, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 5H), 1,89 - 1,85 (m, 3H), 1,72 (m, 3H). LCMS: m/z 499 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



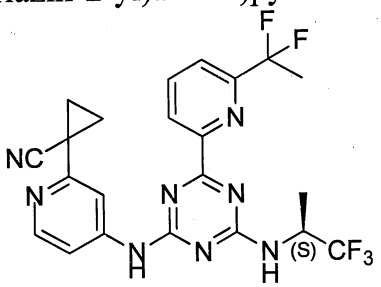
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10,43 (m, 1H), 8,78 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,13 (m, 3H), 1,43 (m, 4H). LC-MS: m/z 485 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



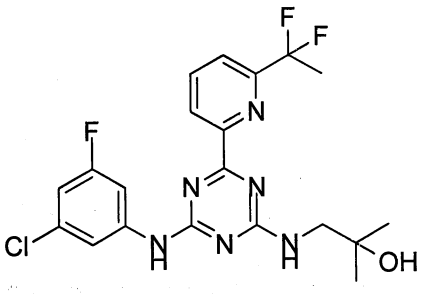
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,52 (m, 1H), 8,46 - 8,45 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,69 - 7,50 (m, 1H), 7,21 - 7,00 (m, 1H), 5,83 - 5,56 (m, 1H), 5,18 - 5,07 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 3H), 1,87 - 1,85 (m, 2H), 1,73 - 1,71 (m, 2H), 1,50 - 1,46 (m, 3H) .LCMS: m/z 491 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



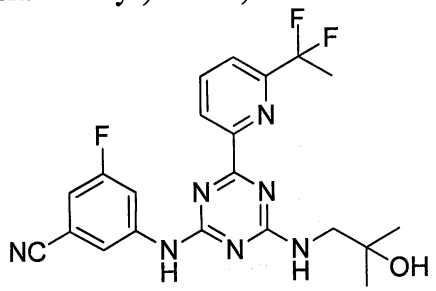
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,52 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 - 8,32 (d, J = 4 Hz, 1H) 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,85 - 5,59 (m, 1H), 5,18 - 5,09 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 3H), 1,88 - 1,85 (m, 4H), 1,51 - 1,48 (m, 3H). LCMS: m/z 491 $(M+H)^+$.

1-((4-((3-Clo-5-flophenyl)amino)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



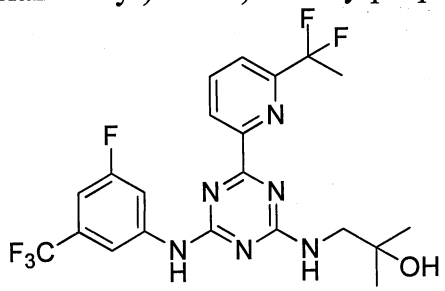
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,17 (m, J = 7,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 453 $(M+H)^+$.

3-((4-(6-(1,1-Difloetyl)pyridin-2-yl)-6-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



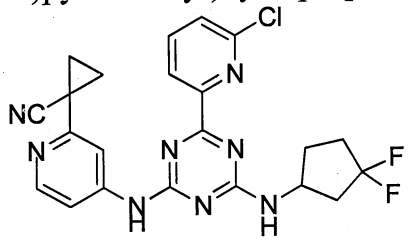
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,40-8,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74-7,99 (m, 5H), 7,03 (m, 1H), 6,16-6,25 (m, 1H), 3,49-3,64 (m, 2H), 2,05-2,21 (m, 3H), 1,33 (s, 6H); LC-MS : m/z 444 $(M+H)^+$.

1-((4-(6-(1,1-Difloetyl)pyridin-2-yl)-6-((3-flo-5-(triflometyl)phenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



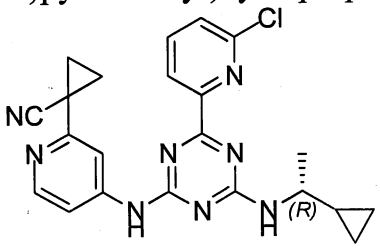
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (bs, 1H), 7,57-7,96 (m, 5H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,16-6,28 (m, 1H), 3,54-3,62(m, 2H), 2,00-2,21 (m, 3H), 2,07-2,22 (m, 3H), 1,28(s, 6H). LC-MS: m/z 487 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-(6-Clopyridin-2-yl)-6-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



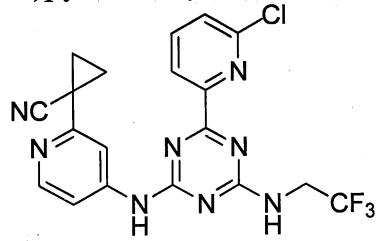
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,53 - 8,43 (m, 1H), 8,30 (d, J = 4 Hz,1H), 7,86 - 7,72 (m, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,27- 6,99 (m, 1H), 5,96 - 5,71 (m, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,43 - 2,07 (m, 4H), 1,89 - 1,79 (m, 3H), 1,75 - 1,72 (m, 2H). LCMS: m/z 469 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-clopyridin-2-yl)-6-((1-xyclopropyletyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



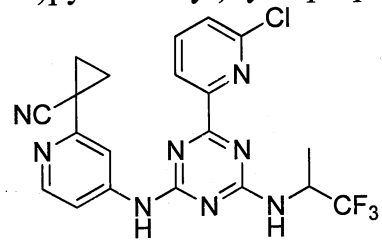
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 2H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 5,79 - 5,50 (m, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 4H), 0,93 - 0,78 (m, 1H), 0,48 - 0,33 (m, 4H). LCMS: m/z 433 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-(6-Clopyridin-2-yl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



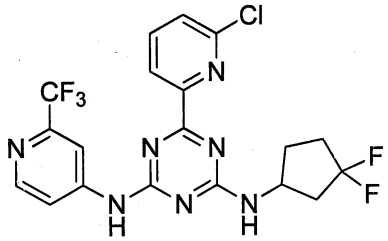
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 - 8,42 (m, 2H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 7,88 - 7,50 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,19 - 5,99 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 1,88 - 1,71 (m, 4H) .LCMS: m/z 447 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-(6-Clopyridin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



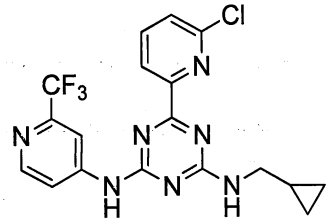
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 - 8,43 (m, 2H), 8,32 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,73 - 7,50 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 5,85 - 5,57 (m, 1H), 5,30 - 5,07 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 4H), 1,50 - 1,46 (m, 3H). LCMS: m/z 461 $(M+H)^+$.

6-(6-Clopyridin-2-yl)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



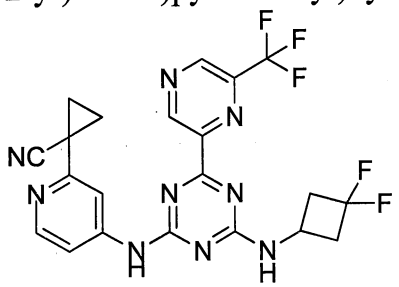
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,53 (m, 2H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 8,13 - 7,78 (m, 2H), 7,68 - 7,27 (m, 2H), 5,95 - 5,61 (m, 1H), 4,79 - 4,60 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H). LCMS: m/z 472 $(M+H)^+$.

6-(6-Clopyridin-2-yl)-N2-(xyclopropylmetyl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



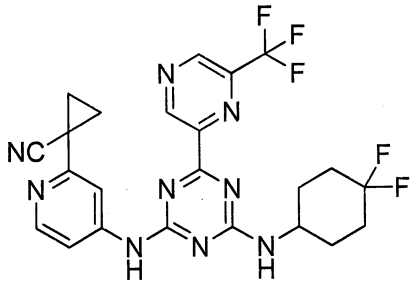
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 - 8,57 (m, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 8,36 - 8,19 (m, 1H), 7,86 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,96 - 5,65 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 2H), 1,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 0,63 - 0,60 (m, 2H) , 0,35 - 0,30 (m, 2H). LCMS: m/z 422 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



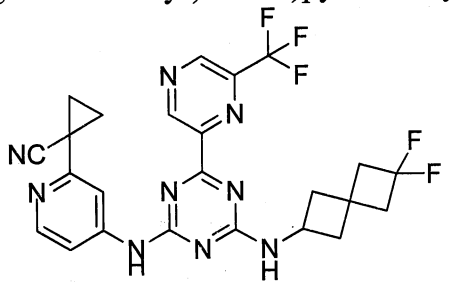
^{1}H NMR (400 MHZz, $CDCl_3$) δ 9,84 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,49 - 8,31 (m, 2H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,16 - 5,98 (m, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 1H), 3,22 (d, J = 8 Hz, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 4H). LCMS: m/z 490 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((4,4-Difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



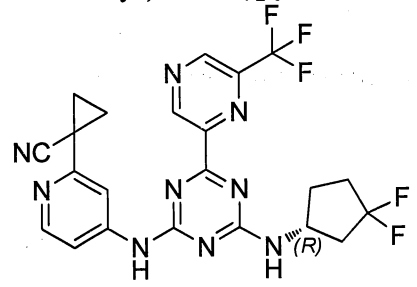
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,84 (d, J = 4 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 1H), 5,79 - 5,58 (m, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 2,20 - 2,13(m, 4H), 1,90 - 1,72 (m, 8H). LCMS: m/z 518 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((6,6-Diflospiro[3,3]heptan-2-yl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



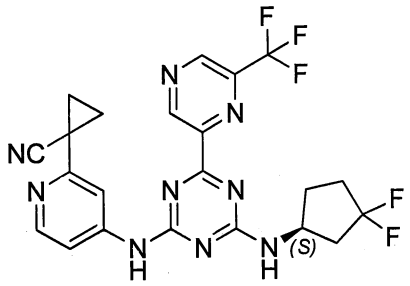
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,84 - 9,75 (m, 1H), 9,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,41 - 8,21 (m, 2H), 7,83 - 7,56 (m, 1H), 4,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 6H), 2,27 - 2,22 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 4H). LCMS: m/z 530 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



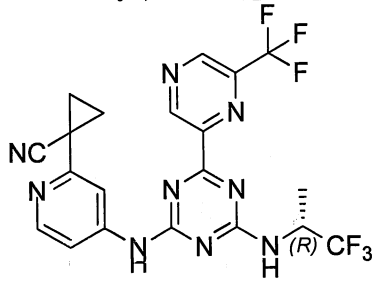
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,87 - 9,77 (m, 1H), 9,39 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,42 - 8,32 (m, 2H), 7,82 - 7,57 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,67 – 1,69 (m, 10H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



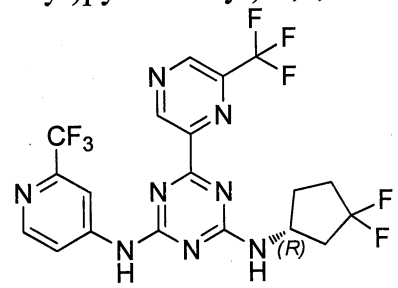
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,85 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,61 - 8,44 (m, 1H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,97 - 5,75 (m, 1H), 4,94 - 4,75 (m, 1H), 2,75 – 1,73 (m, 10H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



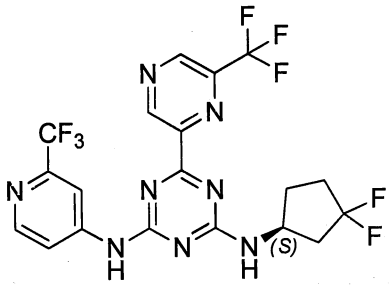
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,90 - 9,84 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 2H), 7,52 - 7,15 (m, 2H), 5,86 - 5,60 (m, 1H), 5,14 – 4,80 (m, 1H), 1,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,74 (m, 2H) , 1,50 - 1,57 (m, 3H). LCMS: m/z 496 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



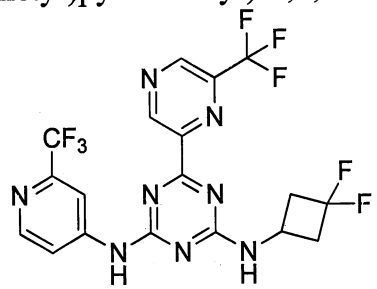
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (m 1H), 9,14 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,81 – 8,14 (m, 2H), 8,07 – 7,37 (m, 2H), 6,30 – 5,59 (m, 1H), 4,82 – 4,62 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,57 – 2,09 (m, 4H), 2,01 – 1,84 (m, 1H). LC-MS: m/z 507 $(M+H)^+$.

(S)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



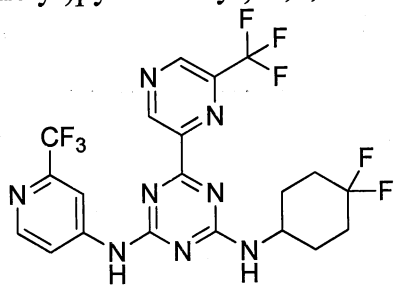
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (m, 1H), 9,14 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,74 – 8,08 (m, 2H), 8,06 – 7,29 (m, 2H), 6,22 – 5,58 (m, 1H), 4,85 – 4,50 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,52 – 2,09 (m, 4H), 2,01 – 1,82 (m, 1H).LC-MS: m/z 507 $(M+H)^+$.

N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



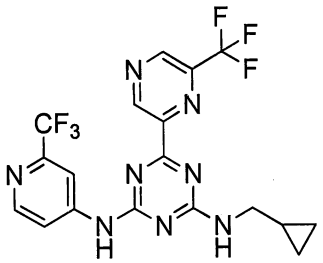
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,80 – 8,19 (m, 2H), 7,99 – 7,41 (m, 2H), 6,31 – 5,71 (m, 1H), 4,70 – 4,39 (m, 1H), 3,29 – 3,06 (m, 2H), 2,88 – 2,47 (m, 2H). LC-MS: m/z 493 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



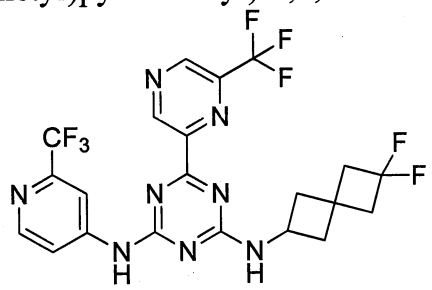
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,59-8,20 (m, 1H), 5,83-5,49 (m, 1H), 4,25-4,11 (m, 1H), 2,33 – 1,71 (m, 6H). LC-MS: m/z 521 $(M+H)^+$.

N^2-(xyclopropylmetyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



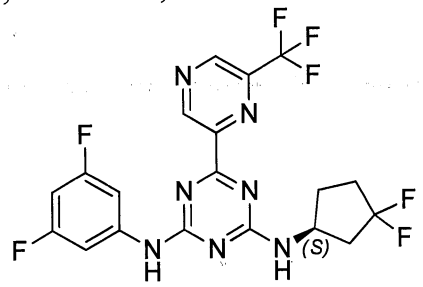
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 82 (s, 4H), 9,20 (s, 4H), 8,73 (s, 3H), 8,49 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,45-3,30 (m, 8H), 1,29 – 1,16 (m, 5H), 0,57 (m 8H), 0,39 – 0,30 (m, 8H). LC-MS: m/z 457 $(M+H)^+$.

N^2-(6,6-diflospiro[3,3]heptan-2-yl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



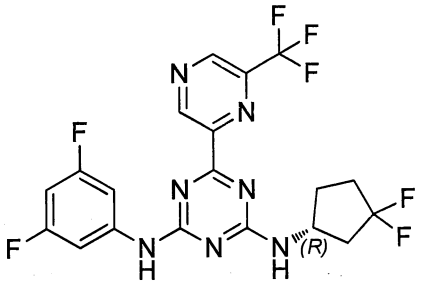
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,93 – 8,35 (m, 2H), 8,14 – 7,72 (m, 2H), 4,77 – 4,35 (m, 1H), 2,67 (m, 6H), 2,43 – 2,15 (m, 2H). LC-MS: m/z 533 $(M+H)^+$.

(S)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



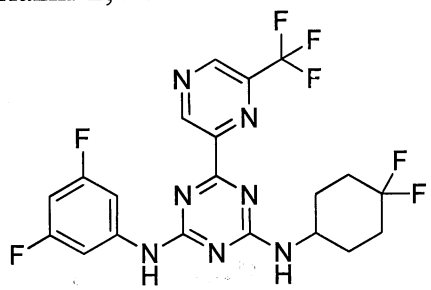
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (m, 1H), 9,12 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,27 (m, 3H), 6,73 – 6,44 (m, 1H), 5,98 – 5,48 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 2,81 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,02 (m, 4H), 1,97 – 1,78 (m, 1H). LC-MS: m/z 474 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



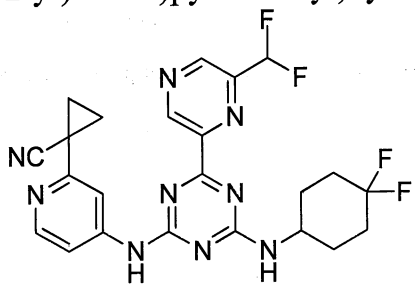
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (m, 1H), 9,12 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,27 (m, 3H), 6,73 – 6,44 (m, 1H), 5,98 – 5,48 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 2,81 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,02 (m, 4H), 1,97 – 1,78 (m, 1H). LC-MS: m/z 474 $(M+H)^+$.

N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



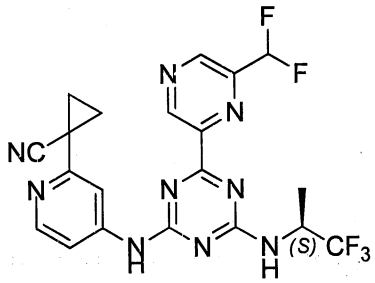
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 6,58 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,76 – 5,39 (m, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 2H). LC-MS: m/z 488 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((4,4-Difloxyclohexyl)amino)-6-(6-(diflometyl)pyrazin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



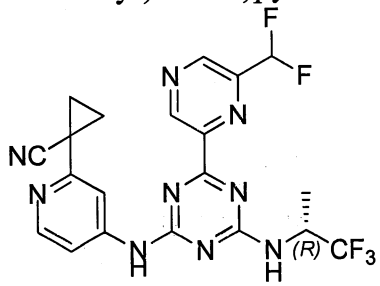
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 4H). LC-MS: m/z 500 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-(6-(diflometyl)pyrazin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



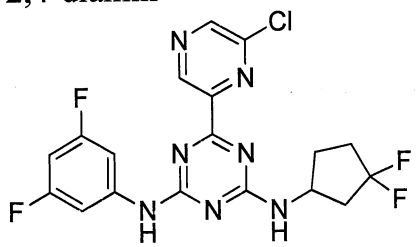
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,88 (m, J = 9,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 1,89 (m, J = 4,5 Hz, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 478 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-(6-(diflometyl)pyrazin-2-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



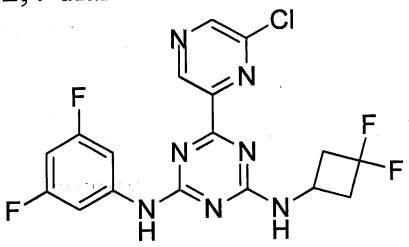
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (m, 1H), 9,12 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,54 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,85 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (m, J = 7,7 Hz, 3H). LC-MS: m/z 478 $(M+H)^+$.

6-(6-Clopyrazin-2-yl)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



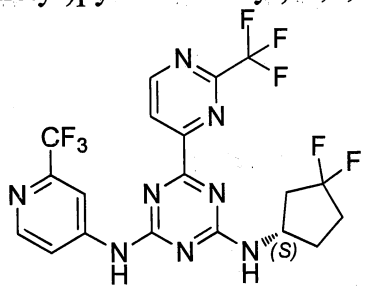
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,51 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,64 – 7,11 (m, 3H), 6,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,95 – 5,50 (m, 1H), 4,86 – 4,50 (m, 1H), 2,85 – 1,80 (m, 6H). LC-MS: m/z 440 $(M+H)^+$.

6-(6-Clopyrazin-2-yl)-N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



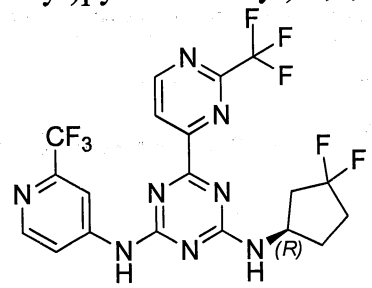
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,53 - 9,49 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,61 - 6,56 (m, 1H), 6,01 – 5,74 (m, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 1H), 3,16 (s, 2H), 3,16 – 2,55 (m, 2H). LCMS: m/z 426 $(M+H)^+$.

(S)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



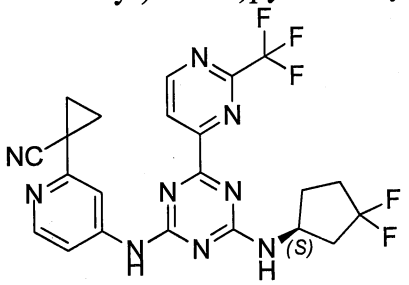
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,68 – 7,76 (m, 4H), 7,72 – 7,45 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,86 – 1,84 (m, 6H). LCMS: m/z 507 $(M+H)^+$.

(R)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



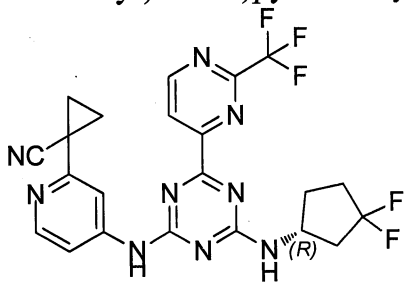
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 - 9,15 (m, 1H), 8,64 - 8,61 (m, 1H), 8,53 - 8,51 (m, 1H), 8,48 (d, J=4 Hz, 1H), 8,17 - 7,80 (m, 1H) 7,72 - 7,48 (m, 1H), 6,02 - 5,71 (m, 1H), 4,80 - 4,61 (m, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 4H), 1,95 - 1,88 (m, 1H). LCMS: m/z 507 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



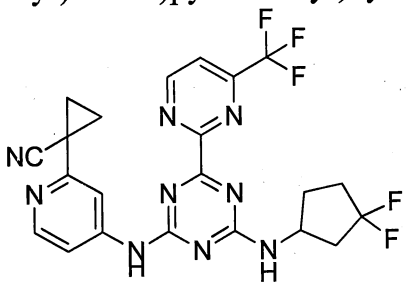
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,83 (m, 5H). LC-MS: m/z 504 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



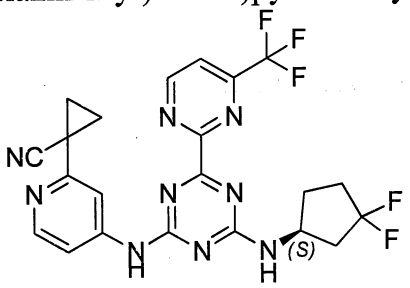
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,78 (m, 5H). LC-MS: m/z 504 $(M+H)^+$.

1-(4-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



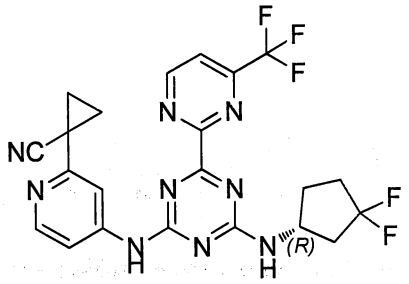
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,85 – 2,69 (m, 1H), 2,53 – 2,05 (m, 5H), 1,92 – 1,68 (m, 5H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

(S)-1-(4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



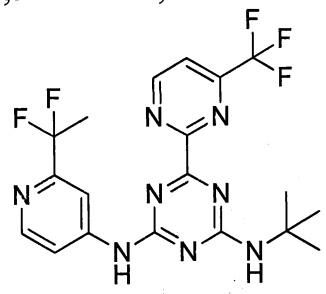
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 14,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,89 – 2,69 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,34 – 2,07 (m, 3H), 1,94 – 1,72 (m, 5H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

(R)-1-(4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



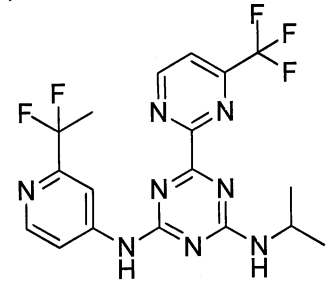
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 20,2, 12,7 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,56 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,05 (m, 3H), 1,95 – 1,69 (m, 5H). LCMS: m/z 504 $(M+H)^+$.

N^2-(tert-butyl)-N^4-(2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



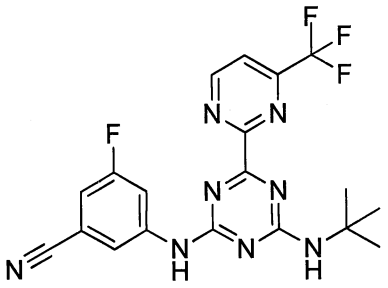
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 2,04 (d, J = 18,6 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H). LCMS: m/z 455 $(M+H)^+$.

N^2-(2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-yl)-N^4-isopropyl-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



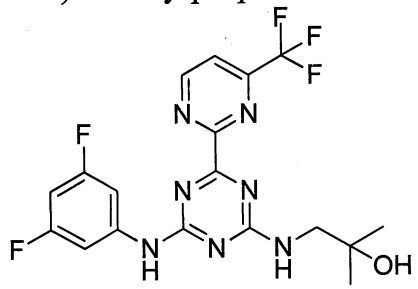
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LCMS: m/z 441 $(M+H)^+$.

3-((4-(Tert-butylamino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10,80 – 10,20 (m, 1H), 9,50 – 9,25 (m, 1H), 8,36 – 7,96 (m, 4H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS: m/z 433 $(M+1)^+$.

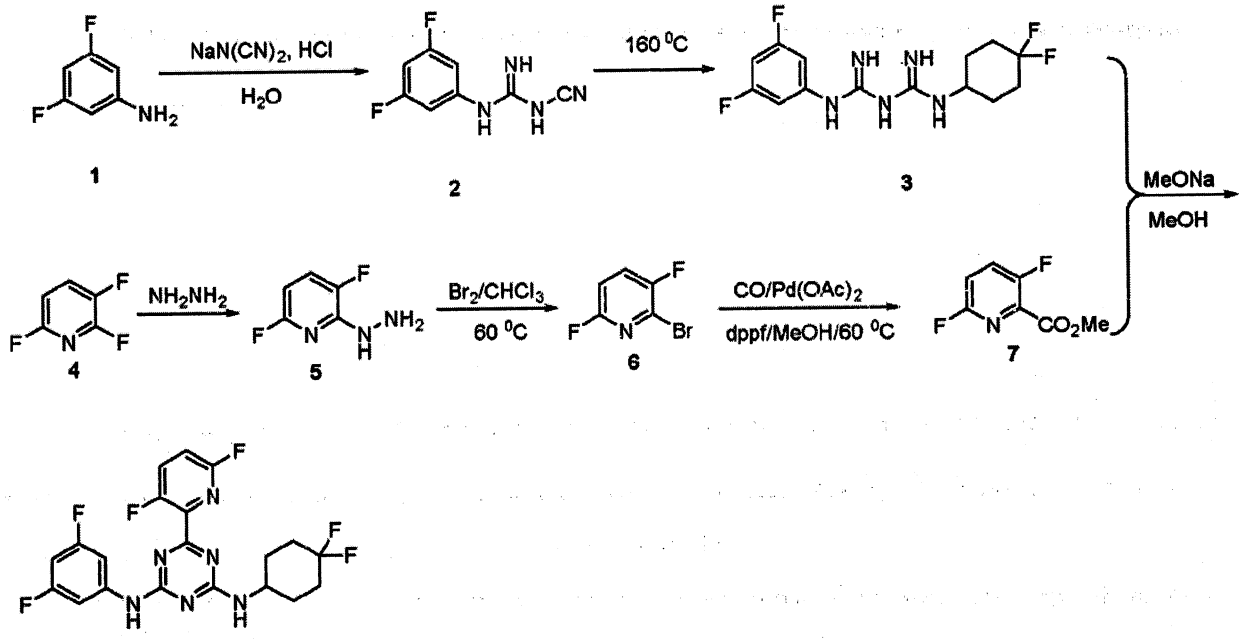
1-((4-((3,5-Diflophenyl)amino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10,70 – 10,20 (m, 1H), 9,50 – 9,27 (m, 1H), 8,37 – 7,94 (m, 2H), 7,80 – 7,50 (m, 2H), 6,98 – 6,71 (m, 1H), 4,75 – 4,48 (m, 1H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 1,14 (s, 6H). LCMS: m/z 442 $(M+H)^+$.

Ví dụ 33. Điều chế Các hợp chất Triazin béo thơm. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 33 nêu dưới đây.

Sơ đồ 33



Bước 1: Điều chế N^1-(3,5-diflophenyl)-N^3-nitril-guanidin. Bổ sung vào dung dịch chứa NaN(CN)$_2$ (4,1 g, 46,5 mmol) trong nước (34 mL) ở 80°C được bổ sung dung dịch chứa 3,5-difloanilin (3 g, 23,2 mmol) trong hỗn hợp dung môi là nước và HCl đậm đặc

(2M, 2 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và ngừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và điều chỉnh đến pH 7-8. Lọc hỗn hợp và bánh lọc được thu gom và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 197 $(M+H)^+$.

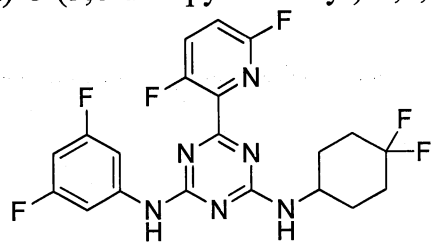
Bước 2: Điều chế N^1-(3,5-diflophenyl)-N^5-(4,4-difloxyclohexyl) -guanidin. Hỗn hợp của N^1-(3,5-diflophenyl)-N^3-nitril-guanidin (300 mg, 1,53 mmol) và 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (262 mg, 1,53 mmol) được trộn kỹ với nhau và sau đó khuấy ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó nghiền nhỏ với hỗn hợp dung môi EtOAc và PE. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 332 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế 3,6-diflo-2-hydrazinylpyridin. Bổ sung hydrazin hydrat (0,75 g, 15,0 mmol) vào hỗn hợp làm lạnh bằng đá chứa 2,3,6-triflopyridin (1,0 g, 7,5 mmol) trong etanol (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng sau đó làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm để thu được 3,6-diflo-2-hydrazinylpyridin. LC-MS: m/z 146 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế 2-bromo-3,6-diflopyridin. Bổ sung nhỏ giọt brom (1,8 g, 11,2 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 3,6-diflo-2-hydrazinylpyridin (1,1 g, 7,0 mmol) trong clorofom (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và chiết bằng diclometan (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 2-bromo-3,6-diflopyridin. LC-MS: m/z 194 $(M+H)^+$.

Bước 5: Điều chế metyl 3,6-diflopicolinat. Dung dịch chứa 2-bromo-3,6-diflopyridin (0,8 g, 4,1mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung dppf (0,3 g, 0,56 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,1 g, 0, 45 mmol) và Et_3N (1,6 mL, 8,2 mmol). Dịch huyền phù được khử khí và nạp lại bằng khí CO ba lần. Sau đó hỗn hợp này được khuấy trong bầu khí CO (60 psi) ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được nghiền nhỏ với EtOAc (150 mL). Chất rắn được lọc ra và cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được metyl 3,6-diflopicolinat. LC-MS: m/z 174 $(M+H)^+$.

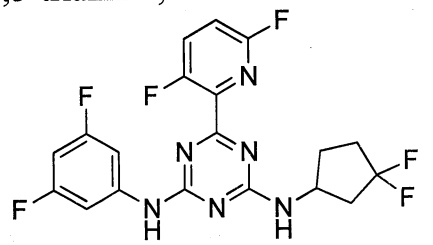
Bước 6: Điều chế N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(3,6 -diflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung NaOMe (94 mg, 1,73 mmol) vào dịch huyền phù của N^1-(3,5-diflophenyl)-N^5-(4,4-difloxyclohexyl)-guanidin (191 mg, 0,58 mmol) và metyl 3,6-diflopicolinat (100 mg, 0,58 mmol) trong MeOH (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó đổ vào nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(3,5-diflo phenyl)-6-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (td, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 7,37 – 7,17 (m, 2H), 7,17 – 7,05 (m, 1H), 6,55 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,67 – 5,37 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 2,18 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,73 – 1,70 (d, J = 11,2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 455 $(M+H)^+$.

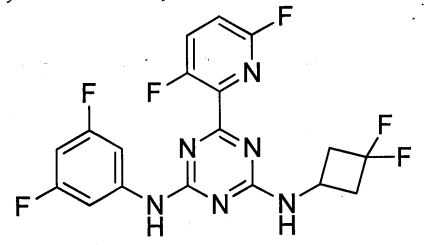
Quy trình nêu trong ví dụ 33 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 – 7,62 (m, 1H), 7,47 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 8,8, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,94 – 5,29 (m, 1H), 4,76 – 4,48 (m, 1H), 2,90 – 1,72 (m, 6H). LC-MS: m/z 441 $(M+H)^+$.

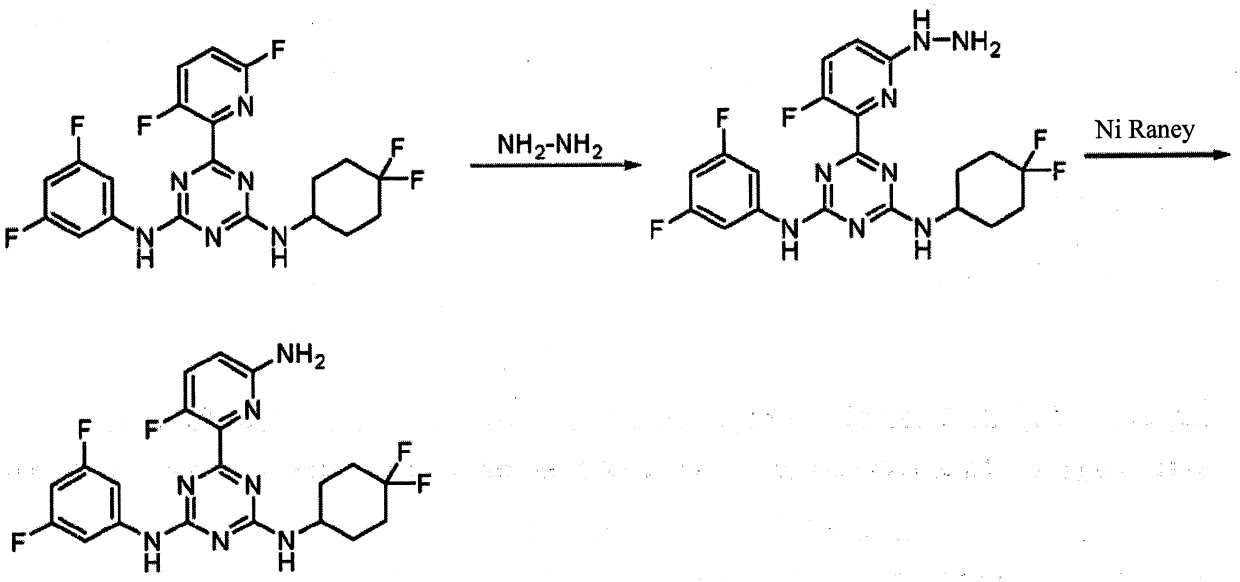
Comound N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



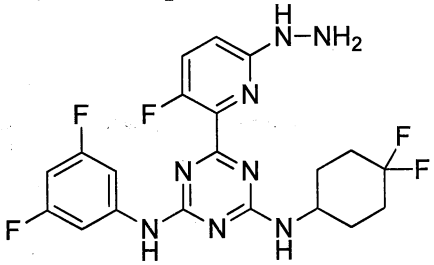
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (m, 1H), 7,58 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 6,73 – 6,30 (m, 1H), 6,18 – 5,37 (m, 1H), 4,63 – 4,31 (m, 1H), 3,40 – 2,93 (m, 2H), 2,88 – 2,19 (m, 2H). LC-MS: m/z 427 $(M+H)^+$.

Ví dụ 34. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 34, nêu dưới đây.

Sơ đồ 34



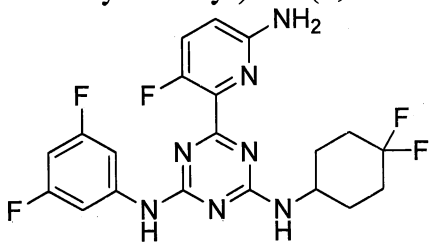
Bước 1: Điều chế N²-(4,4-difloxyclohexyl)-N⁴-(3,5-diflophenyl)-6-(3- flo-6-hydrazinylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung hydrazin hydrat (150 mg, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (225 mg, 0,49 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 60°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (20 mL) và rửa bằng nước muối (2 x 10 mL). Pha hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn.



LC-MS: m/z 467 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 6-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-N²-(4,4-difloxyclo hexyl)-N⁴-(3,5-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung Ni Raney (100 mg) vào dung dịch chứa N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(3-flo-6-hydrazinylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (46 mg,0,1 mmol) trong metanol (5,0 mL). Hỗn hợp được khuấy

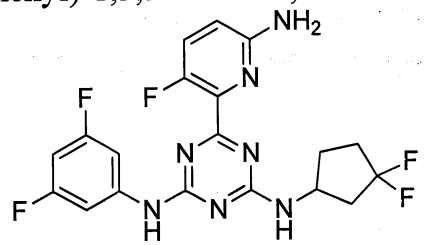
ở nhiệt độ trong phòng trong bầu khí H_2 qua đêm. Hỗn hợp thu được được lọc và cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 6-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-N^2-(4,4-difloxyclohexyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52-7,50 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,63-6,54 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,26-4,05 (m, 1H), 1,73-2,21 (m, 8H). LC-MS: m/z 452 $(M+H)^+$.

Quy trình nêu trong ví dụ 34 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

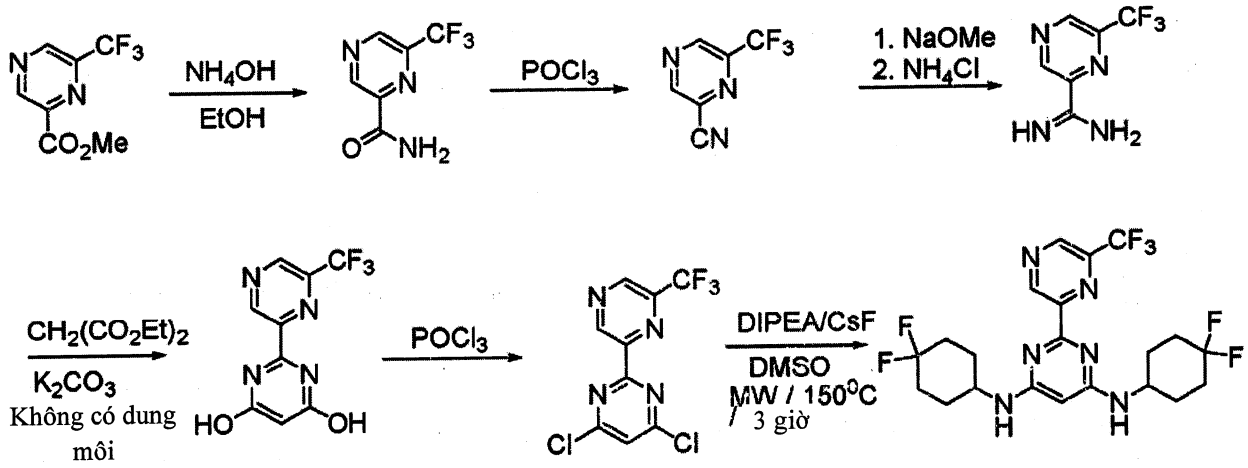
Hợp chất 6-(6-Amino-3-flopyridin-2-yl)-N2-(3,3-difloxyclopentyl)-N4-(3,5-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,36 (m, 3H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 4,89-4,51(m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 4H), 1,92-1,58 (m, 2H). LCMS: m/z 438 $(M+H)^+$.

Ví dụ 35: Điều chế N^4,N^6-bis(4,4-difloxyclohexyl)-2-(6-(triflometyl) pyrazin-2-yl) pyrimidin-4, 6-diamin

Sơ đồ 35



Bước A: 6-(Triflometyl)pyrazin-2-carboxamit. Bổ sung NH_4OH (6 mL, 156 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-(triflometyl) pyrazin-2-carboxylat (15 g, 72,8 mmol) trong EtOH (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được nghiền nhỏ với H_2O (10 mL) và sau đó lọc để thu được 6-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit. LC-MS: m/z 192 $(M+H)^+$.

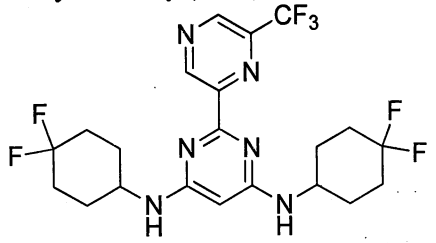
Bước B: 6-(Triflometyl)pyrazin-2-carbonitril. Hỗn hợp của 6-(triflometyl) pyrazin-2-carboxamit (10 g, 52 mmol) trong $POCl_3$ (80 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại tách lớp giữa DCM và nước đá. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô, và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được 6-(triflometyl)pyrazin-2-carbonitril. LC-MS: m/z 174 $(M+H)^+$.

Bước C: 6-(Triflometyl)pyrazin-2-carboximidamit hydroclorua. Bổ sung dung dịch chứa natri metal (35 mg, 1,5 mmol) trong MeOH vào dung dịch chứa 6-(triflometyl) pyrazin-2-carbonitril (3,4 g, 15 mmol) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, sau đó bổ sung NH_4Cl (1,5 g, 30 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng bằng EtOH (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 0,5 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm để thu được 6-(triflometyl) pyrazin-2-carboximidamit hydroclorua. LC-MS: m/z 191 $(M+H)^+$.

Bước D: 2-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)pyrimidin-4,6(1H,5H)-dion. Bổ sung kali cacbonat (3,0 g, 21,2 mmol) vào hỗn hợp của 6-(triflometyl) pyrazin-2-carboximidamit hydroclorua (1,6 g, 7,0 mmol) trong dietyl malonat (3,2 g, 21,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120 °C trong 8 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và nghiền nhỏ với ete dầu mỏ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng ete dầu mỏ sau đó xử lý bằng MeOH để tạo ra dịch huyền phù. Dịch huyền phù được lọc và cô dịch lọc trong áp suất giảm để thu được 2-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)pyrimidin-4,6-(1H,5H) –dion. LC-MS: m/z 259 $(M+H)^+$.

Bước E: 4, 6-Diclo-2-(6-(triflometyl) pyrazin-2-yl)pyrimidin. Hỗn hợp của 2-(6-(triflometyl) pyrazin-2-yl) pyrimidin-4, 6(1H, 5H)-dion (1,4 g, 5,4 mmol) trong $POCl_3$ (10 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (PE/EA = 20/1 đến 10/1) để thu được 4, 6-diclo-2-(6-(triflometyl) pyrazin-2-yl)pyrimidin. LC-MS: m/z 295 $(M+H)^+$.

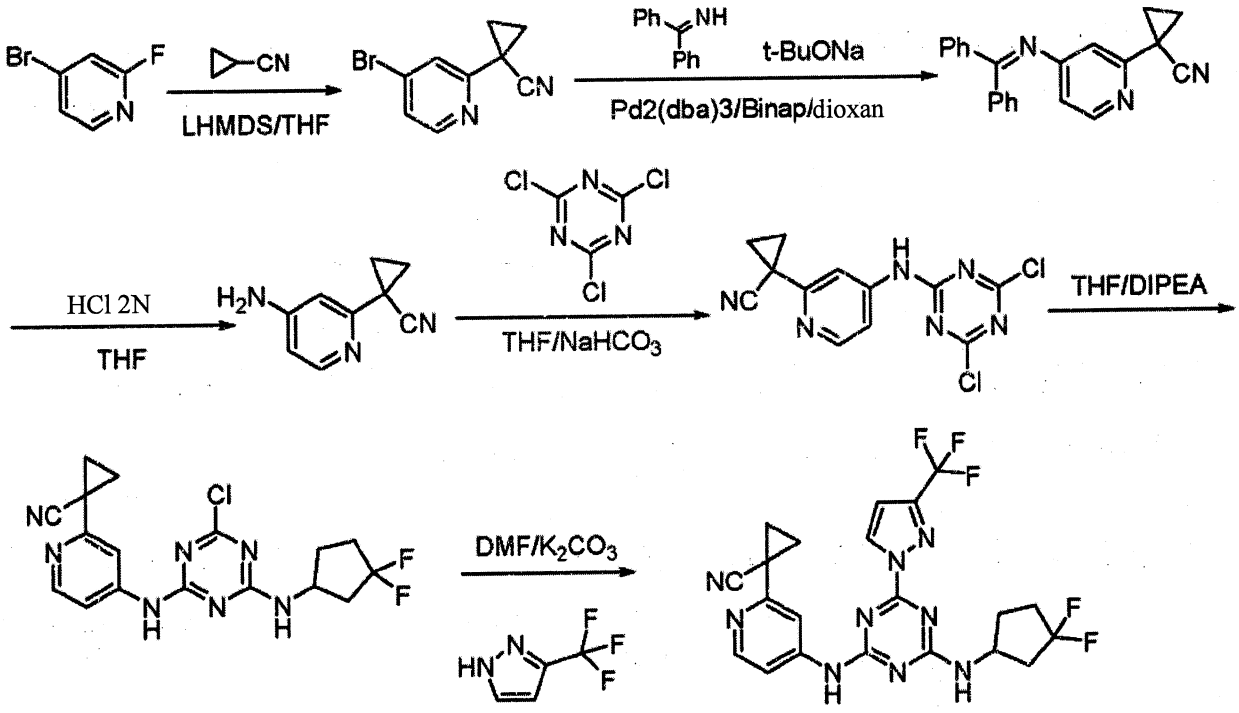
Bước F: N^4, N^6-bis (4,4-difloxyclohexyl)-2-(6-(triflometyl) pyrazin-2-yl) pyrimidin-4, 6-diamin. Bổ sung DIPEA (220 mg, 0,17 mmol) vào hỗn hợp của 4, 6-diclo-2-(6-(triflometyl) pyrazin-2-yl)pyrimidin (100 mg, 0,34 mmol), CsF (103 mg, 0,68 mmol) và 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (116 mg, 0,68 mmol) trong DMSO (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ trong bầu khí Nitrogen, và sau đó khuấy ở 150°C trong 6 giờ trong chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dừng phản ứng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được N^4,N^6-bis (4,4-difloxyclohexyl)-2-(6-(triflometyl) pyrazin-2-yl) pyrimidin-4, 6-diamin.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,73 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 8H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 4H). LC-MS: m/z 493 $(M+H)^+$.

Ví dụ 36. Điều chế Các hợp chất Triazin béo thơm. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 36, nêu dưới đây.

Sơ đồ 36



Bước 1: Điều chế 1-(4-bromopyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril. Bổ sung từ từ từng giọt LiHMDS (1,2 mmol/L, 284 mL) vào dung dịch chứa 4-bromo-2-flopyridin (30 g, 170,47 mmol) và xyclopropan carbonitril (22,9 g, 340,94 mmol) trong THF (400 mL) dưới -10^{0}C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát đến 0^{0}C, sau đó dừng phản ứng bằng nước muối (200 mL). Hỗn hợp được cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL). Các lớp gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 223 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 1-(4-(diphenylmetylenamino)pyridin-2-yl)xyclopro panecarbonitril. Dung dịch chứa 1-(4-bromopyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril (30 g, 134,48 mmol) và diphenyl metanimin (29,3 g, 161,38 mmol) trong dioxan (150 mL) được bổ sung t-BuONa (19,4 g, 201,73 mmol), Binap (5,0 g, 8,1 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (2,5 g, 2,69 mmol). Hỗn hợp được làm nóng đến 100^{0}C trong 1 giờ trong bầu khí N_2, sau đó làm nguội và lọc. Cô dịch lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 324 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế 1-(4-aminopyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril. Hỗn hợp của 1-(4-(diphenylmetylenamino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril (42,1 g chất thô, 130 mmol) và THF/ HCL trong nước (2N) (200 mL, V:V=2:1) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô trong áp suất giảm. Lớp nước được chiết bằng PE (3 x 100 mL), sau đó điều chỉnh đến pH 8-9 bằng Na_2CO_3 bão hòa trong nước, và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8,04-8,05 (d, J = 4Hz, 1H), 6,95-6,96 (d, J = 4Hz), 6,37-6,39 (m, 1H), 4,23 (br, 2H), 1,17-1,80 (m, 2H), 1,61-1,63 (m, 2H). LC-MS: m/z 160 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế 1-(4-(4,6-diclo-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyridin-2-yl) xyclopropan carbonitril. Bổ sung $NaHCO_3$ (2,64 g, 31,4 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-aminopyridin-2-yl) xyclopropancarbonitril (2,5 g, 15,7 mmol), 2,4,6-triclo-1,3,5-triazin (3,5 g, 18,8 mmol) trong THF (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 307 $(M+H)^+$.

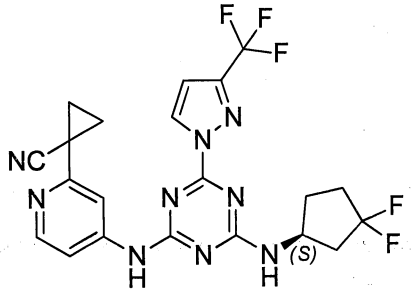
Bước 5: Điều chế 1-(4-(4-clo-6-(3,3-difloxyclopentylamino)-1,3,5 -triazin-2-yl amino) pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril. Bổ sung từ từ từng giọt DIPEA (0,63 g, 4,88 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(4,6-diclo-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril (0,75 g, 2,44 mmol) và 3,3-difloxyclopentanamin hydroclorua

(0,39 g, 2,44 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 ^{0}C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, và sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại tách lớp giữa EtOAc (20 mL) và dung dịch HCl (10 % khối lượng, 3 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (2 x 5 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 392 $(M+H)^+$.

Bước 6: Điều chế 1-(4-(4-(3,3-difloxyclopentylamino)-6-(3-(triflo metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril. Bổ sung 3-(triflometyl)-1H-pyrazol (0,2 g, 1,53 mmol) và K_2CO_3 (0,42 g, 3,06 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(4-clo-6-(3,3-difloxyclopentylamino) -1,3,5-triazin-2-ylamino) pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril (0,6 g, 1,53 mmol) trong DMF (600 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 35^{0}C qua đêm sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (20 mL) sau đó rửa lần lượt bằng dung dịch LiCl 10% trong nước (2 x 5 mL), dung dịch HCl 5% (2 x 5 mL), và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2 x 5 mL). Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 – 8,21 (m, 3H), 7,75 – 7,43 (m, 1H), 7,17 – 6,88 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,05 – 5,76 (m, 1H), 5,12 – 4,41 (m, 1H), 2,86 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,00 (m, 4H), 1,97 – 1,78 (m, 3H), 1,76 – 1,68 (m, 2H). LC-MS: m/z 492 $(M+H)^+$.

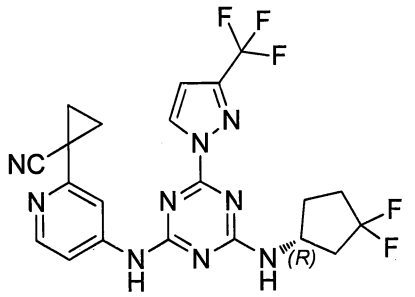
Quy trình nêu trong ví dụ 36 được sử dụng để tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất (S)-1-(4-(4-(3,3-Difloxyclopentylamino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril.



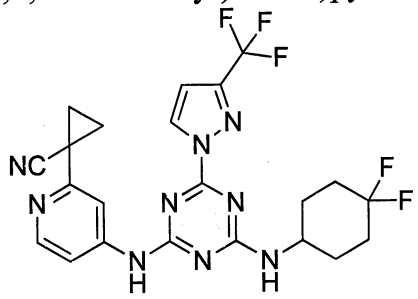
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51-8,64 (m, 2H), 8,30-8,32 (m, 1H), 7,70-7,87 (m, 1H), 7,96-7,14 (m, 1H), 6,66-6,75 (m, 1H), 5,86-6,07 (m, 1H), 4,64-4,93 (m, 1H), 2,44-2,76 (m, 1H), 2,04-2,30 (m, 4H), 1,72-1,94 (m, 5H). LC-MS: m/z 492 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-1-(4-(4-(3,3-Difloxyclopentylamino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril.



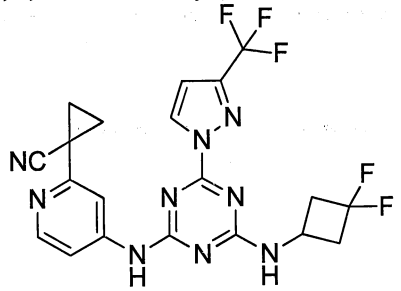
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (m, 2H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,31 (m, 4H), 1,76 (m, 5H). LC-MS: m/z 492 $(M+H)^+$.

Hợp chất 1-(4-((4-((4,4-Difloxyclohexyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



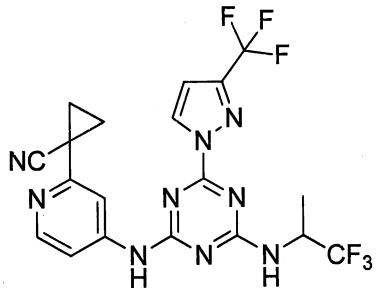
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 – 8,11 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,17 – 6,97 (m, 1H), 6,76 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,14 (m, 6H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,77 – 1,61 (m, 4H). LCMS: m/z 506 $(M+H)^+$.

Hợp chất 1-(4-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



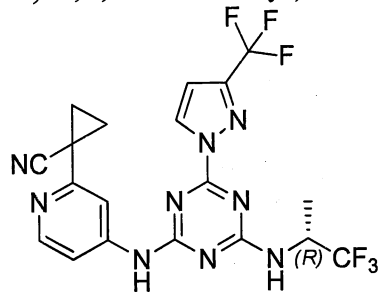
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,78 – 8,50 (M, 2H), 8,32 (m, 1H), 7,86 – 7,56 (m, 1H), 7,13 – 6,98 (M, 1H), 6,74 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,85 – 4,42 (M, 1H), 3,28 – 3,05 (m, 2H), 2,83 – 2,47 (m, 2H), 1,91 – 1,85 (m, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 2H). LCMS: m/z 478 $(M+H)^+$.

Hợp chất 1-(4-((4-(3-(Triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



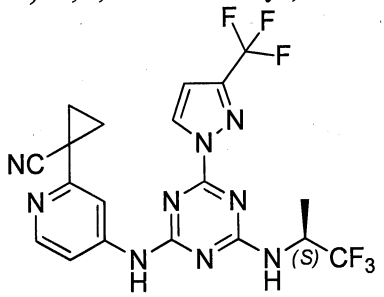
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 – 8,27 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,76 – 1,72 (m, 2H), 1,49 (t, J = 8,4 Hz, 3H). LCMS: m/z 484 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-1-(4-((4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



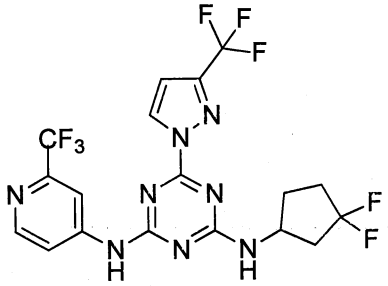
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 1,93 – 1,76 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,49 (t, J = 8,7 Hz, 3H). LCMS: m/z 484 $(M+H)^+$.

Hợp chất (S)-1-(4-((4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



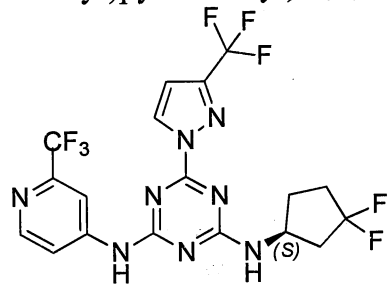
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,34 – 4,85 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,57 – 1,44 (m, 3H). LCMS: m/z 484 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



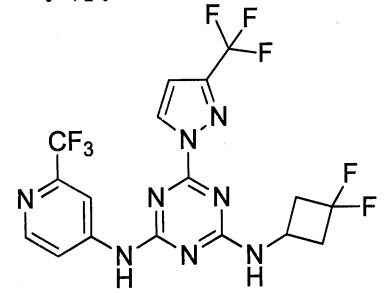
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (m, 3H), 8,01 – 7,37 (m, 2H), 6,76 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,79 – 4,53 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,47 – 2,09 (m, 4H), 1,93 – 1,86 (m, 1H). LCMS: m/z 495 $(M+H)^+$.

Hợp chất (S)-N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



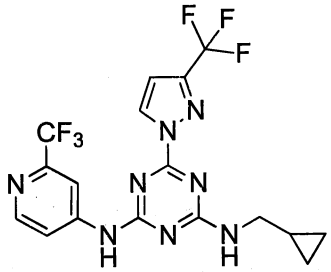
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 - 8,55 (m, 2H), 8,48 - 8,11 (m, 1H), 7,75 - 7,41 (m, 2H), 6,77 - 6,75 (m, 1H), 5,97 - 5,73 (m, 1H), 4,71 - 4,61 (m, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 1H). LCMS: m/z 495 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



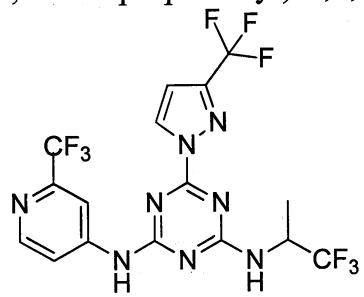
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,51 – 7,67 (m, 3H), 6,84 - 6,834 (m, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,68 - 2,64 (m, 2H). LCMS: m/z 481 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(xyclopropylmetyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



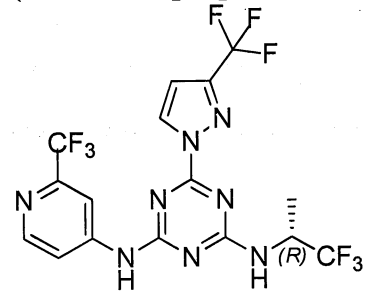
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 – 8,36 (m, 3H), 8,27 – 7,44 (m, 2H), 7,01 – 6,54 (m, 1H), 6,17 – 5,80 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,35 – 1,01 (m, 1H), 0,75 – 0,56 (m, 2H), 0,43 – 0,24 (m, 2H).LC-MS: m/z 445 $(M+H)^+$.

Hợp chất 6-(3-(Triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



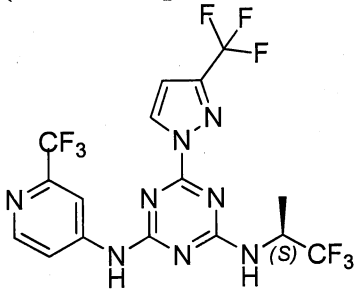
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 – 8,08 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 6,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 1,52 (dd, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 487 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



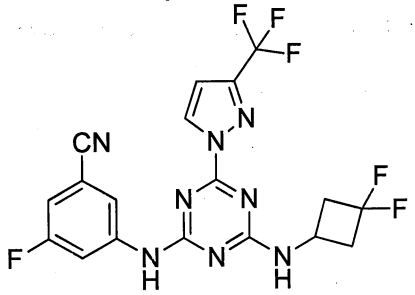
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 – 8,48 (m, 2H), 8,46 – 7,74 (m, 2H), 7,72 – 7,34 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,08 – 5,53 (m, 1H), 5,11 – 4,77 (m, 1H), 1,52 (m, 3H).LC-MS: m/z 487 $(M+H)^+$.

Hợp chất (S)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



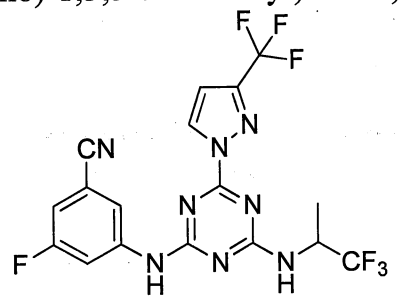
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 - 8,61 (m, 1H), 8,56 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,08 - 7,81 (m, 1H), 7,70 - 7,44 (m, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 1H), 5,97 - 5,78 (m, 1H), 5,05 - 4,82 (m, 1H), 1,53 - 1,49 (m, 3H) .LCMS: m/z 487 $(M+H)^+$.

Hợp chất 3-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



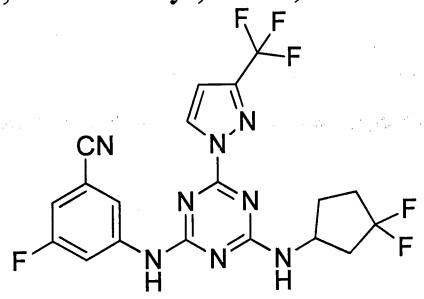
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 -8,54 (m, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,69 (s, 1H) 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,76 - 6,74(m, 1H), 6,01 - 5,94 (m, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,80 - 2,54 (m, 2H). LCMS: m/z 455 $(M+H)^+$.

Hợp chất 3-Flo-5-((4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)benzonitril



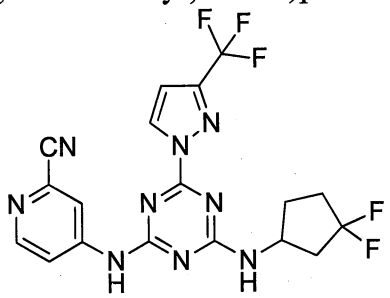
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 - 8,53 (m, 1H), 7,99 - 7,62 (m, 3H),7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,76 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,90 - 5,82 (m, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 3H). LCMS: m/z 461 $(M+H)^+$.

Hợp chất 3-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



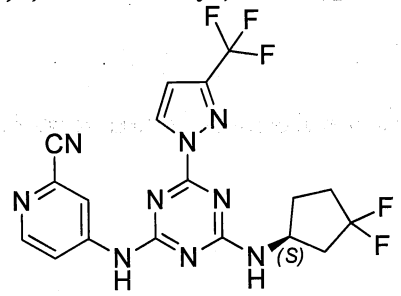
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,55 (m, 1H), 7,83 - 7,66 (m, 3H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,77 - 6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J = 4 Hz, 1H),6,21 - 5,79 (m, 1H), 5,56 - 4,69 (m, 1H), 2,74-2,50 (m, 1H),2,40-2,15 (m, 4H), 1,94 - 1,89 (m, 1H). LCMS: m/z 469 $(M+H)^+$.

Hợp chất 4-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



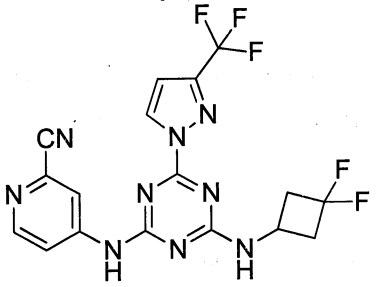
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 - 8,31 (m, 4H), 7,83 - 7,51 (m, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 6,24 - 6,19 (m, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 1H), 2,78 - 2,62 (m, 1H), 2,45 - 2,13 (m, 4H), 1,98 - 1,91 (m, 1H). LCMS: m/z 452 $(M+H)^+$.

Hợp chất (S)-4-((4-((3,3-difloxyclopentyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



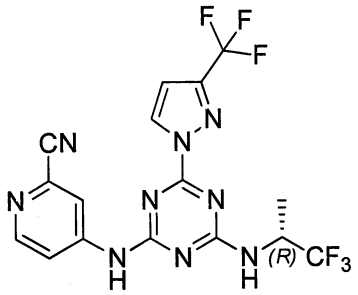
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,70 - 8,66 (m, 1H), 8,58 - 8,42 (m, 2H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,65 - 4,43 (m, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,36 - 2,08 (m, 4H), 1,91 - 1,80 (m, 1H) .LCMS: m/z 452 $(M+H)^+$.

Hợp chất 4-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



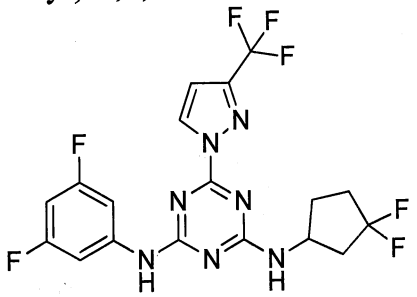
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H), 8,28 - 7,58 (m, 4H), 7,09 - 7,14 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 2,29 - 1,88 (m, 4H). LCMS: m/z 438 $(M+H)^+$.

Hợp chất (R)-4-((4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-6-((1,1,1-triflopropan-2-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinonitril



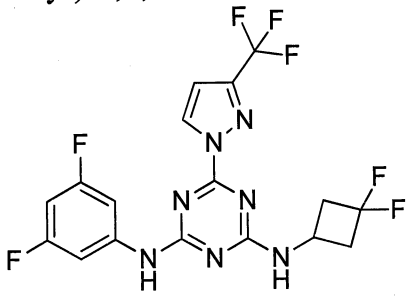
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,61 – 8,57 (m, 1H), 8,45 – 8,32 (m, 1H), 8,14 – 7,84 (m, 1H), 7,78 – 7,48 (m, 1H), 6,78 – 6,68 (m, 1H), 6,05 – 5,96 (m, 1H), 5,26 – 4,70 (m, 1H), 1,57 – 1,51 (m, 3H). LCMS: m/z 444 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



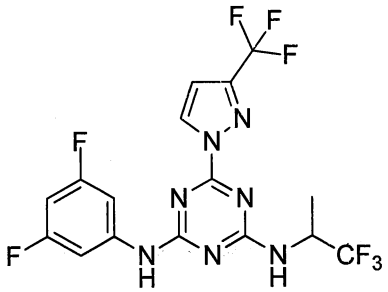
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 – 8,51 (m, 1H), 7,65 – 7,40 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,78 – 6,69 (m, 1H), 6,64 – 6,50 (m, 1H), 5,95 – 5,70 (m, 1H), 4,74 – 4,51 (m, 1H), 2,78 – 2,58 (m, 1H), 2,44 – 2,06 (m, 4H), 1,87 (d, J = 3,8 Hz, 1H). LC-MS: m/z 462 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



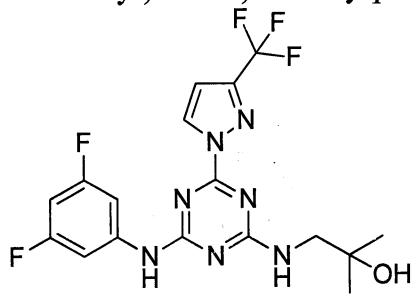
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 – 8,40 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1H), 6,61 – 6,43 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,29 – 3,02 (m, 2H), 2,85 – 2,38 (m, 2H). LC-MS: m/z 448 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,5-diflophenyl)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N^4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 – 8,51 (m, 1H), 7,78 – 7,35 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 – 6,52 (m, 1H), 5,85 – 5,62 (m, 1H), 5,06 – 4,80 (m, 1H), 1,48 (m, 3H). LC-MS: m/z 454 $(M+H)^+$.

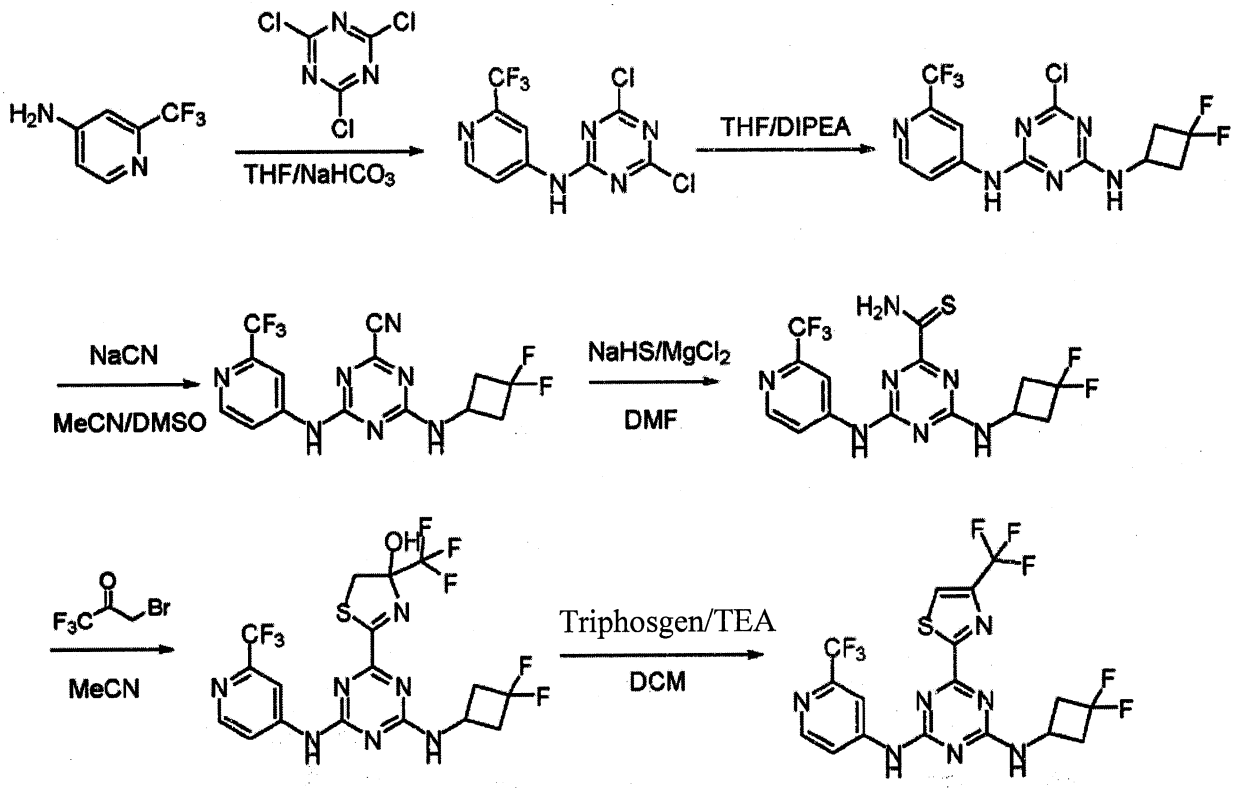
Hợp chất 1-((4-((3,5-Diflophenyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 6,28 - 6,08 (m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 2H), 2,46 - 1,49 (m, 6H), 1,24 (m,1H). LCMS: m/z 430 $(M+H)^+$.

Ví dụ 37. Điều chế Các hợp chất Triazin béo thơm có công thức Ic. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 37, nêu dưới đây.

Sơ đồ 37



Bước 1: Điều chế 4,6-diclo-N-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5 -triazin-2-amin. Bổ sung $NaHCO_3$ (3,1 g, 37,5 mmol) vào dung dịch chứa 2-(triflometyl)pyridin-4-amin (3 g, 18,7 mmol) và 2,4,6-triclo-1,3,5-triazin (3,6 g, 19,5 mmol) trong THF (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và lọc. Cô dịch lọc cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 310 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 6-clo-N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-N^4-(2-(triflo metyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung DIPEA (4,8 g, 37,2 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-diclo-N-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin (4 g, 12,9 mmol) và 3,3-difloxyclobutanamin hydroclorua (1,9 g, 13,5 mmol) trong THF (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại tách lớp giữa EtOAc (200 mL) và HCL trong nước (10% khối lượng, 50 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na2SO4 khan cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

LC-MS: m/z 381 $(M+H)^+$.

Bước 3: Điều chế 4-(3,3-difloxyclobutylamino)-6-(2-(triflometyl) pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-carbonitril. Bổ sung vào dung dịch chứa 6-clo-N^2-(3,3-

difloxyclobutyl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (2,2 g, 5,77 mmol) trong MeCN (30 mL) và DMSO (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung NaCN (2,9 g, 60 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm sau đó tách lớp giữa EtOAc (50 mL) và H_2O (20 mL). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 372 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế 4-(3,3-difloxyclobutylamino)-6-(2-(triflometyl) pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-carbothioamit. Bổ sung NaHS (0,5 g, 9,0 mmol) và $MgCl_2$ (0,85 g, 9,0 mmol) vào dung dịch chứa 4-(3,3-difloxyclobutylamino)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-carbonitril (0,7 g, 1,88 mmol) trong DMF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ sau đó tách lớp giữa EtOAc (30 mL) và H_2O (10 mL). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 406 $(M+H)^+$.

Bước 5: Điều chế 2-(4-(3,3-difloxyclobutylamino)-6-(2-(triflometyl) pyridin-4-ylamino)-1, 3, 5-triazin-2-yl)-4-(triflometyl)-4,5-dihydrothiazol -4-ol. Hỗn hợp của 4-(3,3-difloxyclobutylamino)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4- ylamino)-1,3,5-triazin-2-carbothioamit (350 mg, 0,86 mmol) và 3-bromo-1,1,1-triflopropan-2-on (180 mg, 0,95 mmol) trong MeCN (10 mL) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ sau đó tách lớp giữa EtOAc (20 mL) và H_2O (10 mL). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

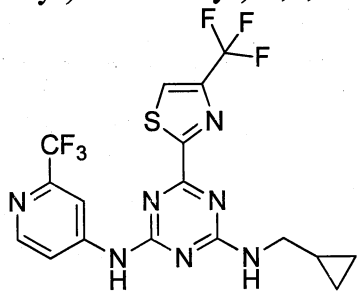
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 – 10,86 (m, 1H), 9,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,69 – 8,48 (m, 2H), 7,86 – 7,78 (m, 2H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,76 – 3,71 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,87 – 2,66 (m, 2H). LC-MS: m/z 516 $(M+H)^+$.

Bước 6: Điều chế N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4 -yl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa triphosgen (290 mg, 0,96 mmol) trong DCM (5 mL) vào dung dịch chứa 2-(4-(3,3-difloxyclobutylamino)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-4-(triflometyl)-4,5-dihydrothiazol-4-ol (250 mg, 0,48 mmol) và TEA (0,4 mL, 2,4 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, và sau đó tách lớp giữa DCM (20 mL) và H_2O (10 mL). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11..05 -10,94 (m, 1H),

9,10 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,64 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,52 – 4,22 (m, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 2H), 2,82 (dt, J = 32,2, 14,2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 498 $(M+H)^+$.

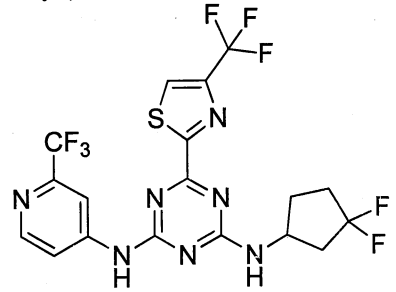
Quy trình nêu trên trong ví dụ 37 được sử dụng tạo ra các hợp chất sau nhờ sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Hợp chất N^2-(xyclopropylmetyl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



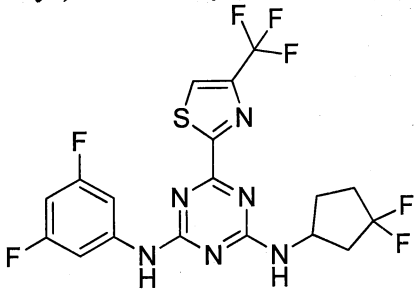
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,52 – 8,15 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 – 7,41 (m, 2H), 6,09 – 5,70 (m, 1H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 1,20 – 1,11 (m, 1H), 0,67 – 0,57 (m, 2H), 0,40 – 0,28 (m, 2H). LC-MS: m/z 462 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



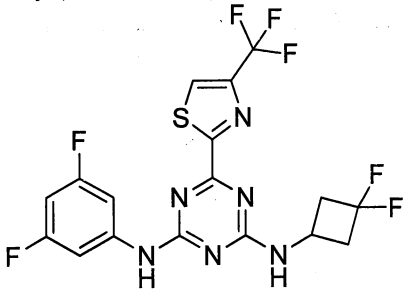
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,61 – 4,32 (m, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,41 – 1,99 (m, 4H), 1,95 – 1,74 (m, 1H). LC-MS: m/z 512 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclopentyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



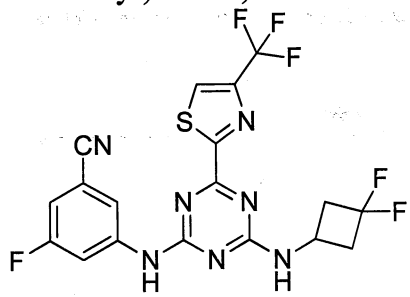
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 6,60 - 6,56 (m, 1H), 5,92 - 5,34 (m, 1H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,37 - 2,16 (m, 4H), 1,87 (s, 1H). LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$.

Hợp chất N^2-(3,3-difloxyclobutyl)-N^4-(3,5-diflophenyl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



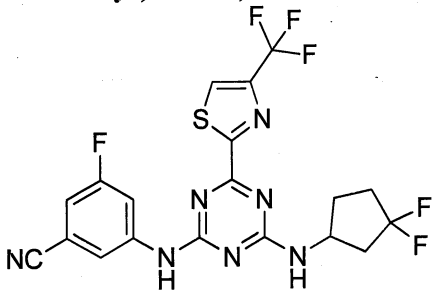
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 6,00 – 5,74 (m, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H). LCMS: m/z 465 $(M+H)^+$.

Hợp chất 3-((4-((3,3-Difloxyclobutyl)amino)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,87 - 7,797 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 5,99 - 5,75 (m, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,40 - 2,18 (m, 3H). LCMS: m/z 472 $(M+H)^+$.

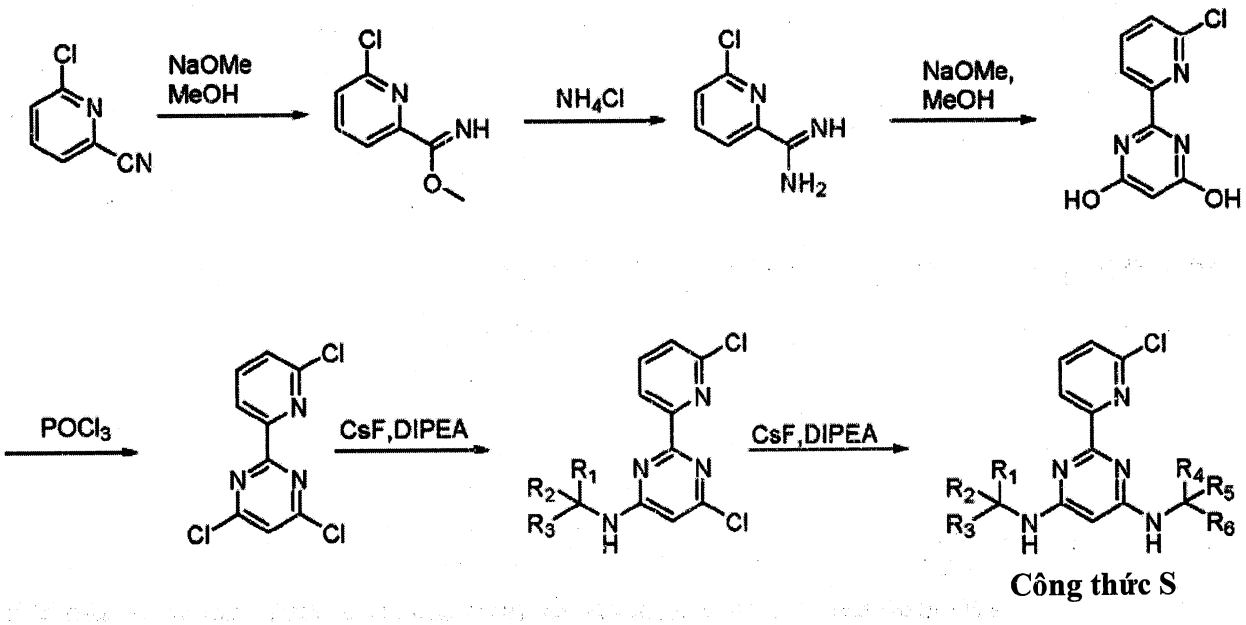
Hợp chất 3-((4-((3,3-Difloxyclopentyl)amino)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-5-flobenzonitril



^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,28 - 7,02 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,01 – 5,76 (m, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,27 -1,10 (m, 2H). LCMS: m/z 486 $(M+H)^+$.

Ví dụ 38. Điều chế Các hợp chất Pyrimidin Dialiphatic có công thức S. Các hợp chất của ví dụ này được điều chế bằng Sơ đồ tổng quát 32, nêu dưới đây.

Sơ đồ 32



Công thức S

Bước 1: Điều chế metyl 6-clopicolinimidat. Bổ sung dung dịch mới điều chế của natri metal (55 mg, 2,4 mol) trong MeOH (5 mL) vào dung dịch chứa 6-clopicolinonitril (3 g, 22 mmol) trong MeOH (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó cô trong áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 171 $(M+H)^+$.

Bước 2: Điều chế 6-clopicolinimidamit. Hỗn hợp của amoni clorua (2,18 g, 40 mmol) và metyl 6-clopicolinimidat (3,5 g, 20 mmol) trong MeOH (30 mL) được khuấy ở 70°C trong 3 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng bằng EtOH (40 mL) và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 0,5 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 156 $(M+H)^+$.

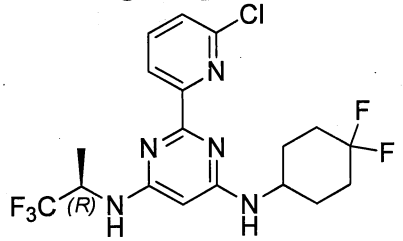
Bước 3: Điều chế 2-(6-clopyridin-2-yl)pyrimidin-4,6-diol. Dung dịch chứa natri metal (0,9 g, 40 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung 6-clopicolinimid -amit (2 g, 13 mmol) và dimetyl malonat (1,7 g, 13 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C qua đêm, và sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được nghiền nhỏ với EtOAc (30 mL) và lọc. Chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không cao để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 224 $(M+H)^+$.

Bước 4: Điều chế 4,6-diclo-2-(6-clopyridin-2-yl)pyrimidin. Hỗn hợp của 2-(6-clopyridin-2-yl)pyrimidin-4,6-diol (2 g, 9 mmol) trong $POCl_3$ (20 mL) được khuấy ở 90

°C qua đêm sau đó cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được đổ từ từ vào $NaHCO_3$ bão hòa trong nước ở 0°C. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z 260 $(M+H)^+$.

Bước 5: Điều chế (R)-6-clo-2-(6-clopyridin-2-yl)-N-(1,1,1-triflo propan-2-yl)pyrimidin-4-amin. Hỗn hợp của 4,6-diclo-2-(6-clopyridin-2-yl) pyrimidin (200 mg, 0,77 mmol), 1,1,1-triflopropan-2-amin hydroclorua (255 mg, 1,7 mmol), CsF (258 mg, 1,7 mmol), và DIPEA (497 mg, 3,85 mmol) trong DMSO (3 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp thu được dừng phản ứng bằng H_2O (30 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337 $(M+H)^+$.

Bước 6: Điều chế (R)-2-(6-clopyridin-2-yl)-N^4-(4,4-difloxyclohexyl)- N^6-(1,1,1-triflopropan-2-yl)pyrimidin-4,6-diamin. Hỗn hợp của (R)-6-clo-2-(6-clopyridin-2-yl)-N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)pyrimidin-4-amin (100 mg, 0,3 mmol) , 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (114 mg, 0,66 mmol), CsF (100 mg, 0,66 mmol), và DIPEA (194 mg, 1,5 mmol) trong DMSO (3 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp thu được dừng phản ứng bằng H_2O (30 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL) , làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô, và tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn.



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,30 – 4,84 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,14 – 1,90 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,32 (d, J = 8 Hz, 3H). LCMS: m/z 436 $(M+H)^+$

Ví dụ 8. Thử nghiệm tế bào và enzym

Các thử nghiệm in vitro đối với các chất ức chế IDH1m (R132H hoặc R132C)

Nội dung sau mô tả quy trình thử nghiệm mà có thể được sử dụng để thu được dữ liệu trên cột 2 và 4 của Bảng 4 và cột 2 của Bảng 5.

Theo phản ứng sơ cấp, việc khử axit α-KG thành 2-HG đi kèm với sự oxy hóa đồng thời NADPH thành NADP. Lượng NADPH còn lại ở cuối thời gian phản ứng được đo trong phản ứng diaphoraza/resazurin thứ cấp trong đó NADPH được tiêu thụ ở tỉ lệ mol 1:1 với sự chuyển hóa resazurin thành resorufin huỳnh quang cao hơn. Các phản ứng không bị ức chế thể hiện huỳnh quang thấp ở cuối thử nghiệm này, trong khi đó phản ứng trong đó việc tiêu thụ NADPH bởi IDH1 R132H bị ức chế bởi phân tử nhỏ thể hiện độ huỳnh quang cao.

Phản ứng sơ cấp được thực hiện ở thể tích 50 µL dung dịch đệm 1X (150 mM NaCl, 20 mM Tris 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 0,05% (khối lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò), chứa 0,25 ug/mL (2,7 nM) IDH1 kiểu dại / dime khác loại IDH1 R132H, 0,3 mM alpha-ketoglutarat, 4 µM NADPH, và 300 µM NADP (bão hòa) hoặc 30 µM NADP (không bão hòa), và 1 uL hợp chất 50X trong DMSO. Hỗn hợp hợp chất, enzym, và đồng yếu tố được ủ sơ bộ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bổ sung alpha-ketoglutarat. Để thực hiện phản ứng thứ cấp, 10 uL dung dịch đệm 1X chứa 36 µg/ml diaphoraza và 30 mM resazurin được bổ sung vào phản ứng sơ cấp và ủ thêm 5 phút nữa ở 25°C. Huỳnh quang được đọc trên máy đọc đĩa Spectramax ở Ex 544 Em 590. Hợp chất hoặc các dịch pha loãng hợp chất được chuẩn bị trong nồng độ DMSO 100% và pha loãng tỉ lệ 1:50 thành phản ứng cuối. IDH1 khối lượng/ IDH1 R132C được thử nghiệm trong điều kiện tương tự ngoại trừ việc dung dịch đệm 1X là 50 mM K_2HP0_4, pH 6,5; 10 mM $MgCl_2$; 10% glyxerol; 0,03% (khối lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò và nồng độ cuối là 0,4 ug/mL (4,3 nM) IDH1 kiểu dại / dime khác loại IDH1 R132C, 0,02 mM alpha-ketoglutarat, 4 uM NADPH, và 300 µM NADP (bão hòa) hoặc 30 µM NADP (không bão hòa). Các IC50 được xác định.

IDH1 hoặc IDH2 kiểu dại và các dime khác loại đột biến được biểu hiện và tinh chế bằng các phương pháp được biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, IDH1 kiểu dại/dime khác loại R132m được biểu hiện và tinh chế như sau. Việc đồng biểu hiện IDH1 kiểu dại-his và đuôi-IDH1R132C được tiến hành ở các tế bào côn trùng sf9. Các tế bào (25g) được tạo huyền phù lại trong 250 ml 50mM Tirs, 500mM NaCl, pH7,4, ở 4°C kèm khuấy. Các tế bào được phá vỡ bằng 4 lần xử lý qua thiết bị vi hóa lỏng M-Y110 (Microfluidics) cài đặt đến áp suất 500 psi, và sau đó ly tâm ở 22,000 rcf trong 20 phút ở 4°C. Phần nổi được thu gom và tải ở tốc độ 15cm/giờ lên cột Histrap FF 5*1ml (GE) được cân bằng bằng 50mM Tirs, 500mM NaCl, pH7,4. Các tạp chất tế bào chủ được loại bỏ bằng cách rửa

bằng dung dịch đệm cân bằng tiếp theo là bằng dung dịch đệm cân bằng chứa 20mM imidazol và 60mM imidazol đến mức cơ sở. Dime đồng nhất IDH1kiểu dại-his và IDH1kiểu dại-his / đuôi-DH1R132C được rửa giải bằng dung dịch đệm cân bằng chứa 250mM imidazol. Các phân đoạn được rửa giải bằng 250mM imidazol được gom lại và tải ở tốc độ 15cm/giờ lên cột được nạp trước bằng 10ml gel ái lực ANTI-FLAG® M2 (Sigma), cột được cân bằng bằng 50mM Tris, 500mM NaCl, pH7,4. Sau khi rửa bằng dung dịch đệm cân bằng, dime khác loại IDH1kiểu dại-his/đuôi IDH1R132C được rửa giải bằng dung dịch đệm cân bằng chứa đuôi peptit (0,2mg/ml). Các phần nhỏ IDH1kiểu dại-his/đuôi-IDH1R132C được làm đông lạnh nhanh trong N_2 lỏng và bảo quản ở -80°C. Các điều kiện giống nhau được sử dụng để tinh chế IDH1kiểu dại-his/đuôi-IDH1R132H.

Thử nghiệm in vitro đuôi với các chất ức chế IDH1m (R132H hoặc R132C)

Phần sau môt tả các quy trình thử nghiệm mà có thể được sử dụng để thu được dữ liệu trên cột 3 và 6 của Bảng 4.

Hợp chất thử nghiệm được điều chế ở dung dịch gốc 10 mM trong DMSO và pha loãng đến nồng độ cuối 50X trong DMSO, cho hỗn hợp phản ứng 50 µl. Hoạt tính enzym IDH biến đổi alpha-ketoglutarat thành axit 2-hydroxyglutaric được đo nhờ sử dụng thử nghiệm tiêu NADPH. Trong thử nghiệm này, đồng yếu tố còn lại được đo ở cuối phản ứng bằng cách bổ sung lượng dư xúc tác diaphoraza và resazurin, để tạo ra tín hiệu huỳnh quang cân xứng với lượng NADPH còn lại. Enzym dime đồng nhất IDH1-R132 được pha loãng đến 0,125 µg/ml trong 40 µl dung dịch đệm thử nghiệm (150 mM NaCl, 20 mM Tris-Cl pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 0,05% BSA, 2 mM b-mercaptoetanol); 1 µl dịch pha loãng hợp chất thử nghiệm trong DMSO được bổ sung và hỗn hợp được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được bắt đầu bằng việc bổ sung 10 µl hỗn hợp cơ chất (20 µl NADPH, 5 mM alpha-ketoglutarat, trong dung dịch đệm thử nghiệm) và hỗn hợp được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 25 µl dung dịch đệm phát hiện (36 µg/ml diaphoraza, 30 mM resazurin, trong dung dịch đệm thử nghiệm 1X), và được ủ trong 1 phút trước khi đọc trên máy đọc đĩa SpectraMax ở Ex544/Em590.

Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính của nó đối với IDH1 R132C theo thử nghiệm giống như trên với các cải biến sau: Dung dịch đệm thử nghiệm là (50 mM kali phosphat, pH 6,5; 40 mM natri cacbonat, 5 mM $MgCl_2$, 10% glyxerol, 2 mM b-mercaptoetanol, và 0,03% BSA). Nồng độ của NADPH và alpha-ketoglutarat trong dung dịch đệm cơ chất lần lượt là 20 µM và 1 mM,.

Thử nghiệm in vitro đối với các chất ức chế IDH1m (R132H hoặc R132C)

Phần sau môt tả các quy trình thử nghiệm mà có thể được sử dụng để thu được dữ liệu trên cột 3 và 5 của Bảng 5.

Hợp chất thử nghiệm được điều chế dưới dạng dung dịch gốc 10 mM trong DMSO và pha loãng đến nồng độ cuối 50X trong DMSO, đối với hỗn hợp phản ứng 50 µl. Hoạt tính enzym IDH biến đổi alpha-ketoglutarat thành axit 2-hydroxyglutaric được đo nhờ sử dụng thử nghiệm tiêu NADPH. Trong thử nghiệm này, đồng yếu tố còn lại được đo ở cuối phản ứng bằng cách bổ sung lượng dư xúc tác của diaphoraza và resazurin, để tạo ra tín hiệu huỳnh quang cân xứng với lượng NADPH còn lại. Enzym dime đồng nhất IDH1-R132H được pha loãng đến 0,125 µg/ml trong 40 µl dung dịch đệm thử nghiệm(150 mM NaCl, 20 mM Tris-Cl pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 0,05% BSA, 2 mM b-mercaptoetanol) chứa 5 µM NADPH và 37,5 µM NADP; 1 µl dịch pha loãng hợp chất thử nghiệm trong DMSO được bổ sung và hỗn hợp được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được bắt đầu bằng việc bổ sung 10 µl hỗn hợp cơ chất (20 µl NADPH, 5 mM alpha-ketoglutarat, trong dung dịch đệm thử nghiệm) và hỗn hợp được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng việc bổ sung 25 µl dung dịch phát hiện (36 µg/ml diaphoraza, 30 mM resazurin, trong dung dịch đệm thử nghiệm 1X), và được ủ trong 1 phút trước khi đọc trên máy đọc đĩa SpectraMax ở Ex544/Em590.

Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính của chúng lên IDH1 R132C theo cùng thử nghiệm như trên với các cải biến sau: Enzym dime đồng nhất IDH1-R132C được pha loãng đến 0,1875 µg/ml trong 40 µl dung dịch đệm thử nghiệm (50 mM kali phosphat, pH 6,5; 40 mM natri cacbonat, 5 mM $MgCl_2$, 10% glyxerol, 2 mM b-mercaptoetanol, và 0,03% BSA) chứa 5 uM NADPH và 28,75 uM NADP. Nồng độ của alpha-ketoglutarat trong dung dịch đệm cơ chất là 1 mM.

Thử nghiệm in vitro đối với các chất ức chế IDH2m R140Q

Phần sau mô tả các quy trình thử nghiệm được sử dụng để thu được dữ liệu trên cột 7 của Bảng 4.

Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính ức chế IDH2 R140Q qua thử nghiệm tiêu đồng yếu tố. Các hợp chất được ủ sơ bộ với enzym, sau đó bắt đầu phản ứng bằng cách bổ sung NADPH và α-KG, và để phản ứng diễn ra trong 60 phút trong điều kiện đã chứng minh trước đây là tuyến tính về mặt thời gian đối với việc tiêu thụ cả đồng yếu tố và cơ chất. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung enzym thứ hai, diaphoraza, và cơ chất tương ứng, resazurin. Diaphoraza khử resazurin thành resorufin huỳnh quang cao với việc oxy hóa đồng thời NADPH thành NADP, cả hai dừng phản ứng IDH2 bằng cách tiêu nhóm đồng yếu tố sẵn có và tạo thuận loại cho việc định lượng lượng đồng yếu tố

còn lại sau khoảng thời gian cụ thể thông qua việc sản xuất định lượng các chất phát huỳnh quang dễ phát hiện.

Cụ thể là, 1 µl các dãy dịch pha loãng hợp chất 100x được đặt vào mỗi trong 12 lỗ của đĩa 384 lỗ, tiếp theo là bổ sung 40 µl dung dịch đệm (50 mM kali phosphat (K_2HPO_4), pH 7,5; 150 mM NaCl; 10 mM $MgCl_2$, 10% glyxerol, 0,05% albumin huyết thanh bò, 2 mM beta-mercaptoetanol) chứa 0,25 µg/ml protein IDH2 R140Q. Sau đó hợp chất thử nghiệm được ủ trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng với enzym; trước khi bắt đầu phản ứng IDH2 bằng cách bổ sung 10 µl hỗn hợp cơ chất chứa 4 µM NADPH và 1,6 mM α-KG trong dung dịch đệm được mô tả ở trên. Sau 16 giờ ủ nữa ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dừng và NADPH còn lại được đo qua việc chuyển hóa resazurin thành resorufin bằng cách bổ sung 25 µl hỗn hợp dừng (36 µg/ml enzym diaphoraza và 60 µM resazurin; trong dung dịch đệm). Sau một phút ủ, đĩa được đọc trên máy đọc đĩa ở Ex544/Em590.

Để xác định hiệu lực ức chế của các hợp chất đối với IDH2 R140Q ở dạng thử nghiệm tương tự như trên, quy trình tương tự được thực hiện, ngoại trừ việc nồng độ thử nghiệm cuối là 0,25 µg/ml protein IDH2 R140Q, 4 µM NADPH và 1,6 mM α-KG.

Để xác định hiệu lực ức chế của các hợp chất đối với IDH2 R140Q trong dạng sàng lọc thông lượng cao, thực hiện quy trình tương tự, ngoại trừ việc 0,25 µg/ml protein IDH2 R140Q được sử dụng trong bước ủ sơ bộ, và phản ứng được bắt đầu bằng việc bổ sung 4 µM NADPH và 8 µM α-KG.

Thử nghiệm in vitro đối với các chất ức chế IDH2m R140Q

Phần sau mô tả các quy trình thử nghiệm được sử dụng để thu được dữ liệu trên cột 6 của Bảng 5.

Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính ức chế IDH2 R140Q thông qua thử nghiệm tiêu đồng yếu tố. Các hợp chất được ủ sơ bộ với enzym và đồng yếu tố, sau đó bắt đầu phản ứng bằng cách bổ sung α-KG, và để phản ứng diễn ra trong 60 phút trong điều kiện đã được chứng minh trước đây là tuyến tính. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung enzym thứ hai, diaphoraza, và cơ chất tương ứng, resazurin. Diaphoraza khử resazurin thành resorufin huỳnh quang cao với việc oxy hóa đồng thời NADPH thành NADP, cả dừng phản ứng IDH2 bằng cách tiêu nhóm đồng yếu tố sẵn có và tạo thuận loại cho việc định lượng lượng đồng yếu tố còn lại sau khoảng thời gian cụ thể thông qua việc sản xuất định lượng các chất phát huỳnh quang dễ phát hiện.

Cụ thể là, 1 µl các dãy dịch pha loãng hợp chất 100x được đặt vào mỗi trong 12 lỗ của đĩa 384 lỗ, tiếp theo là bổ sung 40 µl dung dịch đệm (50 mM kali phosphat

(K_2HPO_4), pH 7,5; 150 mM NaCl; 10 mM $MgCl_2$, 10% glyxerol, 0,05% albumin huyết thanh bò, 2 mM beta-mercaptoetanol) chứa 0,39 µg/ml protein IDH2 R140Q, 5 uM NADPH và 750 uM NADP. Hợp chất thử nghiệm sau đó được ủ trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng với enzym và các đồng yếu tố trước khi bắt đầu phản ứng IDH2 với việc bổ sung 10 µl hỗn hợp cơ chất chứa 8 mM α-KG (nồng độ cuối 1,6 mM) trong dung dịch được mô tả ở trên. Sau khi ủ thêm 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dừng lại và NADPH còn lại được đo thông qua sự chuyển hóa resazurin thành resorufin bằng việc bổ sung 25 µl Hỗn hợp dừng (36 µg/ml enzym diaphoraza và 60 µM resazurin; trong dung dịch đệm). Sau một phút ủ, đĩa được đọc trên máy đọc đĩa ở Ex544/Em590.

Thử nghiệm tế bào đối với các chất ức chế IDH1m (R132H hoặc R132C) .

Phần sau mô tả các quy trình thử nghiệm được sử dụng để thu được dữ liệu trên cột 5 của Bảng 4.

Các tế bào (HT1080 hoặc U87MG) được nuôi trong các bình T125 trong môi trường DMEM chứa 10% FBS, 1x penixilin/streptomyxin và 500ug/mL G418 (chỉ có mặt ở các tế bào U87MG). Các tế bào được thu gom bằng trypsin và cấy vào đĩa đáy trắng 96 lỗ ở mật độ 5000 tế bào/lỗ trong 100 ul/lỗ trong DMEM với 10% FBS. Không có tế bào nào được đặt vào cột 1 và 12. Các tế bào được ủ qua đêm ở 37°C trong 5% CO_2. Ngày tiếp theo, các hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị ở nồng độ cuối 2x và 100ul được bổ sung vào mỗi lỗ tế bào. Nồng độ cuối của DMSO là 0,2% và các lỗ đối chứng DMSO được cấy theo hàng G. Sau đó các đĩa được đặt trong tủ ấp trong 48 giờ. Vào thời điểm 48 giờ, 100ul môi trường được loại bỏ khỏi lỗ tế bào và phân tính bằng LC-MS về các nồng độ 2-HG. Đĩa tế bào được đặt trở lại vào tủ ấp trong 24 giờ nữa. Vào thời điểm 72 sau khi bổ sung hợp chất, 10 mL/đĩa chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được rã đông và trộn. Đĩa tế bào được lấy ra khỏi tủ ấp và để cân bằng đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó 100ul chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được bổ sung vào mỗi lỗ môi trường. Đĩa tế bào sau đó được đặt vào máy lắc quỹ đạo trong 10 phút và sau đó để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó đĩa được đọc về độ phát quang với thời gian tích hợp là 500ms.

Thử nghiệm dựa trên tế bào U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo và HT1080

Phần sau mô tả các quy trình thử nghiệm được sử dụng để thu được dữ liệu trên cột 8 của Bảng 4.

Các tế bào U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo được giữ trong DMEM chứa 10% FBS, 1x penixilin/streptomyxin và 500 µg/uL G418. Các tế bào HT1080 được giữ trong RPMI chứa 10% FBS, 1x penixilin/streptomyxin. Các tế bào sau đó được cấy ở mật độ

5.000 (U87MG R140Q) hoặc 2.500 (HT1080) tế bào/lỗ vào đĩa vi chuẩn 96 lỗ và ủ qua đêm ở 37°C và 5% CO_2. Ngày tiếp theo, các hợp chất được chuẩn bị trong DMSO 100% và sau đó pha loãng trong môi trường đến nồng độ cuối là 0,2% DMSO. Môi trường được loại bỏ khỏi các đĩa tế bào và 200 µL dịch pha loãng hợp chất được bổ sung vào mỗi lỗ. Sau 48 giờ ủ với hợp chất ở 37°C, 100 µL môi trường được loại bỏ khỏi mỗi lỗ và phân tích bằng LC-MS về nồng độ 2-HG như được mô tả trong Dang, L. *et al. Nature,* 2009, *462*, 739-744. Sau đó các đĩa tế bào được ủ thêm 24 nữa. Vào thời điểm 72 giờ sau khi bổ sung hợp chất, chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được bổ sung vào mỗi lỗ và đĩa được được về độ phát huỳnh quang để xác định ảnh hưởng bất kỳ của hợp chất lên sự ức chế sinh trưởng (GI_{50}).

Thử nghiệm tế bào đối với các chất ức chế IDH1m R132H .

Phần sau mô tả các quy trình thử nghiệm được sử dụng để thu được dữ liệu trên cột 4 của Bảng 5.

Các tế bào thần kinh (TS603) được nuôi ở 37C trong 5% CO_2 trong môi trường NeuroCult™ NS-A theo công nghệ tế bào gốc được bổ sung 1% Primoxin, 1% Normoxin, 0,0002% Heparin, 20ng/mL EGF và 10ng/mL bFGF. Các tế bào được gom, tạo viên vón và tạo huyền phù lại trong Accumax để phân ly và đếm các tế bào. Các tế bào được đếm và sau đó tạo huyền phù lại trong môi trường NeuroCult với 2x heparin, EGF và bFGF ở 4 triệu tế bào/10mL môi trường. 100µl dung dịch tế bào được cấy vào mỗi lỗ trong 96 lỗ ngoài trừ cột 1 và 12. Các cột 1 và 12 chứa 200µL PBS. Các đáp ứng theo liều lượng hợp chất được thiết lập ở nồng độ 2x trong môi trường Neurocult không có heparin, EGF và bFGF. Nồng độ cuối của DMSO là 0,25%. Các lỗ đối chứng chỉ có DMSO được cấy theo hàng H. Sau đó các đĩa này được đặt vào tủ ấp trong 48 giờ. Vào thời điểm 48 giờ, 100µl môi trường được loại bỏ khỏi mỗi lỗ và phân tích bằng LC-MS về nồng độ 2-HG. Đĩa tế bào được đặt trở lại vào tủ ấp trong24 giờ nữa. Vào thời điểm 72 giờ sau khi bổ sung hợp chất, 10 mL/đĩa chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được rã đông và trộn. Đĩa tế bào được lấy ra khỏi tủ ấp và để cân bằng đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó 100µl chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được bổ sung vào mỗi lỗ môi trường. Đĩa tế bào sau đó được đặt lên máy lắc quỹ đạo trong 10 phút và sau đó để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó đĩa này được đọc về độ phát huỳnh quang với thời gian tích hợp là 500ms.

Dữ liệu đối với các hợp chất khác nhau theo một khía cạnh của sáng chế trong thử nghiệm enzym R132H, thử nghiệm enzym R132C, thử nghiệm enzym R140Q, thử nghiệm dựa trên tế bào R132C, và thử nghiệm dựa trên tế bào R140Q như được mô tả ở

trên hoặc tương tự với chúng được thể hiện dưới đây trong Bảng 2 và 3. Đối với mỗi thử nghiệm, các giá trị được chỉ định là "A" thể hiện IC50 nhỏ hơn 50 nM; các giá trị được chỉ định là "B" thể hiện IC50 nằm giữa 50 nM và 100 nM; các giá trị được chỉ định là "C" thể hiện IC50 lớn hơn 100 nM và nhỏ hơn 1 μM; các giá trị được chỉ định là "D" thể hiện IC50 lớn hơn hoặc bằng 1 μM; các giá trị được chỉ định là "không khớp" là không có hoạt tính và các giá trị trắng thể hiện rằng hợp chất không có hoạt tính hoặc không được thử nghiệm trong thử nghiệm cụ thể đó.

Bảng 4. Các hoạt tính ức chế của các hợp chất đại diện có công thức I

Hợp chất số	IDH1 kiểu dại/R132H NADPH / NADP IC50 Không bão hòa	IDH1 R132H IC50	IDH1 kiểu dại/R132C NADPH / NADP IC50	HT1080 IC50	IDH1 R132C IC50	IDH2 R140Q IC50	U87MG IC50
1		D			D	A	A
2		A		A	A	A	A
3		C			B		
4		B		B	B	A	
5		D			Không khớp		
6		D			C		
7		C			D	A	
8		Không khớp			D	B	
9		B			C	A	
10		D			D	B	
11		C		B	B	A	
12		D			D	B	
13		A		A	B		
14		D			D	D	
15		D			D		
16		D			D	A	
17		B		A	B		
18		A		B	B		
19		B		B	B		
20	A	B			B	A	
21		D			D	A	
22		B			C	A	
23		B			B		
24		D			D		
25		D			D		
26		C			D	A	
27		B			C		
28	A	B		B	B		
29		C			D		
30		B			C	B	

31		A		A	A	A	
32		D			D		
33		A		A	B		
34		A		A	B		
35		D			D		
36	A	A			B		
37		B			D		
38		B			C		
39		A		B	B		
40		B			B		
41		B			D		
42		B			C		
43		C			D		
44		C			D		
45		A			B		
46		D			D		
47		D			Không khớp		
48		D			Không khớp		
49		D			D		
50	A	A			B		
51		D			D		
52	B		A				
53	C		B				
54	D		D				
55	C		B				
56	B		A				
57	D		D				
58	A		A				
59	A						
60	A						
61	D						
62	B						
63	B						
64	B						
65	Không khớp						
66	D						
67	D						
69							C
70							B
71							B
72						D	B
73						A	B
74						A	B
75						B	A
76		B		B	B	A	
77		D			C		
78		Không khớp			D	B	

79		D			D	B	
80		C		B	B	A	
81		D			D	B	
82		D			D	A	
83		D			D		
84		D			D		
85		B			C	B	
86	B	D			D		
87		B			D		
88		D			D		
89		D			D		
90	C		B				
91	D		D				
92	D		D				
93	D						
94	D						
95	D						
96	D						
100	A			A		A	
101	A		A	A		A	A
102	A			A		A	A
103	A			A		A	A
104	A			A		A	A
105	A		A	A		A	A
106	A			C		A	A
107	A			C		A	A
108	A			B		A	A
109	A					A	A
110	A		A	B		A	A
111	A			A		A	A
112	A			C		A	A
113	A		A	A		A	A
114	A			A		A	A
115	A		A	C		A	A
116	A			C		A	A
117	A		A	D		A	A
118	A			A		A	A
119	A			B		A	A
120	A					A	A
121	A		A	A		A	A
122	A			B		A	A
123	A		A	C		A	A
124	A		A			A	A
125	A		A			A	A
126	A		A			A	A
127	A		A	B		A	A
128	A		A	A		A	A
129	A					A	A
130	A		A	A		A	A
131	A		A			A	A

132	A			C		A	A
133	A			C		A	A
134	A		A	A		A	A
135	A						
136	A		A	A		A	A
137	A			B		A	A
138	A			A		A	A
139	A					A	A
140	A			C		A	A
141	A			A		A	A
142	A		A	A		A	A
143	A			B		A	A
144	A			A		A	A
145	A		A	C		A	A
146	A		A			A	A
147	A		A	C		A	A
148	A					A	A
149	A		A	B		A	A
150	A					A	A
151	A		A	B		A	A
152	A		A			A	A
153	A			B		A	A
154	A			C		A	A
155	A			B		A	A
156	A			A		A	A
157	A			A		B	B
158	A			C		A	A
159	A			C		A	A
160	A			A		A	A
161	A			A		A	A
162	A		A			A	A
163	A			C		A	A
164	A		A			A	A
165	A			C		A	A
166	A			C			
167	A		A			A	A
168	A			A		A	A
169	A			A		A	A
170	A		A			A	A
171	A			C		A	A
172	A			B		A	A
173	A			B		A	A
174	A			B		A	A
175	A			C		A	A
176	A		A	C		A	A
177	A			B		A	A
178	A		A	C		A	A
179	A			C		A	A
180	A			A		B	C
181	A		A	C		A	A

182	A		A			A	A
183	A			B		A	A
184	A					A	A
185	A			B		A	A
186	A			C		A	A
187	A		A			A	A
188	A			A			
189	A		A	C		A	A
190	A			C		A	A
191	A		A	C		A	A
192	A		A	C		A	A
193	A		A			A	A
194	A			B		B	B
195	A			C		A	A
196	A			B		B	C
197	A			C		A	A
198	A					A	A
199	A		A			A	A
200	A			D		A	A
201	A			B		A	A
202	A			C		A	A
203	A		A	A		A	A
204	A					A	A
205	A			B		A	A
206	A						
207	A			C		A	A
208	A						
209	A			C		A	A
210	A			C		A	A
211	A			C		A	A
212	A			B		A	A
213	A		A			A	A
214	A		A			A	A
215	A			C		A	A
216	A			C		A	A
217	A			C		A	A
218	A			C		A	A
219	A						
220	A			C		B	B
221	A			D		A	A
222	A		B			C	C
223	A		B			A	A
224	A		A	C		A	A
225	A						
226	A		B			A	A
227	A		B			C	C
228	A					A	A
229	A		B	C		A	A
230	A					A	A
231	A		B	D		A	A

232	A			D		A	A
233	A						
234	A						
235	A			C		A	A
236	A			D		A	A
237	A		A	C		A	A
238	A			C			
239	A			C			
240	A						
241	A		C				
242	B		B				
243	B			C			
244	B		C	D		A	A
245	B		C			A	A
246	B		B			B	B
247	B		B			A	A
248	B		C			C	A
249	B			C		A	C
250	B		C			C	A
251	B			C		A	C
252	B		C			A	A
253	B		C			A	A
254	B						
255	C		C	C			
256	C		B			A	A
257	C		C			A	A
258	C			D			A
259	C					A	A
260	C		B	D		A	A
261	C		B			A	A
262	C		C				
263	C		C	C			
264	C			C			
265	C		C				
266	C		C	D			
267	C		C			A	A
268	C		A	C		B	B
269	C						
270	C		C			C	C
271	C		C				
272	C		C	C		C	C
273	C		C	D			
274	C		C				
275	C						
276	C		C				
277	C					B	B
278	C					D	D
279	C		C			C	C
280	C		D	D			
281	C						

282	C						
283	C					C	C
284	C						
285	C					D	D
286	C						
287	C			D		C	C
288	C					C	C
289	C		D			A	A
290	C						
291	C						
292	C			D			
293	C		C			B	B
294	C						
295	C						
296	C		D				
297	C		C				
298	C		D			A	A
299	C						
300	C						
301	C		D				
302	C		C			C	C
303	D						
304	D						
305	D						
306	D						
307	D						
308	D					C	C
309	D						
310	D						
311	D		D				
312	D						
313	D						
314	D						
315	D						
316	D						
317	D						
318	D						
319	D						
320	D						
321	D		D				
322	D						
323	D						
324	D						
325	D		D			A	A
326	D					D	D
327	D						
328	D						
329	D						
330	D						
331	D						

332	D						
333	D						
334							
335							
336							
337							
338							
339						A	A
340						A	A
341						A	A
342						A	A
343						A	A
344						B	B
345						C	C
346						A	A
347						A	A
348						A	A
349						A	A
350				B		A	A
351						A	A
352						A	A
353						A	A
354						A	A
355						A	A
356						A	A
357						A	A
358						A	A
359						A	A
360						A	A
361						A	A
362						A	
363						B	B
364						A	A
365						A	A
366						A	A
367						A	A
368						A	A
369						A	A
370						A	A
371						A	A
372						A	A
373						A	A
374						A	A
375						A	A
376						A	A
377				C		A	A
378				B		A	A
379						A	A
380						A	A
381				C		A	A

382				C		A	A
383						A	A
384				C		A	A
385				C		A	A
386				A		A	A
387						A	A
388				B		A	A
389				C		A	A
390				C		A	A
391				C		A	A
392				B		A	A
393				C		A	A
394				C		A	A
395						A	A
396						B	B
397						A	A
398						A	A
399				A		A	A
400						A	A
401				C		A	A
402				A		A	A
403				A		A	A
404				A		A	A
405				B		A	A
406				A		A	A
407				C		A	A
408				A		A	A
409				A		A	A
410				A		A	A
411				C		B	B
412				C			B
413				C			A
414	A	C		C	C		
415		C			C		
416	A	C			D		
417		C			D		
418	B						
419		D					C
420		C		C			B
421	C						

Bảng 5. Các hoạt tính ức chế của các hợp chất đại diện có công thức I

Hợp chất số	IDH1 kiểu dại/R132H NADPH / NADP IC50 Bão hòa	IDH1 R132H NADPH / NADP IC50	Khối tế bào thần kinh IC50	IDH R132C NADPH / NADP IC50	IDH2 R140Q 16 giờ NADPH / NADP IC50
100		A	A		

101	A	A	A	A	
102		A	A		
103		A	A		
104		A			
105		A	A		
106		A	A	A	
107		A	A		
108		A	A		
109			A		
110		B	A		A
111		A	A		
112		A	A		
113		A	A		A
114			A		
115		A	A		
116	A	A	A		
117					A
118		A	A		
119		A	A		
120		A	A		
121		B	A		
122		A	A		
123		A	A		
124		A	A		
125			A		
126		B	A		
127		A	A		A
128		A	A		
129			A		
130		A			
131		B	A		
132		A	A		
133		B	A	C	
134		A	A		
135			A		
136		A	A		
137		A	A	C	
138		A	A		
139			A		
140		A	A		
141		A	A		
142		A	A		
143		A	A		
144		A	A		
145		A	A		
146		A	A		
147		B	A		

148			A		
149		A	A		
150			A		
151		A	A		
152		A	A		
153		A			
154		A	A		
155		A	A		
156		A	A		
157		A	A		
158		B	A	C	
159		A	A		
160		B	A	C	
161		A	A	B	
162		A	A		
163		B	A		
164		B	A		
165		B	A		
166			A		
167		A	A		A
168		A	A	B	
169		A	A		
170		C	A		
171		B	A		
172		A	A		
173		A	A		
174		A	A	B	
175		B	A		
176		C	A		
177		B	A		
178		B	A		A
179		A	A		
180		A	A		
181		A	A		
182		C	A		
183		C	A		
184			A		
185		A	A		
186		C	A		
187		C	A		
188			A		
189		C	A	C	
190		C	A	D	
191		C	A		
192		C	A		
193		B	A		A
194		C	A		

195		B	A		
196		A	A		
197		C	A		
198			A		
199		C	A		
200		B	A		
201		B	A		
202		C	A		
203		A	A		A
204			A		
205		C	A		
206			A		
207		B	A		
208			A		
209		C	A		
210		B	A		
211		C	A		
212		C	A		
213		B	A		
214		C	A		
215		B	A		
216		C	A		
217		B	A		
218			A		
219			A		
220		B	A		
221		C	A		
222		C	A		
223		C	A		
224		C	A		
225			A		
226		C	A		
227		C	A		
228			A		
229		C	A		
230			A		
231		C	A		
232		C	A		
233					
234		C			C
235			A		
236		C			
237		C	A		
238		C	A		
239		C	A		
240					
241		C			B

242		C			
243		D	A		
244			A		B
245			A		A
246		C			A
247		C	A		
248					A
249		D	B		
250		C	A		B
251		C	A		
252		D	B		
253		C	A		
254			B		
255		C			C
256		D	A		
257		C			
258					
259					
260					
261		D	B		
262		D			C
263		C			C
264		C	B		
265		D			C
266		D	A		C
267		D			B
268		D	A		B
269					
270		D			
271		C			C
272		D			
273		D			D
274		D			C
275		D			
276		D			
277					
278					
279		D			
280		D			C
281					
282					
283		D			
284					
285					
286					
287		D			
288					

289		D			B
290					
291					
292					
293		D	D		
294					
295					
296		D			
297		D			
298		D			B
299					
300					
301		D			
302		D			
303					
304					
305			C		
306					
307					
308		D	C		
309		D			
310					
311		D			
312					
313					
314					
315		D			
316					
317		D			
318			D		
319		D			
320					
321		D			
322					
323					
324					
325					B
326					
327					
328		D			
329					
330					
331					
332		D			
333		D			
334					
335	A		A		

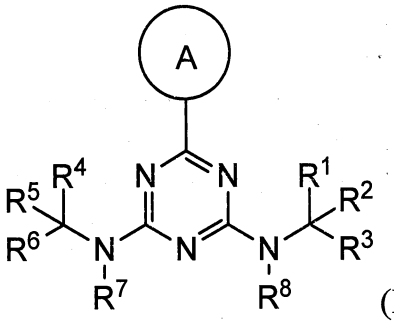
336	A		A		
337	A		A		
338	B		A		
339	A		A		
340	C		B		
341	C		A		
342	C		A		
343	C				
344	B		A		
345	A		A		
346	A		A		
347	A		A		
348	A		A		
349	A		A		
350	A	A	A	B	
351	A		A		
352	A		A		
353	A		A		
354	B		A		
355	A		A		
356	A		A		
357	B		A		
358	A		A		
359	A		A		
360	A		A		
361	B		A		
362	B				
363	A		A		
364	B		A		
365	B		A		
366	A		A		
367	A		A		
368	A	A	A		
369	A		A		
370	A		A		
371	A		A		
372	A		A		
373	A		A		
374	B		A		
375	C		A		
376	D				
377	A		A		
378	A		A		
379	B		A		
380	C		A		
381	A		A		
382	B	C	A		

383	C		A		
384	A		A		
385	B		A		
386	A		A		
387	C		A		
388	A		A		
389	A	B	A	C	
390	B		A		
391	A	B	A	C	
392	A		A		
393	A	B	A	C	
394	A		A		
395	A		A		
396	D				
397	C				
398	C				
399	A		A		
400	A	C	A	C	
401	A	A	A	C	
402	B		A		
403	A		A		
404	A		A		
405	B		A		
406	A		A		
407	C		A		
408	A		A		
409	A		A		
410	A	A	A	A	
411	C		A		
412	C		A		
413	A	A			
414		B		C	A
415					
416					C
417		C			
418					A
419		C			
421		C			

Mặc dù đã mô tả các khía cạnh của một vài phương án như vậy, cần phải hiểu rằng các thay thế, cải biến, và cải tiến khác nhau sẽ dễ dàng nảy ra với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các thay thế, cải biến, và cải tiến này được dự tính là một phần của bản mô tả này và được dự tính nằm trong phạm vi của sáng chế. Do đó, phần mô tả và các hình vẽ trên đây chỉ là ví dụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (Ia) hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó:



(Ia),

vòng A được chọn từ phenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và thiazolyl, trong đó vòng A được thế tùy ý bằng tối đa hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl mà được thế tùy ý bằng tối đa 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, ví dụ, flo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH, aryl, heteroaryl, -$SO_2$$C_1$-$C_4$ alkyl, -$CO_2$$C_1$-$C_4$ alkyl, -C(O)aryl, và -C(O)C_1-C_4 alkyl; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl, hoặc heteroxyclyl mà được thế tùy ý bằng tối đa 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, ví dụ, flo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH, aryl, heteroaryl, -$SO_2$$C_1$-$C_4$ alkyl, -$CO_2$$C_1$-$C_4$ alkyl, -C(O)aryl, và -C(O)C_1-C_4 alkyl;

trong đó:

(i) nếu A là pyridyl được thế tùy ý như được mô tả ở trên, thì (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHCH_2CH_2OH$ hoặc NH-xyclohexylvà (B) nếu $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ là $NHC(CH_3)_3$, thì $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không phải là $NH\text{-}CH_2CH_3$;

(ii) nếu A là heteroaryl được chọn từ pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và thiazolyl được thế như được mô tả ở trên, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$-i-propyl hoặc $NHCH_2CH(CH_3)_2$;

(iii) nếu A là 1-pyrazolyl tùy ý được thế như được mô tả ở trên, thì cả $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ đều không phải là NHisopropyl, $NHCH_2CH_3$ hoặc $N(CH_2CH_3)_2$,

(iv) nếu A là 1-pyrazolyl được thế, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ và $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ không đồng thời là $NHC(CH_3)_3$,

(v) nếu A là phenyl được thế tùy ý như được mô tả ở trên, thì $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ không giống với $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$, và

(vi) hợp chất này không là N^2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.

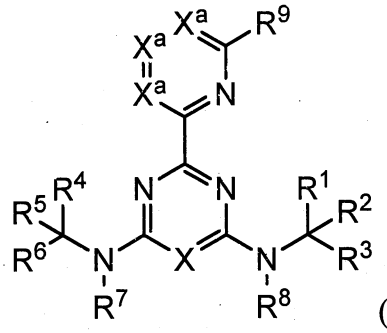
2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó vòng A được thế bằng tối đa là hai phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-$S(O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -$S(O)_2NH$(C_1-C_4 alkyl), -$S(O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -OH, -CN và $-NH_2$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó mỗi R^1, R^3, R^4 và R^6 được chọn độc lập từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của mỗi R^1, R^3, R^4 và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, $-NH_2$, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl) hoặc N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó trong đó vòng A là pyridinyl được thế tùy ý bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó R^7 và R^8 đều là H.

6. Hợp chất có công thức (B) hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó:



(B),

X là N, CH hoặc C-halo;

X^a là N hoặc C-R^{9a}, với điều kiện là nếu một X^a là N, thì hai X^a còn lại đều là C-R^{9a};

R^9 là halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), aryl, và xyclopropyl được thế tùy ý bằng OH;

mỗi R^{9a} được chọn độc lập từ hydro, halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), aryl, và xyclopropyl được thế tùy ý bằng OH;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_2-C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), và -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, bất kỳ trong số các nhóm này được thế tùy ý; trong đó

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl được thế tùy ý hoặc heteroxyclyl được thế tùy ý; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl được thế tùy ý hoặc heteroxyclyl được thế tùy ý;

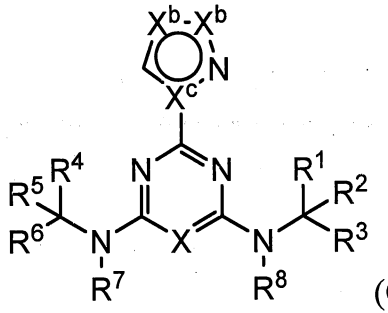
trong đó hợp chất này không được chọn từ nhóm:

(1) 4,6-Pyrimidindiamin, 2-(6-metyl-2-pyridinyl)-N4,N6-dipropyl-;

(2) 4,6-Pyrimidindiamin, N4-etyl-2-(6-metyl-2-pyridinyl)-N6-propyl-;

(3) 4,6-Pyrimidindiamin, N4,N4-dietyl-2-(6-metyl-2-pyridinyl)-N6-propyl-.

7. Hợp chất có công thức C hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó:



(C),

X là N, CH hoặc C-halo;

mỗi X^b độc lập là N-R^{9b}, O, S, C-H, hoặc C-R^{9c}, với điều kiện là ít nhất một X^b là C-R^{9c}, và nếu một X^b là C-H hoặc C-R^{9c} và nhóm còn lại là C-R^{9c} thì X^c là N, và nếu một X^b là N-R^{9b}, O, hoặc S, thì X^c là C;

R^{9b} là hydro hoặc -C_1-C_4 alkyl;

R^{9c} là halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), -CN, -S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -OH, -OCF_3, -CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), -C(O)-N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl), aryl, và xyclopropyl được thế tùy ý bằng OH;

mỗi R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN, trong đó mỗi gốc alkyl của R^1, R^3, R^4, và R^6 độc lập được thế tùy ý bằng -OH, -NH_2, -CN, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi R^2 và R^5 độc lập được chọn từ: -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6 alkyl)-CO_2H, -(C_0-C_6 alkylen)-Q, -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc alkylen bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo;

gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_6 alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl, mỗi nhóm trong số này được thế tùy ý; trong đó

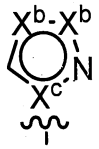
R^1 và R^3 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^4 và R^6 tùy ý kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra C(=O); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl được thế tùy ý hoặc heteroxyclyl được thế tùy ý; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý kết hợp với nhau để tạo ra carboxyclyl được thế tùy ý hoặc heteroxyclyl được thế tùy ý;

trong đó:



(i) nếu X là CH và là 1-pyrazolyl được thế tùy ý, thì cả N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) và N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) đều không phải là NHCH_2-(o-clo-phenyl), hoặc NHCH_2CH_2OH; và

(ii) nếu X và X^c đều là N, thì cả N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6) và N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) đều không phải là N(CH_2CH_3)$_2$.

8. Hợp chất theo điểm 7 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó trong đó:

R^{9c} là halo, -OH, CN, -NH_2, -O-C_1-C_4 alkyl, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, và -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkyl);

mỗi R^1 và R^4 là hydro;

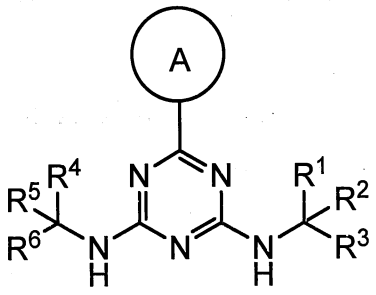
mỗi R^3 và R^6 được chọn độc lập từ C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, và CN; và

mỗi R^2 và R^5 là -(C_1-C_6 alkyl), trong đó:

gốc alkyl có mặt ở R^2 và R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -CO_2H, hoặc halo; và gốc metyl tận cùng bất kỳ có mặt ở R^2 và R^5 tùy ý được thay thế bằng -CH_2OH, CF_3, -CH_2F, -CH_2Cl, C(O)CH_3, C(O)CF_3, CN, hoặc CO_2H.

9. Hợp chất theo điểm 7 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó mỗi R^1 và R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl và C_1-C_4 haloalkyl, và mỗi R^2 và R^5 là -(C_1-C_6 alkyl).

10. Hợp chất có công thức (Ig) hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó:



(Ig),

vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5-6 cạnh được thế bằng, 0-2 nhóm ví dụ, trong số halo, -C_1-C_4 alkyl, -C_1-C_4 haloalkyl, -C_1-C_4 hydroxyalkyl, -NH-S(O)$_2$(C_1-C_4 alkyl), -S(O)$_2$NH(C_1-C_4 alkyl), S(O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxy, -NH-(C_1-C_4 alkyl), -OH, OCF_3, CN, -NH_2, -C(O)NH_2, -C(O)NH-(C_1-C_4 alkyl), -C(O)N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, azetidinyl, phenyl và xyclopropyl được thế bằng 0-1 nhóm, ví dụ là OH;

R^3 và R^6 đều là hydro;

mỗi R^1 và R^4 độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl và C_1-C_4 haloalkyl; và

mỗi R^2 và R^5 là -(C_1-C_6 alkyl); hoặc

R^1 và R^2 tùy ý cùng với nhau tạo thành carboxyclyl đơn vòng được thế bằng 0-3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH và –C(O)C_1-C_4 alkyl; hoặc

R^4 và R^5 tùy ý cùng với nhau để tạo thành carboxyclyl đơn vòng được thế bằng 0-3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, =O, -OH và –C(O)C_1-C_4 alkyl;

trong đó:

(i) vòng A không là triazolyl hoặc 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl được thế tùy ý,

(ii) nếu R^1 và R^2 tùy ý cùng với nhau tạo thành xyclohexyl không được thế, và R^4 và R^5 tùy ý cùng với nhau tạo thành xyclohexyl không được thế, thì A không là 1-pyrazolyl được thế hai lần hoặc phenyl không được thế; và

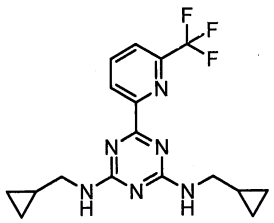
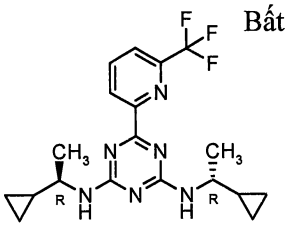
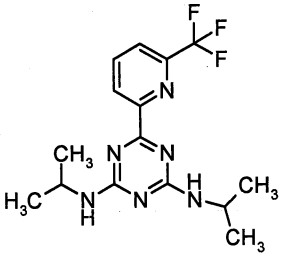
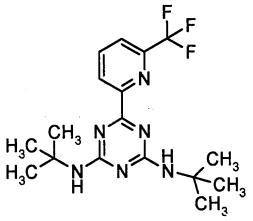
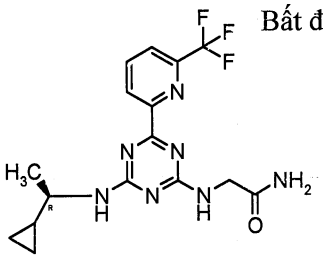
(iii) hợp chất không được chọn từ nhóm:

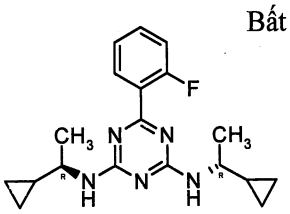
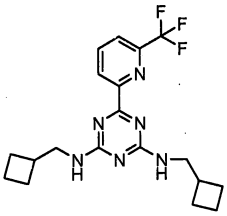
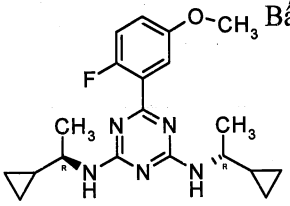
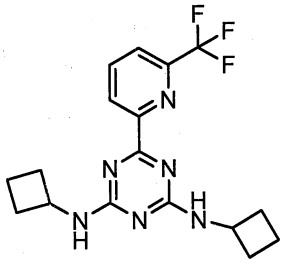
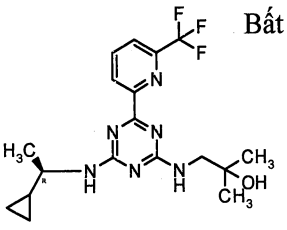
(1) 6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-metyletyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin, hoặc

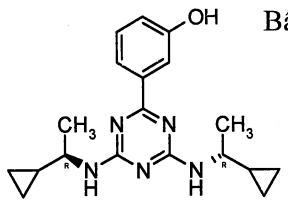
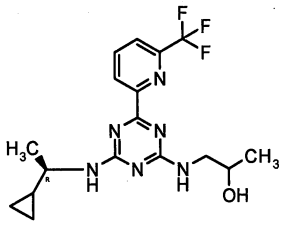
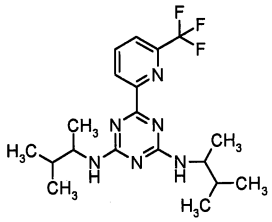
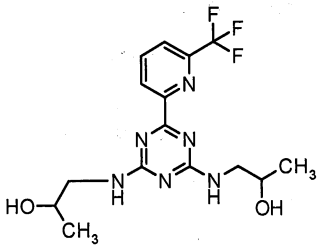
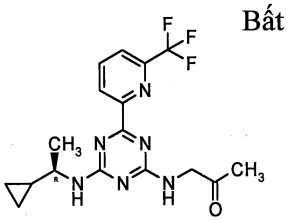
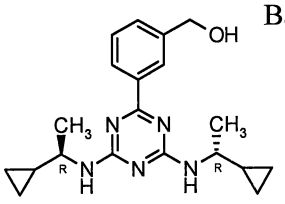
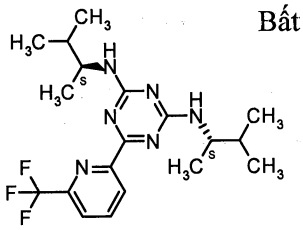
(2) N2,N4-bis(1-metylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin.

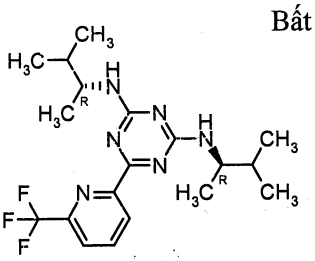
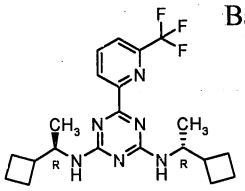
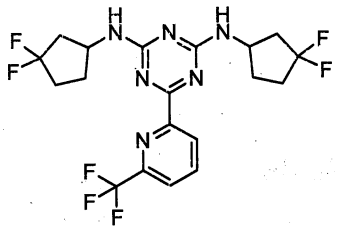
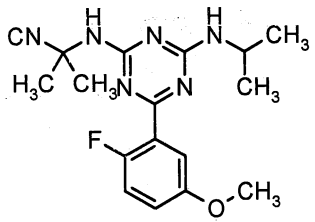
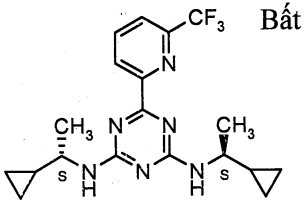
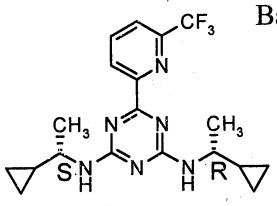
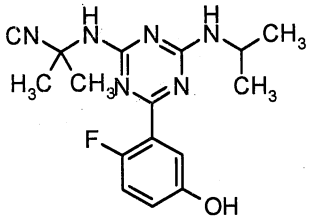
11. Hợp chất theo điểm 10 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó vòng A là pyridinyl được thế tùy ý bằng halo hoặc -C_1-C_4 haloalkyl.

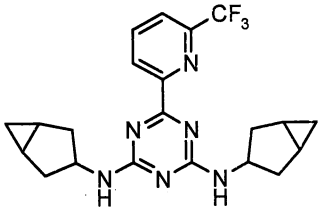
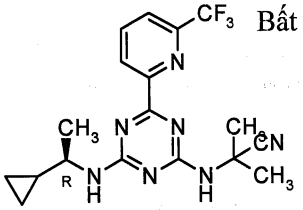
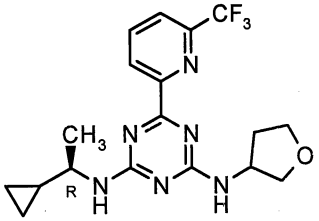
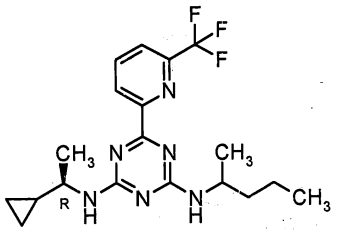
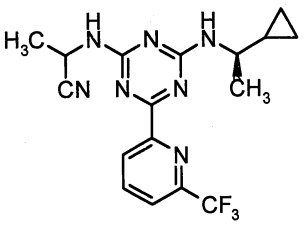
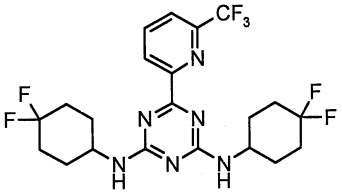
12. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

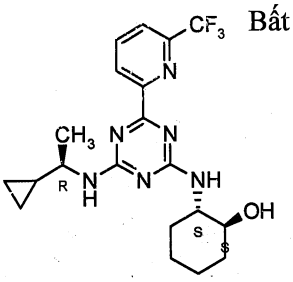
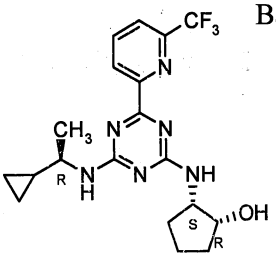
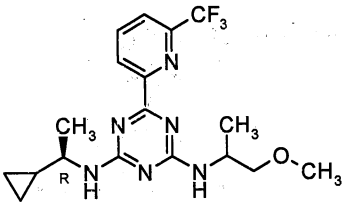
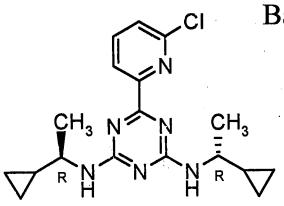
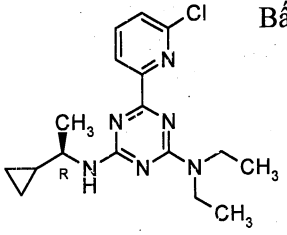
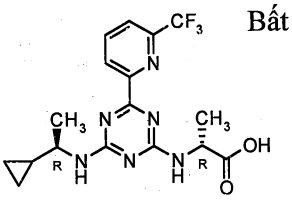
1	
2	Bất đối 
3	
4	
5	Bất đối 

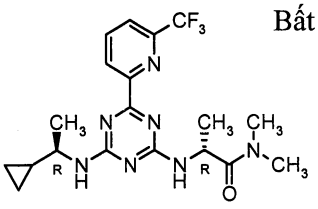
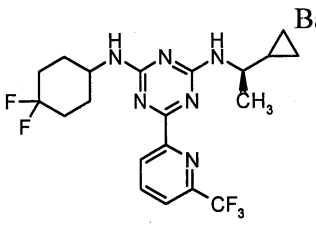
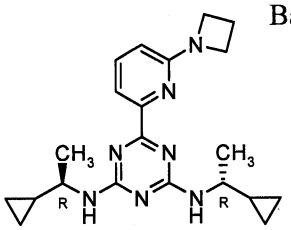
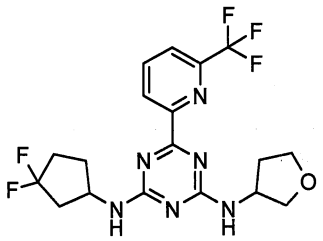
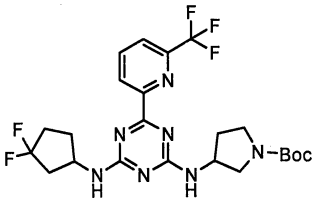
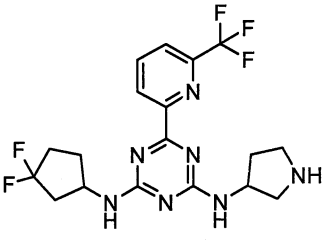
6	Bất đối 
7	
8	Bất đối 
9	
10	Bất đối 

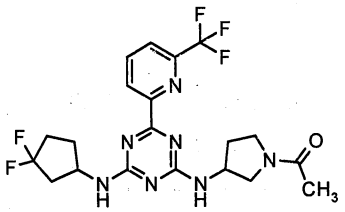
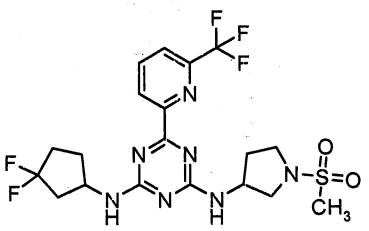
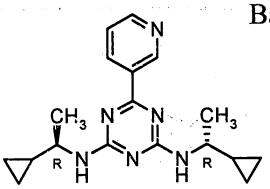
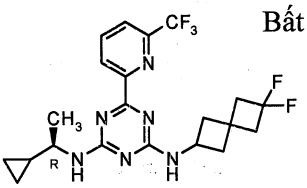
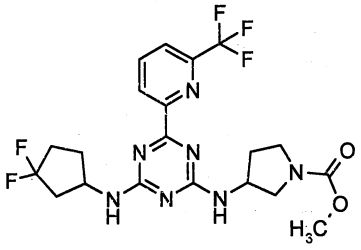
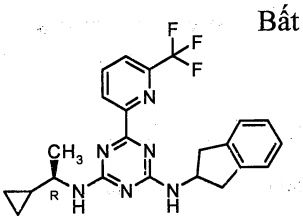
11	 Bất đối
12	
13	
14	
15	 Bất đối
16	 Bất đối
17	 Bất đối

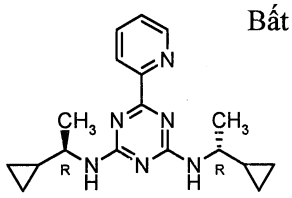
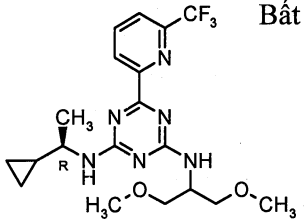
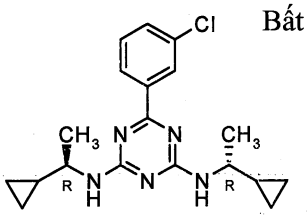
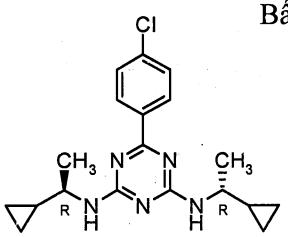
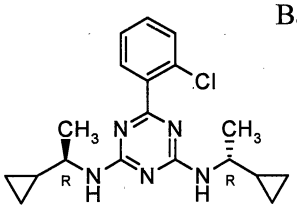
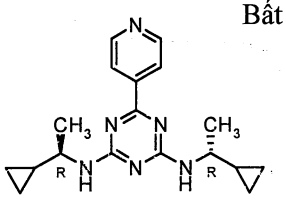
18	 Bất đối
19	 Bất đối
31	
32	
33	 Bất đối
34	 Bất đối
35	

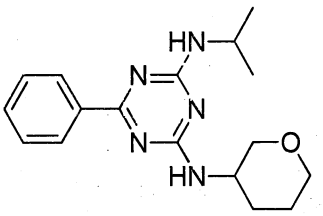
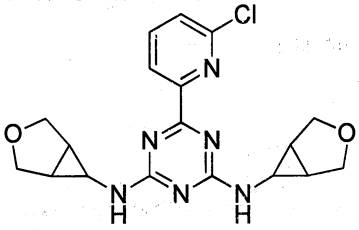
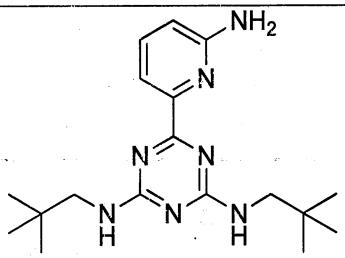
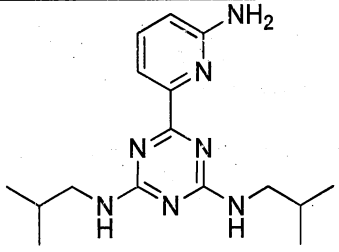
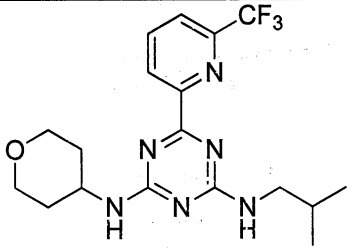
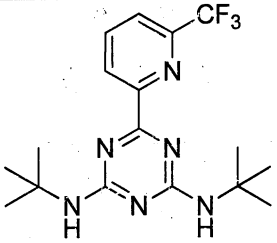
36	
37	 Bất đối
38	
39	
40	
41	

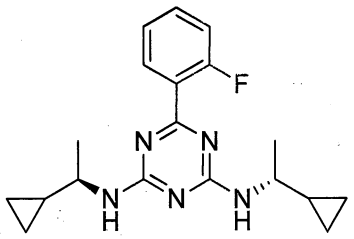
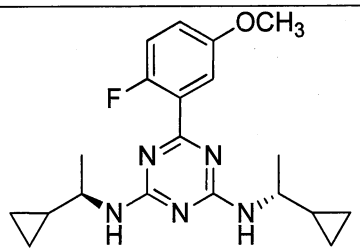
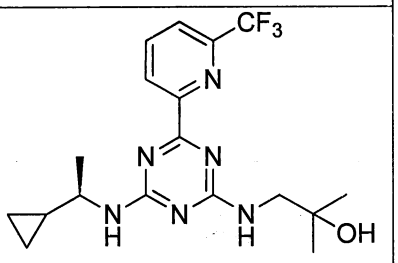
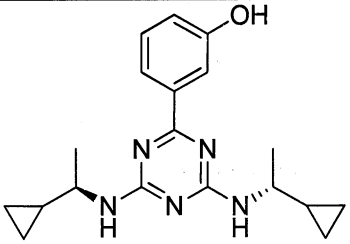
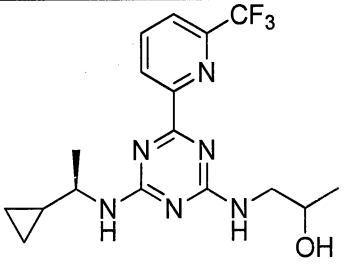
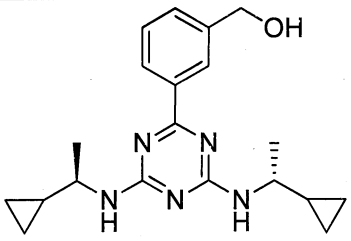
42	 Bất đối
43	 Bất đối
44	
45	 Bất đối
46	 Bất đối
47	 Bất đối

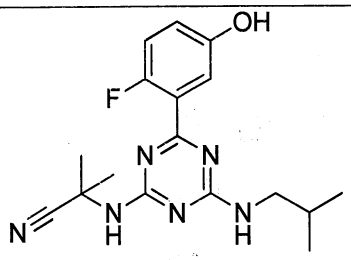
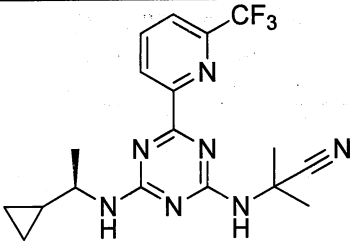
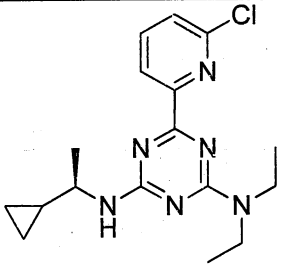
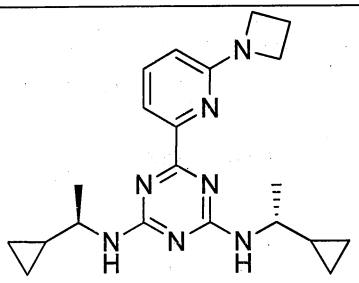
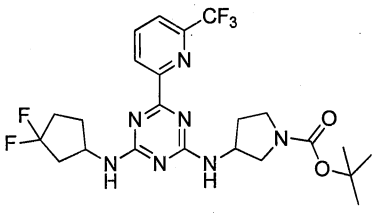
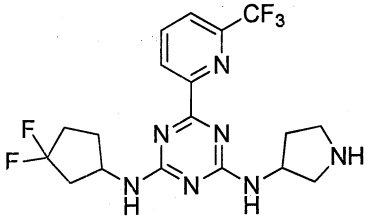
48	 Bất đối
50	 Bất đối
51	 Bất đối
52	
53	
54	

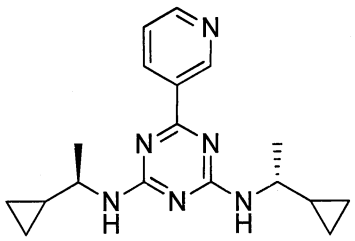
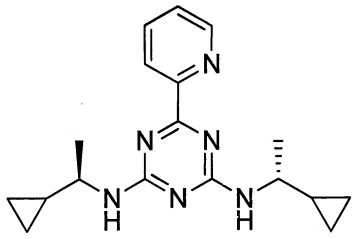
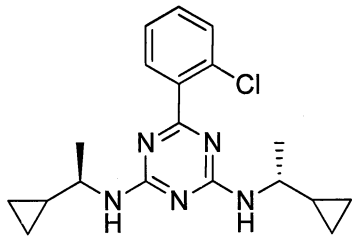
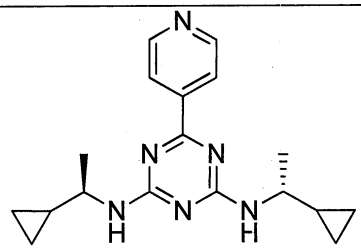
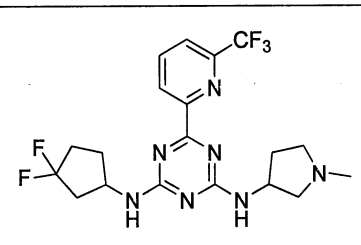
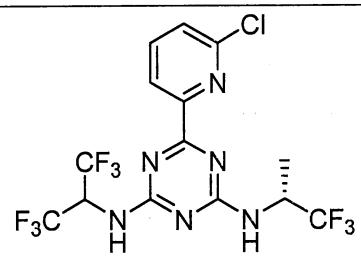
55	
56	
57	 Bất đối
58	 Bất đối
59	
60	 Bất đối

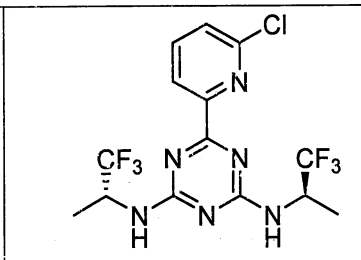
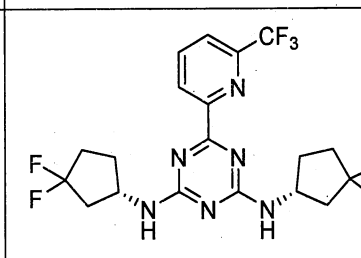
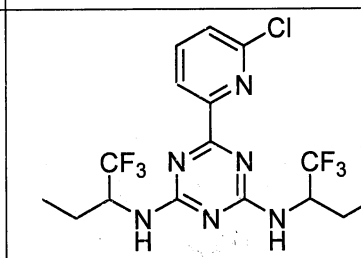
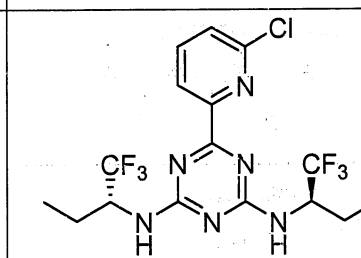
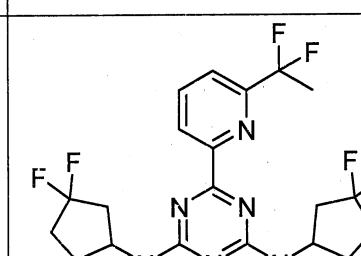
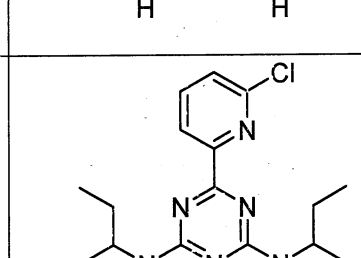
61	 Bất đối
63	 Bất đối
64	 Bất đối
65	 Bất đối
66	 Bất đối
67	 Bất đối

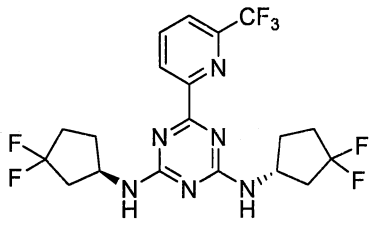
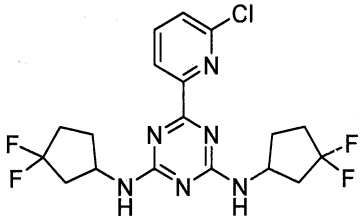
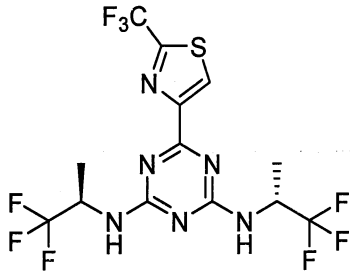
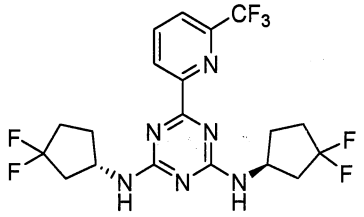
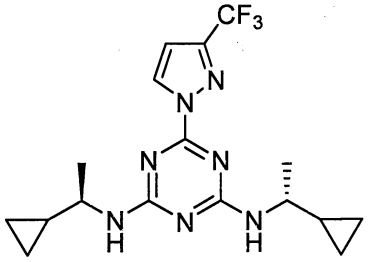
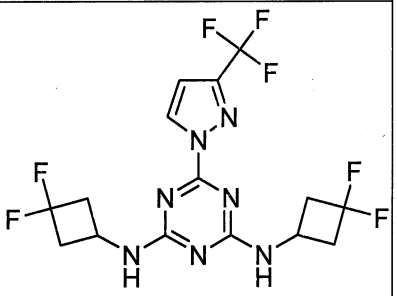
69	
72	
73	
74	
75	
76	

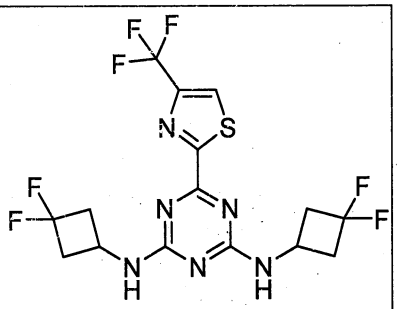
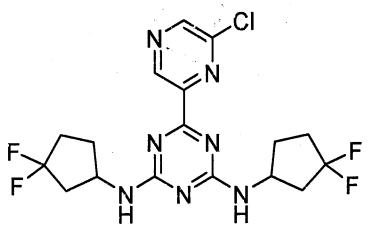
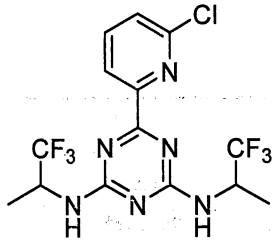
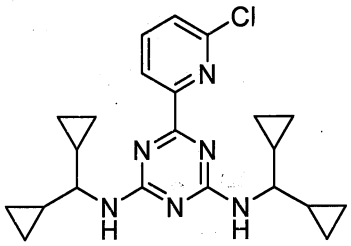
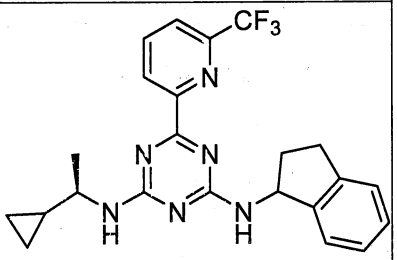
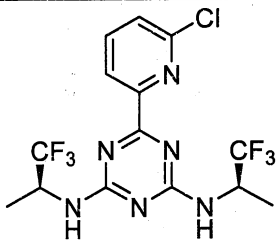
77	
78	
79	
80	
81	
82	

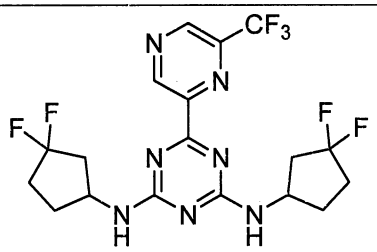
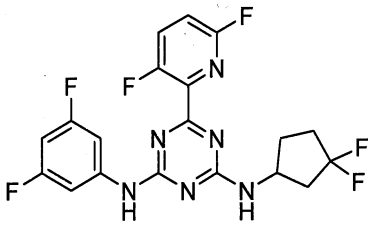
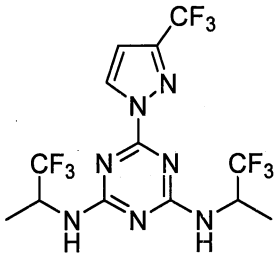
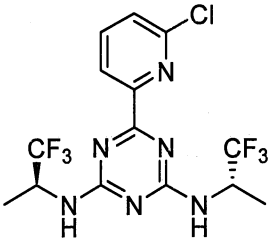
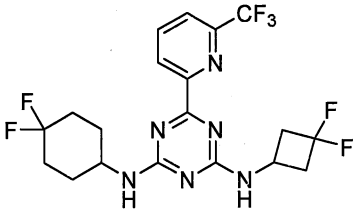
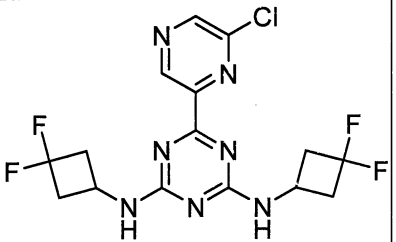
86	
87	
88	
89	
90	
91	

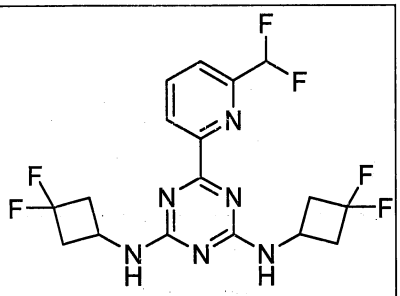
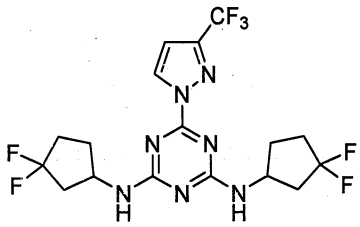
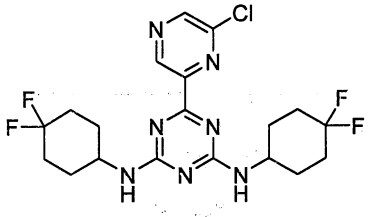
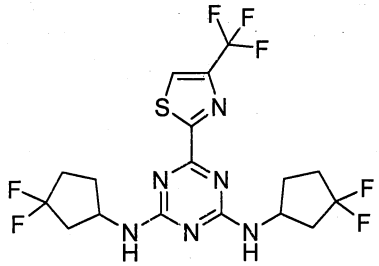
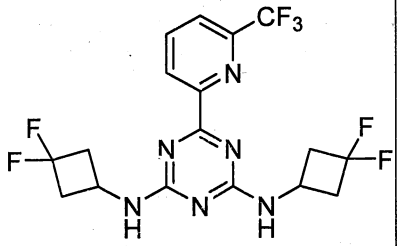
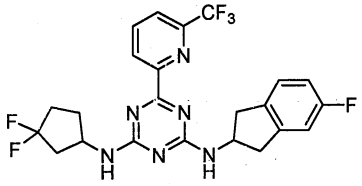
92	
93	
94	
95	
96	
100	

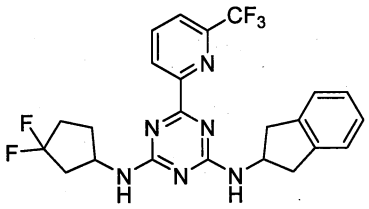
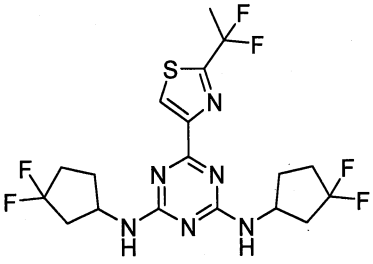
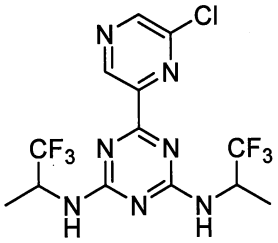
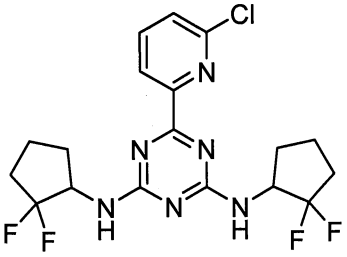
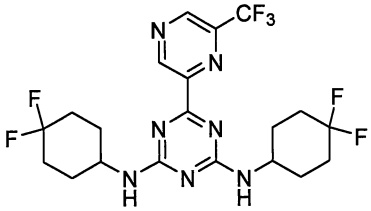
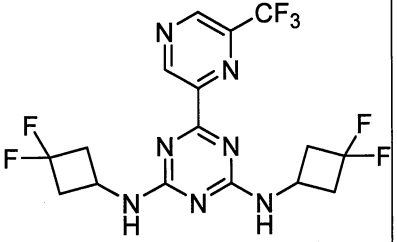
101	
102	
103	
104	
105	
110	

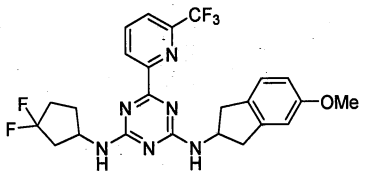
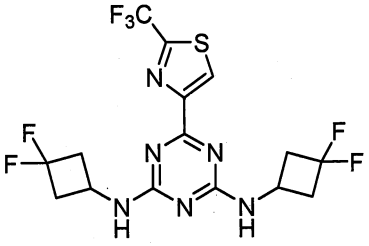
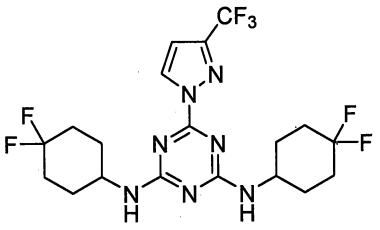
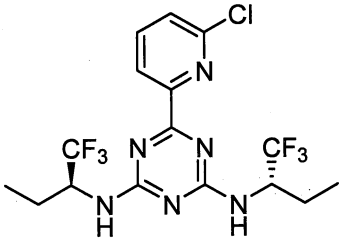
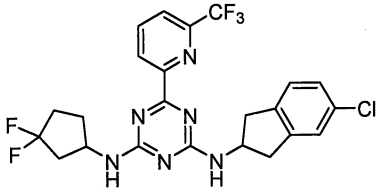
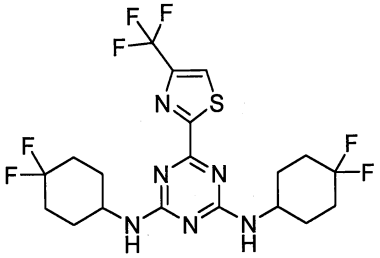
111	
113	
114	
118	
121	
126	

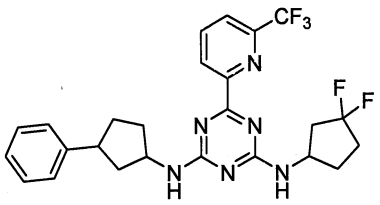
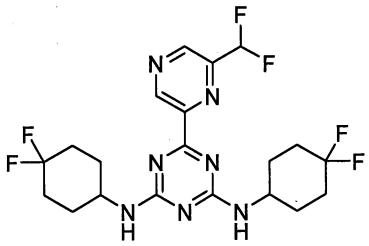
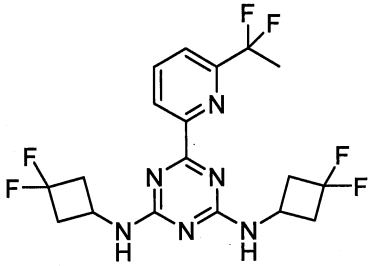
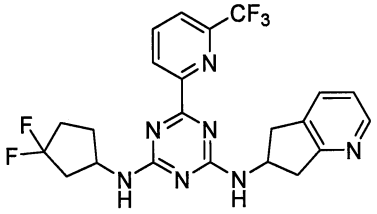
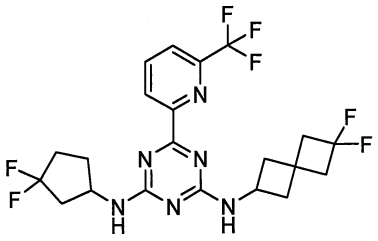
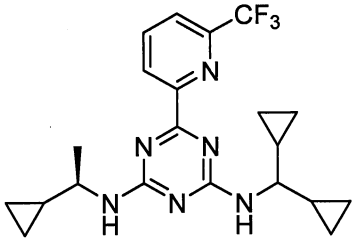
128	
129	
130	
131	
135	
136	

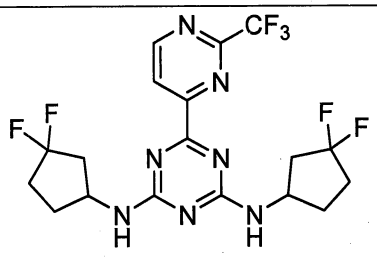
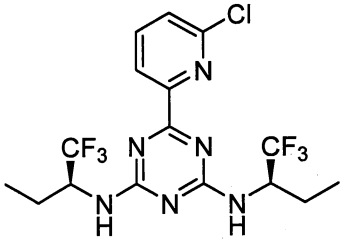
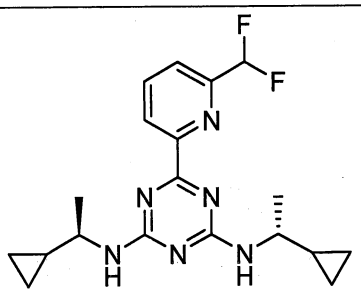
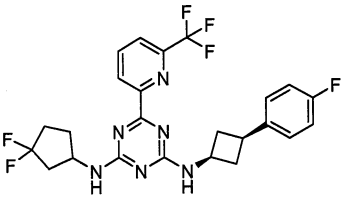
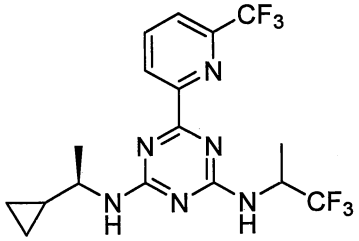
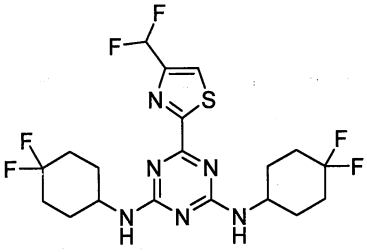
138	
139	
141	
142	
143	
144	

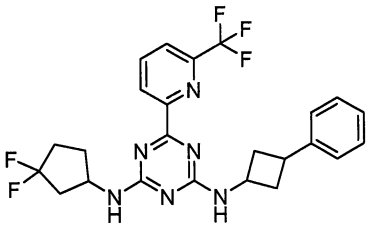
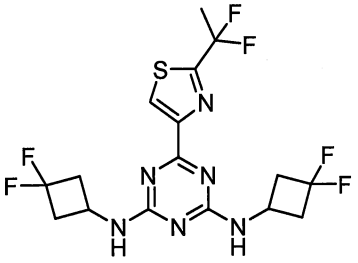
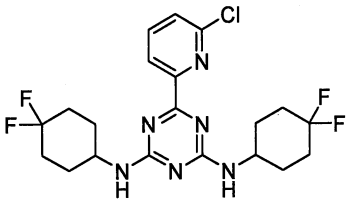
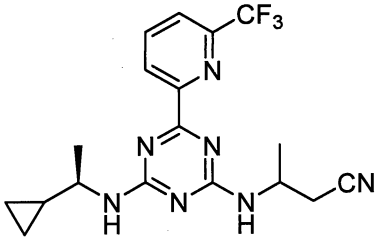
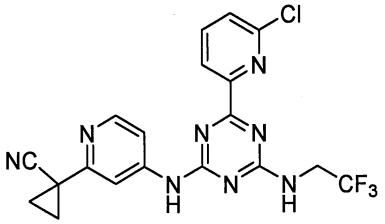
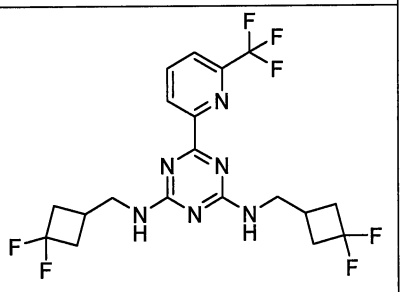
145	
146	
147	
148	
149	
150	

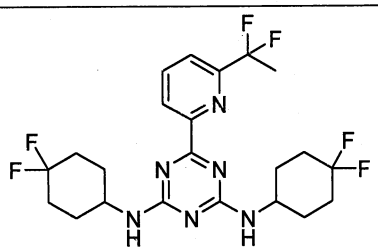
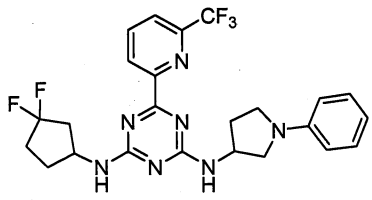
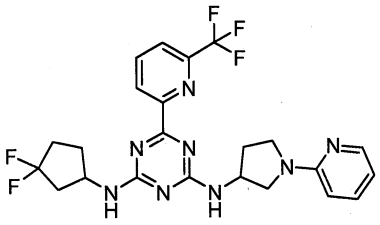
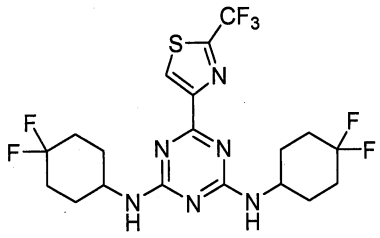
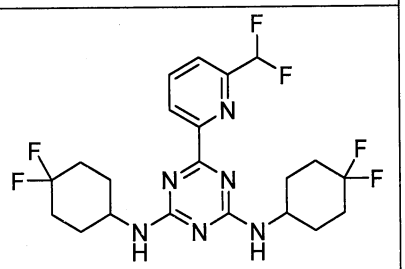
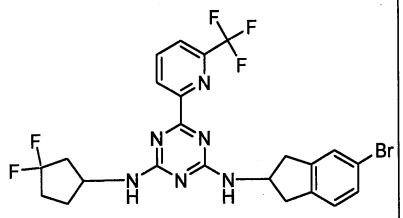
152	
155	
156	
157	
160	
161	

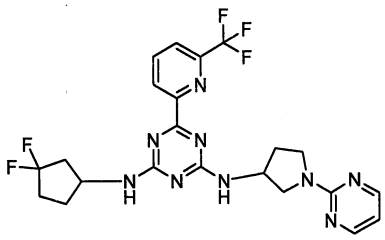
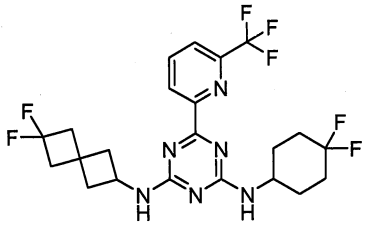
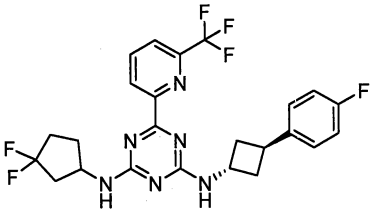
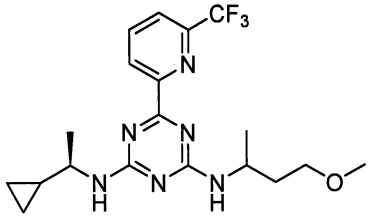
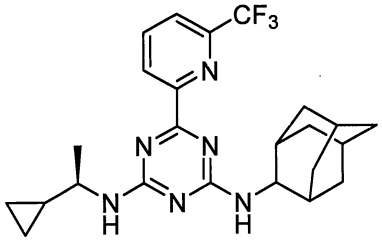
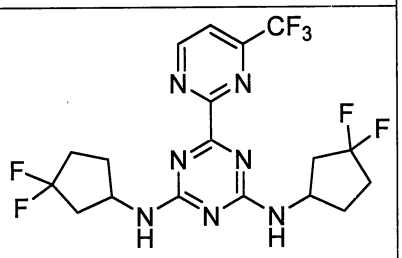
166	
170	
176	
180	
182	
183	

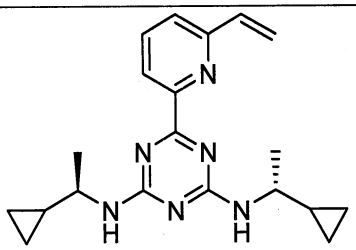
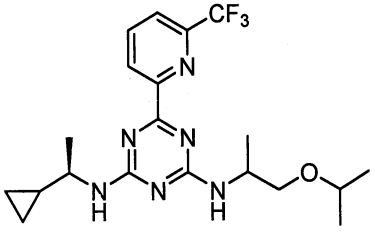
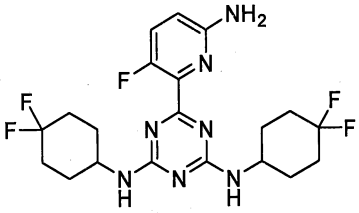
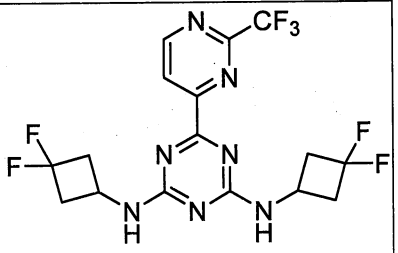
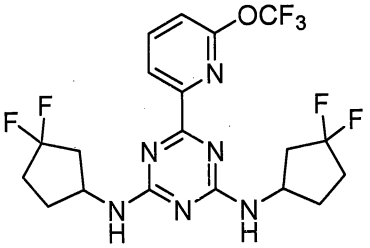
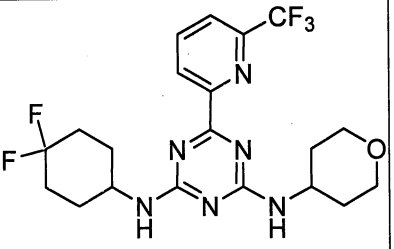
184	
186	
187	
188	
191	
193	

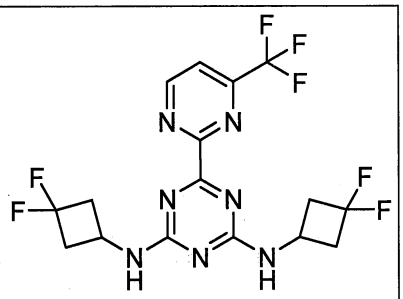
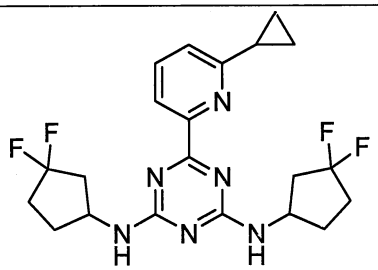
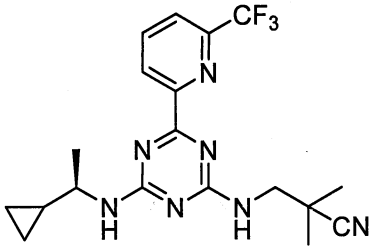
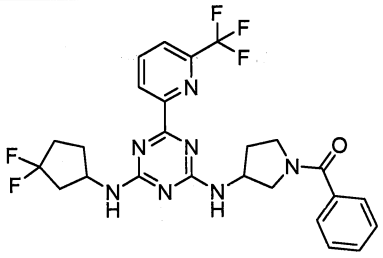
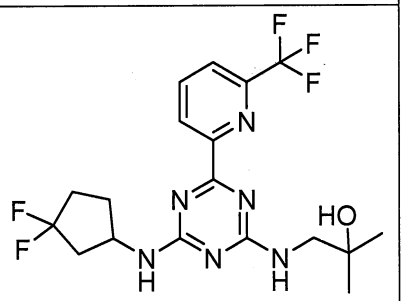
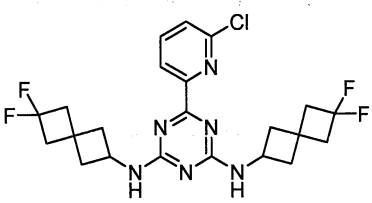
194	
196	
198	
199	
203	
205	

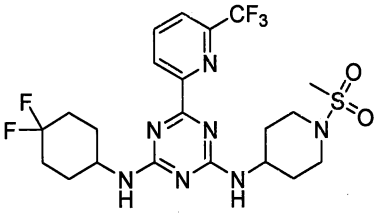
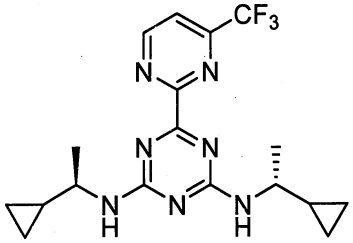
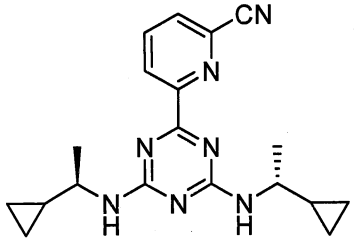
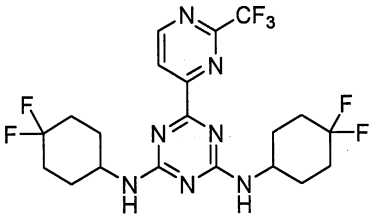
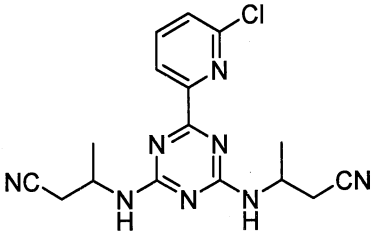
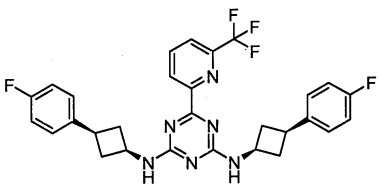
208	
209	
212	
214	
215	
216	

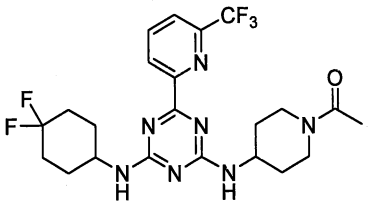
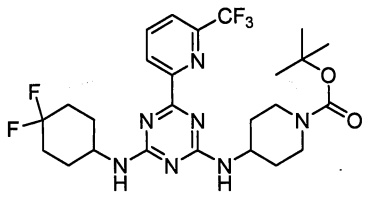
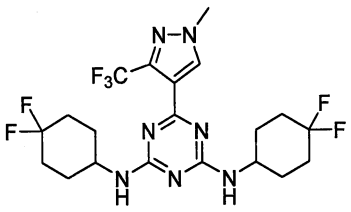
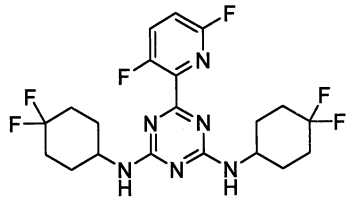
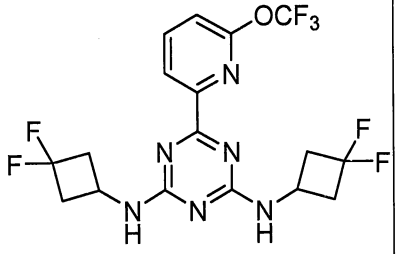
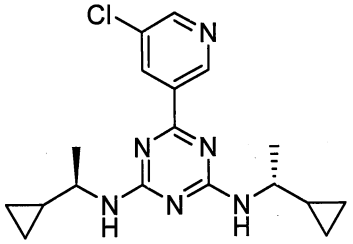
218	
219	
222	
223	
224	
225	

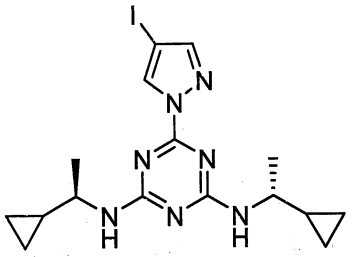
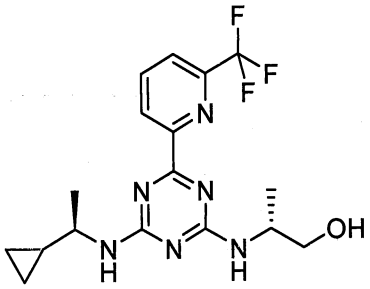
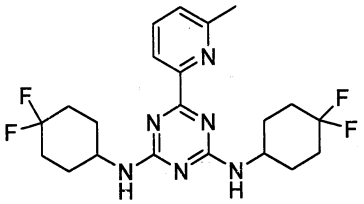
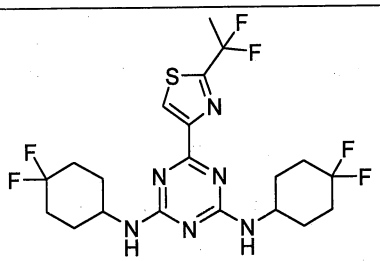
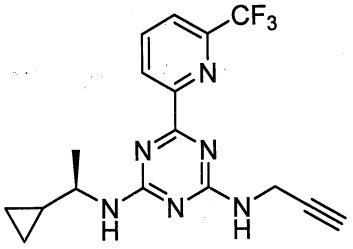
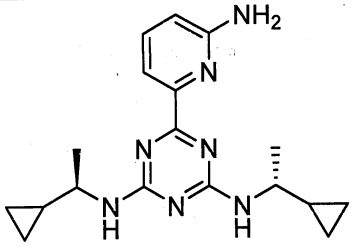
227	
228	
230	
233	
234	
237	

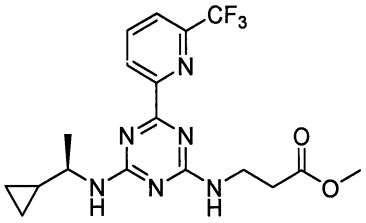
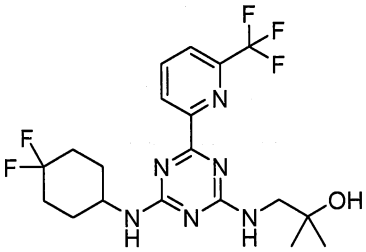
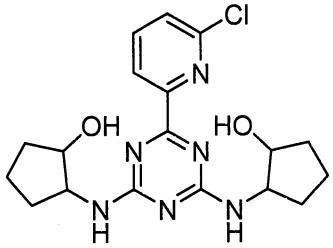
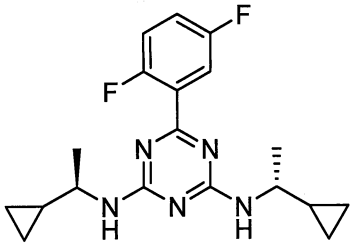
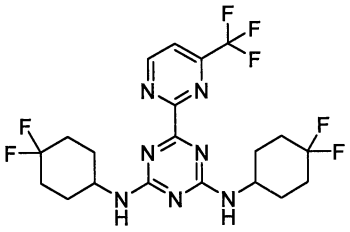
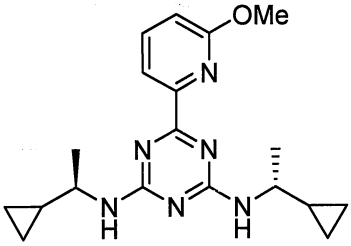
240	
241	
249	
251	
252	
255	

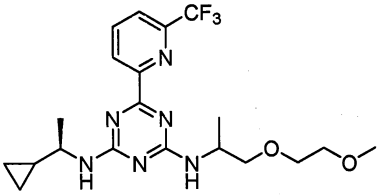
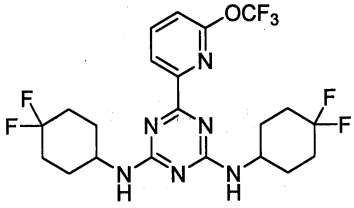
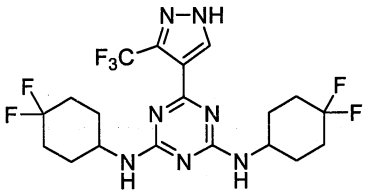
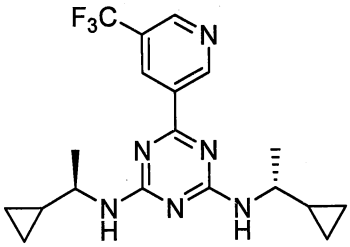
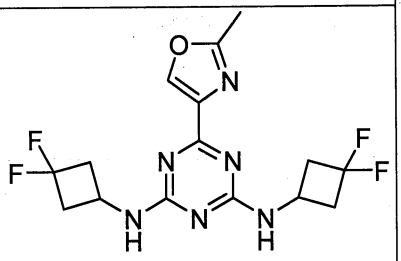
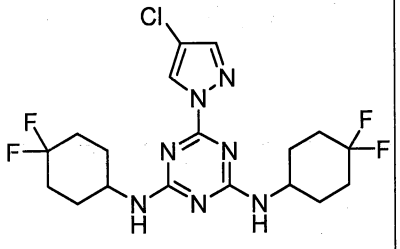
256	
258	
262	
263	
264	
265	

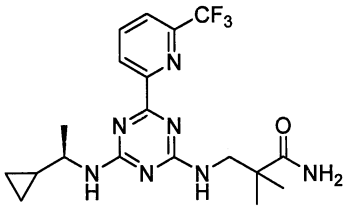
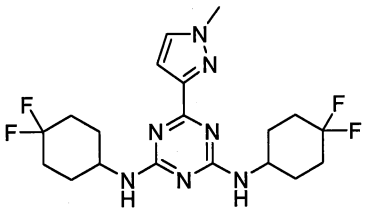
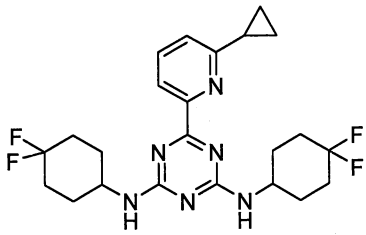
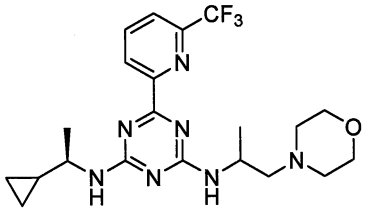
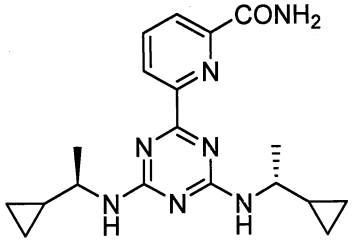
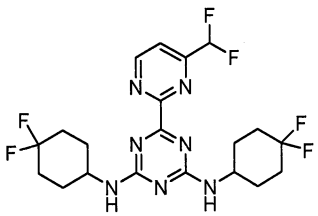
266	
268	
269	
270	
271	
272	

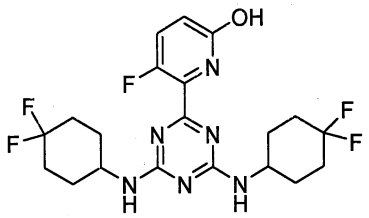
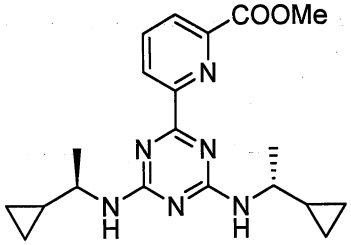
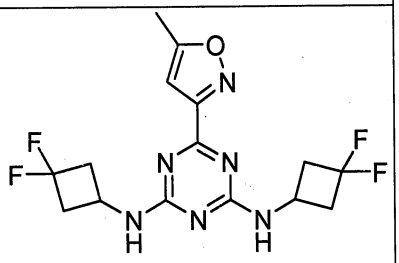
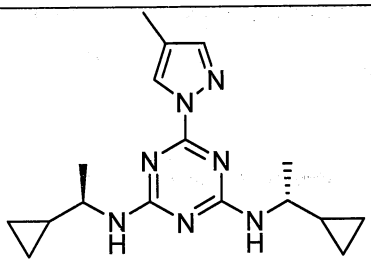
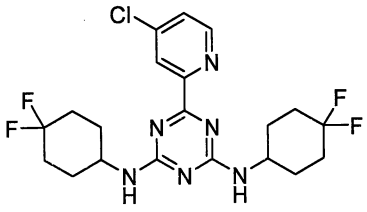
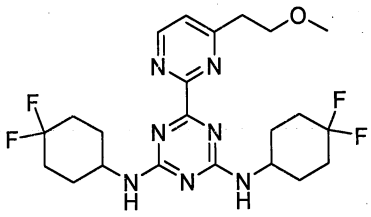
273	
274	
275	
276	
277	
278	

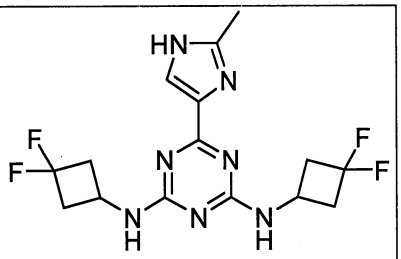
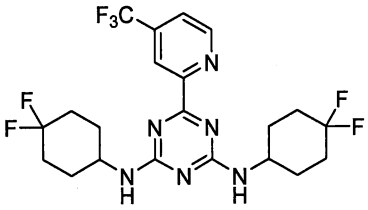
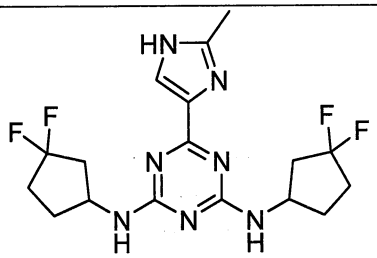
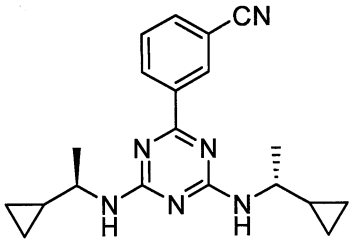
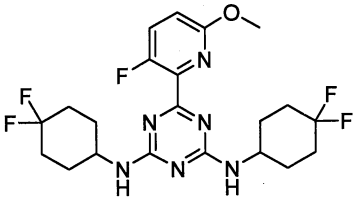
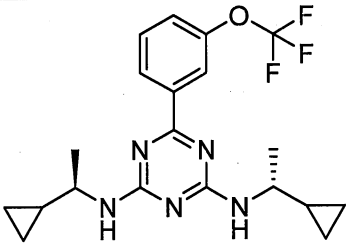
279	
281	
282	
283	
284	
285	

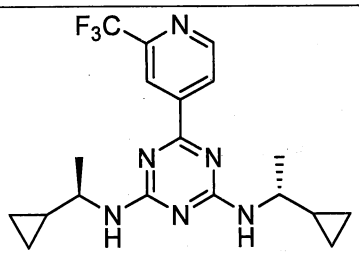
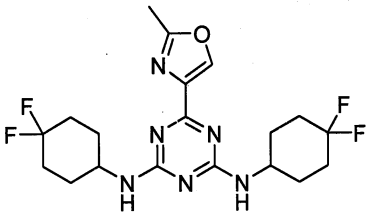
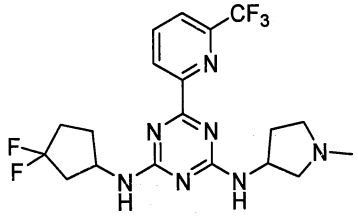
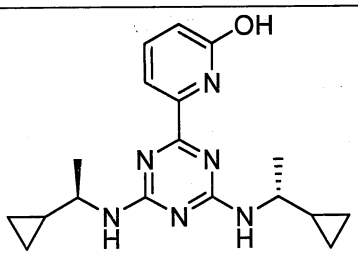
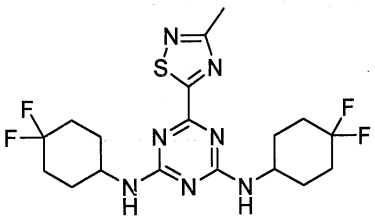
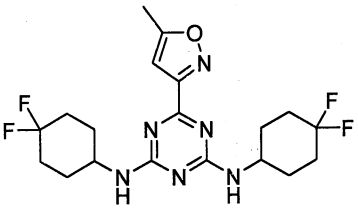
286	
287	
290	
292	
293	
294	

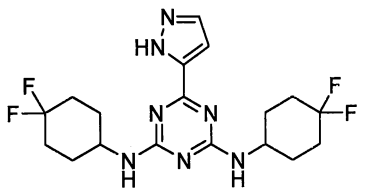
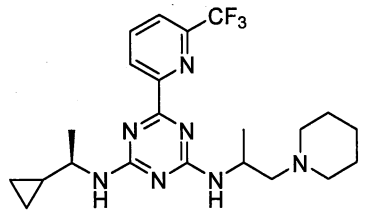
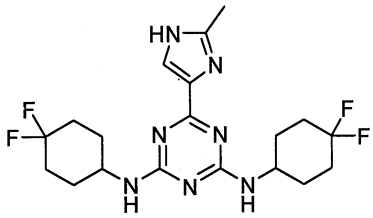
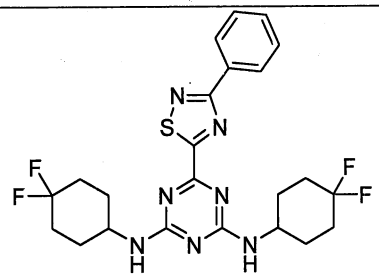
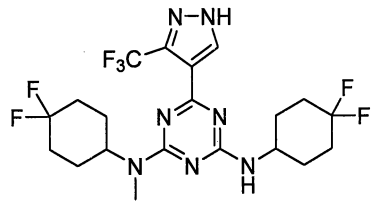
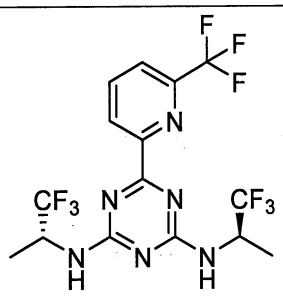
295	
296	
297	
300	
301	
302	

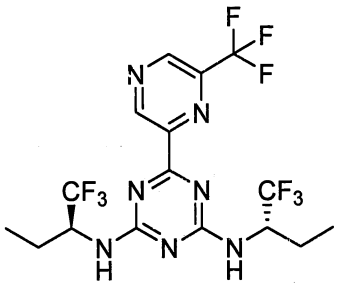
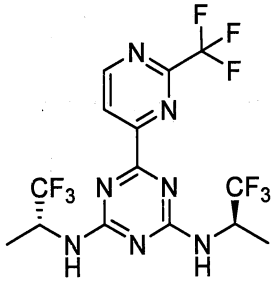
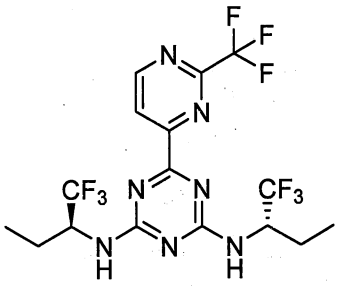
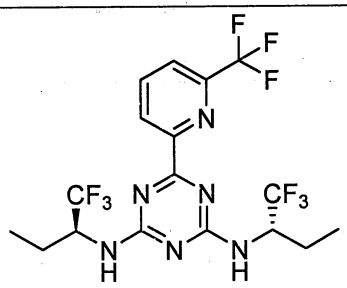
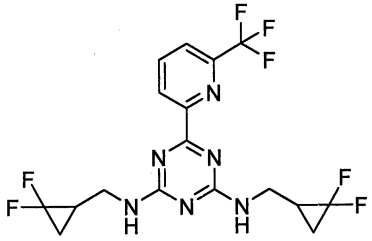
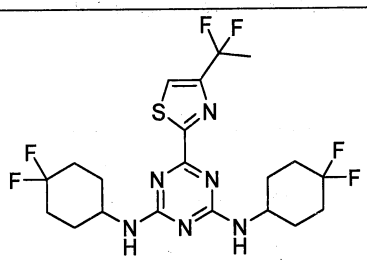
303	
304	
305	
306	
307	
308	

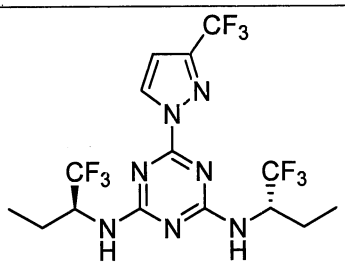
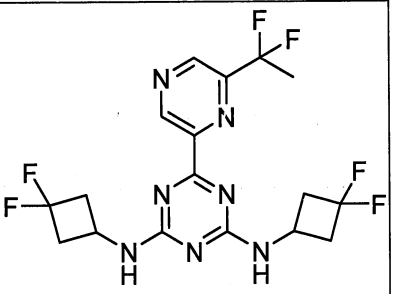
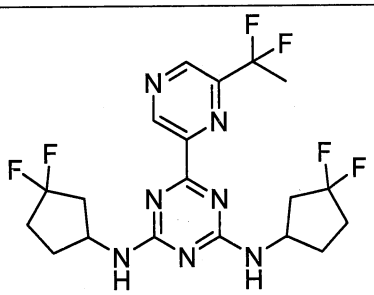
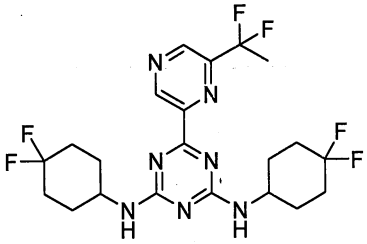
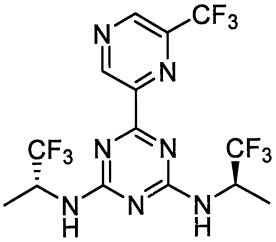
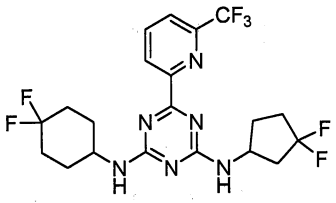
309	
310	
311	
312	
314	
315	

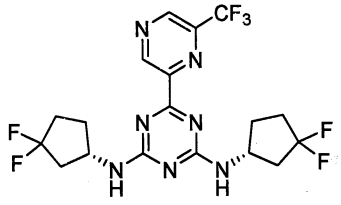
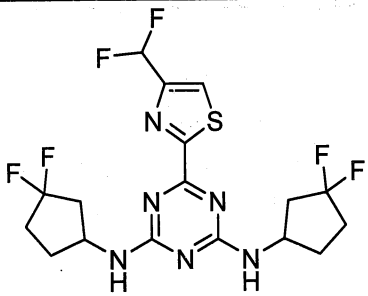
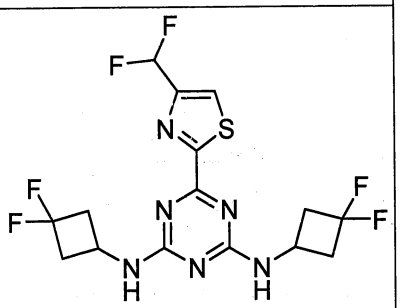
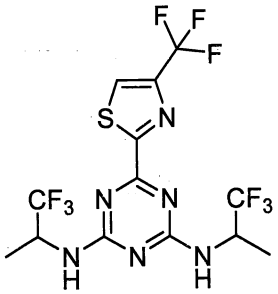
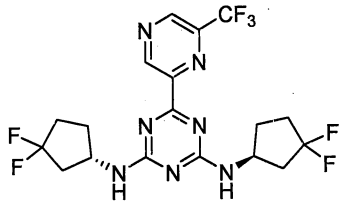
317	
318	
319	
320	
321	
322	

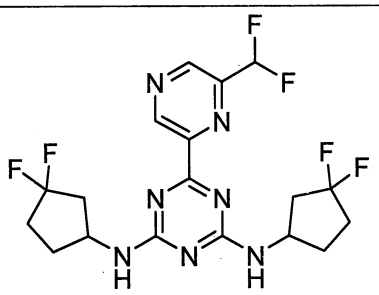
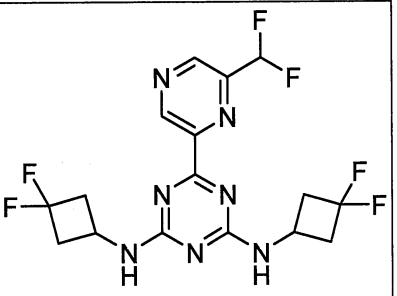
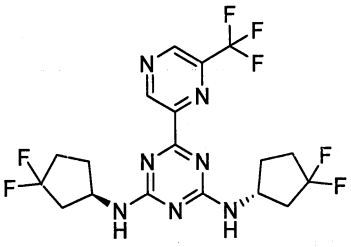
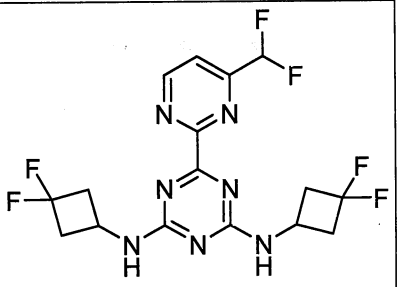
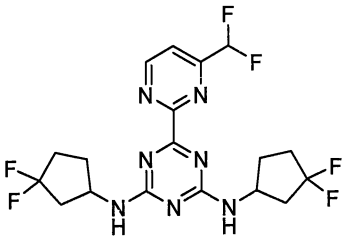
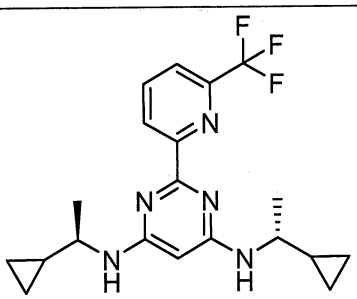
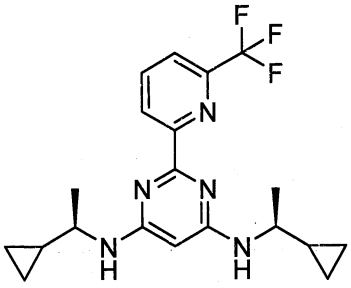
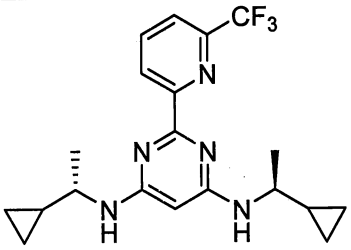
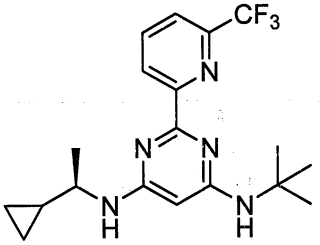
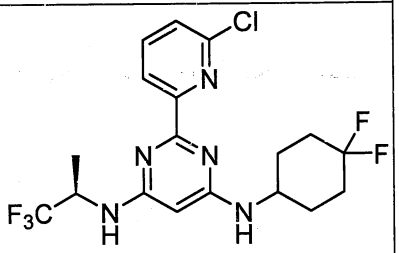
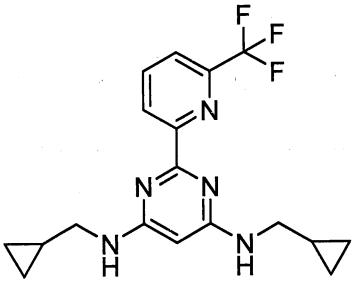
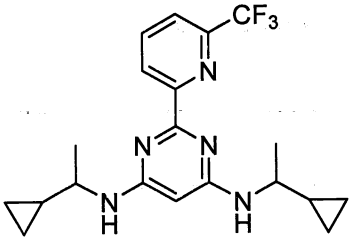
323	
324	
326	
327	
328	
329	

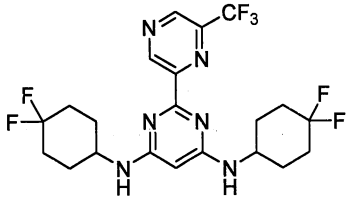
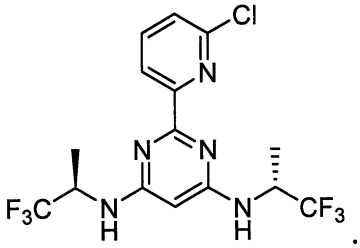
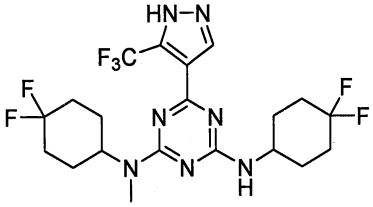
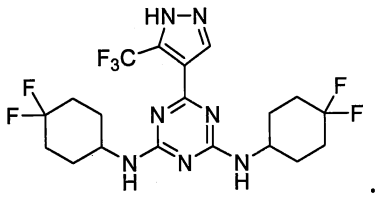
330	
331	
332	
333	
334	
335	

339	
344	
345	
346	
354	
357	

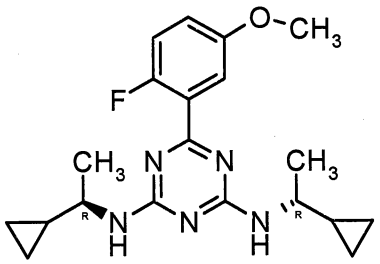
363	
366	
370	
374	
386	
395	

399	
402	
403	
404	
406	

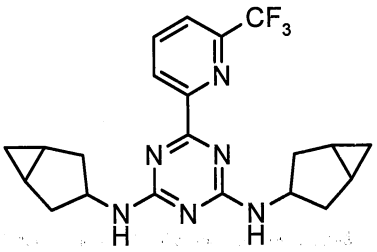
408	
409	
410	
411	
412	
414	
415	
416	
417	
418	
419	
420	

421	
422	 .
423	 và
424	 .

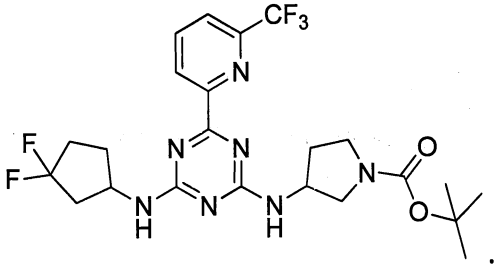
13. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



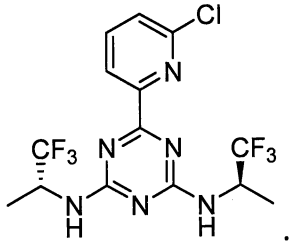
14. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



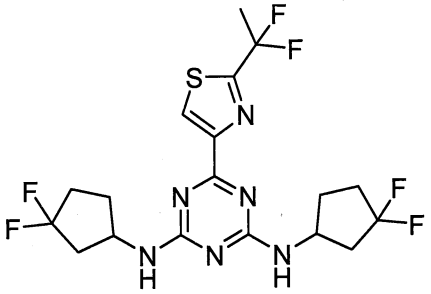
15. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



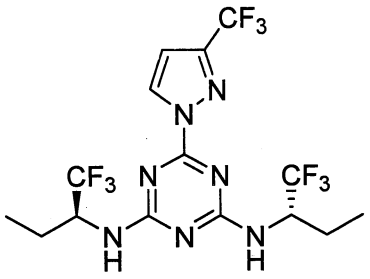
16. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



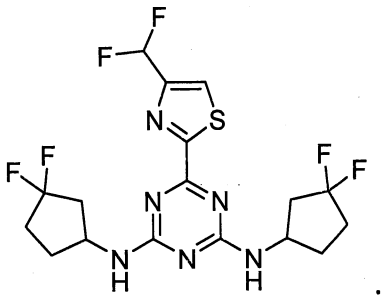
17. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



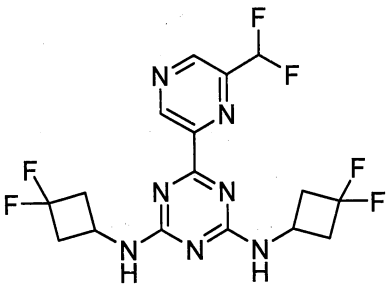
18. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



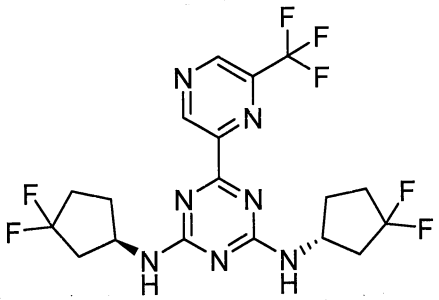
19. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



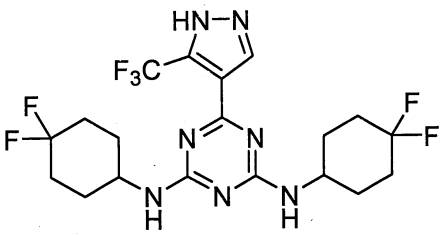
20. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



21. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



22. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, có cấu trúc:



23. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 16 hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó, và chất mang dược dụng.