

(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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



1-0020094

(51)⁷ **C07C 311/13, C07D 251/16, 251/22, (13) B**
A61K 31/53, A61P 9/00, 31/00, C07D
401/12, 405/04, 405/12, 413/12, 417/12

(21) 1-2013-04009

(22) 21.05.2012

(86) PCT/EP2012/059399 21.05.2012

(87) WO2012/160034 29.11.2012

(30) 11167317.4 24.05.2011 EP

11180759.0 09.09.2011 EP

12158030.2 05.03.2012 EP

(45) 26.11.2018 368

(43) 25.04.2014 313

(73) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)

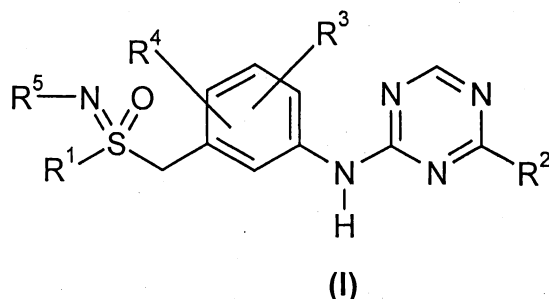
Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Germany

(72) LUCKING, Ulrich (DE), BOHLMANN, Rolf (DE), SCHOLZ, Arne (DE), SIEMEISTER, Gerhard (DE), GNOTH, Mark, Jean (DE), BOMER, Ulf (DE), KOSEMUND, Dirk (DE), LIENAU, Philip (DE), RUHTER, Gerd (DE), SCHULTZ-FADEMRECHT, Carsten (DE)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 4-ARYL-N-PHENYL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMIN CHỨA NHÓM SULFOXIMIN, HỢP CHẤT TRUNG GIAN DÙNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ NÓ VÀ DUỘC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-aryl-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin chứa nhóm sulfoximin có công thức chung (I) hoặc (Ia) như được mô tả và được xác định trong bản mô tả sáng chế này, phương pháp điều chế chúng, và dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất và dược phẩm này hữu hiệu để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn, cụ thể là các rối loạn tăng sinh tế bào quá mức và/hoặc các bệnh lây nhiễm do virus gây ra và/hoặc các bệnh tim mạch. Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất trung gian hữu ích trong điều chế các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia).



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất 4-aryl-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin chứa nhóm sulfoximin có công thức chung (I) hoặc (Ia) như được mô tả và được xác định trong bản mô tả sáng chế này, phương pháp điều chế chúng và dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất và dược phẩm này hữu hiệu để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn, cụ thể là các rối loạn tăng sinh tế bào quá mức và/hoặc các bệnh lây nhiễm do virus gây ra và/hoặc các bệnh tim mạch. Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Họ protein kinaza phụ thuộc vào xyclin (cyclin-dependent kinase-CDK) gồm có các thành viên mà là chất điều hòa then chốt của chu kỳ phân chia tế bào (CDK của chu kỳ tế bào), tham gia vào sự điều hòa của phiên mã gen (CDK phiên mã) và các thành viên có các chức năng khác. CDK đòi hỏi hoạt hóa sự kết hợp với dưới đơn vị xyclin điều hòa. CDK của chu kỳ tế bào CDK1/xyclin B, CDK2/xyclin A, CDK2/xyclin E, CDK4/xyclin D và CDK6/xyclin D trở nên được hoạt hóa theo thứ tự dây để điều khiển tế bào vào và qua chu kỳ phân chia tế bào. CDK phiên mã CDK9/xyclin T và CDK7/xyclin H điều hòa hoạt tính của ARN polymeraza II qua sự phosphoryl hóa miền đầu cuối carboxy (CTD). Yếu tố phiên mã dương tính b (P-TEFb) là heterodime của CDK9 và một trong số bốn thành viên xyclin, xyclin T1, xyclin K, xyclin T2a hoặc T2b.

Trong khi CDK9 (NCBI GenBank Gene ID 1025) chỉ tham gia vào sự điều hòa phiên mã, CDK7 còn tham gia vào sự điều hòa chu kỳ tế bào như kinaza hoạt tính CDK(CAK).

Sự phiên mã của các gen bởi ARN polymeraza II được khởi đầu bởi sự lắp ráp của phức hệ trước khởi đầu ở vùng khởi đầu và sự phosphoryl hóa của Ser 5 và Ser 7 của CTD bởi CDK7/xyclin H. Đối với phân đoạn chủ yếu của các gen, ARN polymeraza II làm ngừng sự phiên mã ARN thông tin sau khi nó di chuyển từ 20 đến 40 nucleotit dọc theo khuôn ADN. Sự tạm nghỉ ở gần đoạn khởi đầu của ARN polymeraza II này là do các yếu tố kéo dài âm tính và được nhận biết như cơ chế kiểm soát chủ yếu để điều hòa sự biểu hiện của gen được cảm ứng một cách nhanh chóng trong sự đáp ứng với nhiều sự kích thích (Cho và các đồng tác giả., Cell Cycle 2010, 9, 1697). P-TEFb có tham gia chủ yếu vào khắc phục sự tạm nghỉ gần đoạn khởi đầu của

ARN polymeraza II và sự chuyển tiếp thành trạng thái kéo dài sinh sản bởi sự phosphoryl hóa Ser 2 của CTD cũng như bởi sự phosphoryl hóa và sự làm bất hoạt của các yếu tố kéo dài âm tính.

Hoạt tính của P-TEFb được điều hòa bởi vài cơ chế. Khoảng một nửa P-TEFb của tế bào tồn tại trong phức hệ bất hoạt với ARN nhân nhỏ 7SK (7SK snRNA), protein liên quan đến La 7 (LARP7/PIP7S) và protein có thể cảm ứng hexametylen bis-axetamid 1/2 (HEXIM1/2, He và các đồng tác giả, Mol. Cell 2008, 29, 588). Một nửa còn lại của P-TEFb tồn tại trong phức hệ hoạt tính chứa protein miền brom Brd4 (Yang và các đồng tác giả, Mol. Cell 2005, 19, 535). Brd4 tuyển mộ P-TEFb qua sự tương tác với histon được axetyl hóa vào vùng chất nhiễm sắc được mở đối với sự phiên mã gen. Theo cách khác, thông qua sự tương tác với các chất điều hòa dương tính và âm tính của nó, P-TEFb được duy trì ở trạng thái cân bằng chức năng: P-TEFb được gắn kết với phức hệ 7SK snRNA là bể chứa mà từ đó P-TEFb hoạt tính có thể được giải phóng theo nhu cầu phiên mã của tế bào và sự tăng sinh tế bào (Zhou & Yik, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2006, 70, 646). Hơn nữa, hoạt tính của P-TEFb được điều hòa bởi các biến đổi sau dịch mã bao gồm sự phosphoryl hóa/khử phosphoryl hóa, ubiquitin hóa và axetyl hóa (Cho và các đồng tác giả, Cell Cycle 2010, 9, 1697).

Hoạt tính bị ngừng điều hòa của hoạt tính CDK9 kinaza của P-TEFb heterodime là liên quan đến nhiều tập bệnh lý của người như các bệnh tăng sinh tế bào quá mức (ví dụ, bệnh ung thư), các bệnh lây nhiễm do virus gây ra hoặc các bệnh tim mạch.

Bệnh ung thư có liên quan đến rối loạn tăng sinh tế bào quá mức do sự rối loạn tăng sinh tế bào và sự chết tế bào (sự chết tế bào theo lập trình) gây ra. Hàm lượng cao của protein họ Bcl-2 chống sự chết tế bào theo lập trình được phát hiện ở nhiều khối u khác nhau của người và nguyên nhân đối với sự sống kéo dài của tế bào khối u và sự đề kháng liệu pháp điều trị. Sự ức chế hoạt tính P-TEFb kinaza được thể hiện để làm giảm hoạt tính phiên mã của ARN polymeraza II dẫn đến sự suy tàn của protein chống sự chết tế bào theo lập trình tồn tại trong thời gian ngắn, đặc biệt là Mcl-1 và XIAP, sự phục hồi lại khả năng của tế bào khối u trải qua sự chết tế bào theo lập trình. Nhiều protein khác được kết hợp với kiểu hình khối u được biến nạp (như Myc, sản phẩm phiên mã gen đáp ứng NF- κ B, kinaza nguyên phân) là các protein tồn tại trong thời gian ngắn hoặc được mã hóa bởi các sản phẩm phiên mã tồn tại trong thời gian ngắn mà nhạy cảm với hoạt tính của ARN polymeraza II được khử do sự ức chế P-TEFb gây ra (Wang & Fischer, Trends Pharmacol.Sci. 2008, 29, 302).

Nhiều virus dựa vào cơ chế phiên mã của tế bào vật chủ đối với sự phiên mã hệ gen của chúng. Trong trường hợp HIV-1 ARN polymeraza II tuyển mộ vùng đoạn khởi đầu trong LTR virus. Protein hoạt hóa phiên mã của virus (Tat) gắn kết với các sản phẩm phiên mã của virus mới sinh và khắc phục sự tạm nghỉ của ARN polymeraza II gần đoạn khởi đầu nhờ sự tuyển mộ P-TEFb mà lần lượt thúc đẩy sự kéo dài phiên mã. Hơn nữa, protein Tat làm gia tăng phân đoạn của P-TEFb hoạt tính nhờ sự thay thế của protein ức chế P-TEFb HEXIM1/2 trong phức hệ 7SK snRNA. Các dữ liệu gần đây đã thể hiện rằng sự ức chế hoạt tính kinaza của P-TEFb là đủ để phong bế sự sao chép HIV-1 ở nồng độ chất ức chế kinaza mà không gây độc cho tế bào vật chủ (Wang & Fischer, Trends Pharmacol. Sci.2008, 29, 302). Tương tự, sự tuyển mộ của P-TEFb bởi protein virus đã được báo cáo đối với các virus khác như Epstein-Barr virus kết hợp bệnh ung thư tế bào B, ở đó protein kháng nguyên của nhân EBNA2 tương tác với P-TEFb (Bark-Jones và các đồng tác giả, Oncogene2006, 25, 1775) và virus typ 1 ưa tế bào bạch huyết T của người (HTLV-1), ở đó chất hoạt hóa phiên mã Tax tuyển mộ P-TEFb (Zhou và các đồng tác giả, J. Virol.2006, 80, 4781).

Sự phì đại tim, sự đáp ứng thích ứng của tim với lượng quá tải hoặc áp suất cơ học (ứng suất huyết động lực, ví dụ chứng tăng huyết áp, chứng nhồi máu cơ tim), có thể dẫn đến, trong thời gian dài, suy tim và chết. Sự phì đại tim được thể hiện rằng nó được kết hợp với hoạt tính phiên mã và ARN polymeraza II CTD phosphoryl hóa gia tăng ở tế bào cơ tim. P-TEFb được phát hiện rằng nó được hoạt hóa nhờ sự phân ly từ phức hệ 7SK snRNA/HEXIM1/2 bất hoạt. Các phát hiện này gợi ý rằng sự ức chế được lý của hoạt tính P-TEFb kinaza là phương pháp điều trị để điều trị sự phì đại tim (Dey và các đồng tác giả., Cell Cycle 2007, 6, 1856).

Tóm lại, nhiều bằng chứng gợi ý rằng sự ức chế chọn lọc của hoạt tính CDK9 kinaza của P-TEFb heterodime (= CDK9 và một trong số bốn thành viên xylin, xylin T1, xylin K, xylin T2a hoặc T2b) là phương pháp mới đối với việc điều trị các bệnh như bệnh ung thư, các bệnh do virus và/hoặc các bệnh tim. CDK9 thuộc họ gồm ít nhất 13 kinaza có liên quan một cách chặt chẽ mà nhóm phụ của CDK chu kỳ tế bào thực hiện nhiều vai trò trong việc điều hòa sự tăng sinh tế bào. Do đó, sự cùng ức chế của CDK chu kỳ tế bào (ví dụ, CDK1/xylin B, CDK2/xylin A, CDK2/xylin E, CDK4/xylin D, CDK6/xylin D) và CDK9 được mong đợi tác động đến các mô tăng sinh bình thường như niêm mạc ruột, các cơ quan bạch huyết và tạo máu và các cơ quan sinh sản. Do đó, để làm tối đa biên lợi điều trị của các chất ức chế CDK9 kinaza, các phân tử có tính chọn lọc ở mức cao đối với CDK9 được yêu cầu.

Nói chung, các chất ức chế CDK cũng như các chất ức chế CDK9 được mô tả trong nhiều công bố khác nhau:

Các công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008129070 và WO2008129071 mô tả aminopyrimidin được thế ở hai vị trí 2,4 là các chất ức chế CDK nói chung. Cũng được xác nhận rằng một số trong số các hợp chất này lần lượt có thể có tác dụng làm các chất ức chế CDK9 chọn lọc (WO2008129070) và làm các chất ức chế CDK5 (WO2008129071), nhưng không có các dữ liệu CDK9 IC50 (WO2008129070) hoặc CDK5 IC50 (WO2008129071) đặc hiệu được thể hiện.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008129080 bộc lộ aminopyrimidin được thế ở hai vị trí 4,6 và chứng minh rằng các hợp chất này có tác dụng ức chế đối với hoạt tính protein kinaza của các protein kinaza khác nhau, như CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 và CDK9, với sự ưu tiên đối với sự ức chế CDK9 (ví dụ 80).

Patent châu Âu số EP1218360 B1 mô tả dẫn xuất triazin làm các chất ức chế kinaza, nhưng không bộc lộ các chất ức chế CDK9 hiệu lực hoặc chọn lọc.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008079933 bộc lộ aminopyridin và các dẫn xuất của aminopyrimidin và sử dụng chúng làm các chất ức chế CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 hoặc CDK9.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2011012661 mô tả các dẫn xuất của aminopyridin hữu ích làm các chất ức chế CDK.

Ấn phẩm: Wang và các đồng tác giả (Chemistry & Biology 2010, 17, 1111-1121) mô tả các chất ức chế CDK phiên mã 2-anilino-4-(thiazol-5-yl)pyrimidin, mà có hoạt tính chống bệnh ung thư ở các mô hình động vật.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2004009562 bộc lộ các chất ức chế triazin kinaza được thế. Đối với các hợp chất được chọn, các dữ liệu thử nghiệm của CDK1 và CDK4, nhưng không có dữ liệu CDK9 nào được thể hiện.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2004072063 mô tả pyrol được thế heteroaryl (pyrimidin, triazin) làm chất ức chế của protein kinaza như ERK2, GSK3, PKA hoặc CDK2.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010009155 bộc lộ triazin và các dẫn xuất của pyrimidin làm các chất ức chế của histon deacetylaza và/hoặc kinaza phụ thuộc xyclin (CDK). Đối với các hợp chất được chọn, các dữ liệu thử nghiệm CDK2 được mô tả.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2003037346 (tương ứng với patent Mỹ số US7618968B2, US7291616B2, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2008064700A1, US2003153570A1) đề cập đến aryl triazin và sử dụng chúng, bao gồm để ức chế hoạt tính axyltransferaza beta của axitlysophosphatidic (LPAAT-beta) và/hoặc sự tăng sinh tế bào như tế bào khối u.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008025556 mô tả carbamoyl sulfoximit có nhân pyrimidin, mà là hữu ích làm các chất ức chế kinaza. Dữ liệu số CDK9 được thể hiện.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2002066481 mô tả các dẫn xuất của pyrimidin như các chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin CDK9 là không được kể đến và không có dữ liệu CDK9 nào được thể hiện.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008109943 đề cập đến các hợp chất phenyl aminopyri(mi)din và sử dụng chúng làm các chất ức chế kinaza, tốt hơn là làm các chất ức chế JAK2 kinaza. Các ví dụ cụ thể tập trung vào các hợp chất có nhân pyrimidin.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2009032861 mô tả các pyrimidinyl amin được thể làm các chất ức chế JNK kinaza. Các ví dụ cụ thể tập trung vào các hợp chất có nhân pyrimidin.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2011046970 đề cập đến các hợp chất aminopyrimidin làm các chất ức chế của TBKL và/hoặc IKK epsilon. Các ví dụ cụ thể tập trung vào các hợp chất có nhân pyrimidin.

Mặc dù thực tế rằng các chất ức chế khác nhau của CDK là đã được biết đến, vẫn có nhu cầu đối với các chất ức chế CDK9 chọn lọc được sử dụng đối với việc điều trị bệnh như bệnh tăng sinh tế bào quá mức, bệnh do virus và/hoặc bệnh tim, mà có một hoặc nhiều lợi thế so với các hợp chất đã được biết đến trong lĩnh vực này, như: hoạt tính và/hoặc hiệu quả được cải thiện, khả năng chọn lọc kinaza có lợi theo nhu cầu điều trị tương ứng, khả năng tác dụng phụ được cải thiện, như các tác dụng phụ không mong muốn ít hơn, cường độ của các tác dụng phụ thấp hơn hoặc độ độc (tế bào) được giảm, các đặc tính lý hóa học được cải thiện, như độ tan trong nước và dịch thể, đặc tính dược động học được cải thiện, cho phép, ví dụ, đối với sự giảm liều hoặc chế độ dùng liều dễ dàng hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề xuất chất ức chế CDK9 kinaza mà, được so với các hợp chất đã được biết đến trong lĩnh vực này, có độ tan được gia tăng trong nước.

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề xuất chất ức chế CDK9 kinaza mà, được so với các hợp chất đã được biết đến trong lĩnh vực này, có tính chọn lọc được gia tăng đối với CDK9/Xyclin T1 như được so với CDK2/Xyclin E.

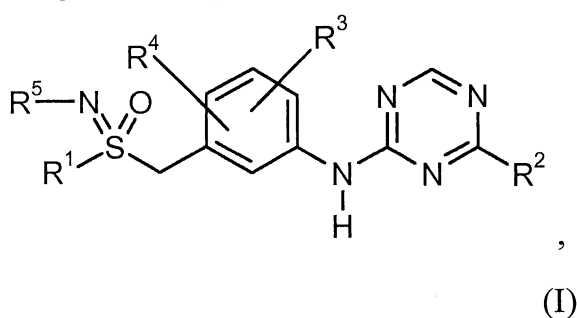
Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chất ức chế CDK9 kinaza mà có hiệu lực được gia tăng để ức chế hoạt tính CDK9 (được chứng minh bởi giá trị IC50 thấp đối với CDK9/Xyclin T1) được so với các hợp chất đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chất ức chế CDK9 kinaza, mà có hoạt tính chống tăng sinh tế bào được cải thiện trong một hoặc nhiều dòng tế bào khối u nhất định như ví dụ HeLa hoặc DU145 được so với các hợp chất đã được biết đến trong lĩnh vực này.

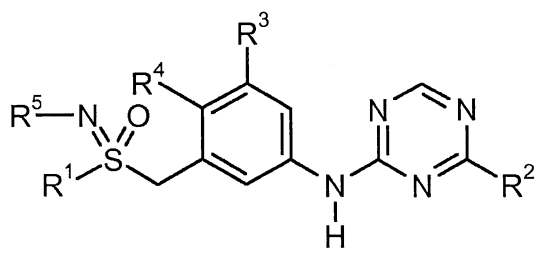
Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chất ức chế CDK9 kinaza, mà có khả năng tác dụng phụ được cải thiện như làm giảm sự ức chế cacbonic anhydrase-1 và -2 được so với các hợp chất đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Hơn nữa, mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chất ức chế CDK9 kinaza, mà, được so với các hợp chất đã được biết đến trong lĩnh vực này, có độ tan được gia tăng trong nước và/hoặc là chọn lọc ở mức cao đối với CDK9/Xyclin T1 như được so với CDK2/Xyclin E và/hoặc mà có hiệu lực được gia tăng để ức chế hoạt tính CDK9 (được chứng minh bởi giá trị IC50 thấp đối với CDK9/Xyclin T1) và/hoặc có hoạt tính chống tăng sinh tế bào được cải thiện trong một hoặc nhiều dòng tế bào khối u nhất định như HeLa hoặc DU145.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) :



hoặc có công thức chung (Ia):



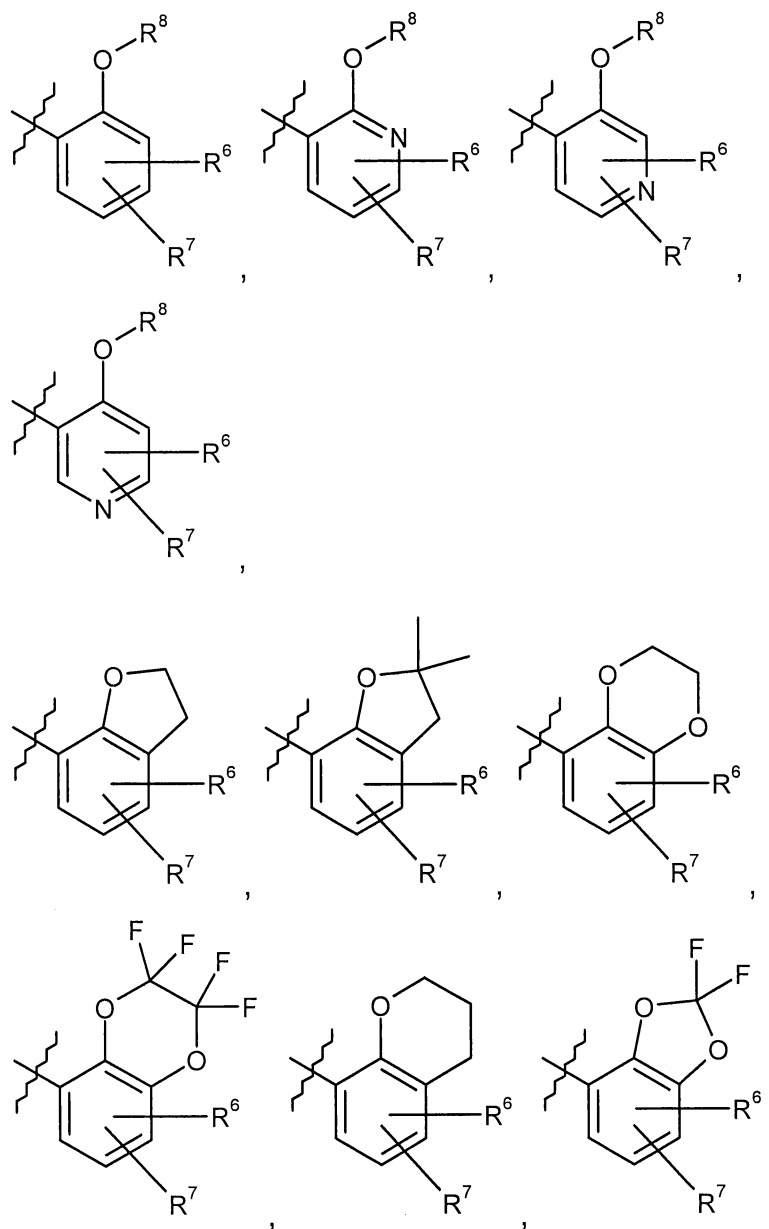
(Ia)

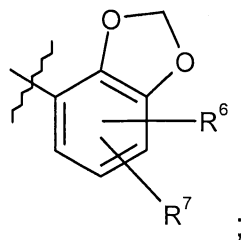
trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroraryl, phenyl- C_1 - C_3 -alkyl- hoặc heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl-,

trong đó, nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, xyano, halogen, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_6 -alkoxy-, C_1 - C_3 -floalkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, N-metyl-N-axetylamino-, các amin vòng;

R^2 là nhóm được chọn từ :





R^3 , R^4 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl,

trong đó, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, amino, alkyl-amino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

R^8 là nhóm được chọn từ :

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-, C_1 - C_3 -alkoxy-, C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl,

trong đó, nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

b) nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-, C_1 - C_3 -alkoxy-, C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-;

c) nhóm heteroxyclyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-, C₂-C₃-alkenyl-, C₂-C₃-alkynyl-;

d) nhóm phenyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-;

e) nhóm heteroaryl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-;

f) nhóm phenyl-C₁-C₃-alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-;

g) nhóm heteroaryl-C₁-C₃-alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-;

R⁹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl hoặc heteroaryl trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;

R¹⁰, R¹¹ độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl, trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế



Các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và muối, solvat và solvat của muối của chúng, các hợp chất có công thức được trích dẫn sau đây mà được bao gồm công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và muối, solvat và solvat của muối của chúng và các hợp chất mà được bao gồm bởi công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và được kể đến trên đây là các phương án lấy làm ví dụ và muối, solvat và solvat của muối của chúng, trong đó các hợp chất mà được bao gồm bởi công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và được kể đến sau đây chưa phải là muối, solvat và solvat của muối.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, phụ thuộc vào cấu trúc của chúng, tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể (chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang). Do đó, sáng chế đề cập đến chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp tương ứng của chúng. Các cấu tử tinh khiết về mặt đồng phân lập thể có thể được tách theo cách đã được biết đến từ hỗn hợp gồm chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang.

Nếu các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng tautome, thì sáng chế bao gồm tất cả các dạng tautome.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ như bazơ tự do hoặc axit tự do hoặc như ion lưỡng tính hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối này có thể là muối bất kỳ, hoặc muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, tốt hơn là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ chấp nhận được về mặt sinh lý bất kỳ, thường được sử dụng trong dược phẩm.

Các muối mà được ưu tiên đối với các mục đích của sáng chế là các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, các muối mà bản thân nó không thích hợp để sử dụng trong dược phẩm, nhưng mà, ví dụ có thể được sử dụng để tách hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế, cũng được bao gồm.

Thuật ngữ “muối chấp nhận được về mặt sinh lý” đề cập đến muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ tương đối không độc của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, xem ấn phẩm: S. M. Berge, và các đồng tác giả “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối cộng axit của axit vô cơ, axit carboxylic và axit sulfonic, ví dụ các muối của axit clohydric, axit hydrobromic, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit bisulfuric, axit phosphoric, axit nitric hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axit axetic, axit axetoaxetic, axit pyruvic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit butyric, axit hexanoic, axit heptanoic, axit undecanoic, axit lauric, axit benzoic, axit salixylic, axit 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, axit camphoric, axit xinamic, axit xyclopentanpropionic, axit digluconic, axit 3-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit pamoic, axit pectinic,

axit persulfuric, axit 3-phenylpropionic, axit picric, axit pivalic, 2-hydroxyetansulfonat, axit itaconic, axit sulfamic, axit triflometansulfonic, axit dodexylsulfuric, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit para-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit 2-naphthalensulfonic, axit naphthalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit tartaric, axit stearic, axit lactic, axit oxalic, axit malonic, axit suxinic, axit malic, axit adipic, axit alginic, axit maleic, axit fumaric, axit D-gluconic, axit mandelic, axit ascorbic, axit glucoheptanoic, axit glyxerophosphoric, axit aspartic, axit sulfosalixylic, axit hemisulfuric, hoặc axit thioxyanic, chẳng hạn.

Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các muối của các bazơ thông thường, như, theo cách ví dụ và ưu tiên, các muối kim loại kiềm (ví dụ muối natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi và magie) và các muối amoni thu được từ amoniac hoặc các amin hữu cơ có từ 1 đến 16 nguyên tử C, như theo cách ví dụ và ưu tiên, etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dicyclohexylamin, dimetylamin, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, etyldiamin, N-metylpiperidin, N-metylglucamin, dimetylglucamin, etylglucamin, 1,6-hexadiamin, glucosamin, sarcosin, serinol, tris(hydroxymetyl)aminometan, aminopropanediol, bazơ Sovak và 1-amino-2,3,4-butanetriol. Ngoài ra, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo thành bazơ bậc bốn với các chất này như alkylhalogenua thấp như metyl-, etyl-, propyl- và butylclorua, -bromua và -iodua; dialkylsulfat tương tự dimetyl-, dietyl-, dibutyl- và diamylsulfat, halogenua mạch dài như dexyl-, lauryl-, myristyl- và stearylclorua, -bromua và -iodua, aralkylhalogenua tương tự benzyl- và phenetylbromua và các chất khác.

Sáng chế bao gồm tất cả các muối có thể có của hợp chất theo sáng chế như các muối đơn lẻ hoặc như hỗn hợp bất kỳ của các muối này, với tỷ lệ bất kỳ.

Solvat là thuật ngữ được sử dụng đối với các mục đích của sáng chế đối với các dạng của các hợp chất theo sáng chế mà tạo ra phức hệ với các phân tử dung môi nhờ sự phối hợp ở trạng thái rắn hoặc lỏng. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat trong đó sự phối hợp thực hiện với nước. Hydrat được ưu tiên như các solvat trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến đổi đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Biến đổi đồng vị của hợp chất theo sáng chế được xác định là biến đổi trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử được phát hiện một cách thông thường hoặc phần lớn trong tự nhiên. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được

hợp nhất vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như lần lượt là ^2H (đơteri), ^3H (triti), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I và ^{131}I . Một số biến đổi đồng vị của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, các biến đổi trong đó một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ như ^3H hoặc ^{14}C được hợp nhất vào, là hữu ích trong các nghiên cứu phân phối dược chất và/hoặc mô chất nền. Các chất đồng vị được triti hóa và cacbon-14, nghĩa là ^{14}C là được ưu tiên một cách đặc biệt do sự dễ dàng tạo ra và khả năng phát hiện của chúng. Hơn nữa, việc thay thế với các chất đồng vị như đơteri có thể tạo ra một số lợi ích điều trị thu được từ độ ổn định trao đổi chất lớn hơn, ví dụ, gia tăng chu kỳ bán phân rã *in vivo* hoặc giảm các yêu cầu liều và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Thông thường, các biến đổi đồng vị của hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các quy trình đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như bằng các phương pháp minh họa hoặc các cách điều chế được mô tả trong các ví dụ sau đây bằng cách sử dụng các biến đổi đồng vị thích hợp của các thuốc thử thích hợp.

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “tiền dược chất” bao gồm các hợp chất mà tự bản thân có thể có hoạt tính về mặt sinh học hoặc bất hoạt, nhưng được chuyển hóa (ví dụ nhờ sự trao đổi chất hoặc thủy phân) thành các hợp chất theo sáng chế trong thời gian lưu trú của chúng trong cơ thể.

Đối với các mục đích của sáng chế, các phần tử thể có nghĩa sau đây, trừ phi được quy định khác:

Thuật ngữ “halogen”, “nguyên tử halogen” hoặc “halo” là flo, clo, brom và iot, tốt hơn là clo hoặc flo, tốt hơn là nguyên tử flo.

Thuật ngữ “alkyl” là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon được biểu thị một cách cụ thể, ví dụ $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười nguyên tử cacbon, ví dụ metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl-, decyl-, 2-metylbutyl, 1-metylbutyl, 1-etylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, 2-etylbutyl, 1-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, hoặc 1,2-dimetylbutyl. Nếu số lượng nguyên tử cacbon không được kể đến một cách cụ thể, thì thuật ngữ “alkyl” là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như quy tắc, có từ 1 đến 9, tốt hơn là từ 1 đến 6, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, nhóm alkyl có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon

("C₁-C₆-alkyl"), ví dụ metyl, etyl, n-propyl-, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, 2-metylbutyl, 1-metylbutyl, 1-etylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, neopentyl, 1,1-dimetylpropyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, 2-etylbutyl, 1-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, hoặc 1,2-dimetylbutyl. Tốt hơn là, nhóm alkyl có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C₁-C₃-alkyl"), metyl, etyl, n-propyl hoặc isopropyl.

Tốt hơn là, thuật ngữ "C₂-C₃-alkenyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon có hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, mà chứa một liên kết đôi và có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C₂-C₃-alkenyl"). Nhóm alkenyl này là, ví dụ, nhóm vinyl, alyl, (E)-2-metylvinyl, (Z)-2-metylvinyl hoặc isopropenyl.

Tốt hơn là, thuật ngữ "C₂-C₃-alkynyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon có hóa trị một mạch thẳng mà chứa một liên kết ba và chứa 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon. Nhóm C₂-C₃-alkynyl là, ví dụ, nhóm etynyl, prop-1-ynyl hoặc prop-2-ynyl.

Tốt hơn là, thuật ngữ "C₃-C₇-xycloalkyl" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon một vòng no có hóa trị một mà chứa 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon. Nhóm C₃-C₇-xycloalkyl là ví dụ, vòng hydrocacbon một vòng, ví dụ nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Tùy ý, vòng xycloalkyl có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi ví dụ xycloalkenyl, như nhóm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl hoặc xycloheptenyl, trong đó liên kết giữa vòng này với phần còn lại của phân tử có thể là với nguyên tử cacbon bất kỳ của vòng này, là no hoặc không no. Tốt hơn là, "C₃-C₇-xycloalkyl" là nhóm xyclopropyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng có hóa trị một, no hoặc không no một phần mà chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon và còn chứa 1, 2 hoặc 3 nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ. Tốt hơn là, thuật ngữ "heteroxyclyl" được hiểu có nghĩa là "vòng dị vòng có từ 4 đến 10 cạnh".

Thuật ngữ "vòng dị vòng có từ 4 đến 10 cạnh" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng có hóa trị một, no hoặc không no một phần mà chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon và còn chứa 1, 2 hoặc 3 nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ. Vòng dị vòng này là, ví dụ, vòng dị vòng một vòng như oxetanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, pyrrolidiny, 1,3-dioxolanyl, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, 1,4-dioxanyl,

pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, 1,3-dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, hoặc nhóm chinuclidinyl. Tùy ý, vòng dị vòng này có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, ví dụ 4H-pyranyl, 2H-pyranyl, 2,5-dihydro-1H-pyrollyl, 1,3-dioxolyl, 4H-1,3,4-thiadiazinyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrothienyl, 2,3-dihydrothienyl, 4,5-dihydrooxazolyl, 4,5-dihydroisoxazolyl, hoặc nhóm 4H-1,4-thiazinyl hoặc có thể được ngưng tụ benzo.

Tốt hơn là, thuật ngữ “heteroxyclyl” được hiểu là vòng dị vòng mà chứa 3, 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nhóm chứa nguyên tử khác loại được kể đến trên đây (“vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh”), tốt hơn là, vòng này có thể chứa 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nhóm chứa nguyên tử khác loại được kể đến trên đây (“vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh”), tốt hơn là, vòng dị vòng này là “vòng dị vòng có 6 cạnh”, mà được hiểu là chứa 4 nguyên tử cacbon và 2 nhóm chứa nguyên tử khác loại được kể đến trên đây hoặc 5 nguyên tử cacbon và một trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại được kể đến trên đây, tốt hơn là 4 nguyên tử cacbon và 2 trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại được kể đến trên đây.

Tốt hơn là, thuật ngữ “C₁-C₆-alkoxy-” được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon no có hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có công thức -O-alkyl, trong đó thuật ngữ “alkyl” được xác định trên đây, ví dụ nhóm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, pentyloxy, iso-pentyloxy, n-hexyloxy hoặc chất đồng phân của nó. Tốt hơn là, nhóm “C₁-C₆-alkoxy-” là nhóm “C₁-C₄-alkoxy-”, “C₁-C₃-alkoxy-”, metoxy, etoxy, hoặc nhóm propoxy, tốt hơn là nhóm metoxy, etoxy hoặc propoxy.

Tốt hơn là, thuật ngữ “C₁-C₃-floalkoxy” được hiểu có nghĩa là nhóm C₁-C₃-alkoxy no có hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế, giống nhau hoặc khác nhau, bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo. Nhóm C₁-C₃-floalkoxy là, ví dụ nhóm 1,1-diflometoxy-, 1,1,1-triflometoxy-, 2-floetoxo-, 3-flopropoxy-, 2,2,2-trifloetoxo-, 3,3,3-triflopropoxy-, tốt hơn là nhóm “C₁-C₂-floalkoxy-”.

Tốt hơn là, thuật ngữ “alkylamino” được hiểu có nghĩa là nhóm alkylamino với nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được xác định trên đây. Ví dụ, (C₁-C₃)-alkylamino- có nghĩa là nhóm monoalkylamino có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon, (C₁-C₆)-alkylamino- có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “alkylamino-” bao gồm, ví dụ metylamino-, etylamino-, n-propylamino-, isopropylamino-, tert-butylamino-, n-pentylamino- hoặc n-hexylamino-.

Tốt hơn là, thuật ngữ “dialkylamino” được hiểu có nghĩa là nhóm alkylamino có hai nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được xác định trên đây, mà độc lập với nhau. Ví dụ, (C₁-C₃)-dialkylamino là nhóm dialkylamino có hai nhóm alkyl, mỗi nhóm trong số chúng có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon/nhóm alkyl. Thuật ngữ “dialkylamino-” bao gồm ví dụ: N,N-dimethylamino-, N,N-diethylamino-, N-ethyl-N-methylamino-, N-methyl-N-n-propylamino-, N-isopropyl-N-n-propylamino-, N-t-butyl-N-methylamino-, N-ethyl-N-n-pentylamino- và N-n-hexyl-N-methylamino-.

Tốt hơn là, thuật ngữ “amin vòng” được hiểu có nghĩa là nhóm amin vòng. Đặc biệt là, các amin vòng thích hợp là azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, 1-methylpiperazin, morpholin, thiomorpholin, mà tùy ý có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm methyl.

Tốt hơn là, thuật ngữ “halo-C₁-C₃-alkyl” được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon no có hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó thuật ngữ “C₁-C₃-alkyl” là được xác định trên đây và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, giống nhau hoặc khác nhau, nghĩa là một nguyên tử halogen là độc lập với nguyên tử khác. Tốt hơn là, nguyên tử halogen là flo. Được ưu tiên là flo-C₁-C₃-alkyl như ví dụ -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, hoặc -CH₂CF₃. Nhóm halo-C₁-C₃-alkyl- này là, ví dụ, nhóm halo-C₁-C₂-alkyl-, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, hoặc -CH₂CF₃, tốt hơn là -CF₃.

Tốt hơn là, thuật ngữ “phenyl-C₁-C₃-alkyl” được hiểu có nghĩa là nhóm phenyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm C₁-C₃-alkyl, như được xác định trên đây, mà liên kết nhóm phenyl-C₁-C₃-alkyl- với phân tử. Tốt hơn là, “phenyl-C₁-C₃-alkyl-” là phenyl-C₁-C₂-alkyl-, tốt hơn là nhóm benzyl.

Tốt hơn là, thuật ngữ “heteroaryl” được hiểu có nghĩa là hệ vòng thơm một vòng hoặc hai vòng thơm có hóa trị một có 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 nguyên tử vòng (nhóm “heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh”), tốt hơn là 5 (“heteroaryl có 5 cạnh”) hoặc 6 (“heteroaryl có 6 cạnh”) hoặc 9 (“heteroaryl có 9 cạnh”) hoặc 10 nguyên tử vòng (“heteroaryl có 10 cạnh”) và mà chứa ít nhất một nguyên tử khác loại mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, nguyên tử khác loại này là như oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và có thể là một vòng, hai vòng hoặc ba vòng và ngoài ra, trong mỗi trường hợp có thể được ngưng tụ benzo. Tốt hơn là, heteroaryl được chọn từ thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl v.v, và các dẫn xuất benzo của nó, như, ví dụ, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, v.v; hoặc pyridyl, pyridazinyl,

pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, v.v và dẫn xuất benzo của nó, như, ví dụ, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, v.v; hoặc azoxinyl, indolizinyl, purinyl, v.v và các dẫn xuất benzo của nó; hoặc xinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, xanthenyl, hoặc oxepinyl, 1,4-benzodioxanyl v.v. Tốt hơn là, heteroaryl được chọn từ heterozryl một vòng, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh.

Tốt hơn là, thuật ngữ “heteroaryl có 5 cạnh” được hiểu có nghĩa là hệ vòng thơm một vòng thơm có hóa trị một có 5 nguyên tử vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, nguyên tử khác loại này là như oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh. Tốt hơn là, “heteroaryl có 5 cạnh” được chọn từ thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl.

Tốt hơn là, thuật ngữ “heteroaryl có 6 cạnh” được hiểu có nghĩa là hệ vòng thơm một vòng thơm có hóa trị một có 6 nguyên tử vòng và mà chứa ít nhất một nguyên tử khác loại mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, nguyên tử khác loại này là như oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh. Tốt hơn là, “heteroaryl có 6 cạnh” được chọn từ pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl.

Tốt hơn là, thuật ngữ “heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-” được hiểu có nghĩa là heteroaryl, heteroaryl có 5 cạnh hoặc nhómheteroaryl có 6 cạnh, mỗi nhóm như được xác định trên đây, trong đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm C₁-C₃-alkyl, như được xác định trên đây, mà liên kết nhóm heteroaryl-C₁-C₃-alkyl- với phân tử. Tốt hơn là, “heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-” là heteroaryl-C₁-C₂-alkyl-, pyridinyl-C₁-C₃-alkyl-, pyridinylmetyl-, pyridinyletyl-, pyridinylpropyl-, pyrimidinyl-C₁-C₃-alkyl-, pyrimidinylmetyl-, pyrimidinyletyl-, pyrimidinylpropyl-, tốt hơn là, nhóm pyridinylmetyl- hoặc pyridinyletyl- hoặc pyrimidinyletyl- hoặc pyrimidinylpropyl-.

Thuật ngữ “C₁-C₁₀”, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, ví dụ trong nội dung về định nghĩa “C₁-C₁₀-alkyl” được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số lượng có hạn về nguyên tử cacbon từ 1 đến 10, nghĩa là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon. Cũng được hiểu rằng thuật ngữ “C₁-C₁₀” này được giải thích như khoảng phụ bất kỳ được bao gồm trong đó, ví dụ C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

Tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “C₁-C₆”, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, ví dụ trong nội dung về định nghĩa của “C₁-C₆-alkyl”, “C₁-C₆-alkoxy” được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số lượng giới hạn về nguyên tử cacbon từ 1 đến 6, nghĩa là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cũng được hiểu rằng thuật ngữ “C₁-C₆” được giải thích như khoảng phụ bất kỳ được bao gồm trong đó, ví dụ C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

Tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “C₁-C₃”, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, ví dụ trong nội dung về định nghĩa của “C₁-C₃-alkyl”, “C₁-C₃-alkoxy” hoặc “C₁-C₃-floalkoxy” được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số lượng giới hạn về nguyên tử cacbon từ 1 đến 3, nghĩa là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon. Cũng được hiểu rằng thuật ngữ “C₁-C₃” được giải thích như khoảng phụ bất kỳ được bao gồm trong đó, ví dụ C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.

Hơn nữa, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “C₃-C₇”, như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, ví dụ trong nội dung về định nghĩa của “C₃-C₇-xycloalkyl”, được hiểu có nghĩa là nhóm xycloalkyl có số lượng giới hạn về nguyên tử cacbon từ 3 đến 7, nghĩa là 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cũng được hiểu rằng thuật ngữ “C₃-C₇” được hiểu như khoảng phụ bất kỳ được bao gồm trong đó, ví dụ C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₇.

Ký hiệu  ở liên kết có nghĩa là vị trí liên kết trong phân tử.

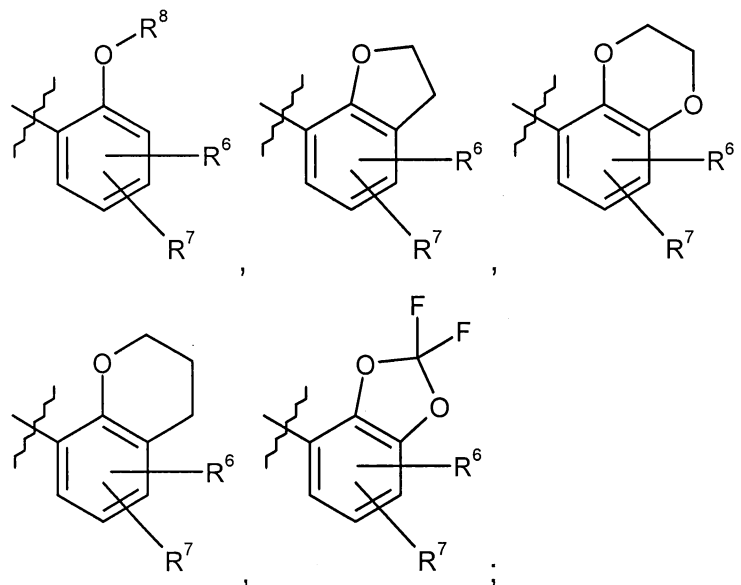
Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “một hoặc nhiều lần”, ví dụ trong định nghĩa về các phần tử thế của các hợp chất có công thức chung theo sáng chế, được hiểu có nghĩa là một, hai, ba, bốn hoặc năm lần, tốt hơn là một, hai, ba hoặc bốn lần, tốt hơn là một, hai hoặc ba lần, còn tốt hơn là một hoặc hai lần.

Khi dạng số nhiều của từ các hợp chất, các muối, các hydrat, các solvat và tương tự, được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này, điều này cũng có nghĩa là hợp chất, muối, chất đồng phân, hydrat, solvat đơn lẻ hoặc tương tự.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó :

R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl- hoặc heteroxyclyl-;

R² là nhóm được chọn từ :



R^3 , R^4 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc C_1 - C_3 -alkyl-;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_6 -alkyl-;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxycyl-, phenyl, heteroaryl, trong đó nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxycyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-;

b) nhóm phenyl;

c) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-, nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-;

d) nhóm heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl-, nhóm heteroaryl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen;

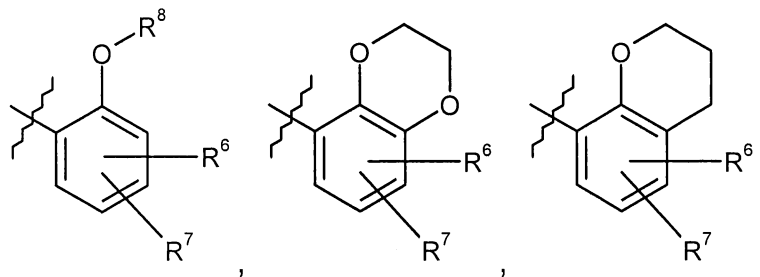
R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl-; hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó :

R^1 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl- hoặc C_3 - C_7 -xycloalkyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ :



R^3 , R^4 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, C_1 - C_3 -alkyl-;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, phenyl, heteroaryl, trong đó nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, xyano, halo- C_1 - C_3 -alkyl-;

b) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-, nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, halo- C_1 - C_3 -alkyl-;

c) nhóm heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl-, nhóm heteroaryl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen;

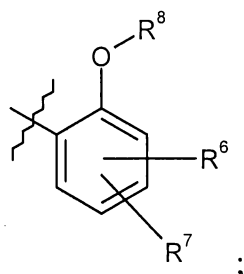
R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl-; hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó :

R^1 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ :



R^3 là nguyên tử hydro;

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm xyano hoặc $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

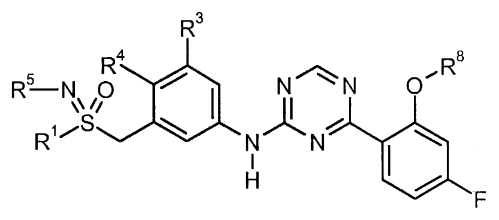
R^8 là nhóm được chọn từ :

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có C_2 - C_3 -alkynyl;

R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ib) :



(Ib)

trong đó:

R^1 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

R^3 là nguyên tử hydro hoặc flo hoặc clo;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc flo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-, phenyl, heteroaryl, trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, xyano, halo- C_1 - C_3 -alkyl-;

b) nhóm phenyl;

c) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-, nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, halo- C_1 - C_3 -alkyl-;

d) nhóm heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl-, nhóm heteroaryl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen;

R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

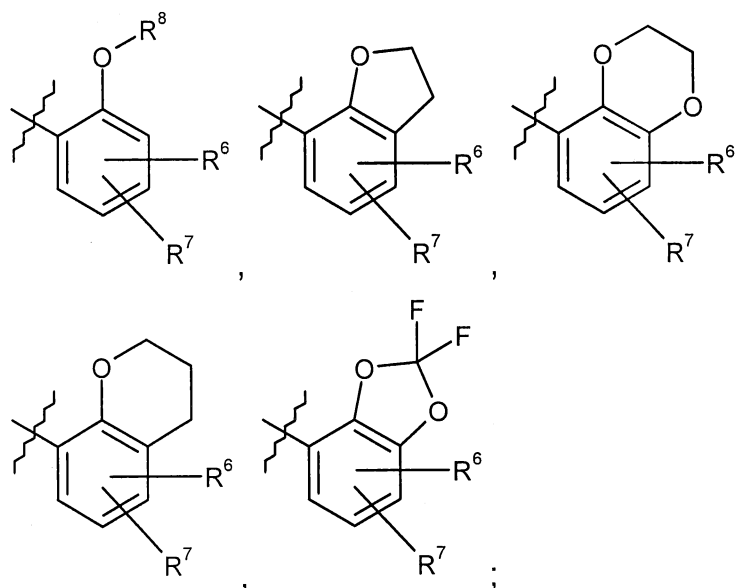
R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl- hoặc heteroxyclyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3, R^4 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_6 -alkyl-;

R^6, R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, trong đó nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl- hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen;

b) nhóm phenyl;

c) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl- mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen;

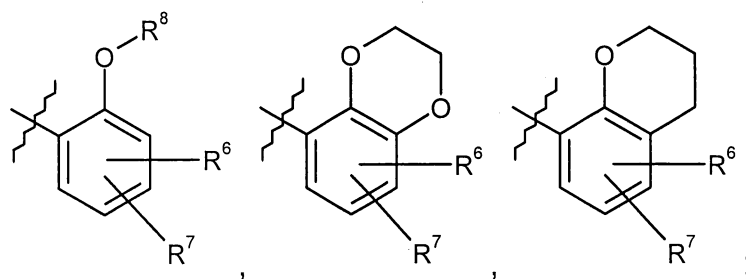
R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

R^{10}, R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl-; hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó :

R^1 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ :



R^3, R^4 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, flo;

R^8 là nhóm được chọn từ :

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có C_3 - C_7 -xycloalkyl-, phenyl, trong đó nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl- hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một nguyên tử halogen;

b) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một nguyên tử halogen;

R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

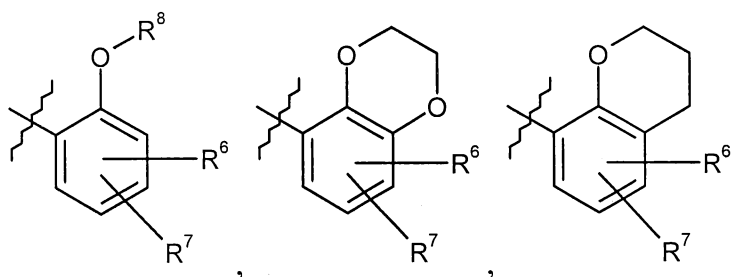
R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro, C_1 - C_6 -alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl, trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một nguyên tử halogen;

b) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một nguyên tử halogen;

R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

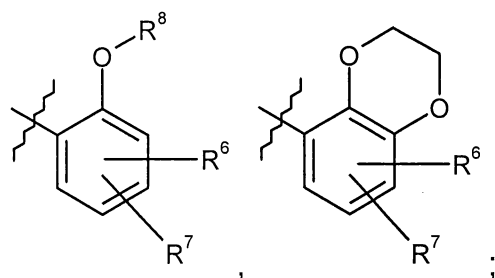
R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro, C_1 - C_6 -alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó :

R^1 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc flo;

R^8 là nhóm C_1 - C_{10} -alkyl;

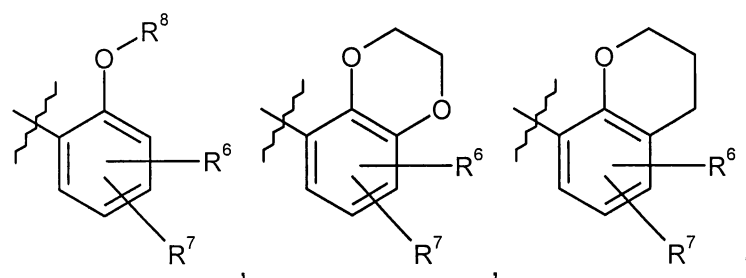
R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm C_1 - C_{10} -alkyl;

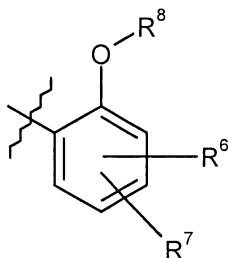
R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro, C_1 - C_6 -alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là C_1 - C_6 -alkyl-,

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc $-C(O)OR^9$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl- hoặc

b) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-;

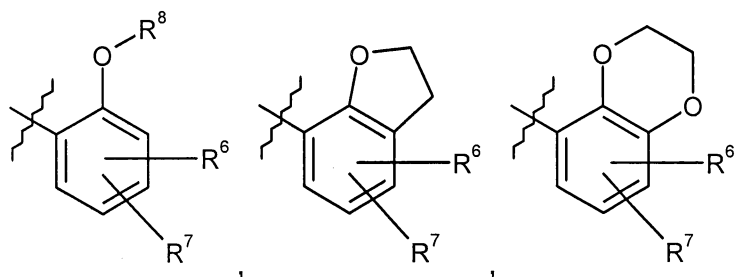
R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl-;

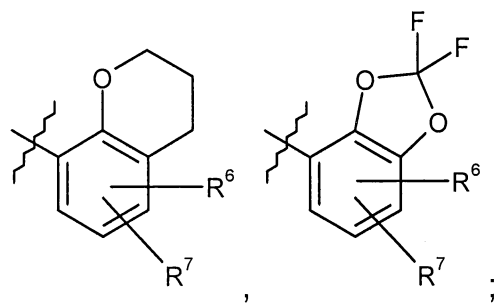
hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ metyl, etyl, xyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:





R^3, R^4 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc metyl;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ hoặc C_1-C_6 -alkyl-;

R^6, R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm metyl, etyl propyl hoặc butyl, nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, etenyl, propenyl, etynyl, propynyl, xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydro-2H-pyranyl, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, oxazolyl, trong đó nhóm phenyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, xyano, metyl, hoặc triflometyl;

b) nhóm $(^2H_2)$ metyl được thế bằng nhóm $(^2H_5)$ phenyl;

c) nhóm phenyl;

d) nhóm benzyl, vòng phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl hoặc triflometyl-;

e) nhóm pyridin-2-ylmetyl-, pyridin này tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

f) nhóm pyridin-3-ylmetyl-, pyridin tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

g) nhóm pyridin-4-ylmetyl-, pyridin tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

h) nhóm thiazolylmetyl-;

i) nhóm oxazolylmetyl-;

R^9 là nhóm metyl hoặc etyl;

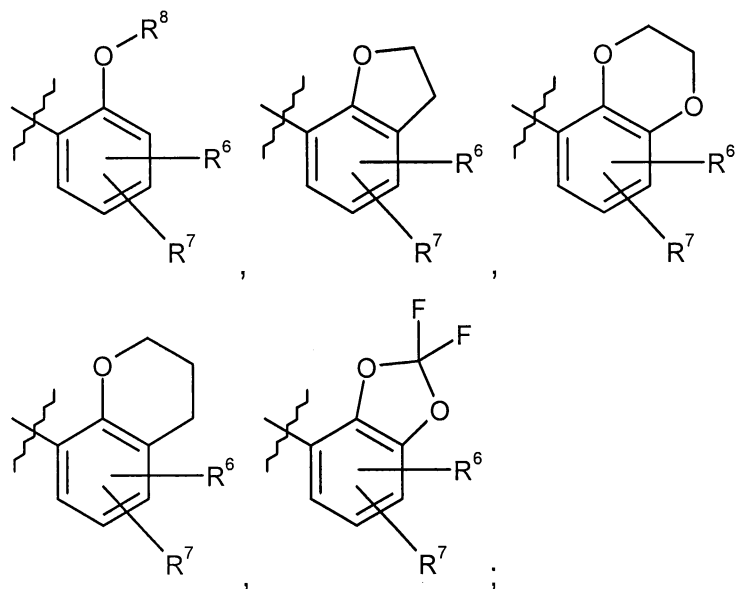
R^{10}, R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro, metyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ methyl, tetrahydro-2H-pyranyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, methyl;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm methyl, mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có xyclohexyl, tetrahydro-2H-pyranyl, phenyl, trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo;

b) nhóm $(^2H_2)$ methyl được thế bằng nhóm $(^2H_5)$ phenyl;

c) nhóm etyl, nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có tetrahydro-2H-pyranyl, xyclopentyl;

d) nhóm phenyl;

e) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo;

R^9 là nhóm metyl hoặc etyl;

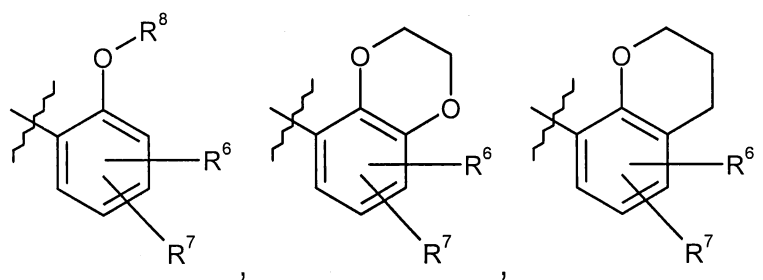
R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro, metyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm metyl hoặc etyl hoặc xyclopropyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc metyl;

R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

metyl, etyl, prop-2-en-1-yl, 2-methylprop-2-en-1-yl, 2-(hydroxymetyl)prop-2-en-1-yl, (2Z)-but-2-en-1-yl, prop-2-yn-1-yl, but-2-yn-1-yl, xyclohexylmetyl, benzyl, 3-xyanobenzyl, 3-flobenzyl, 3-clobenzyl, 4-flobenzyl, 4-clobenzyl, 3-flo-5-(triflometyl)benzyl, 3-clo-5-flobenzyl, pyridin-4-yl, 2-flopyridin-4-yl, 2,3,5-triflobenzyl, 3,4,5-triflobenzyl;

R^9 là nhóm metyl hoặc etyl;

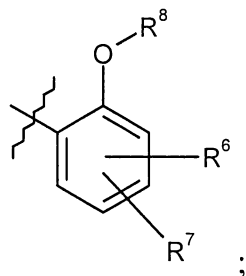
R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro, C_1 - C_6 -alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ methyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 là nguyên tử hydro;

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nguyên tử hydro, nhóm xyano hoặc $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm methyl, mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có etynyl, propynyl;

b) nhóm etyl;

R^{10} là nguyên tử hydro;

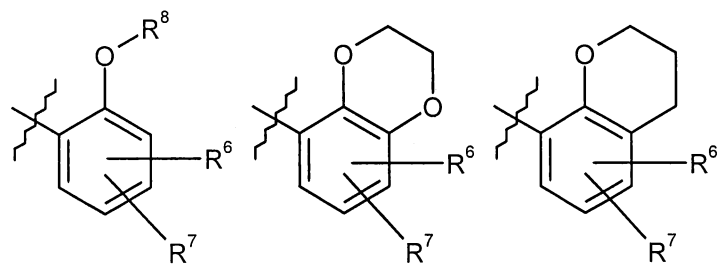
R^{11} là nhóm methyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm methyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3, R^4 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro, flo hoặc clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm metyl, mà tùy ý được thế bằng một phân tử thế, được chọn từ nhóm gồm có xyclohexyl và phenyl, trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

b) nhóm benzyl, mà tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

R^9 là nhóm metyl hoặc etyl;

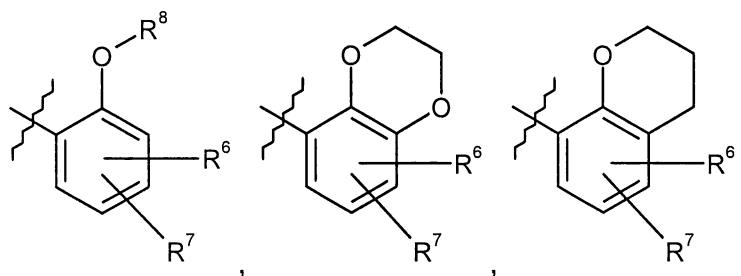
R^{10}, R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro hoặc metyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3, R^4 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro, flo hoặc clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm metyl, mà tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl, trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

b) nhóm benzyl, mà tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

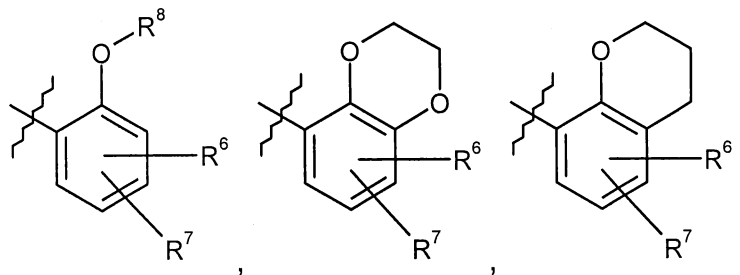
R^9 là nhóm metyl hoặc etyl;

R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là nhóm được chọn từ hydro hoặc metyl;
hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



mỗi R^3 , R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc flo;

R^8 là nhóm metyl;

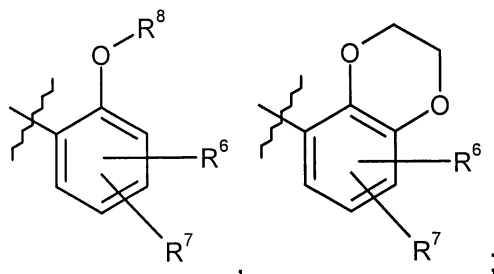
R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ hydro, metyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc flo;

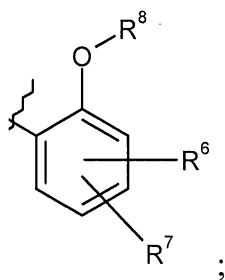
R^8 là nhóm methyl;

R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là, nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl;
hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là methyl,

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc $-C(O)OR^9$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ methyl hoặc benzyl;

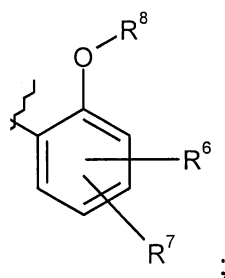
R^9 là etyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^1 là methyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 là nguyên tử flo;

R^4 là nguyên tử hydro;

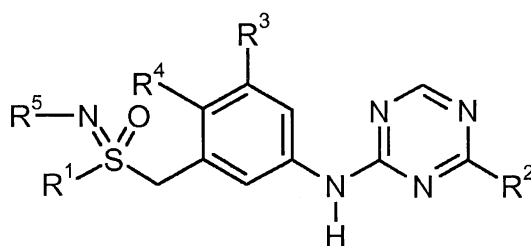
R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc xyano;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là, nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ metyl hoặc benzyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia):



(Ia)

trong đó:

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nhóm được chọn từ 2-metoxypheyl-, 4-flo-2-metoxypheyl-, 5-flo-2-metoxypheyl-, 2-(benzyloxy)-4-flophenyl-, 4,5-diflo-2-metoxypheyl-, 4-clo-2-metoxypheyl-, 2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl-, 4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(1-xyclopentyletoxy)-4-flophenyl-, 3-clo-2-metoxypheyl-, 2-phenoxyphenyl-;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

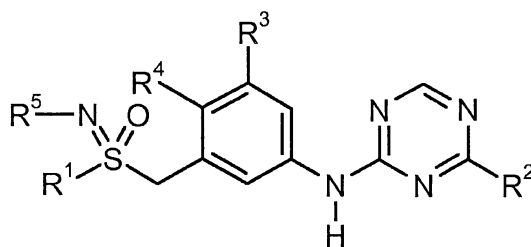
R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, metyl;

R^9 là metyl hoặc etyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia):



(Ia)

trong đó:

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nhóm được chọn từ 2-metoxyphenyl-, 4-flo-2-metoxyphenyl-, 5-flo-2-metoxyphenyl-, 2-(benzyloxy)-4-flophenyl-, 4,5-diflo-2-metoxyphenyl-, 4-clo-2-metoxyphenyl-, 2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl-, 4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(1-xyclopentyletoxy)-4-flophenyl-,

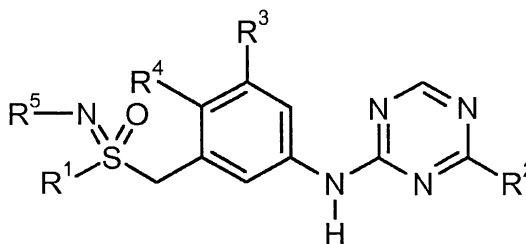
R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử clo;

R^5 là nguyên tử hydro;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia):



(Ia)

trong đó:

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nhóm được chọn từ 2-metoxyphenyl-, 4-flo-2-metoxyphenyl-, 2-(benzyl)oxy-4-flophenyl-, 4,5-diflo-2-metoxyphenyl-, 2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl-, 4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-;

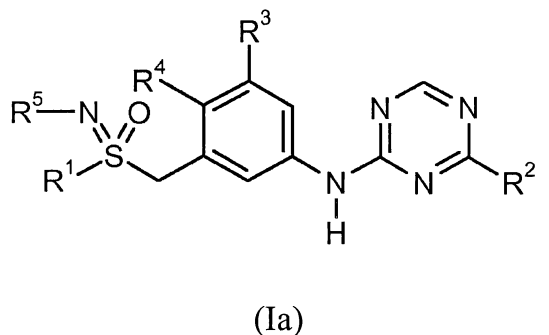
R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia) :



trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ methyl;

R^2 là nhóm được chọn từ 4-flo-2-metoxyphenyl-, 2-(benzyloxy)-4-flophenyl-, 4,5-diflo-2-metoxyphenyl-, 2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

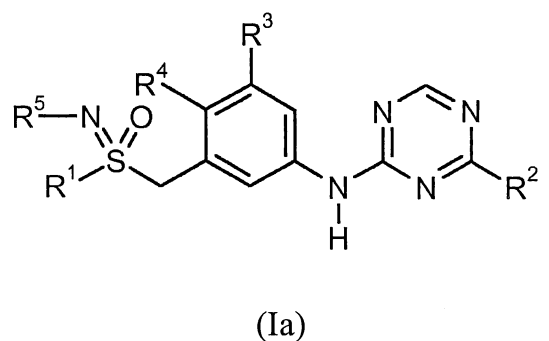
R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử clo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$;

R^9 là methyl hoặc ethyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia) :



trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ methyl;

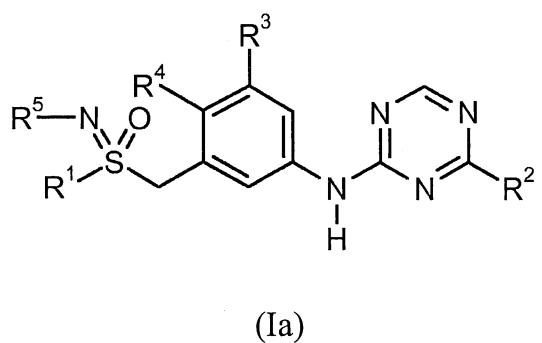
R^2 là nhóm được chọn từ 4-flu-2-metoxypheyl-, 5-flu-2-metoxypheyl-, 4,5-diflu-2-metoxypheyl-;

R^3 , R^4 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro;

R^5 là nguyên tử hydro;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia):



trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ methyl;

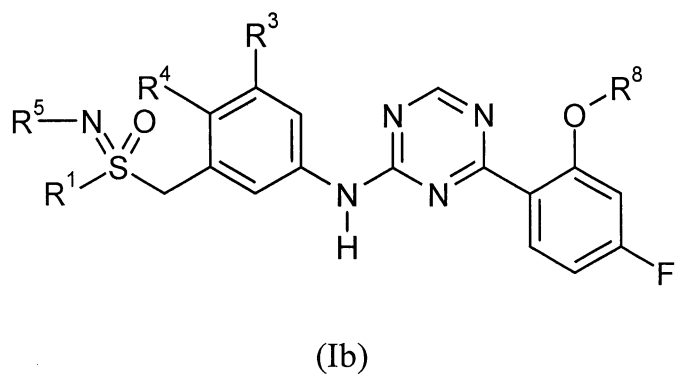
R^2 là nhóm được chọn từ 4-flu-2-metoxypheyl-, 4,5-diflu-2-metoxypheyl-;

R^3 , R^4 độc lập với nhau là, nguyên tử hydro;

R^5 là nguyên tử hydro;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ib):



trong đó:

R^1 là nhóm methyl;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;

R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)CH_3$ $-C(O)OCH_2CH_3$;
 $-C(O)NHCH_3$;

R^8 là nhóm được chọn từ metyl, etyl, prop-2-en-1-yl, 2-metylprop-2-en-1-yl, (2Z)-but-2-en-1-yl, prop-2-yn-1-yl, but-2-yn-1-yl, 2-(hydroxymetyl)prop-2-en-1-yl, phenyl, benzyl, 3-xyanobenzyl, 3-flobenzyl, 3-clobenzyl, 4-flobenzyl, 4-clobenzyl, 3-flo-5-(triflometyl)benzyl, 3-clo-5-flobenzyl, pyridin-4-yl, 2-flopyridin-4-yl, 2,3,5-triflobenzyl, 3,4,5-triflobenzyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là nhóm C_1 - C_3 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl- hoặc heteroxyclyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là nhóm C_1 - C_3 -alkyl- hoặc heteroxyclyl.

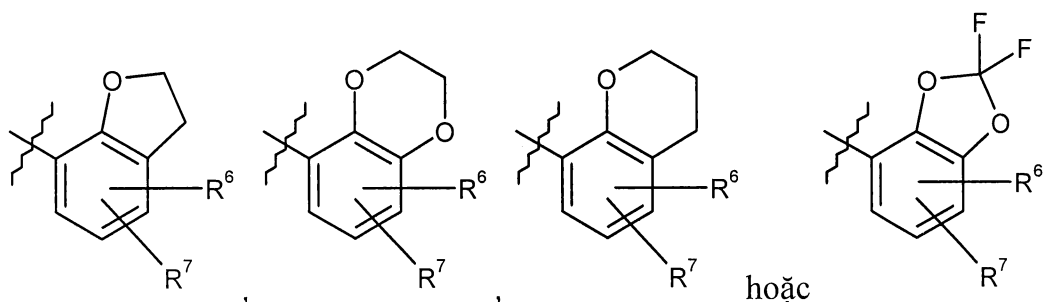
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là nhóm C_1 - C_3 -alkyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là nhóm metyl.

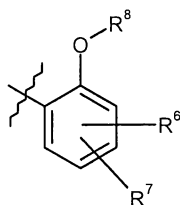
Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là nhóm metyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là nhóm C_3 - C_5 -xycloalkyl-, tốt hơn là nhóm xycopropyl.

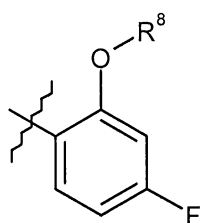
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^2 là :



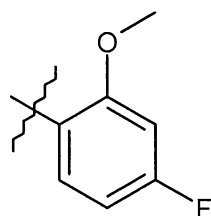
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức(I) hoặc (Ia), trong đó R^2 là:



Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^2 là:



Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^2 là:



Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^2 là nhóm được chọn từ 2-metoxyphe-nyl-, 4-flo-2-metoxyphe-nyl-, 5-flo-2-metoxyphe-nyl-, 2-(benzyloxy)-4-flophenyl-, 4,5-diflo-2-metoxyphe-nyl-, 4-clo-2-metoxyphe-nyl-, 2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl-, 4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(1-xyclopentyletoxy)-4-flophenyl-, 3-clo-2-metoxyphe-nyl-, 2-phenoxyphenyl-.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^2 là nhóm được chọn từ 4-flo-2-metoxyphe-nyl-, 4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl-, 2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl-, 4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl-.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^2 là nhóm được chọn từ 4-flo-2-metoxyphe-nyl-, 4-

flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl-, 4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl-.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^2 là nhóm được chọn từ 4-flo-2-metoxyphenyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, halo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^3 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^3 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^3 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^3 là nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^3 là nguyên tử flo và trong đó R^3 là ở vị trí meta của phần tử thế N-phenyl ở vị trí 2 của nhân 1, 3, 5-triazin.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^3 là nguyên tử flo và trong đó R^3 ở vị trí meta của phần tử thế N-phenyl ở vị trí 2 của nhân 1, 3, 5-triazin và trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là nguyên tử flo và trong đó R^3 ở vị trí para của phần tử thế N-phenyl ở vị trí 2 của nhân 1, 3, 5-triazin.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là nguyên tử flo và trong đó R^3 ở vị trí para của phần tử thế N-phenyl ở vị trí 2 của nhân 1, 3, 5-triazin và trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, halo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, flo hoặc clo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^4 là nguyên tử clo.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^3 là nguyên tử flo và R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^3 là nguyên tử hydro và R^4 là nguyên tử flo.

Theo phương án được ưu tiên khác sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^3 là nguyên tử hydro và R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxycyl-, phenyl, heteroaryl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxycyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, N-metyl-N-axetylamino-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, metyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, metyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ xyano, $-C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano hoặc $-C(O)OR^9$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ xyano hoặc $-C(O)OR^9$.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nhóm xyano.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ xyano, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc $-C(O)OR^9$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là $-C(O)OR^9$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là $-S(O)_2R^9$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nhóm xyano.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, halo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 ở vị trí para của phần tử thể phenyl ở vị trí 4 của nhân 1, 3, 5-triazin và là nguyên tử flo.

Theo phương án được ưu tiên khác sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó:

R^6 ở vị trí para của phần tử thể phenyl ở vị trí 4 của nhân 1,3,5-triazin và là nguyên tử flo;

R^7 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^7 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, halo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^7 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc flo hoặc nguyên tử clo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^7 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^7 là nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^7 là nguyên tử clo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^7 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 ở vị trí para của phần tử thể phenyl ở vị trí 4 của nhân 1, 3, 5-triazin và R^6 là nguyên tử flo và trong đó R^7 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, halo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 ở vị trí para của phần tử thể phenyl ở vị trí 4 của nhân 1,3,5-triazin và R^6 là nguyên tử flo và trong đó R^7 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 ở vị trí para của phần tử thế phenyl ở vị trí 4 của nhân 1,3,5-triazin và R^6 là nguyên tử flo và trong đó R^7 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó R^6 ở vị trí para của phần tử thế phenyl ở vị trí 4 của nhân 1,3,5-triazin và R^6 là nguyên tử flo và trong đó R^7 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là nhóm C_1 - C_2 -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, trong đó nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl- hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là nhóm metyl, mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có phenyl, trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là nhóm metyl, mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có heteroaryl, trong đó nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là nhóm metyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là nhóm được chọn từ $-CH_2-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2CF_3$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là nhóm metyl hoặc $(^2H_3)$ metyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là nhóm phenyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, xyano, C_1 - C_2 -alkyl-, halo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-, C_1 - C_2 -alkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là nhóm heteroaryl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc

ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C₁-C₂-alkyl-, halo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-, C₁-C₂-alkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm phenyl-C₁-C₃-alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl-, triflometyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm phenyl-C₁-C₃-alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm benzyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl-, triflometyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm benzyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo hoặc clo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm benzyl, mà tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là heteroaryl-C₁-C₂-alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, halo-C₁-C₂-alkyl- và C₁-C₂-alkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm pyridyl-C₁-C₂-alkyl-, trong đó pyridyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng, xyano, C₁-C₂-alkyl-, halo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-, C₁-C₂-alkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm pyridyl-C₁-C₂-alkyl-, trong đó pyridyl tùy ý được thế

bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, halo-C₁-C₂-alkyl- và C₁-C₂-alkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm oxazolyl-C₁-C₂-alkyl- hoặc thiazolyl-C₁-C₂-alkyl-, trong đó nhóm oxazolyl hoặc thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, N-metyl-N-axetylamino-, các amin vòng, xyano, C₁-C₂-alkyl-, halo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-, C₁-C₂-alkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm oxazolyl-C₁-C₂-alkyl- hoặc thiazolyl-C₁-C₂-alkyl-, trong đó nhóm oxazolyl hoặc thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, halo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm được chọn từ methyl, etyl, prop-2-en-1-yl-, 2-methylprop-2-en-1-yl-, 2-(hydroxymetyl)prop-2-en-1-yl-, (2Z)-but-2-en-1-yl-, prop-2-yn-1-yl-, but-2-yn-1-yl-, xyclohexylmetyl-, benzyl-, 3-xyanobenzyl-, 4-xyanobenzyl-, 3-flobenzyl-, 3-clobenzyl-, 4-flobenzyl-, 4-clobenzyl-, 3-flo-5-(triflometyl)benzyl-, 3-clo-5-flobenzyl-, pyridin-4-yl-, 2-flopyridin-4-yl-, 2,3,5-triflobenzyl-, 3,4,5-triflobenzyl-.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm được chọn từ methyl, etyl, prop-2-en-1-yl-, 2-methylprop-2-en-1-yl-, 2-(hydroxymetyl)prop-2-en-1-yl-, (2Z)-but-2-en-1-yl-, prop-2-yn-1-yl-, but-2-yn-1-yl-, phenyl, 3-xyanobenzyl-, 3-flobenzyl-, 3-clobenzyl-, 4-flobenzyl-, 4-clobenzyl-, 3-flo-5-(triflometyl)benzyl-, 3-clo-5-flobenzyl-, pyridin-4-yl-, 2-flopyridin-4-yl-, 2,3,5-triflobenzyl-, 3,4,5-triflobenzyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₃-alkyl hoặc benzyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là nhóm được chọn từ methyl hoặc benzyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁸ là methyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^8 là benzyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^{10} là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^{10} là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^{11} là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^{11} là methyl.

Sẽ được hiểu rằng sáng chế đề cập đến tổ hợp phụ bất kỳ trong phương án bất kỳ của sáng chế của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trên đây.

Còn tốt hơn nữa là, sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) mà được bộc lộ trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế của bản mô tả này, dưới đây.

Được ưu tiên một cách rất đặc biệt là các tổ hợp gồm hai hoặc nhiều khoảng được ưu tiên được kể đến trên đây.

Cụ thể là, đối tượng được ưu tiên hơn của sáng chế là các hợp chất được chọn từ:

(rac)-ethyl[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat,

(rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-ethyl{[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden}carbammat,

(rac)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(4,5-diflo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(4,5-diflo-2-metoxyphephenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-etyl[(3-{[4-(4-clo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(4-clo-2-metoxyphephenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(4-clo-2-metoxyphephenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(4-clo-2-metoxyphephenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure,

1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 1,

1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-

1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-etyl[(3-{[4-(5-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(5-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(5-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(5-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit,

(rac)-etyl[(3-{[4-(2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-N-{3-[(N,S-dimetylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]metansulfonamit,

(rac)-etyl[(3-{[4-(3-clo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-etyl[{3-[(4-[5-flo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-

yl}amino)benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden}carbamat,

(rac)-etyl[metyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1,

[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-[2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]metyl}-phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}-
(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-{2-[(3,4-Diclobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-
1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-{[($^2\text{H}_5$)phenyl($^2\text{H}_2$)metyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)-
metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-[2-(1-xyclopentyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-
1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-N-{3-clo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-
1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-
phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-
phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-
phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-
phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-{4-flo-2-[1-(4-flophenyl)etoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-
1,3,5-triazin-2-amin, hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân lập thể,

(rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl- λ^6 -
sulfanyliden]xyanamit,

[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl- λ^6 -
sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1,

[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl- λ^6 -
sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-

phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-[2-(2-xyclopropyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-{2-[(3,4-diflobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(1,3-thiazol-5-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-{4-(triflometyl)benzyl}oxy)phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(4-clobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(2-etoxy-4-flophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-{[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(3-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(3-clobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(1,2-oxazol-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(3-clo-5-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[2-(2,2-difloetoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flo-3-methylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(3-clo-4-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-3-({5-flo-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]-phenoxy}methyl)benzonitril,

(rac)-4-{4-flo-2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(4,4,4-triflobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-

phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(2,3,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(2Z)-but-2-en-1-yloxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(2,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(3,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-[(2,3-diflo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

(rac)-N-{3,4-diflo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-[etyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

(rac)-N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin

N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-metylbenzyl)(metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

(rac)-2-({5-flo-2-[4-({3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}metyl)prop-2-en-1-ol,

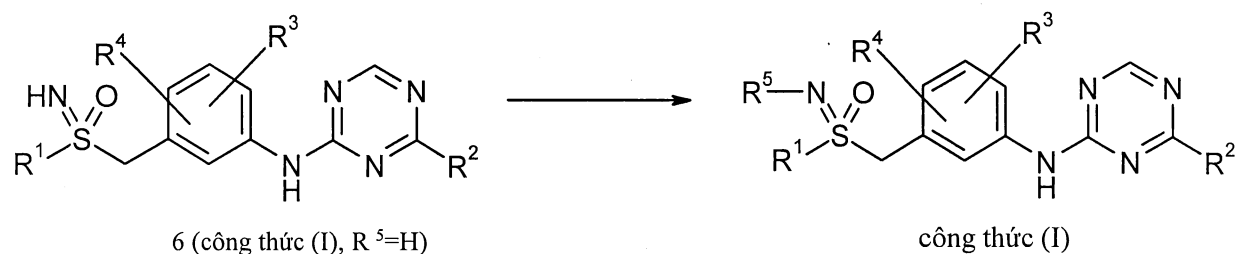
(rac)-[xyclopropyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

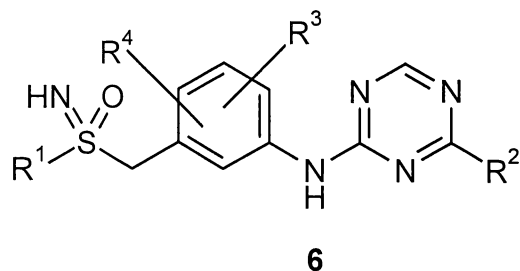
Các định nghĩa về các gốc được kể đến trên đây mà được mô tả chi tiết trong thuật ngữ chung hoặc trong các khoảng được ưu tiên cũng áp dụng cho các sản phẩm cuối có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và một cách tương tự, cho các nguyên liệu khởi đầu hoặc các hợp chất trung gian cần thiết trong mỗi trường hợp đối với sự điều chế.

Sơ đồ 1:

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) được cho phản ứng để thu được sulfoximin được tạo chức N có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib).



Do đó, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R⁵ không phải là nguyên tử hydro, theo sáng chế, trong phương pháp này, nitơ của nhóm sulfoximin có công thức (6):



trong đó, R¹, R², R³ và R⁴ là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, được tạo chức năng theo các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này,

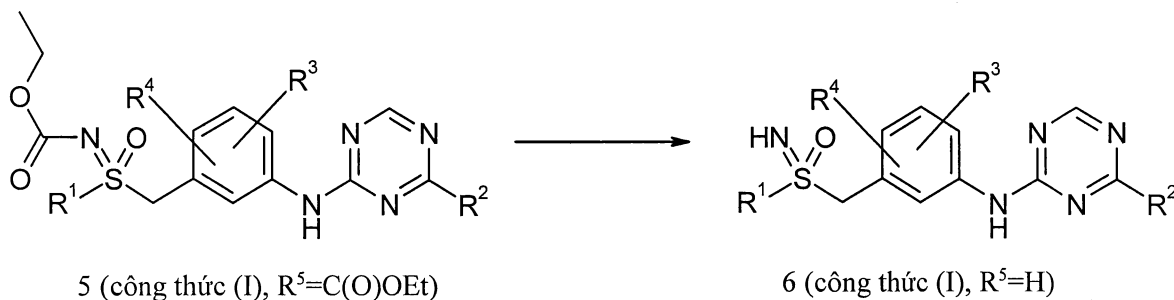
do đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R⁵ không phải là hydro, và

tùy ý, hợp chất thu được là, nếu thích hợp, được cho phản ứng với (i) các dung môi tương ứng và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit với solvat, muối và/hoặc solvat của các muối của nó.

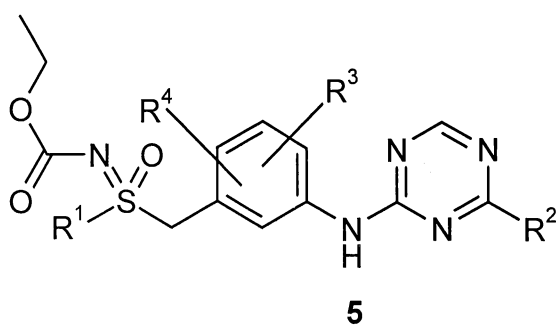
Có nhiều phương pháp để điều chế sulfoximin được tạo chức N bằng cách chức hóa nitơ của nhóm sulfoximin:

- Alkyl hóa: xem, ví dụ ấn phẩm: a) U. Lücking và các đồng tác giả, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2007/0232632; b) ấn phẩm: C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) ấn phẩm: C. Bolm và các đồng tác giả, Synthesis 2009, 10, 1601.
- Axyl hóa: xem, ví dụ ấn phẩm: a) C. Bolm và các đồng tác giả, Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm và các đồng tác giả, Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm và các đồng tác giả, Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.
- Aryl hóa: xem, ví dụ ấn phẩm: a) C. Bolm và các đồng tác giả, Tet. Lett. 1998, 39, 5731; b) C. Bolm và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 2000, 65, 169; c) C. Bolm và các đồng tác giả, Synthesis 2000, 7, 911; d) C. Bolm và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 2005, 70, 2346; e) U. Lücking và các đồng tác giả, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2007/71455.
- Phản ứng với isoxyanat: xem, ví dụ ấn phẩm: a) V.J. Bauer và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson và các đồng tác giả, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark và các đồng tác giả, Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking và các đồng tác giả, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2007/0191393.
- Phản ứng với sulfonylclorua: xem, ví dụ ấn phẩm: a) D.J. Cram và các đồng tác giả, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7369; b) C.R. Johnson và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 1978, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. 1979, 22, 418; d) D. Craig và các đồng tác giả, Tet. 1995, 51, 6071; e) U. Lücking và các đồng tác giả, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2007/191393.
- Phản ứng với cloformiat: xem, ví dụ ấn phẩm: a) P.B. Kirby và các đồng tác giả, DE2129678; b) D.J. Cram và các đồng tác giả, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss và các đồng tác giả, Chem. Ber. 1978, 111, 1453; d) U. Lücking và các đồng tác giả, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2005/37800.

Sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) có thể được tạo ra bằng cách khử bảo vệ của sulfoximin được bảo vệ N có công thức (5). Được ưu tiên là, sử dụng natrietanolat trong etanol ở 60°C (xem, ví dụ: U. Lücking và các đồng tác giả, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2005/37800).



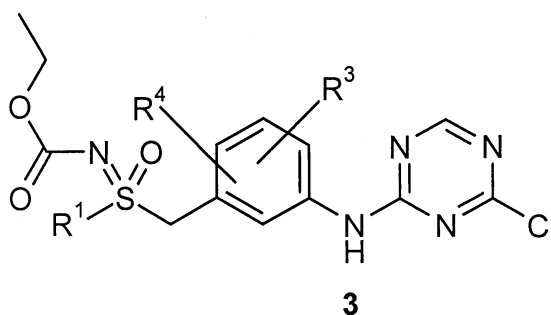
Do đó, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là nguyên tử hydro (giống với sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) được thể hiện trên đây), theo sáng chế, trong phương pháp này, nhóm $-C(O)O\text{-}Et$ được bảo vệ N có công thức (5):



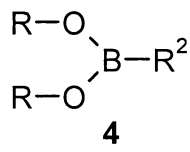
trong đó, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), được khử bảo vệ theo các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này, do đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là nguyên tử hydro, và

tùy ý, các hợp chất thu được (sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) được thể hiện trên đây) là, nếu thích hợp, được cho phản ứng với (i) các dung môi tương ứng và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit với solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là $-C(O)O\text{-}ethyl$ (giống với sulfoximin được bảo vệ N có công thức (5) được thể hiện trên đây), trong phương pháp này, hợp chất trung gian có công thức (3):



trong đó, R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), được cho phản ứng với công thức (4):



trong đó, R^2 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và R độc lập với nhau là, nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_1 - C_{10} -alkyl hoặc, theo cách khác, hai R cùng với nhau tạo thành nhóm R-R, mà là $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$, do đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là $-C(O)O$ -ethyl, và

tùy ý, hợp chất thu được (xem sulfoximin được bảo vệ N có công thức (5) được thể hiện trên đây) được cho phản ứng với (i) dung môi tương ứng và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit với solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

Hợp chất có công thức chung (4) có thể được tạo ra một cách tương tự với các quy trình đã được biết đến (xem ấn phẩm: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu tham chiếu trích dẫn trong bản mô tả sáng chế này). Hơn nữa, nhiều hợp chất có công thức chung (4) là có bán sẵn trên thị trường.

Phản ứng cặp đôi của hợp chất có công thức (3) với hợp chất có công thức (4) được xúc tác bởi chất xúc tác Pd, ví dụ bởi chất xúc tác Pd(0) hoặc bởi chất xúc tác Pd(II). Các ví dụ đối với chất xúc tác Pd(0) là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) $[Pd(PPh_3)_4]$ hoặc tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0) $[Pd_2(dba)_3]$, các ví dụ đối với chất xúc tác Pd(II) diclobis(triphenylphosphin)-paladi(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua $[Pd(dppf)Cl_2]$ (xem ấn phẩm: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu tham chiếu được trích dẫn trong bản mô tả sáng chế này).

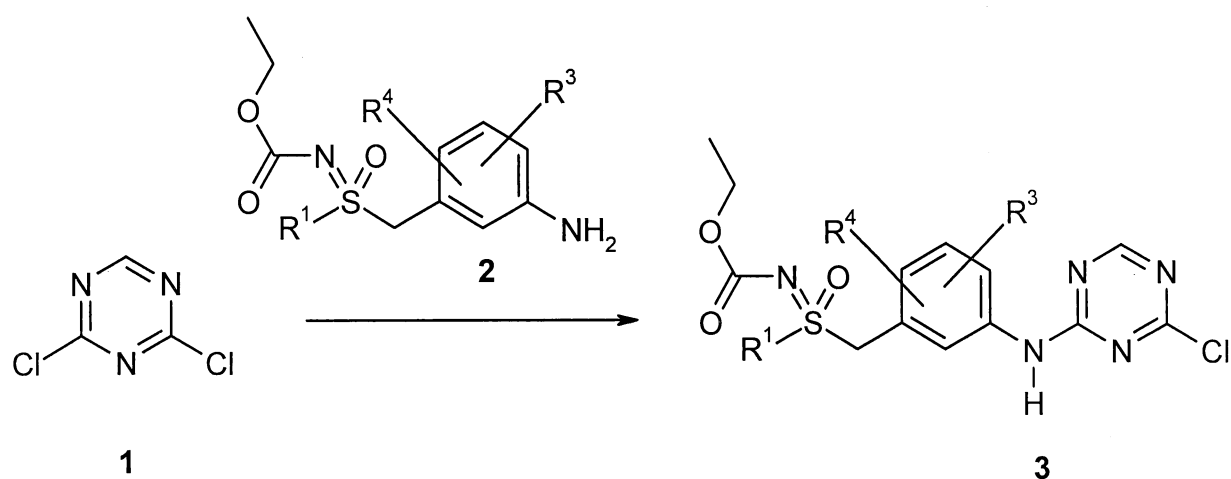
Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện trong dung môi không có cực hoặc có cực, tốt hơn là trong hỗn hợp gồm dung môi không có cực hoặc có cực, tốt hơn nữa là trong các dung môi tương tự, ví dụ, 1,2-dimetoxyetan, dioxan, dimethylformamit, tetrahydrofuran, hoặc isopropanol với nước (xem ấn phẩm: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu tham chiếu được trích dẫn trong bản mô tả sáng chế này).

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ nước kali cacbonat, nước natri bicacbonat hoặc nước kali phosphat (xem ấn phẩm: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu tham chiếu được trích dẫn trong bản mô tả sáng chế này).

Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng ($=20^{\circ}\text{C}$) đến điểm sôi của dung môi. Hơn nữa, phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ lớn hơn điểm sôi bằng cách sử dụng ống áp suất và lò vi sóng. (Xem ấn phẩm: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu tham chiếu được trích dẫn trong bản mô tả sáng chế này).

Tốt hơn là, phản ứng được kết thúc sau từ 1 đến 36 giờ của thời gian phản ứng.

Hợp chất có công thức chung (3) có thể thu được như sau:

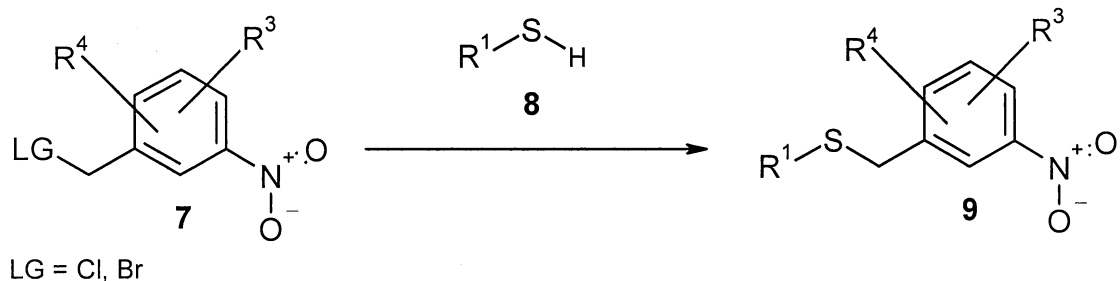


2,4-diclo-1,3,5-triazin (1), mà đã được biết đến là [Đăng ký CAS số: 2831-66-5] hoặc có thể được tạo ra một cách tương tự với các quy trình đã được biết đến, được cho phản ứng với các anilin thích hợp có công thức(2) để thu được 4-clo-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin tương ứng có công thức (3).

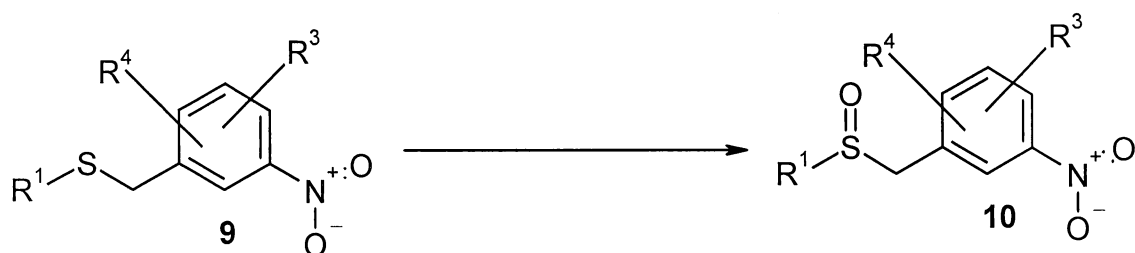
Phản ứng này có thể được thực hiện với một đương lượng anilin có công thức (2) trong dung môi trơ tương tự, ví dụ, 1,2-dimetoxyetan, dioxan, dimethlyformamit, tetrahydrofuran, hoặc rượu tương tự, ví dụ, isopropanol, hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn 0°C theo cách mà hỗn hợp phản ứng được giữ đồng nhất. Các điều kiện được ưu tiên sử dụng bazơ bổ sung tương tự, ví dụ trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin. Tốt hơn là, phản ứng được hoàn thành sau từ 1 đến 6 giờ.

Các anilin có công thức (2) có thể được tạo ra bằng các quy trình sau đây:

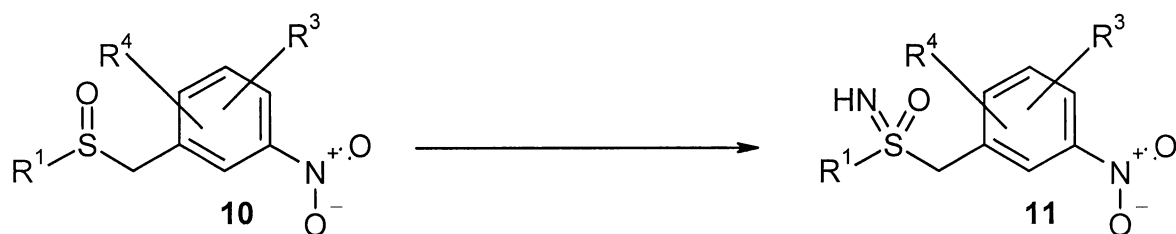
Phản ứng của benzylclorua hoặc -bromua thích hợp có công thức (7) với thiol thích hợp có công thức (8) trong các điều kiện bazơ thu được các thioete tương ứng có công thức (9) (xem, ví dụ ấn phẩm: Sammond và các đồng tác giả, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3519).



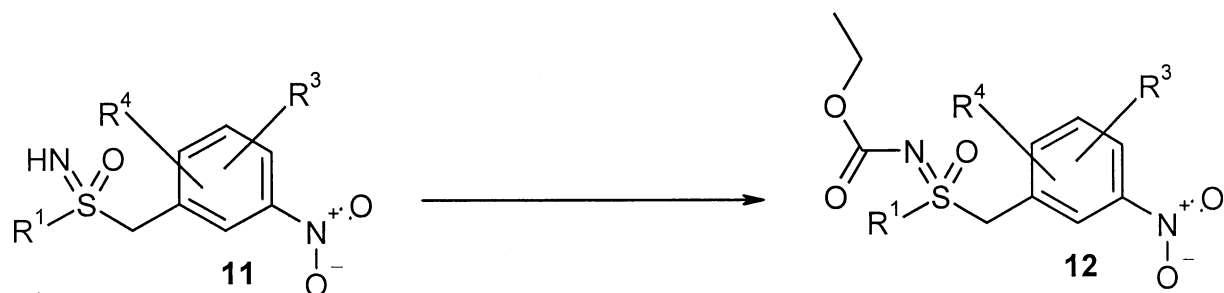
Việc oxy hóa thioete có công thức (9) thu được các sulfoxit tương ứng có công thức (10). Việc oxy hóa có thể được thực hiện một cách tương tự với các quy trình đã được biết đến (xem, ví dụ ấn phẩm: (a) M.H. Ali và các đồng tác giả, *Synthesis* 1997, 764; (b) M.C. Carreno, *Chem. Rev.* 1995, 95, 1717; (c) I. Patel và các đồng tác giả, *Org. Proc. Res. Dev.* 2002, 6, 225; (d) N. Khiar và các đồng tác giả, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3651). Được ưu tiên là việc sử dụng được mô tả trong bản mô tả sáng chế này axit periodic và sắt(III) clorua.



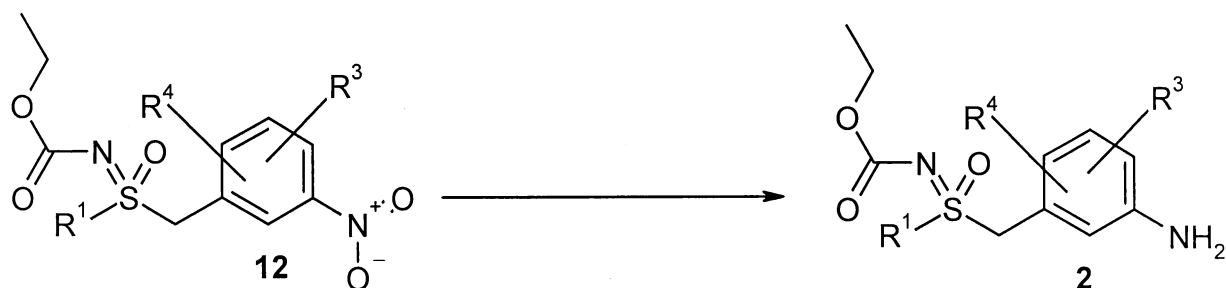
Việc imin hóa được xúc tác rodi của sulfoxit có công thức (10) tiếp theo khử bảo vệ thu được sulfoximin không được bảo vệ N tương ứng có công thức (11) (xem, ví dụ ấn phẩm: Bolm và các đồng tác giả, *Org. Lett.* 2004, 6, 1305).



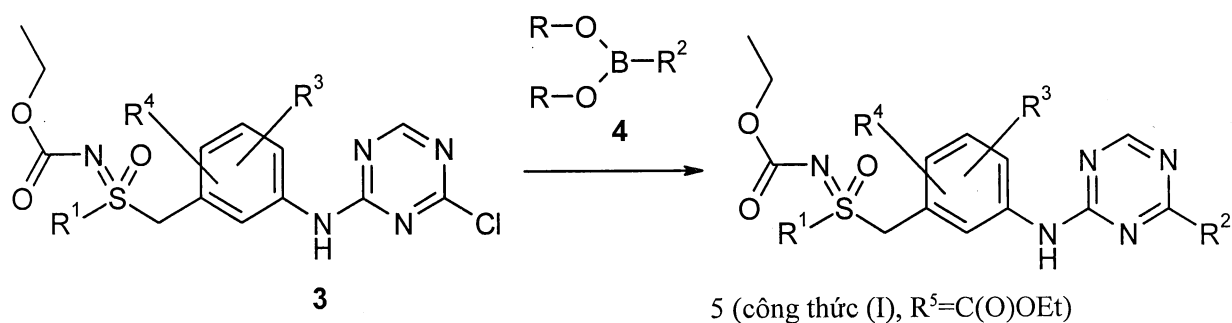
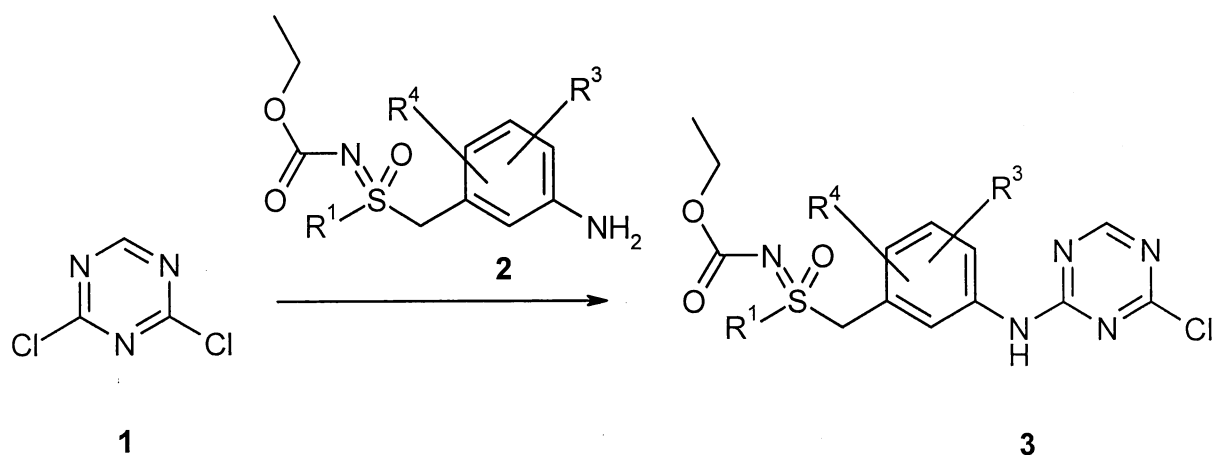
Việc đưa vào nhóm bảo vệ thích hợp dẫn đến tosulfoximin được bảo vệ N có công thức (12) (xem, ví dụ: Lücking và các đồng tác giả, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2005/037800).

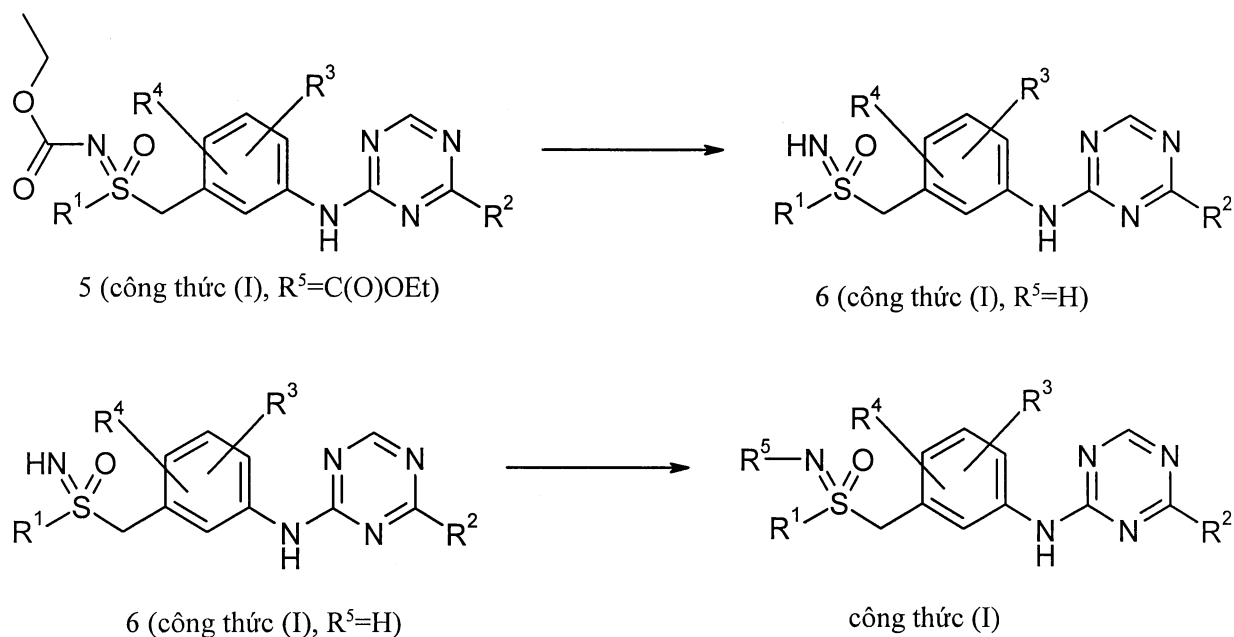


Sau cùng, việc khử nhóm nitro thu được anilin mong muốn có công thức (2). Việc khử có thể được tạo ra một cách tương tự với các quy trình đã được biết đến (xem, ví dụ ấn phẩm: (a) Sammond và các đồng tác giả; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519; (b) R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1989, 411-415).



Việc điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế có thể được minh họa bằng sơ đồ điều chế sau đây (Sơ đồ 1):

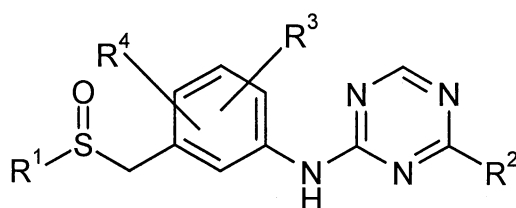




Hợp chất có công thức chung (Ia), (Ib), (2a), (3a), (5a), (6a) có thể được điều chế một cách tương tự.

Sơ đồ 2:

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là nguyên tử hydro (giống với sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) được thể hiện trên đây), trong phương pháp này, hợp chất có công thức (15):



15

trong đó, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế,

được cho phản ứng với natri azit với sự có mặt của axit do đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là nguyên tử hydro, và tùy ý, hợp chất thu được (sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) được thể hiện trên đây) là, nếu thích hợp, được cho phản ứng với (i) dung môi tương ứng và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit với solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

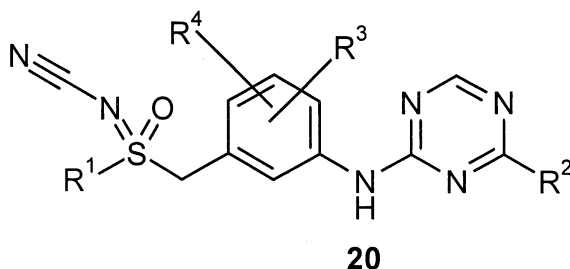
Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của axit sulfuric hoặc axit polyphosphoric. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong trichlorometan với sự có mặt của axit sulfuric và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C, tốt hơn là từ 43°C đến 47°C, được ưu tiên nhất là khoảng 45°C. Tốt hơn là, phản ứng này được kết thúc sau từ 12 giờ đến 120 giờ của thời gian phản ứng (xem, ví dụ ấn phẩm: a) H. R. Bentley và các đồng tác giả, J. Chem. Soc.1952, 1572; b) C. R. Johnson và các đồng tác giả, J. Am. Chem. Soc.1970, 92, 6594; c) Satzinger và các đồng tác giả, Angew. Chem.1971, 83, 83).

Theo phương án khác của sáng chế, phương pháp của sáng chế được thực hiện với natri azit trong axit polyphosphoric ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 70°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 55°C đến 65°C, được ưu tiên nhất là ở khoảng 60°C (xem, ví dụ: a) M.D. Sindkhedkar và các đồng tác giả, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/023507).

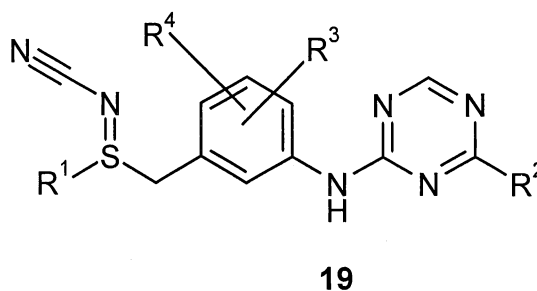
Việc điều chế hợp chất có công thức chung (15) được mô tả dưới đây trong phần mô tả Sơ đồ điều chế 2. Hợp chất có công thức chung (Ia) hoặc (Ib) có thể được điều chế một cách tương tự.

Sơ đồ 3:

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R⁵ là nhóm xyano (giống với N-xyanosulfoximin có công thức (20)):



trong phương pháp này, hợp chất có công thức (19):



trong đó, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế,

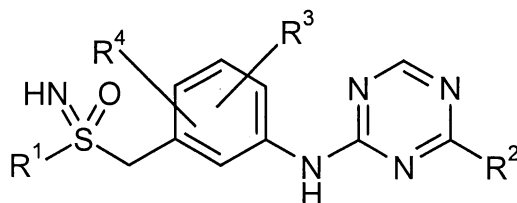
được oxy hóa theo các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này, do đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là nhóm xiano, và tùy ý, hợp chất thu được (N-xyanosulfoximin có công thức (20) như được thể hiện trên đây) là, nếu thích hợp, được cho phản ứng với (i) dung môi tương ứng và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit với solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

Có nhiều phương pháp để oxy hóa N-xyanosulfilimin có công thức (19) thành N-xyanosulfoximin có công thức (20):

- a) Ấn phẩm: C. Bolm và các đồng tác giả, Org. Lett. 2007, 9, 3809,
- b) Ấn phẩm: J. Kemp và các đồng tác giả, Tet. Lett. 1979, 39, 3785,
- c) M.R. Loso và các đồng tác giả, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2007/0203191.

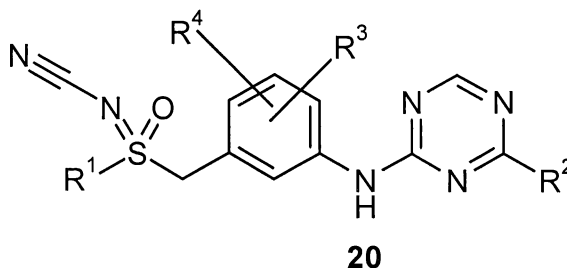
Việc điều chế hợp chất có công thức chung (19) được mô tả dưới đây trong phần mô tả của Sơ đồ điều chế 3. Hợp chất có công thức chung (Ia) hoặc (Ib) có thể được điều chế một cách tương tự.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^5 là nguyên tử hydro (giống với sulfoximin có công thức (6)),



6 (công thức (I), $R^5=H$)

trong phương pháp này, nhóm N-xiano của hợp chất có công thức (20):



20

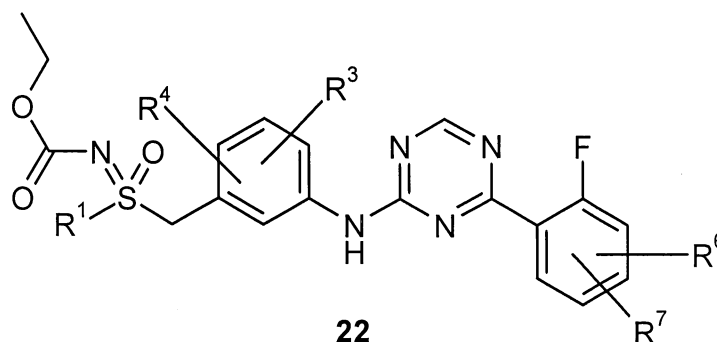
trong đó, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib),

được chuyển hóa khi xử lý với TFAA thành N-trifloaxetylsulfoximin tương ứng, mà N-trifloaxetylsulfoximin được chuyển hóa nhờ sự metanol phân thành hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là nhóm hydro, và tùy ý, hợp chất thu được (hợp chất có công thức chung (6)) là, nếu thích hợp, được cho phản ứng với (i) dung môi tương ứng và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit với solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

Việc điều chế hợp chất có công thức chung (6) từ hợp chất có công thức chung (20) được mô tả chi tiết hơn dưới đây trong phần mô tả của Sơ đồ điều chế 3.

Sơ đồ 4:

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là nguyên tử hydro (giống với sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) được thể hiện trên đây), trong phương pháp này, hợp chất có công thức (22):



trong đó, R^1 , R^3 , R^4 , R^6 và R^7 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế,

được hòa tan trong rượu R^8 -OH,

trong đó, R^8 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế,

và được cho phản ứng với ít nhất hai đương lượng alkali hydrua,

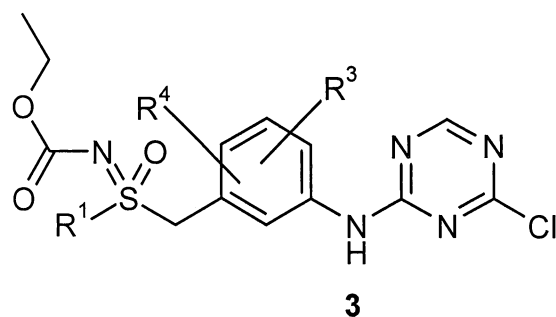
do đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế, trong đó R^5 là nguyên tử hydro, và

tùy ý, hợp chất thu được (sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6)) là, nếu thích hợp, được cho phản ứng với (i) dung môi tương ứng và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit với solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

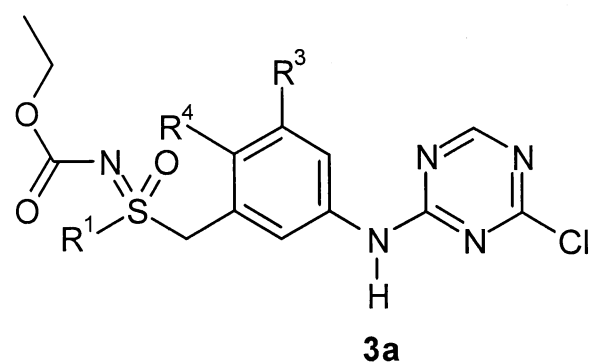
Phản ứng có thể được thực hiện với kali hydrua hoặc natri hydrua. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện với natri hydrua. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến điểm sôi của rượu R⁸-OH, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50°C đến 70°C. Tốt hơn là, phản ứng được hoàn thành sau từ 10 đến 100 giờ của thời gian phản ứng.

Việc điều chế hợp chất có công thức chung (22) được mô tả dưới đây trong nội dung của phần mô tả của Sơ đồ điều chế 4. Hợp chất có công thức chung (Ia) và (Ib) có thể được điều chế một cách tương tự.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất trung gian có công thức chung (3):



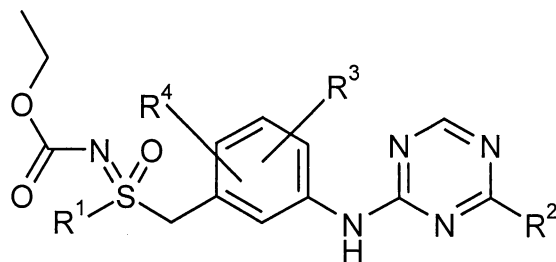
hoặc có công thức chung (3a):



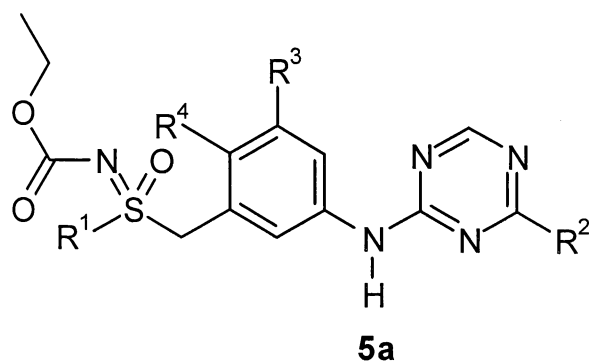
trong đó:

R¹, R³ và R⁴ là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung(I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (5):



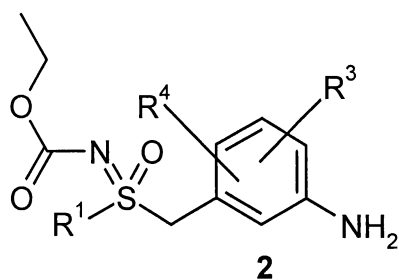
(5) hoặc có công thức chung (5a)



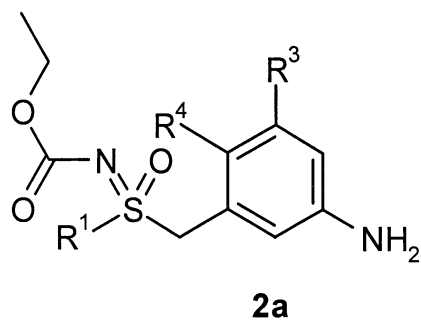
trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (2):



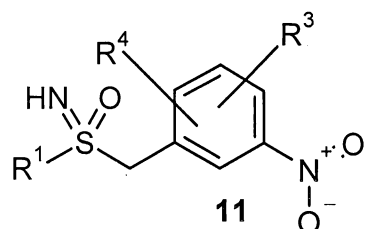
hoặc có công thức chung (2a):



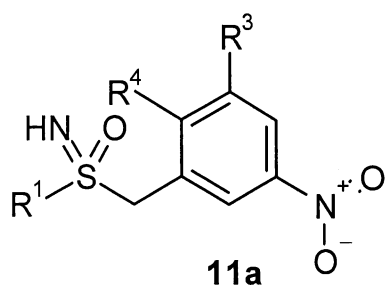
trong đó:

R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (11):



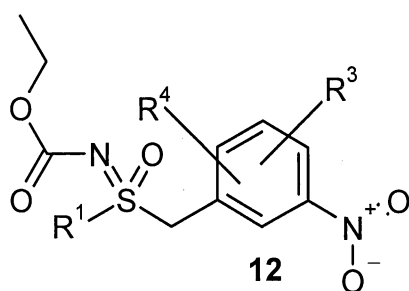
hoặc có công thức chung (11a):



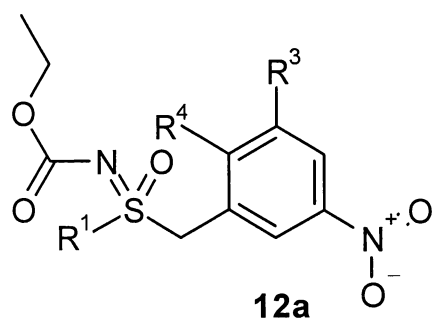
trong đó:

R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (12):



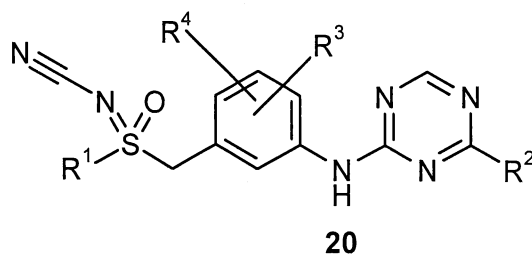
hoặc có công thức chung (12a):



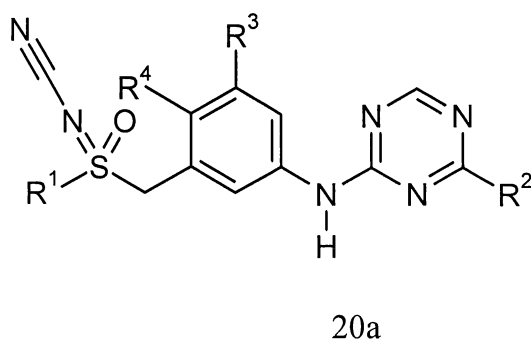
trong đó:

R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (20):



hoặc có công thức chung (20a):



trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện quang phổ tác dụng dược lý và dược lực học mà có thể không được mô tả trước.

Do đó, các hợp chất này là thích hợp để sử dụng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn ở con người và động vật.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “điều trị” bao gồm phòng bệnh.

Hoạt tính dược của các hợp chất theo sáng chế có thể được giải thích theo tác dụng của chúng làm các chất ức chế của CDK9. Do đó, các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) cũng như muối dược dụng của nó được sử dụng làm các chất ức chế đối với CDK9.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu lực cao một cách đặc biệt (được chứng minh bởi giá trị IC_{50} thấp trong thử nghiệm CDK9/CycT1) để ức chế hoạt tính CDK9.

Theo sáng chế, giá trị IC_{50} tương ứng với CDK9 có thể được xác định bằng các phương pháp được mô tả trong phần phương pháp dưới đây. Tốt hơn là, nó được xác định theo Phương pháp 1 (“Thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza”) được mô tả trong phần Nguyên liệu và Phương pháp dưới đây.

Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) cũng như muối được dụng của nó ức chế một cách chọn lọc CDK9 so với các protein kinaza phụ thuộc cyclin khác, tốt hơn là so với CDK2. Do đó, tốt hơn là, các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) cũng như muối được dụng của nó được sử dụng làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

Các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) thể hiện sự ức chế CDK9 mạnh hơn một cách đáng kể so với CDK2. Các hợp chất được ưu tiên của sáng chế thể hiện tỷ lệ $CDK2\ IC_{50}/CDK9\ IC_{50}$ lớn hơn 40, tốt hơn là lớn hơn 55 và còn tốt hơn nữa là lớn hơn 70. $CDK9\ IC_{50}$ được xác định theo Phương pháp 1, $CDK2\ IC_{50}$ theo Phương pháp 2, cả hai phương pháp được mô tả chi tiết hơn trong phần Nguyên liệu và Phương pháp dưới đây.

Theo sáng chế, giá trị IC_{50} tương ứng với CDK2 có thể được xác định bằng các phương pháp được mô tả trong phần phương pháp dưới đây. Tốt hơn là, được xác định theo Phương pháp 2 (“Thử nghiệm CDK2/Xyclin E kinaza”) được mô tả trong phần Nguyên liệu và Phương pháp dưới đây.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) làm trung gian hoạt tính chống tăng sinh tế bào mạnh một cách đáng ngạc nhiên ở dòng tế bào khối u như HeLa và/hoặc DU145. Theo sáng chế, tốt hơn là, giá trị IC_{50} của hợp chất tương ứng với các dòng tế bào này được xác định theo Phương pháp 3 (“Thử nghiệm tăng sinh tế bào”) được mô tả trong phần Nguyên liệu và Phương pháp dưới đây.

Hơn nữa, ngạc nhiên là, các hợp chất được ưu tiên của sáng chế có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) thể hiện độ hòa tan được gia tăng trong nước ở độ pH = 6,5 so với các hợp chất được mô tả trong lĩnh vực này.

Theo sáng chế, tốt hơn là, độ hòa tan trong nước ở độ pH = 6,5 được xác định theo Phương pháp 4 (“Thử nghiệm độ hòa tan nhanh lắc cân bằng”) được mô tả trong phần Nguyên liệu và Phương pháp dưới đây.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) không thể hiện sự ức chế đáng kể của cacbon anhydraz-1 hoặc -2 (giá trị IC_{50} lớn hơn $10\mu M$) và

do đó thể hiện tác dụng phụ được cải thiện như được so với các chất ức chế CDK được mô tả trong lĩnh vực này chứa nhóm sulfonamid, mà ức chế cacbon anhydraz-1 hoặc -2. Theo sáng chế, tốt hơn là, sự ức chế cacbon anhydraz-1 và -2 được xác định theo Phương pháp 5 ("Thử nghiệm cacbon anhydraz") được mô tả trong phần Nguyên liệu và Phương pháp dưới đây.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn, tốt hơn là các rối loạn liên quan đến hoặc qua trung gian bởi hoạt tính CDK9, cụ thể là các rối loạn tăng sinh tế bào quá mức, các bệnh lây nhiễm do virus gây ra và/hoặc các bệnh tim mạch, tốt hơn nữa là các rối loạn tăng sinh tế bào quá mức.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế hoạt tính hoặc sự biểu hiện của CDK9. Do đó, hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) được mong đợi là có giá trị làm các chất điều trị. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị các rối loạn liên quan đến hoặc qua trung gian bởi hoạt tính CDK9 ở người bệnh cần điều trị này, phương pháp này bao gồm bước cho người bệnh dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) như được xác định trên đây. Theo một số phương án, các rối loạn liên quan đến hoạt tính CDK9 là các rối loạn tăng sinh tế bào quá mức, các bệnh lây nhiễm do virus gây ra và/hoặc các bệnh tim mạch, tốt hơn nữa là các rối loạn tăng sinh tế bào quá mức, cụ thể là bệnh ung thư.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "sự điều trị" như được nêu trong bản mô tả sáng chế này được sử dụng một cách thông thường, ví dụ, việc quản lý và chăm sóc đối tượng nhằm mục đích chống lại, làm nhẹ, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng bệnh hoặc rối loạn, như bệnh ung thư biểu mô.

Thuật ngữ "đối tượng" hoặc "người bệnh" bao gồm các sinh vật mà có khả năng mức rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn kết hợp với sự chết tế bào được lập trình (sự chết tế bào theo lập trình) được giảm hoặc không đủ hoặc mặt khác người có thể có lợi từ việc dùng hợp chất theo sáng chế, như người và các động vật không phải con người. Người được ưu tiên bao gồm người bệnh mắc hoặc dễ mắc rối loạn tăng sinh tế bào hoặc tình trạng kết hợp, như được mô tả trong bản mô tả sáng chế này. Thuật ngữ "động vật không phải con người" bao gồm động vật có xương sống, ví dụ, động vật có vú, như động vật linh trưởng không phải con người, cừu, bò, chó, mèo và bộ gặm nhấm, ví dụ, chuột và không phải động vật có vú, như gà, động vật lưỡng cư, loài bò sát, v.v.

Thuật ngữ "các rối loạn liên quan đến hoặc qua trung gian bởi CDK9" sẽ bao gồm các bệnh kết hợp với hoặc có liên quan đến hoạt tính CDK9, ví dụ hoạt tính quá mức của CDK9, và các tình trạng bệnh mà đi kèm với các bệnh này. Các ví dụ về "các rối loạn liên quan đến hoặc qua trung gian bởi CDK9" bao gồm các rối loạn thu được từ hoạt tính CDK9 được gia tăng do các đột biến gen điều hòa hoạt tính CDK9 như LARP7, HEXIM1/2 hoặc 7sk snRNA, hoặc các rối loạn thu được từ hoạt tính CDK9 được gia tăng do sự hoạt hóa của phức hệ CDK9/cyclinT/RNAPolymeraza II bởi protein virus như HIV-TAT hoặc HTLV-TAX hoặc các rối loạn thu được từ hoạt tính CDK9 được gia tăng do sự hoạt hóa của con đường dẫn truyền phân chia tế bào.

Thuật ngữ "hoạt tính quá mức của CDK9" đề cập đến hoạt tính enzym của CDK9 được gia tăng như được so với tế bào không mắc bệnh bình thường hoặc đề cập đến hoạt tính CDK9 được gia tăng dẫn đến sự tăng sinh tế bào không mong muốn hoặc đến sự chết tế bào được lập trình (sự chết tế bào theo lập trình) giảm hoặc không đủ hoặc các đột biến dẫn đến sự hoạt tính cơ định của CDK9.

Thuật ngữ "rối loạn tăng sinh tế bào quá mức" bao gồm các rối loạn có liên quan đến sự tăng sinh của tế bào không mong muốn hoặc không được kiểm soát và bao gồm các rối loạn có liên quan đến sự chết tế bào được lập trình (sự chết tế bào theo lập trình) giảm hoặc không đủ. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa, ức chế, phong bế, làm giảm, làm suy giảm, kiểm soát, v.v, sự tăng sinh của tế bào và/hoặc sự phân chia của tế bào và/hoặc tạo ra sự chết tế bào theo lập trình. Phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần điều trị, bao gồm động vật có vú, bao gồm con người, dùng lượng hợp chất theo sáng chế hoặc muối, hydrat hoặc solvat được dụng của nó mà có hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn.

Các rối loạn tăng sinh tế bào quá mức theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, bệnh vẩy nến, sẹo lồi và sự tăng sản khác tác động đến da, bệnh lạc nội mạc tử cung, các rối loạn xương, các rối loạn hình thành mạch hoặc tăng sinh tế bào mạch máu, chứng tăng huyết áp trong phổi, các rối loạn cơ, rối loạn tăng sinh tế bào gian mạch, polyp ruột kết, bệnh thận đa u nang, sự tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH) và các khối u rắn, như bệnh ung thư vú, đường hô hấp, não, các cơ quan sinh sản, đường tiêu hóa, đường niệu, mắt, gan, da, đầu và cổ, tuyến giáp, tuyến cận giáp, và các di căn xa của chúng. Các rối loạn này cũng bao gồm ung thư hạch bạch huyết, xacôm và bệnh bạch cầu.

Các ví dụ về bệnh ung thư vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư biểu mô ống dẫn xâm lấn, ung thư biểu mô thùy con xâm lấn, ung thư biểu mô ống dẫn tại chỗ và ung thư biểu mô thùy con tại chỗ. Ung thư biểu mô vú của chó hoặc mèo.

Các ví dụ về bệnh ung thư về đường hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, cũng như u tuyến phế quản, u nguyên bào màng phổi và u trung biểu mô.

Các ví dụ về bệnh ung thư não bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở u thần kinh đệm cuống não và dưới đồi, u bào hình sao tiểu não và não, u nguyên bào đệm, u nguyên bào tủy, u màng não thất, cũng như khối u ngoại bì thần kinh và u tuyến tủy.

Các khối u của các cơ quan sinh sản giống đực bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư tuyến tiền liệt và tinh hoàn. Các khối u của cơ quan sinh sản của giống cái bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư màng trong dạ con, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư âm đạo và âm hộ, cũng như xacôm tử cung.

Khối u của đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư hậu môn, ruột kết, kết tràng, thực quản, bàng quang, dạ dày, tuyến tụy, trực tràng, ruột non và bệnh ung thư tuyến nước bọt, ung thư tuyến hậu môn, khối u tế bào mast.

Khối u của đường niệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bàng quang, dương vật, thận, chậu thận, niệu quản, niệu đạo và di truyền và bệnh ung thư thận hình nhú rời rạc.

Bệnh ung thư mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở khối u ác tính trong mắt và u nguyên bào võng mạc.

Các ví dụ về bệnh ung thư gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư biểu mô tế bào gan (ung thư biểu mô tế bào gan có hoặc không có dạng tấm sợi), bệnh ung thư đường mật (ung thư biểu mô ống mật trong gan) và ung thư đường mật tế bào gan hỗn hợp.

Bệnh ung thư da bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư biểu mô tế bào hình vảy, xacôm Kaposi, khối u ác tính, ung thư da tế bào Merkel và ung thư da không ác tính. Khối u tế bào mast.

Bệnh ung thư đầu và cổ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư thanh quản, dưới hầu, mũi hầu, bệnh ung thư miệng-hầu, bệnh ung thư môi và khoang miệng và bệnh ung thư tế bào hình vảy. Khối u ác tính miệng.

Ung thư hạch bạch huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư hạch bạch huyết liên quan đến AIDS, ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết tế bào T thuộc da, ung thư hạch bạch huyết Burkitt, bệnh Hodgkin và ung thư hạch bạch huyết của hệ thần kinh trung ương.

Xacôm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở xacôm mô mềm, xacôm xương, u mô và xơ ác tính, xacôm lympho và xacôm cơ van. Bệnh mô bào ác tính, xacôm xơ, ung thư mạch máu, u tế bào quanh mao mạch, u cơ trơn ác tính.

Bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính và bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Các rối loạn tăng sinh tế bào xơ nang, nghĩa là sự hình thành chất nền ngoại bào khác thường, mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm chứng xơ hóa phổi, chứng xơ vữa động mạch, chứng tái phát hẹp, bệnh xơ gan và rối loạn tăng sinh tế bào gian mạch, bao gồm các bệnh thận như viêm tiểu cầu thận, bệnh thận do đái tháo đường, xơ hóa thận ác tính, hội chứng vi mạch do huyết khối, thải loại mảnh ghép và bệnh tiểu cầu thận.

Các tình trạng bệnh khác ở người hoặc động vật có vú khác mà có thể được điều trị bằng cách cho dùng hợp chất theo sáng chế bao gồm phát triển khối u, bệnh màng lưới, bao gồm bệnh màng lưới do đái tháo đường, nghẽn tĩnh mạch màng lưới do thiếu máu cục bộ, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non và thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, và các rối loạn bong rộp kết hợp với sự hình thành giộp dưới biểu bì, bao gồm pemphigus bong rộp, hồng ban đa dạng và bệnh da.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị các bệnh đường hô hấp và phổi, các bệnh đường dạ dày-ruột cũng như các bệnh bàng quang và ống mật.

Các rối loạn được kể đến trên đây được đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với nguyên nhân gây bệnh tương tự ở các động vật khác, bao gồm động vật có vú và có thể được điều trị bằng cách cho dùng được phẩm của sáng chế.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh lây nhiễm, cụ thể là các bệnh lây nhiễm do virus gây ra. Các bệnh lây nhiễm do virus gây ra, bao gồm các bệnh phát triển khi có cơ hội, do retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae, và/hoặc adenovirus gây ra. Theo phương án được ưu tiên khác của phương pháp này, retrovirus được chọn từ lentivirus hoặc oncoretrovirus, trong đó lentivirus được chọn từ nhóm bao gồm: HIV-1, HIV-2, FIV, BIV, SIV, SHIV, CAEV, VMV hoặc EIAV, tốt hơn là HIV-1 hoặc HIV-2 và trong đó oncoretrovirus được chọn từ nhóm gồm có: HTLV-I, HTLV-II hoặc BLV. Theo phương án được ưu tiên khác của phương pháp

này, hepadnavirut được chọn từ HBV, GSHV hoặc WHV, tốt hơn là HBV, herpesvirut được chọn từ nhóm bao gồm: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV hoặc HHV 8, tốt hơn là HCMV và flaviviridae được chọn từ HCV, West Nile hoặc Bệnh sốt vàng.

Các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) cũng hữu ích để phòng và/hoặc điều trị các bệnh tim mạch như sự phì đại tim, bệnh tim bẩm sinh ở người trưởng thành, chứng phì mạch, bệnh viêm họng ổn định, bệnh viêm họng không ổn định, cơn đau thắt ngực, chứng phù mạch, chứng hẹp van động mạch chủ, chứng phì động mạch chủ, chứng loạn nhịp tim, chứng loạn sản thất phải, chứng xơ cứng động mạch, tật động mạch-tĩnh mạch, sự tạo sợi tâm nhĩ, hội chứng Behcet, nhịp tim chậm, sự chèn ép tim, mở rộng tim, bệnh cơ tim giãn xung huyết, bệnh cơ tim giãn do chứng phì đại, bệnh cơ tim giãn do hạn định, sự ngăn ngừa bệnh tim mạch, chứng hẹp động mạch cảnh, sự xung huyết não, hội chứng Churg-Strauss, bệnh đái tháo đường, tật di thường Epstein, phức hệ Eisenmenger, sự tắc mạch do cholesterol, viêm màng trong tim do vi khuẩn, bệnh loạn sản xơ cơ, khiếm khuyết tim bẩm sinh, bệnh tim, suy tim do xung huyết, bệnh van tim, bệnh nhồi máu cơ tim, khối tụ máu màng cứng, khối tụ máu, dưới màng cứng, bệnh Hippel-Lindau, chứng xung huyết, chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp trong phổi, phát triển phì đại, sự phì đại tâm thất, sự phì đại tâm thất phải, hội chứng tim trái loạn sản, chứng giảm huyết áp, tình trạng què không liên tục, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, hội chứng Klippel-Trenaunay-Weber, hội chứng tử sống bên, sự sa van hai lá hội chứng QT dài, bệnh moyamoya, hội chứng hạch bạch huyết niêm mạc da, chứng nhồi máu cơ tim, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, bệnh mạch ngoại vi, viêm tĩnh mạch, viêm nút quanh động mạch, sự hẹp phổi, bệnh Raynaud, chứng tái phát hẹp, hội chứng Sneddon, chứng hẹp, hội chứng tĩnh mạch chủ trên, hội chứng X, chứng tim đập nhanh, viêm động mạch Takayasu, chứng mất điều hòa xung huyết di truyền, sự mất điều hòa, bệnh viêm động mạch thái dương, tứ chứng fallot, viêm thuyên tắc mạch máu, chứng huyết khối, tắc tĩnh mạch do huyết khối, hẹp van ba lá, tĩnh mạch bị giãn, các bệnh mạch, viêm mạch, co thắt mạch, hình thành sợi tâm thất, hội chứng Williams, bệnh mạch ngoại vi, tĩnh mạch bị giãn và loét chân, huyết khối tĩnh mạch sâu, hội chứng Wolff-Parkinson-White.

Được ưu tiên là sự phì đại tim, bệnh tim bẩm sinh ở người trưởng thành, chứng phì mạch, bệnh viêm họng, cơn đau thắt ngực, chứng loạn nhịp tim, sự ngăn ngừa bệnh tim mạch, bệnh cơ tim, suy tim sung huyết, chứng nhồi máu cơ tim, chứng tăng

huyết áp trong phổi, phát triển phì đại, chứng tái phát hẹp, chứng hẹp, chứng huyết khối và chứng xơ cứng động mạch.

Bản mô tả cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn, cụ thể là các rối loạn được kể đến trên đây.

Đối tượng khác của sáng chế là các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng các rối loạn được kể đến trên đây.

Bản mô tả cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn, cụ thể là các rối loạn được kể đến trên đây.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn, cụ thể là các rối loạn được kể đến trên đây, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các tổ hợp dược chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế kết hợp với ít nhất một hoặc nhiều hoạt chất khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này thuật ngữ “tổ hợp dược” đề cập đến tổ hợp gồm ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế làm hoạt chất cùng với ít nhất một hoạt chất khác, có hoặc không có các thành phần, chất mang, chất pha loãng và/hoặc dung môi khác.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế kết hợp với chất bổ trợ trợ, không độc, được dùng.

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này thuật ngữ “dược phẩm” đề cập đến dạng chế phẩm galen chứa ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm cùng với ít nhất một thành phần, chất mang, chất pha loãng và/hoặc dung môi khác.

Bản mô tả cũng mô tả việc sử dụng tổ hợp dược và/hoặc dược phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng các rối loạn, cụ thể là các rối loạn được kể đến trên đây.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) có thể được dùng ở dạng dược chất duy nhất hoặc phối hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, trong đó việc phối hợp này không gây ra các tác dụng ngược không thể chấp nhận. Việc phối hợp dược phẩm bao gồm việc dùng dạng chế phẩm có dạng liều dùng trong dược phẩm đơn lẻ mà chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và một hoặc nhiều chất

điều trị bổ sung, cũng như việc dùng hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và mỗi chất điều trị bổ sung trong dạng chế phẩm có dạng liều dùng trong dược phẩm riêng biệt của nó. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và chất điều trị có thể được dùng cho người bệnh cùng với dược phẩm dạng liều đơn dùng qua đường miệng như viên nén hoặc viên nang hoặc mỗi chất có thể được dùng trong các dạng chế phẩm dạng liều riêng biệt.

Khi dạng chế phẩm dạng liều riêng biệt được sử dụng, hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung có thể được dùng hầu như cùng lúc (ví dụ, đồng thời) hoặc ở thời gian so le một cách riêng biệt (ví dụ, theo trình tự).

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong tổ hợp cố định hoặc trong tổ hợp riêng biệt với các chất kháng u khác như chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng u có nguồn gốc từ thực vật, chất dùng trong liệu pháp điều trị hoóc môn, chất ức chế topoisomeraza, các dẫn xuất camptothecin, chất ức chế kinaza, các dược chất được tạo đích, các kháng thể, các interferon và/hoặc các chất cải biến đáp ứng sinh học, các hợp chất chống hình thành mạch và các dược chất kháng u khác. Về vấn đề này, sau đây là danh mục các ví dụ không hạn chế về chất thứ hai mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế:

- Chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ hạt cải N-oxit, cyclophosphamid, ifosfamid, thiotepe, ranimustin, nimustin, temozolomit, altretamin, apaziquon, brostalixin, bendamustin, carmustin, estramustin, fotemustin, glufosfamid, mafosfamid, bendamustin, và mitolactol; các hợp chất alkyl hóa hợp nhất platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cisplatin, carboplatin, eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, oxaliplatin, và satraplatin;
- Các chất chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methotrexat, 6-mercaptopurin ribosid, mercaptopurin, 5-fluoraxil đơn lẻ hoặc kết hợp với leucovorin, tegafur, doxifluridin, carmofur, xytarabin, xytarabin ocfosfat, enoxitabin, gemxitabin, fludarabin, 5-azaxitidin, capexitabin, cladribin, clofarabin, dexitabin, eflornithin, etynylxytidin, xytosin arabinosid, hydroxyure, melphalan, nelarabin, nolatrexed, ocfosfit, dinatri premetrexed, pentostatin, pelitrexol, raltitrexed, triapin, trimetrexat, vidarabin, vincristin và vinorelbin;
- Các chất dùng trong liệu pháp điều trị hoóc môn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, exemestan, Lupron, anastrozol, doxercalxiferol, fadrozol, formestan, các chất ức chế 11-beta hydroxysteroid dehydrogenaza 1, các chất ức chế 17-alpha

hydroxylaza/17,20 lyaza như abirateron axetat, các chất ức chế 5-alpha reductaza như finasterit và epristerit, kháng estrogen như tamoxifen xitrat và fulvestrant, Trelstar, toremifen, raloxifen, lasofoxifen, letrozol, kháng androgen như bicalutamit, flutamit, mifepriston, nilutamit, Casodex, và kháng progesteron và các tổ hợp của chúng;

- Các chất kháng u có nguồn gốc từ thực vật bao gồm, ví dụ, các chất được chọn từ chất ức chế nguyên phân, ví dụ các epothilon như sagopilon, ixabepilon và epothilon B, vinblastin, vinflunin, doxorubicin và paclitaxel;
- Các chất ức chế topoisomeraza độc tế bào bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aclarubicin, doxorubicin, amonafit, belotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, diflomotecan, irinotecan, topotecan, edotecarin, epirubicin, etoposid, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, pirarubicin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, tafluposid và các tổ hợp của chúng;
- Các chất miễn dịch bao gồm interferon như interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a và interferon gamma-n1 và các chất làm tăng cường miễn dịch khác như L19-IL2 và các dẫn xuất IL2 khác, filgrastim, lentinan, sizofiran, TheraCys, ubenimex, aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazine, daclizumab, denileukin, gemtuzumab, ozogamixin, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vắc xin khối u ác tính (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, tecleukin, thymalasin, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, và Provenge; vắc xin khối u ác tính Merial;
- Các chất cải biến đáp ứng sinh học là các chất mà làm thay đổi các cơ chế phòng thủ của các sinh vật sống hoặc các đáp ứng sinh học như sự sống sót, sự phát triển hoặc sự biệt hóa của các tế bào mô để dẫn chúng có hoạt tính kháng u; các chất này bao gồm, ví dụ, krestin, lentinan, sizofiran, pixibanil, ProMune, và ubenimex;
- Các hợp chất chống hình thành mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axitinib, aflibercept, angiostatin, apolidin, asentar, axitinib, recentin, bevacizumab, brivanib alaninat, xilengtit, combretastatin, DAST, endostatin, fenretinit, halofuginon, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, squalamin, sunitinib, telatinib, thalidomit, ukrain và vitaxin;
- Các kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trastuzumab, xetuximab, bevacizumab, rituximab, tixilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab và alemtuzumab;

- Các chất ức chế VEGF như, ví dụ, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentin, axitinib, aflibercept, telatinib, brivanib alaninat, vatalanib, pazopanib và ranibizumab; Palladia;
- Các chất ức chế EGFR (HER1) như, ví dụ, xetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib và Zactima;
- Các chất ức chế HER2 như, ví dụ, lapatinib, tratuzumab, và pertuzumab;
- Các chất ức chế mTOR như, ví dụ, temsirolimus, sirolimus/Rapamycin, và everolimus;
- Các chất ức chế c-Met;
- Các chất ức chế PI3K và AKT;
- Các chất ức chế CDK như roscovitine và flavopiridol;
- Các chất ức chế điểm kiểm tra bộ xương sống và các chất chống nguyên phân được tạo đích như các chất ức chế PLK, chất ức chế Aurora (ví dụ Hesperadin), chất ức chế điểm kiểm tra kinaza và các chất ức chế KSP;
- Các chất ức chế HDAC như, ví dụ, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat và LBH589;
- Các chất ức chế HSP90 và HSP70;
- Các chất ức chế Proteasom như bortezomib và carfilzomib;
- Các chất ức chế Serin/threonin kinaza bao gồm các chất ức chế MEK (như ví dụ RDEA 119) và chất ức chế Raf như sorafenib;
- Các chất ức chế farnesyl transferaza như, ví dụ, tipifarnib;
- Các chất ức chế tyrosin kinaza bao gồm, ví dụ, dasatinib, nilotinib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, imatinib mesylat, brivanib alaninat, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, xetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab, và c-Kit inhibitors; Palladia, masitinib;
- Các chất chủ vận thụ thể vitamin D;
- Các chất ức chế Bcl-2 protein như obatoclax, oblimersen natri và gossypol;
- Nhóm gồm 20 chất đối kháng thụ thể phân hóa như, ví dụ, rituximab;
- Các chất ức chế ribonucleotit reductaza như, ví dụ, gemxitabin;

- Chất chủ vận thụ thể 1 phối tử gây chết tế bào theo lập trình chết hoại khối u như, ví dụ, mapatumumab;
- Các chất đối kháng thụ thể 5-hydroxytryptamin như, ví dụ, rEV598, xaliprodon, palonosetron hydroclorua, granisetron, Zindol và AB-1001;
- Các chất ức chế integrin bao gồm các chất ức chế alpha5-beta1 integrin như, ví dụ, E7820, JSM 6425, volociximab và endostatin;
- Các chất đối kháng thụ thể androgen bao gồm, ví dụ, nandrolon decanoat, fluoxymesteron, Android, Prost-aid, andromustin, bicalutamit, flutamit, apoxypoterone, apo-flutamit, clormadinon axetat, Androcur, Tabi, xyproteron axetat và nilutamit;
- Các chất ức chế aromataza như, ví dụ, anastrozol, letrozol, testolacton, exemestan, aminoglutethimit và formestan;
- Các chất ức chế proteinaza kim loại chất nền;
- Các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, alitretinoin, ampligen, atrasentan, bexaroten, bortezomib, bosentan, calxitriol, exisulind, fotemustin, axit ibandronic, miltefosin, mitoxantron, I-asparaginaza, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pegaspargase, pentostatin, tazaroten, velcade, gali nitrat, canfosfamid, darinafarsin và tretinoin.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng trong điều trị bệnh ung thư kết hợp với liệu pháp điều trị phóng xạ và/hoặc sự can thiệp phẫu thuật.

Theo phương án khác của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong tổ hợp cố định hoặc trong tổ hợp riêng biệt với một hoặc nhiều hoạt chất khác như:

¹³¹I-chTNT, abarelix, abirateron, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminoglutethimit, amrubixin, amsacrin, anastrozol, arglabin, trioxit arsen, asparaginaza, azaxitidin, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bicalutamit, bisantren, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, canxi folinat, canxi levofolinat, capexitabin, carboplatin, carmofur, carmustin, catumaxomab, celecoxib, xelmoleukin, xetuximab, clorambuxil, clormadinon, clormethin, cisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, crisantaspa, cyclophosphamid, xyproteron, xytarabin, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubicin, dexitabin, degarelix, denileukin diftitox, denosumab,

deslorelin, dibrospidi clorua, doxetaxel, doxifluridin, doxorubixin, doxorubixin + estron, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enoxitabin, epirubixin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposit, everolimus, exemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, flouraxil, flutamit, formestan, fotemustin, fulvestrant, gali nitrat, ganirelix, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamit, hạt I-125, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lanreotit, lapatinib, lenalidomit, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelin, levamisol, lisurit, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteron, megestrol, melphalan, mepitiostan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, metyl aminolevulinat, metyltestosteron, mifamurtit, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomycin, mitotan, mitoxantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib, nilutamit, nimotuzumab, nimustin, nitracrin, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatin, liệu pháp điều trị gen p53, paclitaxel, palifermin, hạtpaladi-103, axit pamidronic, panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazoxin, pentostatin, peplomyxin, perfosfamid, pixibanil, pirarubixin, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polysacarit-K, porfime natri, pralatrexat, prednimustin, procarbazin, quinagolit, radi-223 clorua, raloxifen, raltitrexed, ranimustin, razoxan, regorafenib, axit risedronic, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxan, natri glycididazol, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoxifen, tasonermin, texeleukin, tegafur, tegafur + gimeraxil + oteraxil, temoporfin, temozolomit, temsirolimus, teniposit, testosteron, tetrofosmin, thalidomit, thiotepa, thymalfasin, tioguanin, toxilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, triptorelin, trofosfamid, tryptophan, ubenimex, valrubixin, vandetanib, vaporetit, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat, vorozol, vi khí thủy tinh ytri-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubixin.

Thông thường, việc sử dụng các chất độc tế bào và/hoặc chất gây độc tế bào kết hợp với hợp chất hoặc dược phẩm của sáng chế sẽ có tác dụng:

(1) thu được hiệu quả tốt hơn trong việc làm giảm sự phát triển của khối u hoặc thậm chí loại bỏ khối u so với việc dùng chất đơn lẻ,

(2) tạo ra việc dùng lượng ít hơn của chất hóa học trị liệu được dùng,

(3) tạo ra việc điều trị hóa học trị liệu mà được dung nạp tốt ở người bệnh với các biến chứng được lý có hại ít hơn so với các hóa học trị liệu chất đơn lẻ và một số liệu pháp điều trị kết hợp khác,

(4) tạo ra việc điều trị phổ rộng hơn các loại bệnh ung thư khác nhau ở động vật có vú, đặc biệt là con người,

(5) tạo ra tốc độ đáp ứng cao hơn trong số những người bệnh được điều trị,

(6) tạo ra thời gian sống sót lâu hơn trong số những người bệnh được điều trị so với các điều trị hóa học trị liệu tiêu chuẩn,

(7) tạo ra thời gian tiến triển khối u lâu hơn, và/hoặc

(8) thu được hiệu quả và các kết quả về khả năng dung nạp ít nhất tốt như hiệu quả của các chất được sử dụng đơn lẻ, so với các trường hợp đã biết trong đó các tổ hợp chứa chất điều trị bệnh ung thư khác tạo ra các tác dụng đối kháng.

Hơn nữa, hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) hoặc (Ib) có thể được sử dụng, như vậy hoặc trong dược phẩm, trong nghiên cứu và chẩn đoán hoặc như các tiêu chuẩn tham chiếu phân tích và tương tự, mà đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng một cách hệ thống và/hoặc cục bộ. Đối với mục đích này, các hợp chất này có thể được dùng theo đường thích hợp, như, ví dụ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, qua phổi, mũi, dưới lưỡi, lưỡi, khoang miệng, trực tràng, da, qua da, màng kết hoặc tai hoặc mô cấy hoặc đặt stent.

Đối với các đường dùng này, có thể dùng các hợp chất theo sáng chế ở các dạng ứng dụng thích hợp.

Thích hợp đối với việc dùng qua đường miệng là các dạng dùng mà có tác dụng như được mô tả trong lĩnh vực này và phân phối các hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc ở dạng được biến đổi, mà bao gồm các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc được hòa tan, như, ví dụ, viên nén (được bao ngoài hoặc không được bao ngoài, ví dụ viên nén được tạo ra với lớp bao ngoài dùng trong ruột hoặc lớp bao ngoài mà sự hòa tan của nó được trì hoãn hoặc không thể hòa tan và kiểm soát sự giải phóng của hợp chất theo sáng chế), viên nén mà phân hủy một cách nhanh chóng trong khoang miệng hoặc màng mỏng/phiến mỏng, màng mỏng/đông khô, viên nang (ví dụ nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bao đường, hạt, viên, bột, nhũ tương, huyền phù, khí dung hoặc dung dịch.

Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể thực hiện với sự ngăn ngừa bước hấp thụ (ví dụ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong xương sống hoặc trong thất lưng) hoặc với cả sự hấp thụ (ví dụ, trong cơ, dưới da, trong da, dưới da hoặc trong bụng). Các dạng dùng thích hợp đối với việc dùng ngoài đường tiêu hóa là, không kể những yếu tố khác, dược phẩm để tiêm hoặc truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, đông khô hoặc bột vô trùng.

Các ví dụ thích hợp đối với các đường dùng khác là dạng dùng trong dược phẩm để xông (dung cụ xông bột, không kể những yếu tố khác, dung cụ xông khí dung), giọt nhỏ mũi/dung dịch/phun; viên nén được dùng qua lưỡi, dưới lưỡi hoặc khoang miệng, màng mỏng/phiến mỏng hoặc viên nang, viên đạn, dược phẩm để dùng cho mắt hoặc tai, viên nang dùng cho âm đạo, huyền phù trong nước (thuốc xức dùng cho da, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa chất béo, thuốc mỡ, kem, các hệ điều trị qua da (như miếng đắp chằng hạn), sữa, bột nhào, bột, bột tạo bụi, mô cấy hoặc đặt stent.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các dạng dùng được kể đến. Việc này có thể thực hiện theo cách đã được biết đến trước bằng cách trộn với chất hỗ trợ trợ, không độc, được dùng. Các chất hỗ trợ này bao gồm, không kể những yếu tố khác, chất mang (ví dụ xenluloza dạng vi tinh thể, lactoza, manitol), các dung môi (ví dụ polyetylen glycol dạng lỏng), chất nhũ tương và chất gây phân tán hoặc chất làm ướt (ví dụ natri dodecyl sulphat, polyoxysorbitan oleat), các chất kết dính (ví dụ polyvinylpyrrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ albumin), các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa, như, ví dụ axit ascorbic), các chất tạo màu (ví dụ các chất tạo màu vô cơ, như, ví dụ, sắt oxit) và các chất phủ mùi vị và/hoặc hương thơm.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất thuốc bao gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều chất hỗ trợ trợ, không độc, được dùng dùng cho các mục đích được kể đến trên đây.

Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng làm dược phẩm, cho con người hoặc động vật, các hợp chất này có thể được dùng trước hoặc dưới dạng dược phẩm chứa, ví dụ, từ 0,1% đến 99,5% (tốt hơn nữa là, từ 0,5% đến 90%) hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều chất hỗ trợ trợ, không độc, được dùng.

Không cần lưu ý đến đường dùng được chọn, các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ia) và/hoặc dược phẩm của sáng chế được bào chế thành các dạng liều được dùng bằng các phương pháp thông thường đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Nồng độ liều thực và khoảng thời gian dùng của các hoạt chất trong dược phẩm của sáng chế có thể được thay đổi sao cho thu được lượng hoạt chất mà có hiệu quả để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn đối với người bệnh cụ thể mà không độc cho người bệnh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nguyên liệu và phương pháp:

Các dữ liệu theo tỷ lệ phần trăm trong các thử nghiệm và các ví dụ sau đây là tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng trừ phi được quy định khác; các phần là các phần theo trọng lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và các dữ liệu về nồng độ của chất lỏng/dung dịch chất lỏng trong mỗi trường hợp dựa trên thể tích.

Các ví dụ được thử nghiệm trong các thử nghiệm sinh học được chọn một hoặc nhiều lần. Khi được thử nghiệm nhiều hơn một lần, các dữ liệu được báo cáo là các giá trị trung bình hoặc các giá trị trung tuyến, trong đó:

- giá trị trung bình, cũng được gọi là giá trị trung bình số học, là tổng của các giá trị thu được được chia theo số lần được thử nghiệm, và
- giá trị trung tuyến là số ở giữa nhóm giá trị khi được xếp loại theo thứ tự tăng lên hoặc giảm xuống. Nếu số giá trị theo bộ dữ liệu là lẻ, thì trung tuyến là giá trị ở giữa. Nếu số giá trị trong bộ dữ liệu là chẵn, thì trung tuyến là trung bình số học của hai giá trị ở giữa.
- Các ví dụ được tổng hợp một hoặc nhiều lần. Khi được tổng hợp nhiều hơn một lần, dữ liệu từ các thử nghiệm sinh học là giá trị trung bình hoặc giá trị trung tuyến được tính toán bằng cách sử dụng các bộ dữ liệu thu được từ sự thử nghiệm của một hoặc nhiều mẻ tổng hợp.

Các đặc tính dược lý *in vitro* và vật lý-hóa học của các hợp chất có thể được xác định theo các thử nghiệm và phương pháp sau đây.

1. Thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza:

Hoạt tính ức chế CDK9/CycT1 của các hợp chất theo sáng chế được định lượng bằng cách dùng thử nghiệm CDK9/CycT1 TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau đây:

CDK9 và Xyclin T1 của người được gắn His tái tổ hợp toàn bộ chiều dài, được biểu hiện trong tế bào côn trùng và được tinh chế bởi sắc ký ái lực Ni-NTA, được mua của Invitrogen (Cat. No PV4131). Đối với cơ chất dùng cho phản ứng kinaza, peptit

được biotinyl hóa biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (đầu cuối C ở dạng amit) được sử dụng mà có thể được mua, ví dụ của công ty JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

Để thử nghiệm, 50nl của dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm được cô đặc gấp 100 lần trong DMSO được chuẩn độ vào đĩa vi chuẩn 384 giếng thể tích nhỏ màu đen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), thêm 2 μ l dung dịch chứa CDK9/CycT1 trong chất đệm thử nghiệm trong nước [50mM Tris/HCl độ pH = 8,0, 10mM MgCl₂, 1,0mM dithiothreitol, 0,1mM natri ortho-vanadat, 0,01% (thể tích) Nonidet-P40 (Sigma)] vào và ủ hỗn hợp trong 15 phút ở 22°C để cho phép sự gắn kết trước của hợp chất thử nghiệm với enzym trước khi bắt đầu phản ứng kinaza. Sau đó, phản ứng kinaza được bắt đầu bằng cách thêm 3 μ l dung dịch chứa adenosin-tri-phosphat (ATP, 16,7 μ M =>nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm là 10 μ M) và chất nền (1,67 μ M =>nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm là 1 μ M) trong chất đệm thử nghiệm và ủ hỗn hợp thu được trong thời gian phản ứng 25 phút ở 22°C. Nồng độ của CDK9/CycT1 được điều chỉnh phụ thuộc vào hoạt tính của nhiều enzym và được chọn thích hợp để có thử nghiệm trong khoảng tuyến tính, nồng độ thông thường là nằm trong khoảng 1 μ g/mL. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm 5 μ l dung dịch chứa thuốc thử phát hiện TR-FRET (0,2 μ M streptavidin-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] và 1nM kháng thể kháng RB(pSer807/pSer811) của BD Pharmingen [# 558389] và 1,2nM kháng thể kháng IgG của chuột được đánh dấu LANCE EU-W1024[Perkin-Elmer, sản phẩm số AD0077]) trong dung dịch nước EDTA (100mM EDTA, 0,2% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò trong 100mM HEPES/NaOH độ pH = 7,0).

Ủ hỗn hợp thu được 1 giờ ở 22°C để cho phép sự hình thành phức hệ giữa peptit được biotinyl hóa được phosphoryl hóa và các thuốc thử phát hiện. Sau đó, đánh giá lượng chất nền được phosphoryl hóa bằng cách đo năng lượng cộng hưởng truyền từ Eu-chelat vào streptavidin-XL. Do đó, sự phát huỳnh quang ở 620nm và 665nm sau khi kích thích ở 350nm được đo trong thiết bị đọc HTRF, ví dụ Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer). Tỷ lệ của sự phát ra ở 665nm và ở 622nm được xác định như việc đo đối với lượng chất nền được phosphoryl hóa. Dữ liệu được bình thường hóa (phản ứng enzym mà không cần chất ức chế = 0% ức chế, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = 100% ức chế). Thông thường, các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng đĩa vi chuẩn trong 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM, 13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM và 0,1nM,

các dãy pha loãng được tạo ra một cách riêng biệt trước khi thử nghiệm trên nồng độ của dung dịch được cô đặc gấp 100 lần trong DMSO theo dãy pha loãng 1:3,4) với các giá trị gấp đôi đối với mỗi nồng độ và giá trị IC_{50} được tính toán theo sự phù hợp 4 tham số.

2. Thử nghiệm CDK2/Xyclin E kinaza:

Hoạt tính ức chế CDK2/Xyclin E của các hợp chất theo sáng chế được định lượng bằng cách dùng thử nghiệm CDK2/Xyclin E TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau đây:

Protein ngưng tụ tái tổ hợp của GST và CDK2 của người và của GST và Xyclin E của người, được biểu hiện ở tế bào côn trùng (Sf9) và được tinh chế bằng sắc ký ái lực Glutathion-Sepharose, được mua của ProQinase GmbH (Freiburg, Germany). Đối với chất nền dùng cho phản ứng kinaza, peptit được biotinyl hóa biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (đầu cuối C ở dạng amit) được sử dụng mà có thể được mua, ví dụ của công ty JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

Để thử nghiệm, 50nl dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm được cô đặc gấp 100 lần trong DMSO được chuẩn độ vào đĩa vi chuẩn 384 giếng thể tích nhỏ màu đen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), thêm 2 μ l dung dịch chứa CDK2/Xyclin E trong chất đệm thử nghiệm trong nước [50mM Tris/HCl độ pH = 8,0, 10mM $MgCl_2$, 1,0mM dithiothreitol, 0,1mM natri ortho-vanadat, 0,01% (thể tích) Nonidet-P40 (Sigma)] vào và ủ hỗn hợp trong 15 phút ở 22°C để cho phép sự gắn kết trước của hợp chất thử nghiệm với enzym trước khi bắt đầu phản ứng kinaza. Sau đó, phản ứng kinaza được bắt đầu bằng cách thêm 3 μ l dung dịch chứa adenosin-tri-phosphat (ATP, 16,7 μ M =>nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm là 10 μ M) và chất nền (1,25 μ M =>nồng độ cuối cùng trong 5 μ l thể tích thử nghiệm là 0,75 μ M) trong chất đệm thử nghiệm và ủ hỗn hợp thu được trong thời gian phản ứng 25 phút ở 22°C. Điều chỉnh nồng độ của CDK2/CycE phụ thuộc vào hoạt tính của nhiều enzym và được chọn thích hợp để có thử nghiệm trong khoảng tuyến tính, nồng độ thông thường là nằm trong khoảng 130ng/mL. Làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung 5 μ l dung dịch chứa thuốc thử phát hiện TR-FRET (0,2 μ M streptavidin-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] và 1nM kháng thể kháng RB(pSer807/pSer811) của BD Pharmingen [# 558389] và 1,2nM kháng thể kháng IgG của chuột được đánh dấu LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, sản phẩm số AD0077]) trong dung dịch nước EDTA (100mM EDTA, 0,2% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò trong 100mM HEPES/NaOH độ pH = 7,0).

Ủ hỗn hợp thu được 1 giờ ở 22°C để cho phép sự hình thành phức hệ giữa peptit được biotinyl hóa được phosphoryl hóa và các thuốc thử phát hiện. Sau đó, đánh giá lượng chất nền được phosphoryl hóa bằng cách đo năng lượng cộng hưởng truyền từ Eu-chelat vào streptavidin-XL. Do đó, sự phát ra huỳnh quang ở 620nm và 665nm sau khi kích thích ở 350nm được đo trong thiết bị đọc TR-FRET, ví dụ Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer). Tỷ lệ phát ra ở 665nm và ở 622nm được xác định như việc đo đối với lượng chất nền được phosphoryl hóa. Dữ liệu được bình thường hóa (phản ứng enzym mà không có chất ức chế = 0% ức chế, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = 100% ức chế). Thông thường, các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng đĩa vi chuẩn trong 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM, 13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM và 0,1nM, các dãy pha loãng được tạo ra một cách riêng biệt trước khi thử nghiệm đối với nồng độ của các dung dịch được cô đặc gấp 100 lần trong DMSO theo dãy pha loãng 1:3,4) theo giá trị gấp đôi đối với mỗi nồng độ và giá trị IC₅₀ được tính toán theo sự phù hợp 4 tham số.

3. Thử nghiệm tăng sinh tế bào:

Tế bào khối u được nuôi cấy (NCI-H460, tế bào ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ của người, ATCC HTB-177; DU145, tế bào ung thư biểu mô tuyến tiền liệt của người không phụ thuộc hoóc môn, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung của người, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung của người kháng đa dược chất, EPO-GmbH, Berlin; tế bào khối u cổ tử cung của người HeLa, ATCC CCL-2; ung thư biểu mô kết tràng của người Caco-2, ATCC HTB-37; tế bào khối u ác tính của chuột B16F10, ATCC CRL-6475) được được bọc ở mật độ 5000 tế bào/giếng (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 tế bào/giếng (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), 1500 tế bào/giếng (Caco-2), hoặc 1000 tế bào/giếng (B16F10) trong đĩa vi chuẩn 96 giếng trong 200 μ L môi trường phát triển tương ứng của chúng được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò. Sau 24 giờ, nhuộm tế bào của một đĩa (đĩa điểm zero) bằng thuốc nhuộm màu tím tinh thể (xem dưới đây), trong khi môi trường của đĩa khác được thay thế bằng môi trường nuôi cấy mới (200 μ L), mà trong đó các chất thử nghiệm được bổ sung vào với các nồng độ khác nhau (0 μ M, cũng như nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 μ M; nồng độ cuối cùng của dimetyl sulfoxit dung môi là 0,5%). Ủ tế bào trong 4 ngày với sự có mặt của các chất thử nghiệm. Xác định sự tăng sinh tế bào bằng cách nhuộm tế bào bằng thuốc nhuộm màu tím tinh thể: tế bào được cố định bằng cách thêm 20 μ L/điểm đo của dung dịch glutaric

aldehyt 11% trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau ba chu kỳ rửa tế bào được cố định bằng nước, làm khô các đĩa ở nhiệt độ trong phòng. Nhuộm tế bào bằng cách thêm 100 μ L/điểm đo của dung dịch thuốc nhuộm màu tím tinh thể 0,1% (độ pH = 3,0). Sau ba chu kỳ rửa tế bào được nhuộm bằng nước, làm khô các đĩa ở nhiệt độ trong phòng. Hòa tan thuốc nhuộm bằng cách thêm 100 μ L/điểm đo của dung dịch axit axetic 10%. Xác định hệ số hấp thụ bằng phép trắc quang ở bước sóng 595nm. Sự thay đổi số lượng tế bào, theo phần trăm, được tính toán theo sự bình thường hóa của các giá trị được đo với giá trị hệ số hấp thụ của đĩa điểm (=0%) và hệ số hấp thụ của tế bào không được xử lý (0 μ M) (=100%). Xác định giá trị IC₅₀ bằng các phương tiện phù hợp 4 tham số.

4. Thử nghiệm độ tan trong bình thót cổ lắc cân bằng:

Độ tan nhiệt động của hợp chất trong nước được xác định bằng phương pháp bình thót cổ lắc cân bằng (xem, ví dụ ấn phẩm: E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008). Dung dịch bão hòa chứa được chất được tạo ra và trộn dung dịch này trong 24 giờ để bảo đảm rằng sự cân bằng là đạt được. Ly tâm dung dịch để loại bỏ phần đoạn không hòa tan xác định nồng độ của hợp chất trong dung dịch bằng cách sử dụng đường cong định cỡ tiêu chuẩn.

Để chuẩn bị mẫu, 2mg hợp chất dạng rắn được cân trong ống thủy tinh 4mL. Thêm 1mL chất đệm phosphate độ pH = 6,5 vào. Khuấy huyền phù trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, ly tâm dung dịch. Để chuẩn bị mẫu dùng cho việc định cỡ tiêu chuẩn, hòa tan 2mg mẫu dạng rắn trong 30mL axetonitril. Sau khi siêu âm, pha loãng dung dịch bằng nước đến 50mL. Định lượng mẫu và các tiêu chuẩn bằng HPLC với sự phát hiện tia cực tím. Đối với mỗi mẫu, hai thể tích tiêm (5 và 50 μ l) trong ba lần được tạo ra. Ba thể tích tiêm (5 μ l, 10 μ l và 20 μ l) được tạo ra đối với tiêu chuẩn.

Các điều kiện sắc ký:

Cột HPLC:	Xterra MS C18 2,5 μ m 4,6 x 30mm
Thể tích Bơm:	Mẫu: 3x5 μ l và 3x50 μ l Tiêu chuẩn: 5 μ l, 10 μ l, 20 μ l
Dòng chảy:	1,5mL/phút
Pha động:	gradient axit: A: Nước / 0,01% TFA B: Axetonitril / 0,01% TFA 0 phút → 95%A 5%B

từ 0 đến 3 phút → 35%A 65%B, gradient tuyến tính

từ 3 đến 5 phút → 35%A 65%B, đẳng dòng

từ 5 đến 6 → 95%A 5%B, đẳng dòng

Bộ dò tia cực tím: bước sóng gần với sự hấp thụ tối đa (nằm trong khoảng từ 200 đến 400nm)

Các diện tích mẫu và các lần tiêm tiêu chuẩn cũng như sự tính toán giá trị độ tan (theo mg/l) được xác định bằng cách sử dụng phần mềm HPLC (Waters Empower 2 FR).

5. Thử nghiệm cacbon anhydrazơ

Nguyên lý của thử nghiệm này là dựa trên sự thủy phân của 4-nitrophenyl axetat bởi cacbon anhydrazơ (Pocker & Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), với sự xác định trắc quang theo sau của sản phẩm nhuộm 4-nitrophenolat ở 400nm bằng các phương tiện của quang kế quang phổ 96 kênh.

2 microL hợp chất thử nghiệm, được hòa tan trong DMSO (nồng độ cuối cùng gấp 100 lần), với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 10micromol/L (cuối cùng), được chuẩn độ bốn lần vào các giếng của đĩa vi chuẩn 96 giếng. Các giếng mà chứa dung môi mà không chứa hợp chất thử nghiệm được sử dụng làm các giá trị tham chiếu (1. Giếng mà không chứa cacbon anhydrazơ đối với sự hiệu chỉnh của sự thủy phân chất nền không enzyme và 2. Giếng có cacbon anhydrazơ để xác định hoạt tính của enzyme không bị ức chế).

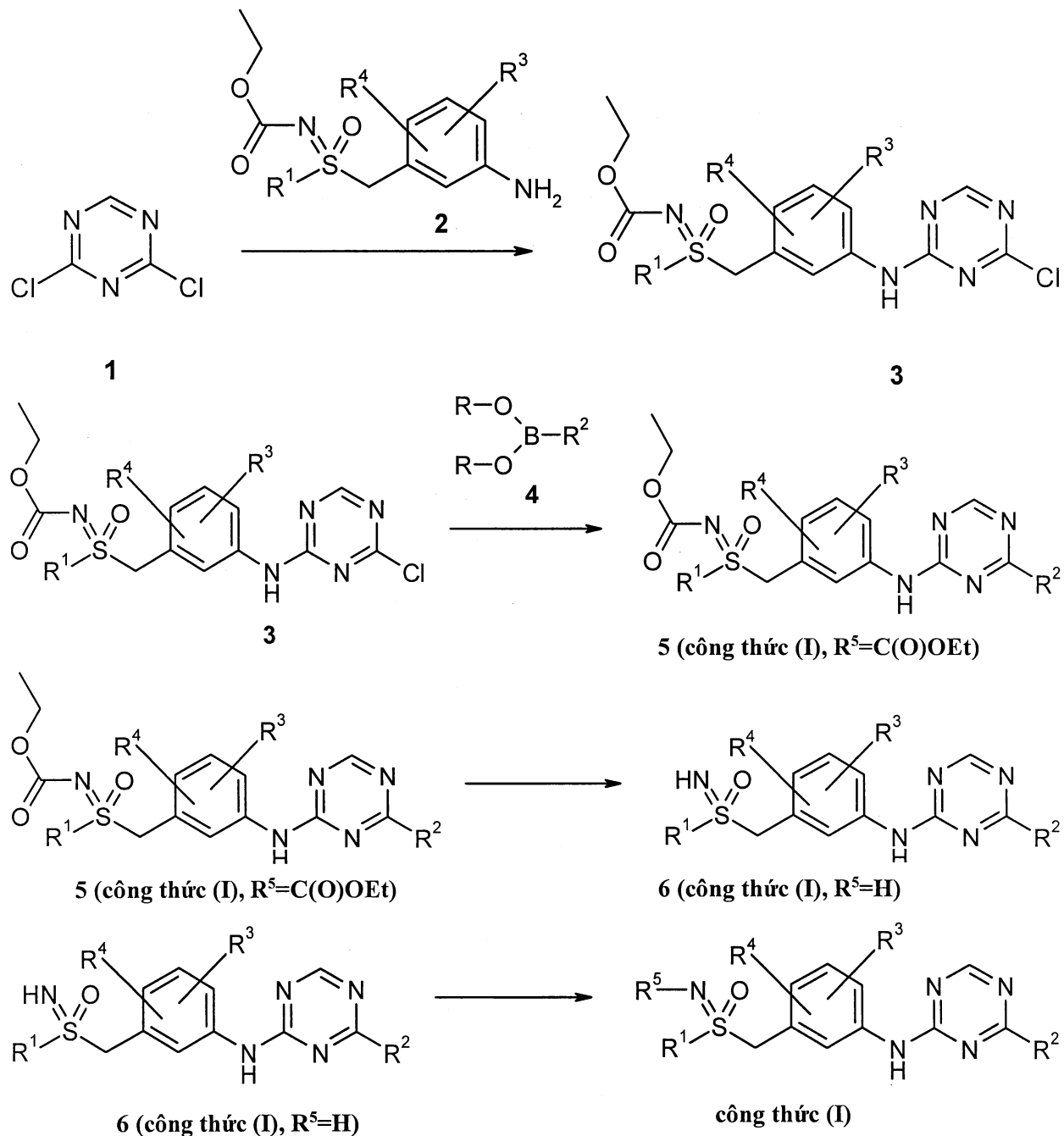
188microL chất đệm thử nghiệm (10millimol/L Tris/HCl, độ pH = 7,4, 80millimol/L NaCl), có hoặc không có 3 đơn vị/giếng cacbon anhydrazơ-1 [= cacbon anhydrazơ-1 của người (Sigma, #C4396)] để xác định sự ức chế cacbon anhydrazơ-1 hoặc 3 đơn vị/giếng cacbon anhydrazơ-2 [= cacbon anhydrazơ-2 của người (Sigma, #C6165)] để đo sự ức chế cacbon anhydrazơ-2, được chuẩn độ vào các giếng của đĩa vi chuẩn. Phản ứng enzyme được bắt đầu bằng cách bổ sung 10microL dung dịch chất nền (1millimol/L 4-nitrophenyl axetat (Fluka #4602), được hòa tan trong axetonitril khan (nồng độ chất nền cuối cùng: 50micromol/L). Ủ đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Đo sự hấp thụ bằng phép trắc quang ở bước sóng 400nm. Tính toán sự ức chế enzyme sau khi bình thường hóa các giá trị được đo đối với sự hấp thụ của phản ứng trong các giếng mà không có enzyme (=100% ức chế) và đối với sự hấp thụ của phản ứng trong các giếng có enzyme không bị ức chế (=0% ức chế). Xác định các giá trị IC₅₀ bằng các cách lắp vào phương trình 4 tham số.

Các ví dụ điều chế

Tổng hợp các hợp chất

Tốt hơn là, quy trình tổng hợp các triazin được thể hai lần của sáng chế theo sáng chế được thực hiện theo một trong số các quy trình điều chế chung, được thể hiện trong các sơ đồ 1, 2, 3 hoặc 4 dưới đây:

Sơ đồ 1:



Sơ đồ 1

Trong bước thứ nhất, 2,4-diclo-1,3,5-triazin (1) được cho phản ứng với anilin thích hợp (2) để thu được 4-clo-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin tương ứng (3). Phản ứng được thực hiện với một đương lượng anilin (2) trong dung môi trơ tương tự DMF, THF, DME, dioxan hoặc rượu tương tự isopropanol, hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ dưới 0°C theo cách mà hỗn hợp phản ứng được giữ đồng nhất. Các điều kiện được ưu tiên sử dụng bazơ bổ sung tương tự trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin.

Trong bước thứ hai, hợp chất trung gian 4-clo-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin (3) được cho phản ứng với dẫn xuất của axit boronic $R^2-B(OR)_2$ (4) để thu được hợp chất có công thức (5). Dẫn xuất của axit boronic (4) có thể là axit boronic ($R = -H$) hoặc este của axit boronic, ví dụ isopropyl este của nó ($R = -CH(CH_3)_2$), tốt hơn là este thu được từ pinacol, trong đó hợp chất trung gian của axit boronic tạo ra 2-aryl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

Phản ứng cặp đôi được xúc tác bằng chất xúc tác Pd, ví dụ bằng chất xúc tác Pd(0) tương tự tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0) $[Pd_2(dba)_3]$, hoặc bằng chất xúc tác Pd(II) tương tự diclobis(triphenylphosphin)-paladi(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc bằng $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua $[Pd(dppf)Cl_2]$.

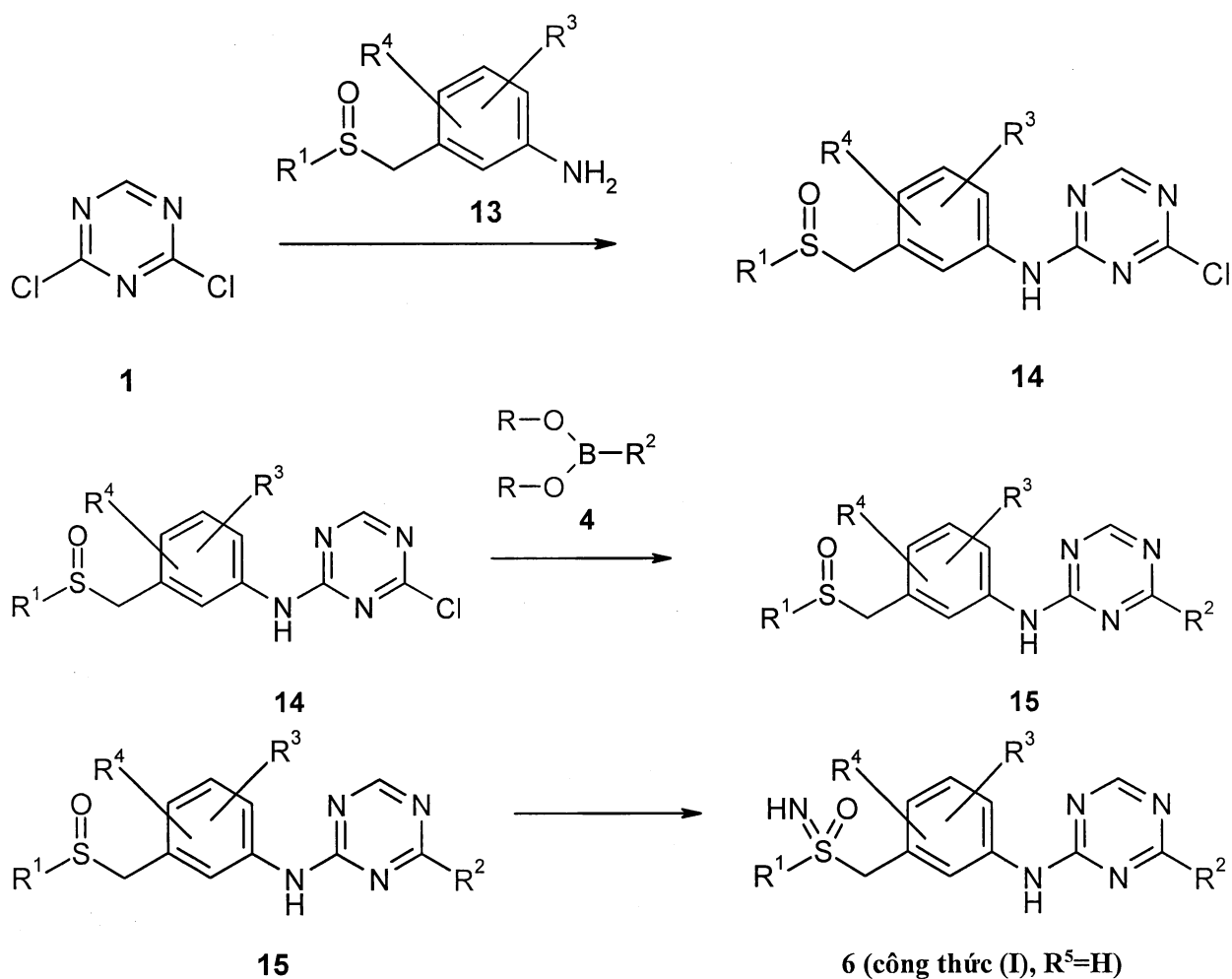
Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp gồm dung môi tương tự 1,2-dimetoxyetan, dioxan, DMF, DME, THF hoặc isopropanol với nước và với sự có mặt của bazơ tương tự nước kali cacbonat, nước natri bicacbonat hoặc kali phosphat.

Sự khử bảo vệ của hợp chất có công thức (5) thu được sulfoximin không được bảo vệ N tương ứng có công thức (6). Tốt hơn là, sự khử bảo vệ được thực hiện với natri etanolat trong etanol ở 60°C.

Các sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) có thể được cho phản ứng để thu được các dẫn xuất được tạo chức N có công thức (I).

Sơ đồ 2:

Con đường điều chế khác đối với sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) được thể hiện trong Sơ đồ 2.



Sơ đồ 2

Trong bước thứ nhất, 2,4-diclo-1,3,5-triazin (1) được cho phản ứng với anilin thích hợp có công thức (13) để thu được 4-clo-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin tương ứng có công thức (14). Phản ứng được thực hiện với một đương lượng anilin (13) trong dung môi trơ tương tự DMF, THF, DME, dioxan hoặc rượu tương tự isopropanol, hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ dưới 0°C theo cách mà hỗn hợp phản ứng được giữ đồng nhất. Các điều kiện được ưu tiên sử dụng bazơ bổ sung tương tự trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin.

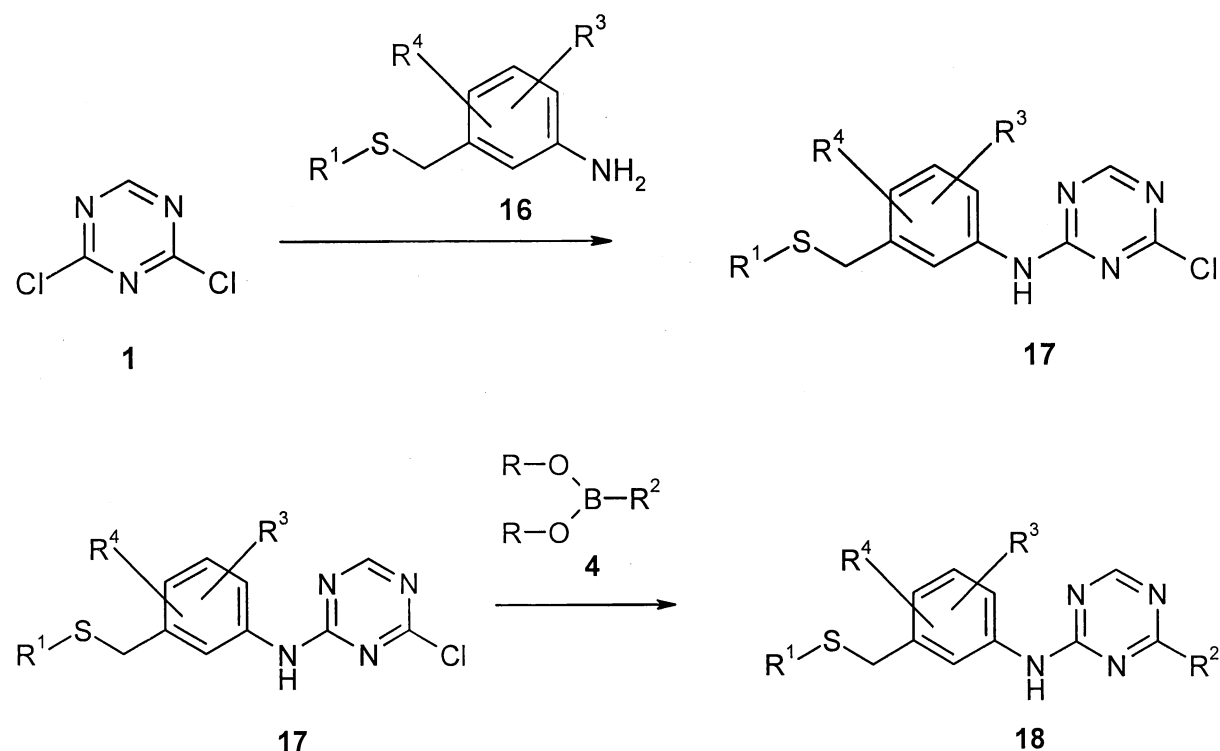
Trong bước thứ hai, hợp chất trung gian 4-clo-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin có công thức (14) được cho phản ứng với dẫn xuất của axit boronic $R^2\text{-B(OR)}_2$ (4) để thu được hợp chất có công thức (15). Dẫn xuất của axit boronic (4) có thể là axit boronic ($R = -H$) hoặc este của axit boronic, ví dụ isopropyl este của nó ($R = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), tốt hơn là este thu được từ pinacol, trong đó hợp chất trung gian của axit boronic tạo ra 2-aryl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan ($R\text{-R} = -\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$).

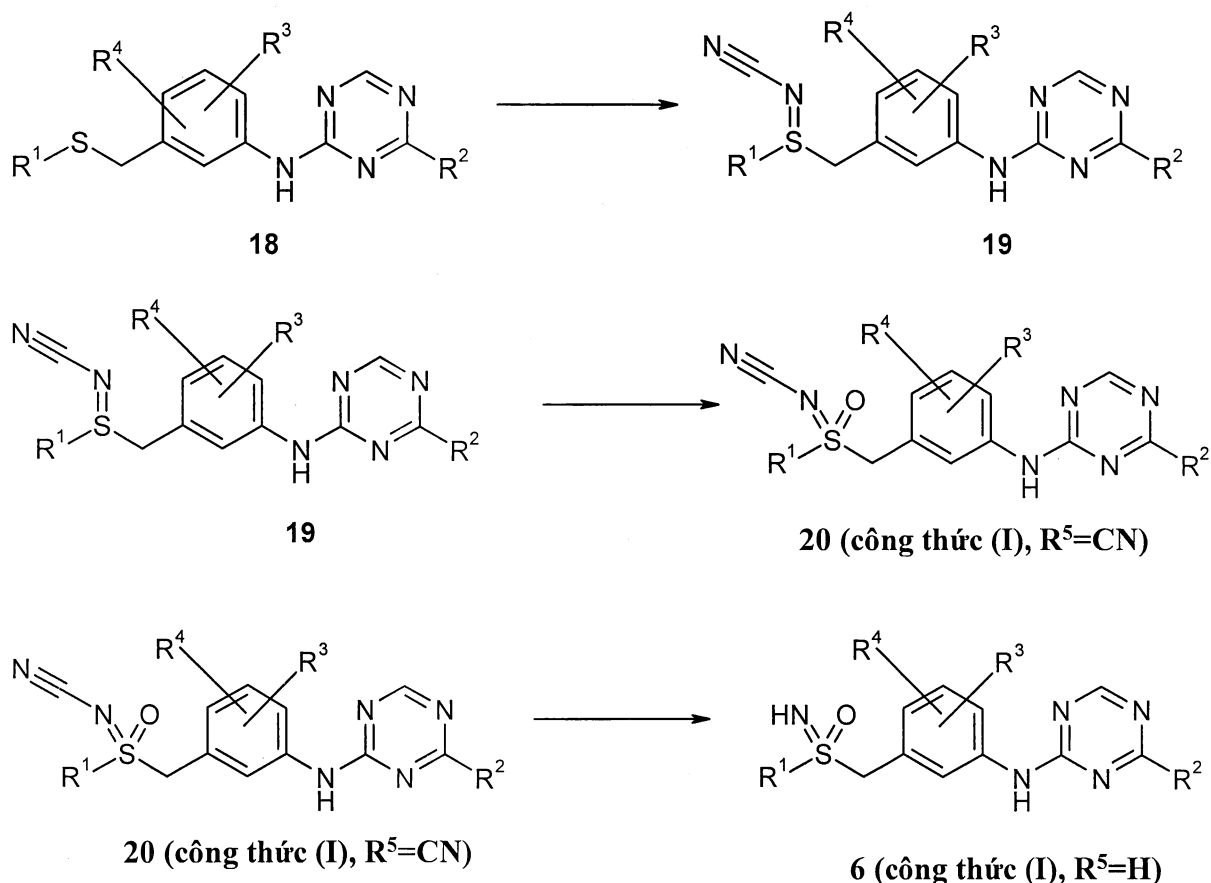
Phản ứng cặp đôi được xúc tác bằng chất xúc tác Pd, ví dụ bằng chất xúc tác Pd(0) tương tự tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, hoặc bằng chất xúc tác Pd(II) tương tự diclobis(triphenylphosphin)-paladi(II) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc bằng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp gồm dung môi tương tự 1,2-dimetoxyetan, dioxan, DMF, DME, THF, hoặc isopropanol với nước và với sự có mặt của bazơ tương tự nước kali cacbonat, nước natri bicacbonat hoặc kali phosphat.

Sau cùng, hợp chất có công thức (15) được cho phản ứng với natri azit trong trichlometan và axit sulfuric ở 45°C để thu được sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) (xem, ví dụ ấn phẩm: a) H. R. Bentley và các đồng tác giả, J. Chem. Soc. 1952, 1572; b) C. R. Johnson và các đồng tác giả, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) Satzinger và các đồng tác giả, Angew. Chem. 1971, 83, 83).

Sơ đồ 3:





Sơ đồ 3

Trong bước thứ nhất, 2,4-diclo-1,3,5-triazin (1) được cho phản ứng với anilin thích hợp có công thức (16) để thu được 4-clo-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin tương ứng có công thức (17). Phản ứng được thực hiện với một đương lượng anilin có công thức (2) trong dung môi trơ tương tự DMF, THF, DME, dioxan hoặc rượu tương tự isopropanol, hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ dưới 0°C theo cách mà hỗn hợp phản ứng được giữ đồng nhất. Các điều kiện được ưu tiên sử dụng bazơ bổ sung tương tự trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin.

Trong bước thứ hai, hợp chất trung gian 4-clo-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin có công thức (17) được cho phản ứng với dẫn xuất của axit boronic R²-B(OR)₂ (4) để thu được hợp chất có công thức (18). Dẫn xuất của axit boronic (4) có thể là axit boronic (R = -H) hoặc este của axit boronic, ví dụ isopropyl este của nó (R = -CH(CH₃)₂), tốt hơn là este thu được từ pinacol, trong đó hợp chất trung gian của axit boronic tạo ra 2-aryl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-).

Phản ứng cặp đôi được xúc tác bằng chất xúc tác Pd, ví dụ bằng chất xúc tác Pd(0) tương tự tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0) [Pd₂(dba)₃], hoặc bằng chất xúc tác Pd(II) tương

tự diclobis(triphenylphosphin)-paladi(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc bằng $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua $[Pd(dppf)Cl_2]$.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp gồm dung môi tương tự 1,2-dimetoxyetan, dioxan, DMF, DME, THF, hoặc isopropanol với nước và với sự có mặt của bazơ tương tự nước kali cacbonat, nước natri bicacbonat hoặc kali phosphat.

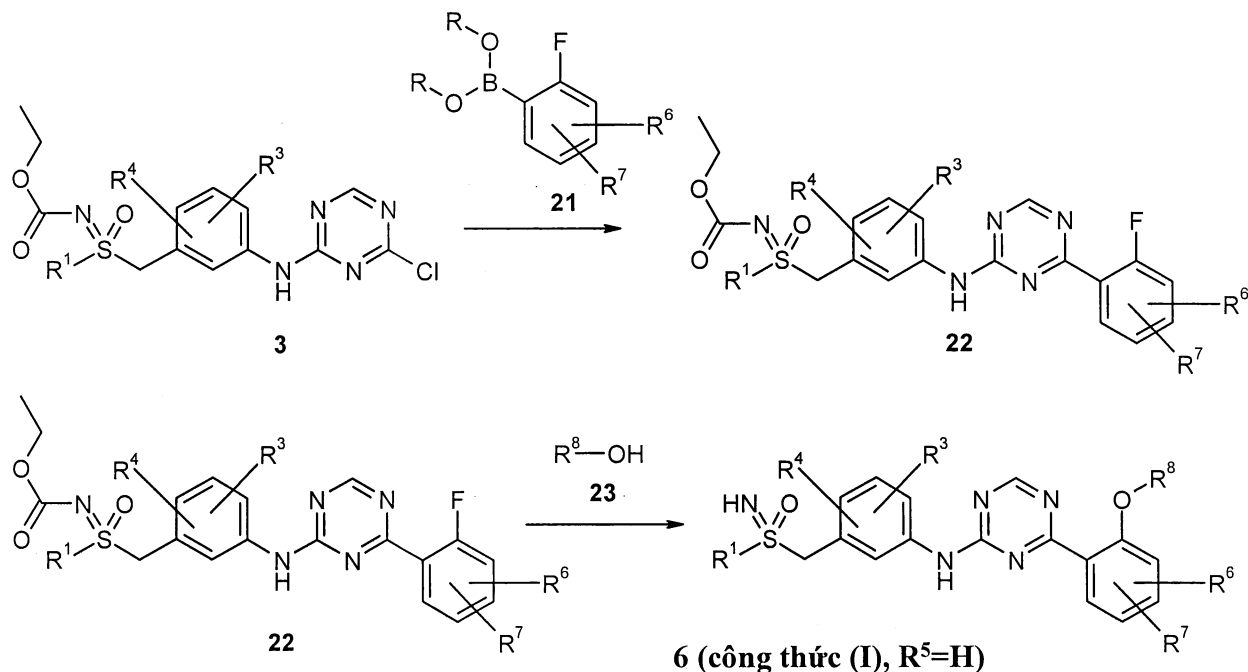
Trong bước tiếp theo, sulfua có công thức (18) được cho phản ứng với xyanogen amin làm nguồn nitơ để thu được N-xyanosulfilimin tương ứng có công thức (19). Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng NBS và kalitert-butoxit trong metanol ở nhiệt độ trong phòng (xem, ví dụ ấn phẩm: a) C. Bolm và các đồng tác giả, Org. Lett. 2007, 9, 3809). Còn được ưu tiên hơn là việc sử dụng iodobenzendiaxetat trong DCM ở nhiệt độ trong phòng (xem, ví dụ ấn phẩm: a) J.M. Babcock, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2009/0023782).

Sau cùng, N-xyanosulfilimin có công thức (19) được oxy hóa thành N-xyanosulfoximin tương ứng có công thức (20). Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng mCPBA và kali cacbonat trong etanol ở nhiệt độ trong phòng (xem, ví dụ ấn phẩm: a) C. Bolm và các đồng tác giả, Org. Lett. 2007, 9, 3809). Còn được ưu tiên hơn là việc sử dụng kali permanganat trong axeton ở 50°C (xem, ví dụ ấn phẩm: a) C. Bolm và các đồng tác giả, Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 309).

Nhóm N-xyano của hợp chất (20) được chia tách khi xử lý với TFAA thu được N-trifloaxetylsulfoximin tương ứng mà được chuyển hóa thành sulfoximin không chứa NH có công thức (6) nhờ sự metanol phân của phần trifloaxetyl (xem, ví dụ ấn phẩm: C. Bolm và các đồng tác giả, Org. Lett. 2007, 9(19), 3809).

Sơ đồ 4:

Con đường điều chế khác đối với sulfoximin không được bảo vệ N có công thức (6) được thể hiện trong Sơ đồ 4.



Sơ đồ 4

Trong bước thứ nhất, hợp chất trung gian 4-clo-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin (3) được cho phản ứng với dẫn xuất của axit ortho-fluoroboronic thích hợp có công thức (21) để thu được hợp chất có công thức (22). Dẫn xuất của axit boronic có công thức (21) có thể là axit boronic ($R = -H$) hoặc este của axit boronic, ví dụ isopropyl este của nó ($R = -CH(CH_3)_2$), hoặc este thu được từ pinacol, trong đó hợp chất trung gian của axit boronic tạo ra 2-aryl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

Phản ứng cặp đôi được xúc tác bởi chất xúc tác Pd, ví dụ bằng chất xúc tác Pd(0) tương tự tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0) $[Pd_2(dba)_3]$, hoặc bằng chất xúc tác Pd(II) tương tự diclobis(triphenylphosphin)-paladi(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc bằng $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua $[Pd(dppf)Cl_2]$.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp gồm dung môi tương tự 1,2-dimetoxyetan, dioxan, DMF, DME, THF, hoặc isopropanol với nước và với sự có mặt của bazơ tương tự nước kali cacbonat, nước natri bicacbonat hoặc kali phosphat.

Trong bước thứ hai, ortho-flo của phần tử thế ở vị trí 4 của hợp chất có công thức (22) được thay thế bằng nhóm alkoxy thích hợp -OR⁸. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung ít nhất hai đương lượng natri hydrua vào dung dịch chứa hợp chất (22) trong alcohol (23) để thu được sulfoximin không được bảo vệ N mong muốn có công thức (6). Các phản ứng được xảy ra ở nhiệt độ 60°C hoặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 70°C.

Điều chế các hợp chất:

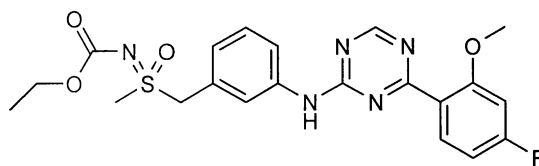
Các chữ viết tắt được sử dụng trong phần mô tả hóa học và trong các Ví dụ là như sau:

CDCl₃ (clorofom được đơteri hóa); cHex (xyclohexan); DCM (diclometan); DIPEA (di-iso-propyletylamin); DME (1,2-dimetoxyetan), DMF (dimetylformamit); DMSO (dimetyl sulfoxit); eq (đương lượng); ES (tia điện); EtOAc (etylaxetat); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (axit meta-cloperoxybenzoic), MeOH (metanol); MS (đo phổ khối); NBS (N-bromosuxinimit), NMR (cộng hưởng tự hạt nhân); phức hệ Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan); iPrOH (iso-propanol); RT (nhiệt độ trong phòng); sat. aq. (nước bão hòa); SiO₂ (silicagel); TFA (axit trifloaxetic); TFAA (anhydrua trifloaxetic), THF (tetrahydrofuran).

Tên IUPAC của các ví dụ được tạo ra bằng cách sử dụng mẽ chương trình ACD/Name version 12.01 của ACD LABS.

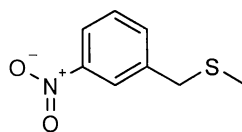
Ví dụ 1:

(rac)-etyl[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbamát



Điều chế hợp chất trung gian 1.1:

1-[(metylsulfanyl)metyl]-3-nitrobenzen



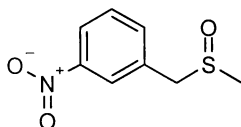
Thêm natri metanthiolat (13,5g; 192mmol) theo hai phần vào dung dịch được khuấy chứa 1-(clometyl)-3-nitrobenzen (30,0g; 175mmol; Aldrich) trong etanol

(360mL) ở -15°C . Loại bỏ bể làm lạnh và khuấy mở ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng bể bằng nước muối và chiết bằng etyl axetat (2x). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô (natri sulfat), lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (32,2g) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,18 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 1.2:

(rac)-1-[(metylsulfinyl)metyl]-3-nitrobenzen

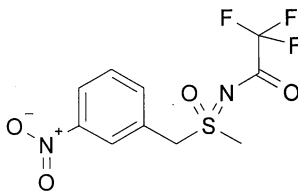


Thêm sắt (III)clorua (0,55g; 3,4mmol) vào dung dịch chứa 1-[(metylsulfanyl)metyl]-3-nitrobenzen (21,6g; 117,9mmol) trong axetonitril (280mL) và khuấy mở ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm axit periodic (28,8g; 126,1mmol) vào trong điều kiện khuấy theo một phần và giữ nhiệt độ dưới 30°C bằng cách làm lạnh. Khuấy mở ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút trước khi thêm vào dung dịch được khuấy chứa natri thiosulfat pentahydrat (163g; 660mmol) trong nước đá (1500mL). Làm trung hòa bể bằng natri clorua dạng rắn và chiết bằng THF (2x). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (natri sulfat), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM/etanol 95:5) để thu được sản phẩm mong muốn (16,6g; 83,1mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,21 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 1.3:

(rac)-2,2,2-triflo-N-[metyl(3-nitrobenzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamid



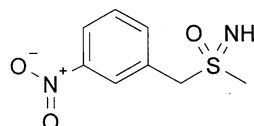
Thêm iodobenzen diaxetat (40,1g; 124,6mmol) vào huyền phù chứa (rac)-1-[(metylsulfinyl)metyl]-3-nitrobenzen (16,6g; 83,1mmol), trifloaxetamid (18,8g; 166,1mmol), magie oxit (13,4g; 332,3mmol) và rodi(II)-axetat dime (1,7g; 8,3mmol) trong DCM (2290mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mở trong 16 giờ ở nhiệt độ trong

phòng, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM / etanol 97:3) để thu được sản phẩm mong muốn (25,6g; 82,4mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,36 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 3,28 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 1.4:

(rac)-1-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3-nitrobenzen

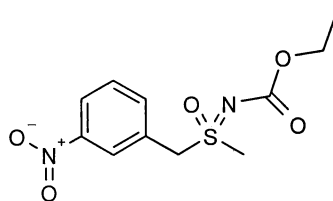


Thêm kali cacbonat (56,9g; 411,8mmol) vào dung dịch chứa (rac)-2,2,2-triflo-N-[metyl(3-nitrobenzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit (25,6g; 82,4mmol) trong metanol (1768mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẻ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi pha loãng bằng etyl axetat và nước muối. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2x), làm khô pha hữu cơ gom lại (natri sulfat), lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (13,9g; 65,1mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,29 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,66 (br, 1H).

Điều chế hợp chất trung gian 1.5:

(rac)-etyl[metyl(3-nitrobenzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát

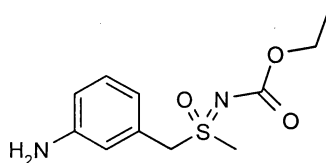


Thêm nhỏ giọt etyl clocacbonat (8,1mL; 84,6mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (rac)-1-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3-nitrobenzen (13,9g; 65,1mmol) trong pyridin (615mL) ở 0°C. Làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau 24 giờ, cô đặc mẻ và hòa tan phần còn lại trong etyl axetat và rửa bằng nước muối. Lọc pha hữu cơ bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (19,7g) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, d_6 - CDCl_3 , 300K) δ = 8,30 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 1.6:

(rac)-etyl[(3-aminobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát

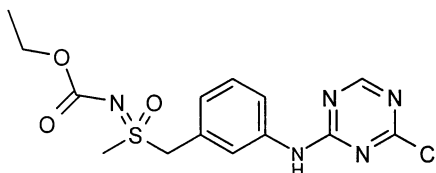


Thêm dung dịch titan(III)clorua (khoảng 15% trong khoảng 10% axit clohydric, 118mL; Merck Schuchardt OHG) vào dung dịch được khuấy chứa (rac)-etyl[metyl(3-nitrobenzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát (5,0g; 17,5mmol) trong THF (220mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mở trong 18 giờ. Bằng cách thêm dung dịch natri hydroxit 2N, giá trị độ pH của hỗn hợp phản ứng, mà được làm lạnh bằng bể nước đá, tăng đến 8. Làm trung hòa bể bằng natri clorua rắn và chiết bằng etyl axetat (3x). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (natri sulfat), lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (4,2g) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 7,00 (m, 1H), 6,53 (m, 3H), 5,18 (br, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,13 (tr, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 1.7:

(rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-carbamát :



Thêm DIPEA (3,1mL; 17,8mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,4-diclo-1,3,5-triazin (1,34g; 8,9mmol) trong THF/i-PrOH (1:1; 18mL) ở -40°C . Sau đó, thêm dung dịch chứa (rac)-etyl[(3-aminobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát (2,29g; 8,9mmol) trong THF/i-PrOH (1:1; 9mL) vào ở nhiệt độ này. Trong điều kiện khuấy, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được gia tăng từ từ trong 3 giờ đến 0°C . Cô đặc mở để thu được sản phẩm thô (4,9g) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A1 = H ₂ O + HCOOH 0,1%

	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8mL/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0μl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm ->Peaktable
	ELSD
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- Chuyển mạch A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000.flp
Duy trì:	0,88 phút
MS(ES+):	m/z = 370 [M+H]

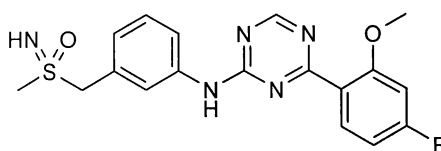
Điều chế sản phẩm cuối:

Khử khí theo mẻ với (rac)-etyl[3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl]-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate thô (400mg), axit (4-flo-2-metoxyphe-nyl)-boronic (276mg; 1,62mmol; Aldrich) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (187mg; 0,16mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (5,0mL) và 2M dung dịch kali cacbonat (1,1mL) bằng cách sử dụng argon. Khuấy mẻ trong argon trong 80 phút ở 100°C. Sau khi làm nguội, pha loãng mẻ bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối. Lọc pha hữu cơ bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM / ethanol 95:5) để thu được sản phẩm mong muốn (178mg; 0,39mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ví dụ 2:

(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Thêm 1,5M dung dịch chứa natri etanolat trong ethanol (2,9mL; 4,35mmol) mới được tạo ra trong argon vào dung dịch chứa (rac)-etyl[3-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate (500mg; 1,09mmol) trong ethanol (18,5mL). Khuấy mẻ ở 60°C trong 2 giờ. Hơn nữa, thêm 1,5M

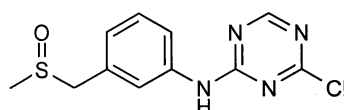
dung dịch chứa natri etanolat trong etanol (2,9mL; 4,35mmol) vào và khuấy mở trong 5 giờ nữa ở 60°C. Sau khi làm nguội, pha loãng mở bằng nước muối và chiết bằng etyl axetat (3x). Lọc pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM/etanol 9:1) để thu được sản phẩm mong muốn (378mg; 0,98mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Điều chế thay thế Ví dụ 2 ((rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metyl-sulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin):

Điều chế hợp chất trung gian 2.1:

(rac)-4-clo-N-{3-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



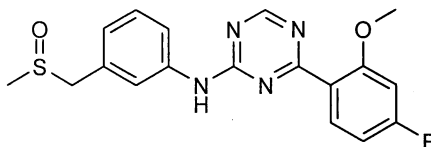
Hợp chất trung gian 2.1 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng (rac)-3-[(metylsulfinyl)metyl]anilin (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi	A2 = H_2O + 0,2% NH_3
	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8 mL/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0 μ l
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400 nm ->Peaktable
	ELSD
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- Chuyển mạch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001

Duy trì	1,13 phút
MS(ES-):	m/z = 283 [M+H]

Điều chế hợp chất trung gian 2.2:

(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất trung gian 2.2 được tạo ra trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-4-clo-N-{3-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin và axit (4-flo-2-metoxyphenyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế mở bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (br, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,95 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

Điều chế sản phẩm cuối cùng

Thêm nhỏ giọt axit sulfuric được cô đặc (2,5mL) vào bể được khuấy chứa natri azit (0,61g; 9,4mmol) và ((rac)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (1,75g; 4,7mmol) trong trichlorometan (8,0mL) ở 0°C. Khuấy mở trong 18 giờ ở 45°C. Trong khi làm lạnh trong bể nước đá, pha loãng mở một cách cẩn thận bằng nước đá. Pha loãng tiếp mở bằng dung dịch natri clorua bão hòa và THF trước khi thêm natri bicacbonat rắn trong điều kiện khuấy để làm trung hòa axit. Chiết mở bằng THF (3x). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (1,79g; 4,6mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Ví dụ 3 và 4:

(-)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (chất đồng phân đối ảnh 1) và (+)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (chất đồng phân đối ảnh 2)

(rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (xem ví dụ 2) được chia tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Cột:	Chiralpak IC 5 μ m 250x20mm		
Dung môi:	Hexan/Etanol 60:40 + 0,1% Dietylamin		
Dòng chảy:	40 mL/phút		
Dung dịch:	2600mg / 44 mL EtOH/DMSO 2:1		
Bơm:	55 x 0,8mL		
Nhiệt độ:	Nhiệt độ trong phòng		
Phát hiện:	Tia cực tím 254nm		
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %	Chỉ số quay quang học
Ví dụ 3 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 13,4 đến 15,6	98,3	-5,2° +/- 0,31°(c = 1,0000 g/100mL CHCl ₃)20°C hoặc 17,9° +/- 0,48° (c = 1,0000g/ 100mL DMSO)20°C
Ví dụ 4 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 15,6 đến 17,8	95,5	2,3° +/- 0,06°(c = 1,0000 g/ 100 mL CHCl ₃)20°C hoặc -14,0° +/- 0,40°(c = 1,0000 g/ 100mL DMSO)20°C

Chất đồng phân đối ảnh 1: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

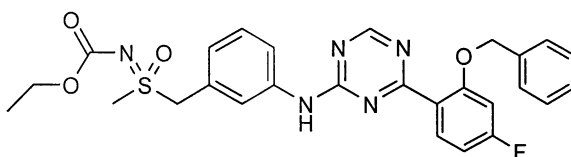
Chất đồng phân đối ảnh 2: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Do chỉ số quay quang học âm tính của nó trong clorofom, chất đồng phân đối ảnh 1 cũng được gọi là (-)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin.

Chất đồng phân đối ảnh 2 cũng được gọi là (+)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin.

Ví dụ 5:

(rac)-etyl{[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden}carbammat



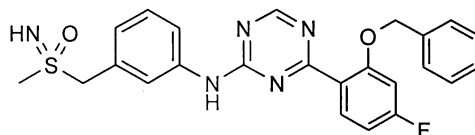
Hợp chất nêu ở ví dụ 5 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat thô và axit[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]boronic (ABCR GmbH & Co. KG). Tinh chế mẻ bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	Nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,31 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ví dụ 6:

(rac)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 6 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl{[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden}carbamat. Tinh chế mẻ bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Ví dụ 7 và 8:

(-)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (chất đồng phân đối ảnh 1) và (+)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (chất đồng phân đối ảnh 2)

(rac)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Cột:	Chiralpak IC 5 μm 250x30mm		
Dung môi:	Hexan /Etanol 50:50 + 0,1% Dietylamin		
Dòng chảy:	30mL/phút		
Dung dịch:	52 mg / 1,5mL EtOH/MeOH 1:1		
Bơm:	2 x 0,75mL		
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng		
Phát hiện:	Tia cực tím 254nm		
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %	Chỉ số quay quang học
Ví dụ 7	từ 12,0 đến 13,5	> 99,9	-7,1° +/- 0,11°(c =

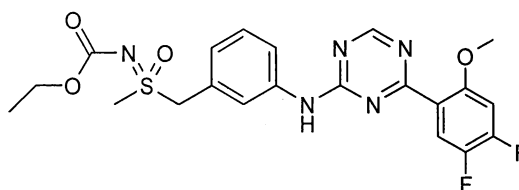
Chất đồng phân đối ảnh 1			1,0000g /100mL CHCl ₃)20°C
Ví dụ 8 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 13,5 đến 15,3	98,2	3,5° +/- 0,08°(c = 1,0000g /100mL CHCl ₃)20°C

Chất đồng phân đối ảnh 1: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Ví dụ 9:

(rac)-etyl[(3-{[4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbammat

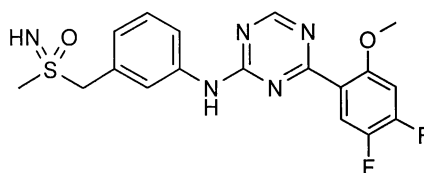


Hợp chất nêu ở ví dụ 9 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbammat và axit(4,5-diflo-2-metoxypheyl)boronic (Aldrich). Tinh chế mở bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ví dụ 10:

(rac)-4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



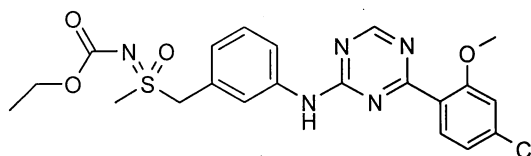
Hợp chất nêu ở ví dụ 10 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát. Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,2% NH ₃
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 15% B, từ 1 đến 8 phút từ 15 đến 60% B
Dòng chảy:	50mL/phút
Dung dịch:	48mg / 2mL DMSO
Bơm:	2 x 1mL
Nhiệt độ:	Nhiệt độ trong phòng
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì	từ 7,57 đến 8,00 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ví dụ 11:

(rac)-etyl[(3-{[4-(4-clo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát



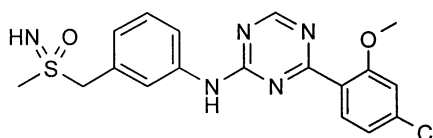
Hợp chất nêu ở ví dụ 11 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát thô và axit(4-clo-2-metoxypheyl)boronic (ABCR GmbH & Co. KG). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (br, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ví dụ 12:

(rac)-4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 12 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(4-clo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbamate. Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%

Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,39 (br, 1H).

Ví dụ 13 và 14:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

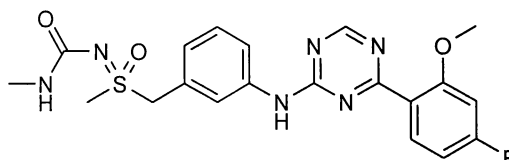
Hệ:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC	
Cột:	Chiralpak IC 5 μm 250x20 mm	
Dung môi:	Etanol / Metanol 65:35 + DEA 0,1%	
Dòng chảy:	12 mL/phút	
Dung dịch:	34 mg / 1,5 mL MeOH/DMSO 2:1	
Bơm:	5 x 0,3 mL	
Nhiệt độ:	Nhiệt độ trong phòng	
Phát hiện:	MWD 254nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 13 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 7,8 đến 8,4	> 99,9
Ví dụ 14 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 8,4 đến 9,4	>95%

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,39 (br, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,39 (br, 1H).

Ví dụ 15:

(rac)-1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxiphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 .sulfanyliden]-3-metylure



Thêm isoxyanatometan (7,6 μ l; 0,13mmol) vào dung dịch chứa (rac)-4-(4-flo-2-metoxiphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (50mg; 0,13mmol) trong DMF (2,0ml) và trietylamin (18,0 μ l; 0,13mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẽ trong 5 giờ trước khi thêm tiếp isoxyanatometan (3,8 μ l; 0,07mmol) vào. Sau 72 giờ, pha loãng mẽ bằng natri bicacbonat và chiết bằng etyl axetat (2x). Lọc các pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phân còn lại bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (34mg; 0,08mmol)

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (br, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H).

Ví dụ 16 và 17:

(-)-1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure (chất đồng phân đối ảnh 1) và (+)-1-[(3-{[4-(4-Flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure (chất đồng phân đối ảnh 2)

(rac)-1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

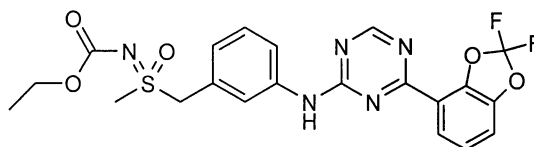
Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Cột:	Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm		
Dung môi:	Etanol / Metanol 50:50		
Dòng chảy:	30 mL/phút		
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng		
Dung dịch:	26mg / 1,5mL EtOH/MeOH 1:1		
Bơm:	1 x 1,5mL		
Phát hiện:	Tia cực tím 254nm		
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %	Chỉ số quay quang học
Ví dụ 16 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 27,5 đến 35,5	98,9	-25,1° +/- 0,19°(c = 1,0000g /100mL CHCl ₃)20°C
Ví dụ 17 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 37,0 đến 50,3	99,2	18,7° +/- 0,10°(c = 1,0000g /100 mL CHCl ₃)20°C

Chất đồng phân đối ảnh 1: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (br, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (br, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H).

Ví dụ 18:

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat



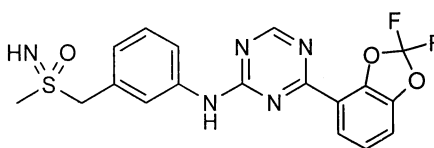
Hợp chất nêu ở Ví dụ 18 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat thô và axit(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)boronic (Combi Blocks Inc.). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,24 (m, 3H), 4,76 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ví dụ 19:

(rac)-4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

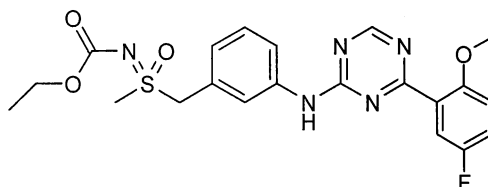


Hợp chất nêu ở ví dụ 19 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat. Tinh chế mở bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,52 (br, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ví dụ 20:

(rac)-etyl[(3-{[4-(5-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat



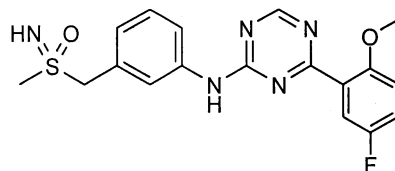
Hợp chất nêu ở ví dụ 20 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[4-clo-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat thô và axit (5-flo-2-metoxyphephenyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc.). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,73 (br, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ví dụ 21:

(rac)-4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 21 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(5-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanylidene]carbamate. Tinh chế mở bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ví dụ 22 và 23:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế:

Hệ:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
Cột:	Chiralcel OJ-H 5 μm 250x20 mm
Dung môi:	Etanol / metanol 50:50 + DEA 0,1%
Dòng chảy:	16 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	57 mg / 0,6 mL EtOH/MeOH 1:1
Bơm:	2 x 0,3 mL
Phát hiện:	MWD 254nm

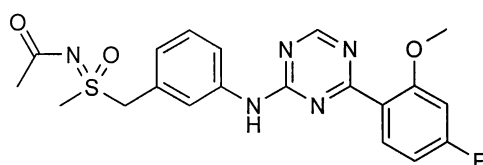
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 22 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 6,1 đến 7,2	>99 %
Ví dụ 23 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 8,6 đến 10,2	>99 %

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ví dụ 24:

(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit



Thêm axetylclorua (10,1 μl ; 0,14mmol) vào dung dịch chứa (rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (50mg; 0,13mmol) trong DCM (1,5ml) và trietylamin (45,0 μl ; 0,32mmol) ở 0°C. Loại bỏ bề nước đá và khuấy mẽ trong 23 giờ trước khi thêm tiếp axetylclorua (4,0 μl ; 0,06mmol) vào. Sau 24 giờ, thêm tiếp axetylclorua (5,0 μl ; 0,07mmol) vào và khuấy mẽ trong 3 giờ trước khi pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Lọc các pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (35mg; 0,08mmol).

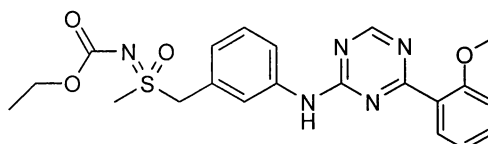
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO,
-----	---

	DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ví dụ 25:

(rac)-etyl[(3-{[4-(2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat



Hợp chất nêu ở ví dụ 25 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat thô và axit(2-metoxypheyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc.). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

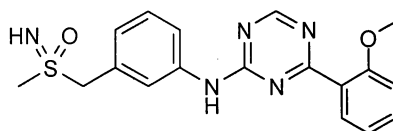
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril

Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ví dụ 26:

(rac)-4-(2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 26 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-carbamát. Sau đó xử lý trong nước mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ví dụ 27 và 28:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-(2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-(2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế:

Hệ:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
Cột:	Chiralcel OJ-H 5 μm 250x20 mm
Dung môi:	Etanol / metanol 50:50 +DEA 0,1%

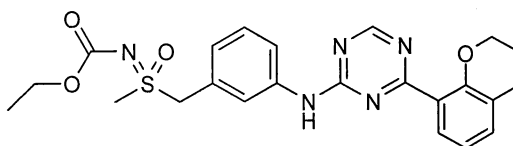
Dòng chảy:	16 mL/phút	
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng	
Dung dịch:	59 mg / 0,6 mL EtOH	
Bơm:	2 x 0,3 mL	
Phát hiện:	MWD 254nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 27 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 11,7 đến 12,2	>99 %
Ví dụ 28 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 7,5 đến 7,9	>99 %

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ví dụ 29:

(rac)-etyl[(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát



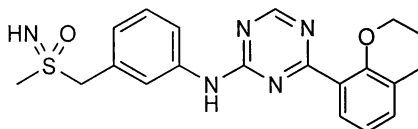
Hợp chất nêu ở ví dụ 29 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát thô và axit 3,4-dihydro-2H-chromen-8-ylboronic (Parkway Scientific LLC). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,30 (tr, 2H), 4,17 (q, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (tr, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,31 (tr, 3H).

Ví dụ 30:

(rac)-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Ví dụ 30 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate. Sau đó xử lý trong nước mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (br, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H).

Ví dụ 31 và 32:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

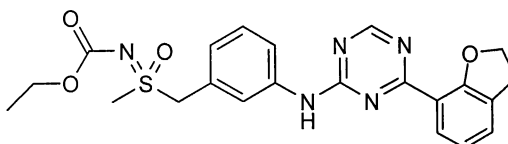
Hệ:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC	
Cột:	Chiralcel OJ-H 5 μ m 250x20 mm	
Dung môi:	Etanol / metanol 50:50 +DEA 0,1%	
Dòng chảy:	16 mL/phút	
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng	
Dung dịch:	46 mg / 0,6 mL MeOH	
Bơm:	2 x 0,3 mL	
Phát hiện:	MWD 254 nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 31 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 7,0 đến 8,1	>99 %
Ví dụ 32 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 10,0 đến 11,3	>99 %

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (br, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (br, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H).

Ví dụ 33:

(rac)-ethyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate



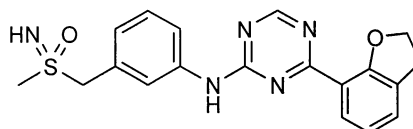
Hợp chất nêu ở ví dụ 33 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate thô và axit (2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)boronic (ChemBridge Corporation). Tinh chế bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,80 (tr, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,29 (tr, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ví dụ 34:

(rac)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 34 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate. Sau đó xử lý trong nước mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ví dụ 35 và 36:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

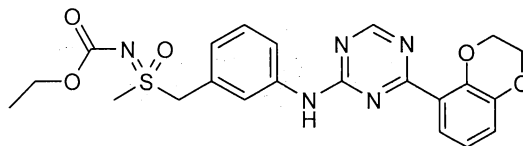
Hệ:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC	
Cột:	Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm	
Dung môi:	Etanol / Metanol 50:50 +DEA 0,1%	
Dòng chảy:	15 mL/phút	
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng	
Dung dịch:	74 mg / 0,9 mL DMSO	
Bơm:	3 x 0,3 mL	
Phát hiện:	MWD 254 nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 35 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 9,1 đến 10,5	>97 %
Ví dụ 36 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 10,8 đến 15,8	>95 %

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ví dụ 37:

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát

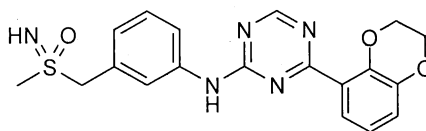


Hợp chất nêu ở ví dụ 37 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 1 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát thô và axit 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylboronic (Combi Blocks Inc.). Tinh chế mở bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,37 (m, 4H), 4,17 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ví dụ 38:

(rac)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 38 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát. Sau đó xử lý trong nước mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ví dụ 39 và 40:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

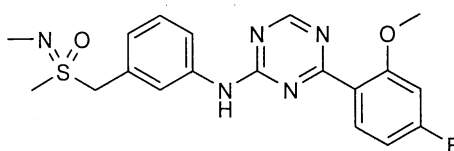
Hệ:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC		
Cột:	Chiralcel OJ-H 5 μ m 250x20 mm		
Dung môi:	Etanol / metanol 50:50 +DEA 0,1%		
Dòng chảy:	16 mL/phút		
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng		
Dung dịch:	140 mg / 1,5 mL MeOH		
Bơm:	5 x 0,3 mL		
Phát hiện:	MWD 254 nm		
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %	
Ví dụ 39 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 7,5 đến 9,0	>99 %	
Ví dụ 40 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 9,4 đến 11,3	>98 %	

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ví dụ 41:

(rac)-N-{3-[(N,S-dimethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxiphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin



Thêm formaldehyt (17,9 μ l; 0,65mmol) vào dung dịch chứa (rac)-4-(4-flo-2-metoxiphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (50mg; 0,13mmol) trong axit formic (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mở ở 80°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng mở bằng dung dịch nước natri

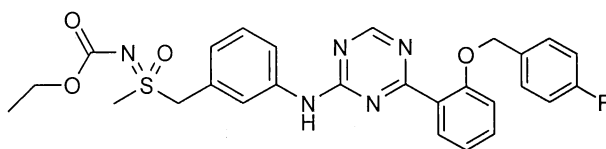
bicacbonat và chiết bằng etyl axetat (2x). Lọc các pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (5mg; 0,01mmol).

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + NH ₃ 0,2%
	B = MeOH
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 15% B, từ 1 đến 8 phút B từ 15 đến 60%, từ 8 đến 8,1 phút B từ 60 đến 100%, từ 8,1 đến 10 phút B 100%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	59mg /4,5mL DMSO
Bơm:	9x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 5,6 đến 5,8 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Ví dụ 42:

(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát



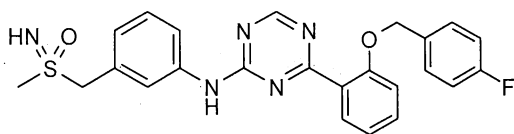
Khử khí mề với (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát thô (400mg), axit {2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-boronic (266mg; 1,08mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua (132mg; 0,16mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (2,5mL) và 2M dung dịch kali cacbonat (1,1mL) bằng cách sử dụng argon. Khuấy mề trong argon trong 90 phút ở 100°C. Sau khi làm nguội, pha loãng mề

bằng DCM. Lọc pha hữu cơ bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM / ethanol 95:5) để thu được sản phẩm mong muốn (134mg; 0,25mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,12 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ví dụ 43:

(rac)-4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

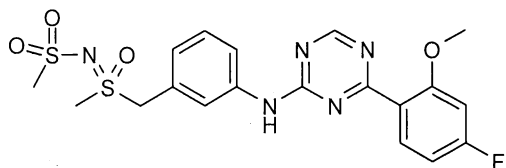


Hợp chất nêu ở ví dụ 43 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-[(4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat. Sau đó xử lý trong nước mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,04 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ví dụ 44:

(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]metansulfonamit



Thêm metansulfonyl clorua (12,0 μ l; 0,16mmol) vào dung dịch chứa (rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (50,0mg; 0,13mmol), trietylamin (21,6 μ l; 0,16mmol) và 4-dimetylaminopyridin (1,6mg; 0,01mmol) trong DCM (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẻ trong 23 giờ trước khi thêm tiếp metansulfonyl clorua (8,0 μ l; 0,10mmol) vào. Sau 23 giờ, thêm tiếp metansulfonyl clorua (8,0 μ l; 0,10mmol) vào. Sau 24 giờ, thêm tiếp metansulfonyl clorua (12,0 μ l; 0,16mmol) vào.

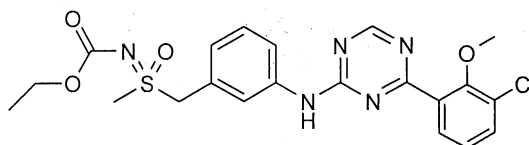
Sau cùng, sau 48 giờ, thêm tiếp metansulfonyl clorua (20,0 μ l; 0,26mmol) vào và khuấy mẻ trong 2 giờ nữa. Pha loãng mẻ bằng nước và chiết bằng DCM (2x). Lọc các pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (21mg; 0,05mmol).

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

Ví dụ 45:

(rac)-etyl[(3-{[4-(3-clo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát



Hợp chất nêu ở ví dụ 45 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát thô và axit (3-clo-2-metoxypheyl)boronic (Aalen Chemical Co., Ltd.). Tinh chế mẻ bằng HPLC điều chế.

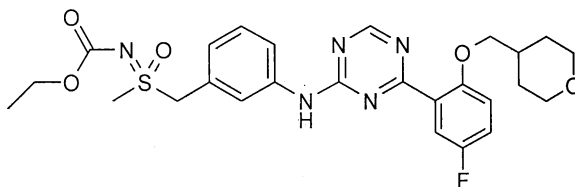
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
-----	---

Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ví dụ 46:

(rac)-etyl{[3-({4-[5-flo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden}carbammat



Hợp chất nêu ở ví dụ 46 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl](metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbammat thô và axit [5-flo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]boronic (FCH Group Company). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

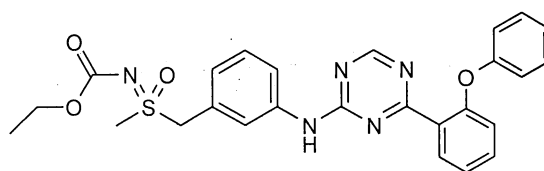
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%

Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,89 (br, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,02 (br, 1H), 1,64 (m, 4H), 1,31 (tr, 3H).

Ví dụ 47:

(rac)-etyl[metyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)- λ^6 -sulfanyliden]carbamát



Hợp chất nêu ở ví dụ 47 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát thô và axit (2-phenoxyphenyl)boronic (ABCR GmbH & CO. KG). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

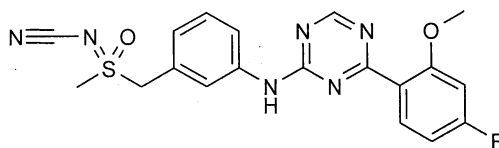
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm

	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
--	---

^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,65 (br, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (q, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,09 (tr, 3H).

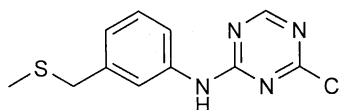
Ví dụ 48:

(rac)-[(3-{[4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido- λ^6 -sulfanylidene]xyanamit



Điều chế hợp chất trung gian 48.1:

4-clo-N-{3-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



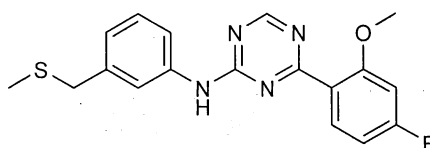
Hợp chất trung gian 48.1 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng 3-[(metylsulfanyl)metyl]anilin (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A2 = H_2O + NH_3 0,2%
	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8mL/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0 μl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- Chuyển mạch A2 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000_BasicReport.flp

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Duy trì	1,13 phút
MS(ES-):	m/z = 268 [M+H]

Điều chế hợp chất trung gian 48.2:

4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

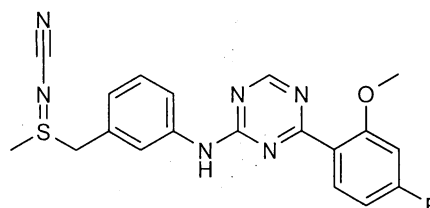


Hợp chất trung gian 48.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 4-clo-N-{3-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin thô và axit (4-flo-2-metoxypheyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế mở bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,97 (br, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 48.3:

(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit



Thêm 2-bromo-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (150mg; 0,84mmol) vào dung dịch chứa 4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (200mg; 0,56mmol), xyanamit (31mg; 0,73mmol) và kali 2-metylpropan-2-olat (76mg; 0,67mmol) trong metanol (3,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mở trong 2 giờ trước khi pha loãng bằng dung dịch nước natri thiosulfat và chiết bằng DCM (2x). Lọc các pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Điều chế sản phẩm cuối:

Thêm kali cacbonat (84mg; 0,61mmol) và axit 3-clobenzencarboperoxoic (75mg; 0,30mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit (80mg; 0,20mmol) trong etanol (2,0ml) ở 0°C. Loại bỏ bề nước đá và làm ấm từ từ về đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy về trong 22 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng về bằng dung dịch nước natri clorua và chiết bằng etyl axetat (2x) và DCM (1x). Lọc các pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (10 mg; 0,03mmol).

Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Cột:	Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm
Dung môi:	Metanol+ 0,1% dietylamín
Dòng chảy:	40 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng

Dung dịch:	55 mg / 2 mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	4 x 0,5mL
Phát hiện:	Tia cực tím 280nm
Duy trì:	từ 8,0 đến 10,3 phút

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Ví dụ 49 và 50:

Chất đồng phân đối ảnh của [(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit

(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế:

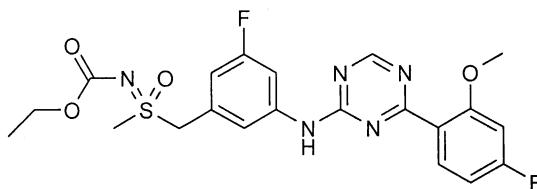
Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501	
Cột:	Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm	
Dung môi:	Etanol 100 (thể tích)	
Dòng chảy:	20 mL/phút	
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng	
Dung dịch:	48 mg / 1,2mL DCM/MeOH 1:1	
Bơm:	2 x 0,6mL	
Phát hiện:	Tia cực tím 254nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 49 Chất đồng phân đối ảnh 1	5,9	>99
Ví dụ 50 Chất đồng phân đối ảnh 2	9,5	>99

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

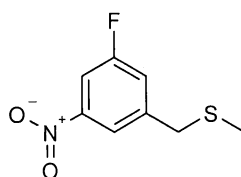
Ví dụ 51:

(rac)-etyl[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat



Điều chế hợp chất trung gian 51.1:

1-flo-3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrobenzen

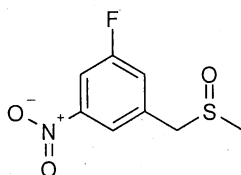


Hợp chất trung gian 51.1 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.1 bằng cách sử dụng 1-(clometyl)-3-flo-5-nitrobenzen (Hansa Fine Chemicals GmbH).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,00 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 51.2:

(rac)-1-flo-3-[(metylsulfinyl)metyl]-5-nitrobenzen

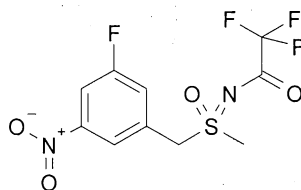


Hợp chất trung gian 51.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.2 bằng cách sử dụng 1-flo-3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrobenzen.

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 8,06 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 2,45 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 51.3:

(rac)-2,2,2-triflo-N-[(3-flo-5-nitrobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit

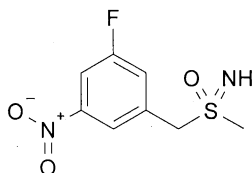


Hợp chất trung gian 51.3 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.3 bằng cách sử dụng (rac)-1-fluoro-3-[(methylsulfonyl)methyl]-5-nitrobenzen.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,13 (m, 1H) 8,07 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,33 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 51.4:

(rac)-1-fluoro-3-[(S-methylsulfonylmethyl)-5-nitrobenzyl]-5-nitrobenzen

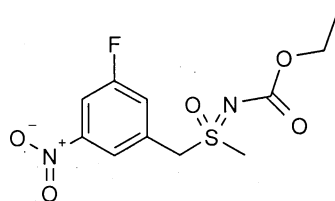


Hợp chất trung gian 51.4 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.4 bằng cách sử dụng (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobenzyl)(methyl)oxido- λ^6 -sulfanylidene]axetamid.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,19 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,79 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 51.5:

(rac)-ethyl[(3-fluoro-5-nitrobenzyl)(methyl)oxido- λ^6 -sulfanylidene]carbamate

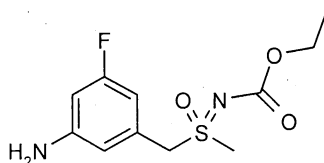


Hợp chất trung gian 51.5 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.5 bằng cách sử dụng (rac)-1-fluoro-3-[(S-methylsulfonylmethyl)-5-nitrobenzyl]-5-nitrobenzen.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,11 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,759 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 51.6:

(rac)-etyl[(3-amino-5-flobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat

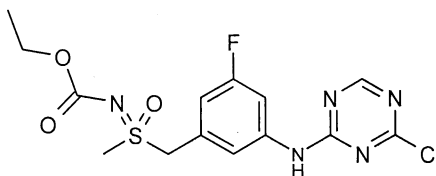


Hợp chất trung gian 51.6 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.6 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-flo-5-nitrobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,49 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 51.7:

(rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-5-flobenzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat



Hợp chất trung gian 51.7 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-amino-5-flobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat.

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A1 = H_2O + HCOOH 0,1%
	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8mL/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0 μ l
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm -> Peaktable
	ELSD
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- Chuyển mạch A1 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp

Duy trì:	0,94 phút
MS(ES+):	m/z = 388 [M+H]

Điều chế sản phẩm cuối:

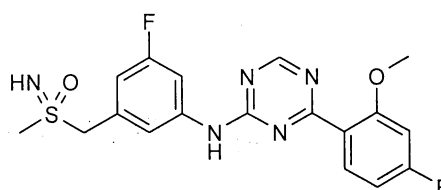
Ví dụ 51 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-5-flobenzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate thô và axit (4-flo-2-metoxypheyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 30%, từ 1 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	664 mg / 7 mL axeton
Bơm:	7 x 1 mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	1,12 phút

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,65 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (br, 1H), 8,00 (br, 1H), 7,48 (br, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,15 (tr, 3H).

Ví dụ 52:

(rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Ví dụ 52 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (br, 2H), 7,92 (br, 1H), 7,20 (br, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Ví dụ 53 và 54:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-(4-Flo-2-metoxyphe-nyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế:

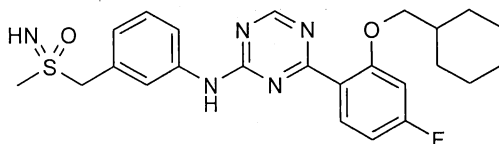
Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501	
Cột:	Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm	
Dung môi:	Hexane / etanol 70:30 (thể tích)	
Dòng chảy:	40 mL/phút	
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng	
Dung dịch	1860 mg / 10,8 mL THF/DMSO 9:1	
Tiêm	36 x 0,3 mL	
Phát hiện:	Tia cực tím 280nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 53 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 13,7 đến 15,4	99,8
Ví dụ 54 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 15,4 đến 17,2	95,4

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (br, 2H), 7,92 (br, 1H), 7,20 (br, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (br, 2H), 7,92 (br, 1H), 7,20 (br, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

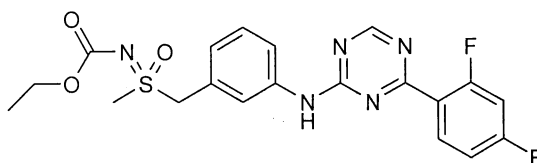
Ví dụ 55:

(rac)-4-[2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Điều chế hợp chất trung gian 55.1:

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat



Hợp chất trung gian 55.1 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-5-flobenzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat thô và axit (2,4-diflophenyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc.). Tinh chế mẻ bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,05 (br, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,76 (dd, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Điều chế sản phẩm cuối:

Thêm natri hydrua (60%; 3,2mg; 0,08mmol) trong điều kiện khuấy vào dung dịch chứa (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat (30,0mg; 0,07mmol) trong xyclohexylmetanol (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẻ trong argon ở 50°C trong 2 giờ trước khi thêm tiếp natri hydrua (60%; 2,7mg; 0,07mmol) vào. Sau 20 giờ, thêm tiếp natri hydrua (60%; 2,7mg; 0,07mmol) vào và khuấy mẻ trong 5 giờ nữa. Sau khi làm nguội, pha loãng mẻ bằng etyl axetat và dung dịch natri clorua được

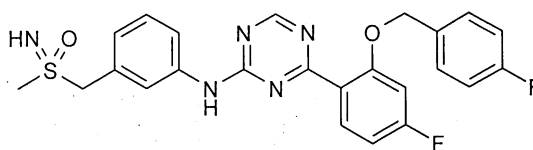
pha loãng. Lọc pha hữu cơ bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tách sản phẩm mong muốn (10mg; 0,02mmol) bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,84 (br, 1H), 7,72 (br, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,85 (d, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (br, 1H), 1,78 (m, 6H), 1,15 (m, 5H).

Ví dụ 56:

(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 56 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 55 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và (4-flophenyl)metanol.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
-----	--

Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Metanol
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 50% B, từ 1 đến 8 phút 50-90% B, từ 8 đến 8,1 phút B từ 90 đến 100%, từ 8,1 đến 10 phút B 100%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	620mg /4,5mL DMSO
Bơm:	9x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	5,0 đến 5,6 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (br, 1H).

Ví dụ 56.a và 56.b:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-{4-Flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế:

Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Cột:	Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm
Dung môi:	Etanol / metanol 50:50 (thể tích)
Dòng chảy:	30 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	190mg / 3 mL EtOH/MeOH
Bơm:	2 x 1,5 mL
Phát hiện:	Tia cực tím 280nm

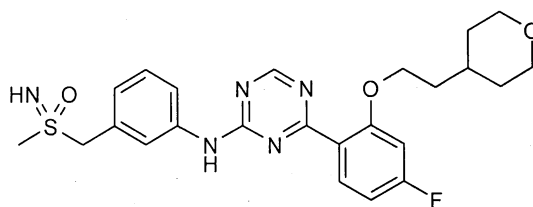
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 56.a Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 17,2 đến 23,5	> 99,9
Ví dụ 56.b Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 35,8 đến 52,5	99,3

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (br, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (br, 1H).

Ví dụ 57:

(rac)-4-{4-flo-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 57 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 55 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat và 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol.

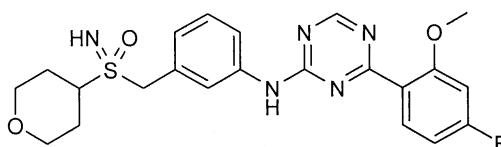
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + HCOOH 0,1%
	B = Metanol
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 50% B, từ 1 đến 8 phút 50-90% B, từ 8 đến 8,1 phút B từ 90 đến 100%, từ 8,1 đến 10 phút B 100%
Dòng chảy:	50 mL/phút

Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	603mg /4,5mL DMSO
Bơm:	9x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 3,8 đến 4,2 phút

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,10 (tr, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (br, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,33 (m, 4H).

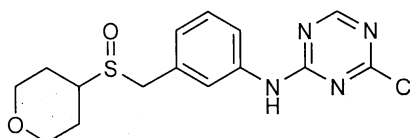
Ví dụ 58:

(rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]-metyl}phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin



Điều chế hợp chất trung gian 58.1:

(rac)-4-clo-N-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



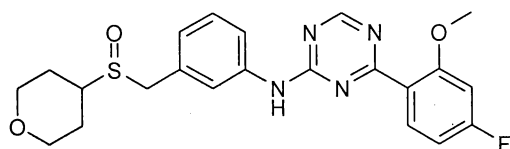
Hợp chất trung gian 58.1 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng (rac)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]anilin (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A2 = H_2O + NH_3 0,2%
	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8mL/phút

Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0µl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- Chuyển mạch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Duy trì	0,81 phút
MS(ES-):	m/z = 351 [M-H]

Điều chế hợp chất trung gian 58.2:

(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất trung gian 58.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-4-clo-N-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin thô và axit (4-flo-2-metoxyphenyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế mở bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5) để thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,03 (m, 7H), 3,39 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 1,83 (m, 4H).

Điều chế và sản phẩm cuối

Hợp chất nêu ở ví dụ 58 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế thay thế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, natri azit, axit sulfuric và triclometan.

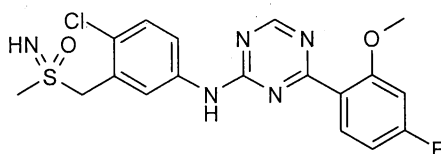
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,1% Thể tích HCOOH (99%)

	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 10% B, từ 1 đến 8 phút B từ 10 đến 45%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	200 mg / 2 mL DMSO
Bơm:	2 x 1 mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 6,5 đến 6,9 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,97 (br, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,01 (m, 4H).

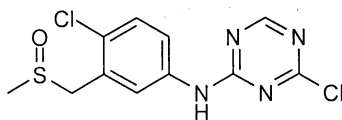
Ví dụ 59:

(rac)-N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxiphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin



Điều chế hợp chất trung gian 59.1:

(rac)-4-clo-N-{4-clo-3-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



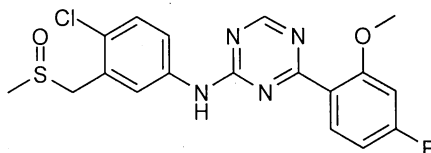
Hợp chất trung gian 59.1 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng (rac)-4-clo-3-[(metylsulfinyl)metyl]anilin (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A2 = H ₂ O + NH ₃ 0,2%

	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8mL/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0μl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm -> Peaktable
	ELSD
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- Chuyển mạch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Duy trì	0,85 phút
MS(ES-):	m/z = 317 [M+H]

Điều chế hợp chất trung gian 59.2:

(rac)-N-{4-clo-3-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất trung gian 59.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-4-clo-N-{4-clo-3-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin thô và axit (4-flo-2-metoxyphe-nyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM / EtOH 95:5) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H),

Điều chế sản phẩm cuối

Hợp chất nêu ở Ví dụ 59 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế thay thế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng ((rac)-N-{4-clo-3-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin, natriazit, axit sulfuric và triclometan.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,2% Thể tích NH ₃ (32%)
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 15% B, từ 1 đến 8 phút B từ 15 đến 60%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	55 mg/1mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	1 x 1mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 6,2 đến 6,5 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

Ví dụ 59.a và 59.b:

Chất đồng phân đối ảnh của N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế:

Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Cột:	Chiralpak IA 5µm 250x20 mm		
Dung môi:	Metanol 100 (thể tích)		
Dòng chảy:	20 mL/phút		
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng		
Dung dịch:	14 mg /1mL DCM/MeOH 1:1		
Bơm:	2 x 0,5mL		
Phát hiện:	Tia cực tím 280nm		
	Thời gian duy trì theo	độ tinh khiết theo %	

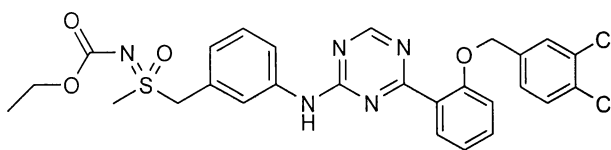
	phút	
Ví dụ 59.a Chất đồng phân đối ảnh 1	5,3	98,7
Ví dụ 59.b Chất đồng phân đối ảnh 2	7,3	96,8

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

Ví dụ 60:

(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}-(metyl)oxido- λ^6 - sulfanyliden]carbamát



Hợp chất nêu ở ví dụ 60 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 42 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[{3-[(4-clo-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát thô và axit {2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}boronic (Combi Blocks Inc.). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

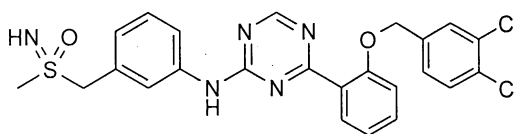
Hệ:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD, Prep FC
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + NH ₃ 0,2%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 17,5 phút B từ 40 đến 80%; từ 17,5 đến 20 phút B từ 80 đến 100%
Dòng chảy:	38 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	120 mg / 1,6 mL DMSO/ACN 1:1

Bơm:	2 x 0,8 mL
Phát hiện:	MWD 210 nm
Duy trì:	từ 12,2 đến 13,3 phút

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ví dụ 61:

(rac)-4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

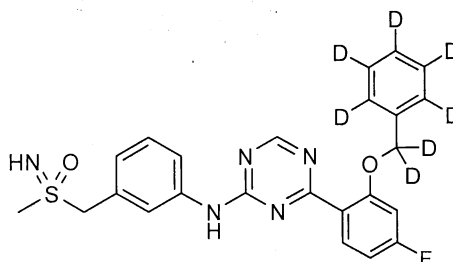


Hợp chất nêu ở ví dụ 61 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 2 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-[(4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat. Sau đó xử lý trong nước mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (s, 1H),

Ví dụ 62:

(rac)-4-(4-flo-2-{[($^2\text{H}_5$)phenyl($^2\text{H}_2$)metyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



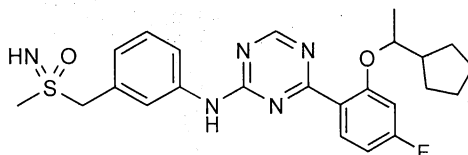
Hợp chất nêu ở ví dụ 62 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 55 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-[(4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và ($^2\text{H}_5$)phenyl($^2\text{H}_2$)metanol (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,32 (br, 1H), 7,11 (m, 1 H), 6,79 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H).

Ví dụ 63:

4-[2-(1-xyclopentyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, hỗn hợp gồm tất cả 4 chất đồng phân lập thể



Hợp chất nêu ở ví dụ 63 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 55 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbamate và (rac)-1-xyclopentyletanol (ChemSampCo, Inc.).

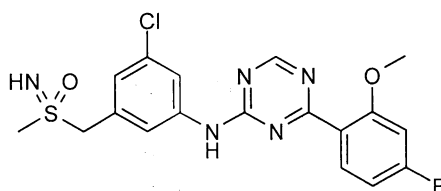
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%

Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,78 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,47 (m, 11H).

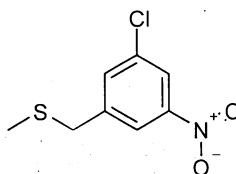
Ví dụ 64:

(rac)-N-{3-clo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin



Điều chế hợp chất trung gian 64.1:

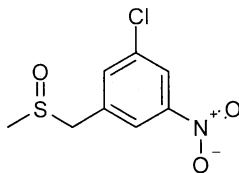
1-clo-3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrobenzen



Xử lý huyền phù chứa 3-bromometyl-1-clo-5-nitrobenzen (10,0g) trong etanol (200mL) ở -20°C bằng natri metanthiolat (3,3g) trong 3 phần, trong 3 giờ nhiệt độ được tăng từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, thêm nước muối vào, chiết bằng etyl axetat (3x), rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước đến trung tính, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Hợp chất nêu ở tiêu đề (8,6g) thu được theo cách này và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế hợp chất trung gian 64.2:

1-Clo-3-[(metylsulfinyl)metyl]-5-nitrobenzen

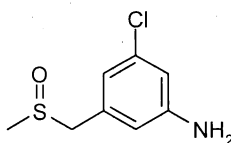


Thêm nước (18,7mL) và natri periodat (4,4g) vào dung dịch chứa 1-clo-3-[(methylsulfinyl)methyl]-5-nitrobenzen (4,3g) trong metanol (340mL) và khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm đến 30% thể tích, pha loãng bằng nước, chiết bằng ethyl axetat (3x), rửa bằng dinatri sulfurothioat và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Hợp chất nêu ở tiêu đề (4,5g) thu được theo cách này và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ = 8,23 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,67 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 2,57 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 64.3:

3-clo-5-[(methylsulfinyl)methyl]anilin



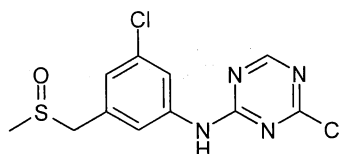
Xử lý dung dịch chứa 1-clo-3-[(methylsulfinyl)methyl]-5-nitrobenzen (4,4g) trong metanol (40mL) và nước (11,6mL) bằng amoniaclorua (5,1g), làm lạnh đến 0°C , xử lý bằng các phần bột kẽm (6,2g) và khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng THF/ethyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc đến khô.

Kết tinh sản phẩm thô (4,9g) từ diethyl ete thu được hợp chất nêu ở tiêu đề tinh khiết (3,4g).

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ = 6,63 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,80 (m, 3H), 2,48 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 64.4:

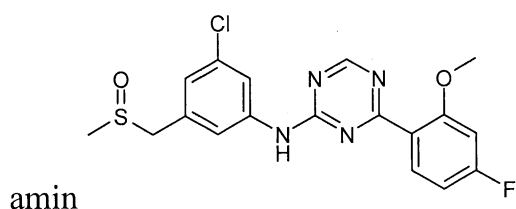
4-clo-N-{3-clo-5-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Xử lý dung dịch chứa 2,4-diclo-triazin (250mg) trong THF (2,2mL) và 2-propanol (2,2mL) ở -40°C bằng N,N-diisopropyletylamin (0,55mL) và 3-clo-5-[(metylsulfinyl)metyl]anilin (322,6mg), sau đó khuấy và làm ấm từ từ đến từ -40°C đến 0°C trong 3 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để thu được hợp chất thô nêu ở tiêu đề (934mg) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế hợp chất trung gian 64.5:

N-{3-clo-5-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-



Xử lý dung dịch chứa 4-clo-N-{3-clo-5-[(metylsulfinyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (934mg) trong 1,2-dimetoxyetan (5,2mL) và 2M dung dịch chứa natri cacbonat (1,6mL) bằng axit 4-flo-2-metoxypheylboronic (269mg) và Pd(dppf)Cl₂ (129mg) và sau đó gia nhiệt trong 3 giờ ở 100°C . Sau đó, cho phép hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng, cho vào etyl axetat (100mL) và nước (50mL), rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên SiO₂ bằng DCM/axeton (từ 5% đến 60%) để thu được sản phẩm tinh khiết về mặt phân tích (340mg).

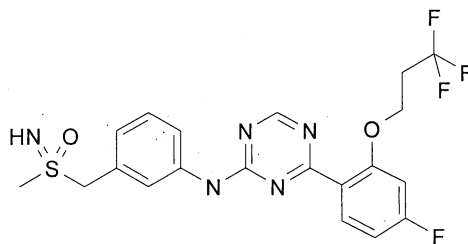
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 8,83 (s, 1H), 8,18 (br, s, 1H), 7,99 (br, s, 1H), 7,33 (br, s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 3,96 (m, 5H), 2,53 (s, 3H).

Điều chế sản phẩm cuối Thêm natriazit (48,4mg) vào dung dịch chứa N-{3-clo-5-[(metylsulfinyl)-metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin (75mg) trong cloroform (0,8mL) và xử lý ở 0°C nhỏ giọt bằng axit sulfuric đậm đặc (0,35mL) và khuấy trong 48 giờ trong ống được bịt kín. Sau đó, rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá, kiểm hóa bằng natri bicacbonat, chiết bằng etyl axetat/THF (9:1), rửa, làm khô qua natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh trên SiO₂ với DCM/etanol (từ 0% đến 5%) để thu được sản phẩm mong muốn (42 mg).

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): δ = 8,81 (s, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,41 (br, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Ví dụ 65:

(rac)-4-[4-flo-2-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



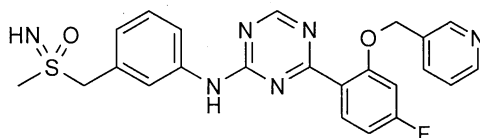
Thêm natri hydrua (60%; 26,8mg; 0,67mmol) trong điều kiện khuấy vào dung dịch chứa (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát (75,0mg; 0,17mmol) trong 3,3,3-triflopropan-1-ol (0,5ml; ABCR GmbH & CO. KG) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mở trong argon ở 70°C trong 19 giờ. Sau khi kiểm tra UPLC MS, thêm tiếp natri hydrua (60%; 13,4mg; 0,34mmol) vào và khuấy mở trong 22 giờ nữa ở 70°C. Sau khi làm nguội, pha loãng mở bằng etyl axetat và dung dịch nước natriclorua bão hòa. Lọc pha hữu cơ bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tách sản phẩm mong muốn (12mg; 0,03mmol) bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,1% Thể tích HCOOH (99%)
	B = metanol
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 20% B, từ 1 đến 8 phút B từ 20 đến 90%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	59 mg / 2 mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	1 x 2 mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
Duy trì:	từ 6,5 đến 6,9 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,78 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (m, 3H).

Ví dụ 66:

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



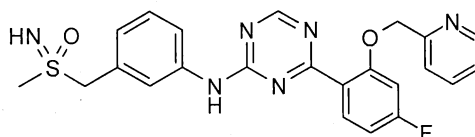
Hợp chất nêu ở ví dụ 66 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và pyridin-3-ylmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,2% Thể tích NH ₃ (32%)
	B = Metanol
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 30% B, từ 1 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	233mg / 2,3mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	3 x 0,75mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 6,3 đến 6,7 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 8,76 (br, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ví dụ 67:

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



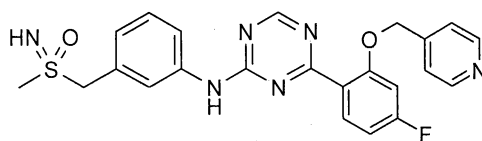
Hợp chất nêu ở ví dụ 67 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và pyridin-2-ylmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,2% Thể tích NH ₃ (32%)
	B = Metanol
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 30% B, từ 1 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	139 mg / 1,5mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	2 x 0,75mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 6,7 đến 7,0 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (br, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 1H).

Ví dụ 68:

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 68 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat

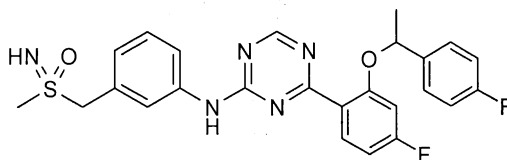
và pyridin-4-ylmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,2% Thể tích NH ₃ (32%)
	B = Metanol
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 30% B, từ 1 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	123 mg / 1,5mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	2 x 0,75mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 6,5 đến 6,8 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,57 (br, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ví dụ 69:

4-{4-flo-2-[1-(4-flophenyl)etoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân lập thể



Hợp chất nêu ở ví dụ 69 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate và (rac)-1-(4-flophenyl)etanol (Aldrich Chemical Company Inc.). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

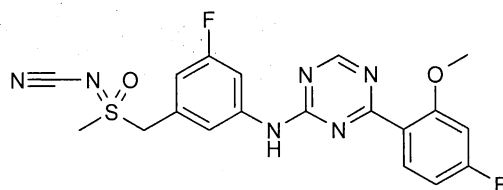
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO,
-----	--

	DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,2% NH ₃
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút 30% B, từ 1 đến 8 phút B từ 30 đến 70%, từ 8 đến 8,1 phút B từ 70 đến 100%, từ 8,1 đến 10 phút B 100%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	187mg /4mL DMSO
Bơm:	4x 1mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 5,8 đến 6,2 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,48 (br, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,32 (q, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,59 (d, 3H).

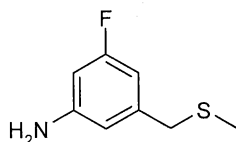
Ví dụ 70:

(rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit



Điều chế hợp chất trung gian 70.1:

3-flo-5-[(metylsulfanyl)metyl]anilin

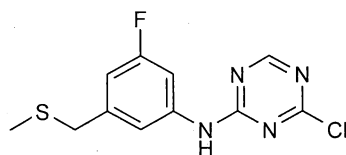


Hợp chất trung gian 70.1 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.6 bằng cách sử dụng 1-flo-3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrobenzen.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,42 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 3,74 (br, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 70.2:

4-clo-N-{3-flo-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

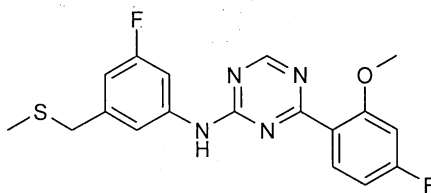


Hợp chất trung gian 70.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng 3-flo-5-[(metylsulfanyl)metyl]anilin.

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A2 = H_2O + 0,2% NH_3
	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8mL/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0 μl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm -> Peaktable
	ELSD
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- Chuyển mạch A2 + B1 = C:\MassLynx\Mass_100_1000_BasicReport.flp
Duy trì	1,20 phút
MS(ES-):	m/z = 285 [M+H]

Điều chế hợp chất trung gian 70.3:

4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-flo-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

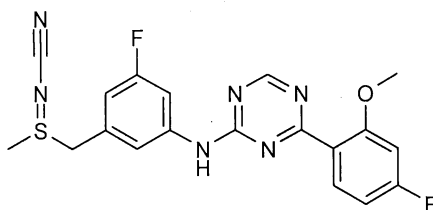


Hợp chất trung gian 70.3 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 42 bằng cách sử dụng 4-clo-N-{3-flo-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin thô và axit (4-flo-2-metoxypheyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế mở bằng sắc ký (hexan/etylaxetat 6:4) và sau cùng kết tinh lại từ etyl axetat để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,47 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,95 (br, 2H), 7,38 (br, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,94 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 70.4:

(rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl- λ^4 -sulfanyliden]xyanamit



Khuấy hỗn hợp gồm 4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-flo-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin (500mg; 1,33mmol), xyanamit (112mg; 2,67mmol) và bis(axetyloxy)(phenyl)- λ^3 -iodan (473mg; 1,47mmol) trong DCM (7,5ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 3 giờ. Cô đặc mở và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM / EtOH 92:8) để thu được sản phẩm mong muốn (494 mg; 1.19 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,06 (br, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 4,40 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Điều chế sản phẩm cuối:

Ở nhiệt độ trong phòng, hòa tan natri metaperiodat (380mg; 1,774mmol) trong nước (4,5ml). Thêm DCM (6,0ml) và ruteni(III)clorua (2mg; 0,009mmol) trong điều kiện khuấy. Thêm nhỏ giọt huyền phù chứa (rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl- λ^4 -sulfanyliden]xyanamit

(490mg; 1,183mmol) trong DCM (8,0ml) vào và khuấy mẽ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, thêm tiếp ruteni(III)clorua (2mg; 0,009mmol) vào và khuấy mẽ trong 5 giờ. Sau cùng, thêm tiếp ruteni(III)clorua (2mg; 0,009mmol) vào và khuấy mẽ qua đêm. Lọc mẽ và chiết phần lọc bằng DCM (3x). Lọc các pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM/EtOH 9:1) để thu được sản phẩm mong muốn (146mg; 0,340mmol).

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (br, 1H), 7,93 (br, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Ví dụ 71 và 72:

Chất đồng phân đối ảnh của (rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit

(rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

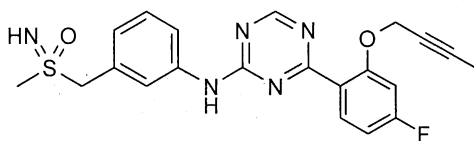
Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501	
Cột:	Chiralpak IA 5 μm 250x30 mm	
Dung môi:	Etanol / metanol 50:50 (thể tích)	
Dòng chảy:	30 mL/phút	
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng	
Dung dịch:	143 mg / 3,3mL EtOH/MeOH/DMSO theo tỷ lệ 1,5:1,5:0,3	
Bơm:	3 x 1,1mL	
Phát hiện:	Tia cực tím 254nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 71 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 11,8 đến 15,2	> 99,9
Ví dụ 72 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 15,2 đến 25,1	96,9

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (br, 1H), 7,93 (br, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (br, 1H), 7,93 (br, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Ví dụ 73:

(rac)-4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 73 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và but-2-yn-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). Tinh chế hợp chất bằng sắc ký (DCM/EtOH 97:3).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (br, 1H), 1,85 (tr, 3H).

Ví dụ 74 và 75:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Cột:	Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm
Dung môi:	Hexan / ethanol 70:30 (thể tích)
Dòng chảy:	40 mL/phút

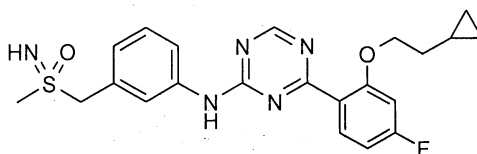
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng	
Dung dịch:	360 mg / 6 mL EtOH/MeOH/DCM	
Bơm:	5 x 1,2mL	
Phát hiện:	Tia cực tím 280nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 74 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 20,4 đến 23,8	99,9
Ví dụ 75 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 24,1 đến 28,1	98,9

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (br, 1H), 1,85 (tr, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (br, 1H), 1,85 (tr, 3H).

Ví dụ 76:

(rac)-4-[2-(2-xyclpropyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Ví dụ 76 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và 2-xyclpropyletanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

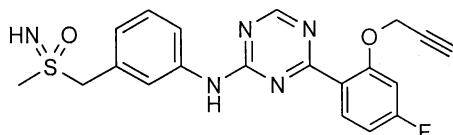
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm

Dung môi:	A = H ₂ O + NH ₃ 0,2%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	87 mg /2 mL DMSO
Bơm:	4 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 5,1 đến 5,4 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,50 (br, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,11 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 1,67 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,07 (m, 2H).

Ví dụ 77:

(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 77 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và prop-2-yn-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). Tinh chế hợp chất bằng sắc ký (DCM / EtOH 97:3).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (br, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (br, 1H).

Ví dụ 78 và 79:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

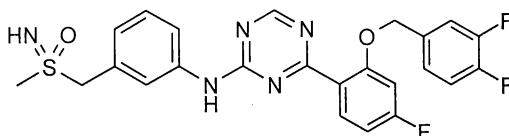
Hệ:	Dionex: Bom P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Cột:	Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm		
Dung môi:	Hexane / etanol 70:30 (thể tích)		
Dòng chảy:	40 mL/phút		
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng		
Dung dịch:	228 mg / 3 mL EtOH/MeOH		
Bơm:	3 x 1,0mL		
Phát hiện:	Tia cực tím 280nm		
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %	
Ví dụ 78 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 19,1 đến 22,9	98,7	
Ví dụ 79 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 22,9 đến 27,8	98,7	

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (br, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (br, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (br, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (br, 1H).

Ví dụ 80:

(rac)-4-{2-[(3,4-Diflobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



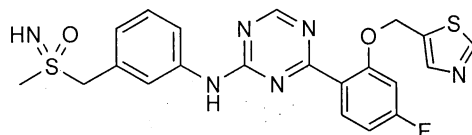
Hợp chất nêu ở ví dụ 80 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và (3,4-diflophenyl)metanol(ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,1% Thể tích HCOOH (99%) B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 15 đến 60%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	238 mg /3,9mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	3 x 1,3mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z ELSD
Duy trì:	từ 8,0 đến 8,5 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H),

Ví dụ 81:

(rac)-4-[4-flo-2-(1,3-thiazol-5-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



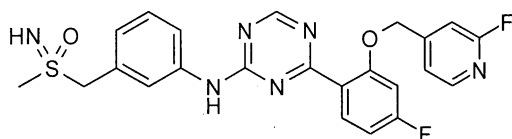
Hợp chất nêu ở ví dụ 81 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và 1,3-thiazol-5-ylmetanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 15 đến 60%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	579mg /3,5mL DMSO
Bơm:	7 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 5,0 đến 5,2 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ví dụ 82:

(rac)-4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Ví dụ 82 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbammat và (2-flopyridin-4-yl)metanol (Activate Scientific GmbH). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 15 đến 60%

Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	312 mg /3 mL DMSO
Bơm:	6 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 5,7 đến 6,0 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (br, 1H).

Ví dụ 83 và 84:

Chất đồng phân đối ảnh của 4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501	
Cột:	Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm	
Dung môi:	Etanol 100%	
Dòng chảy:	25mL/phút	
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng	
Dung dịch:	67 mg / 4 mL EtOH/MeOH	
Bơm:	1 x 4,0mL	
Phát hiện:	Tia cực tím 254nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 83 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 19,0 đến 31,0	99,7
Ví dụ 84	từ 42,0 đến 65,0	99,1

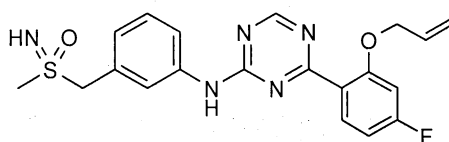
Chất đồng phân đối ảnh 2		
--------------------------	--	--

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (br, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (br, 1H).

Ví dụ 85:

(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 85 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate và prop-2-en-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

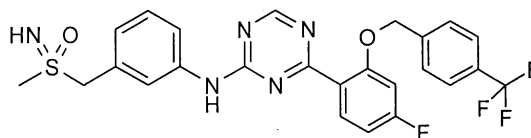
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBridge C18 5 μm 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	50mg /2,5mL DMSO
Bơm:	5 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD

Duy trì:	từ 3,2 đến 3,4 phút
----------	---------------------

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ví dụ 86:

(rac)-4-(4-flo-2-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)-metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



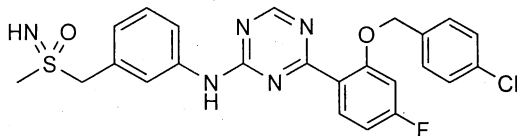
Hợp chất nêu ở ví dụ 86 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và [4-(triflometyl)phenyl]metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	389 mg /4,5 mL DMSO
Bơm:	9 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 6,2 đến 6,6 phút

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,90 (br, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,73 (br, 1H).

Ví dụ 87:

(rac)-4-{2-[(4-clophenyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



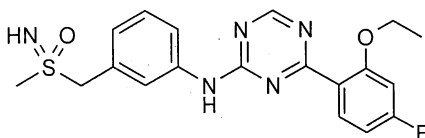
Hợp chất nêu ở ví dụ 87 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và (4-clophenyl)metanol (Aldrich Chemical Company Inc). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,94 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,16 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ví dụ 88:

(rac)-4-(2-etoxy-4-flophenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



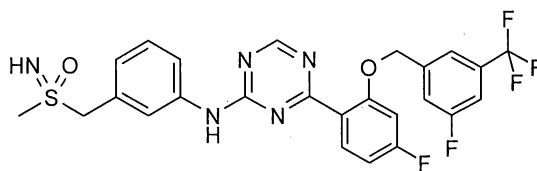
Hợp chất nêu ở ví dụ 88 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và etanol. Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,2% NH ₃
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 15 đến 60%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	129 mg /3 mL DMSO
Bơm:	6 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 5,8 đến 6,2 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 1,44 (tr, 3H).

Ví dụ 89:

(rac)-4-(4-flo-2-{[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



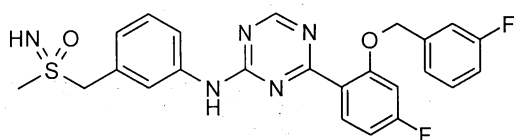
Hợp chất nêu ở ví dụ 89 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và [3-flo-5-(triflometyl)phenyl]metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ví dụ 90:

(rac)-4-{4-flo-2-[(3-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 90 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbamát và (3-flophenyl)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

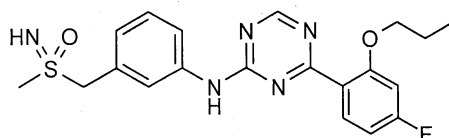
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B

	99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,96 (s, 3H).

Ví dụ 91:

(rac)-4-(4-flo-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 91 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate và propan-1-ol. Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

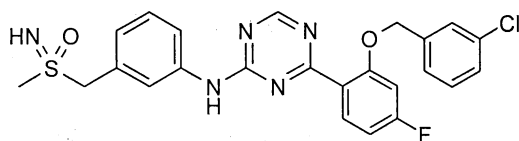
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + NH_3 0,2%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	126mg / 4mL DMSO
Bơm:	8 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD

Duy trì:	từ 6,6 đến 6,9 phút
----------	---------------------

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 8,74 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,01 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,00 (tr, 3H).

Ví dụ 92:

(rac)-4-{2-[(3-clobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



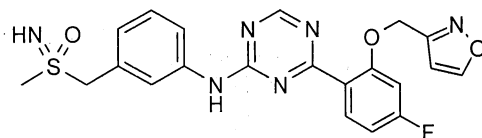
Hợp chất nêu ở ví dụ 92 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và (3-clophenyl)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μm 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + NH_3 0,2%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	233 mg / 3 mL DMSO
Bơm:	6 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 5,9 đến 6,2 phút

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ví dụ 93:

(rac)-4-[4-flo-2-(1,2-oxazol-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



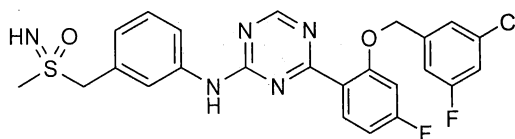
Hợp chất nêu ở ví dụ 93 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate và 1,2-oxazol-3-ylmetanol (UkrOrgSynthesis Ltd.). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC,
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + TFA 0,1%
	B = Metanol
Gradient:	từ 0 đến 17,5 phút B từ 25 đến 55%, từ 17,5 đến 20 phút B từ 55 đến 100%
Dòng chảy:	38 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	29 mg / 0,8 mL DMSO
Bơm:	1 x 0,8 mL
Phát hiện:	Tia cực tím 210nm
Duy trì:	từ 8,3 đến 10,2 phút

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,41 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,55 (br, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,99 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

Ví dụ 94:

(rac)-4-{2-[(3-clo-5-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 94 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-

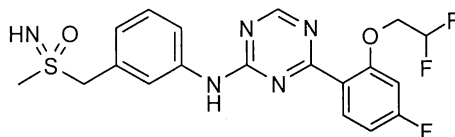
diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và (3-clo-5-flophenyl)metanol (Apollo Scientific Ltd.). Tinh chế sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ví dụ 95:

(rac)-4-[2-(2,2-difloetoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 95 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và 2,2-difloetanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

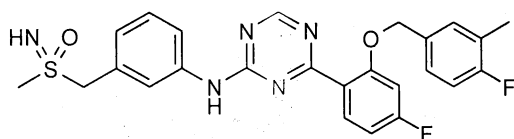
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm

Dung môi:	A = H ₂ O + NH ₃ 0,2%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 15 đến 50%
Dòng chảy:	50mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	68mg / 3mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	3 x 1 mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 6,18 đến 6,54 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (br, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,27 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 1H).

Ví dụ 96:

(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flo-3-metylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 96 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-carbammat và (4-flo-3-metylphenyl)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

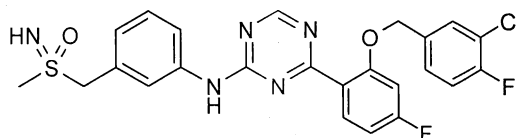
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút

Nhiệt độ:	nhệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (br, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ 97:

(rac)-4-{2-[(3-clo-4-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)-metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 97 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate và (3-clo-4-flophenyl)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

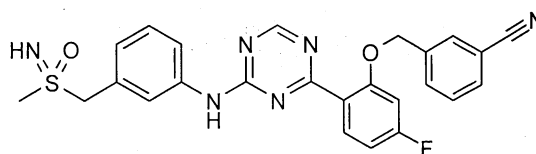
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL

Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,48 (br, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (br, 1H).

Ví dụ 98:

(rac)-3-({5-flu-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)benzonitril



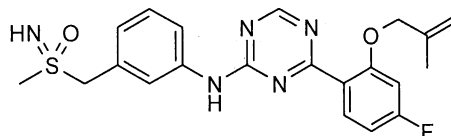
Hợp chất nêu ở ví dụ 98 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và 3-(hydroxymetyl)benzonitril (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + NH_3 0,2%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	473mg / 4,5mL DMSO
Bơm:	9 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 4,7 đến 4,9 phút

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,85 (m, 6H), 7,53 (br, 1H), 7,28 (br, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (br, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,32 (br, 2H), 3,55 (s, 1H), 2,79 (s, 3H).

Ví dụ 99:

(rac)-4-{4-flo-2-[(2-metylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



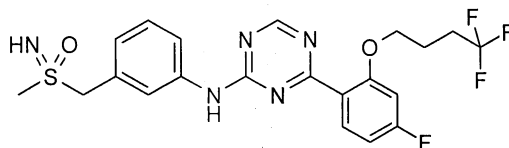
Hợp chất nêu ở ví dụ 99 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát và 2-metylprop-2-en-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,55 (br, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,18 (br, 1H), 5,01 (br, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (br, 1H), 1,82 (s, 3H).

Ví dụ 100:

(rac)-4-[4-flo-2-(4,4,4-triflobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



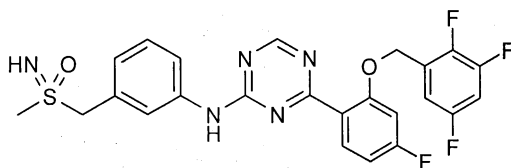
Hợp chất nêu ở ví dụ 100 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ⁶-sulfanylidene]carbamate và 4,4,4-triflobutan-1-ol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5μm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (br, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,12 (tr, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,74 (br, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

Ví dụ 101:

(rac)-4-{4-flo-2-[(2,3,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 101 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-

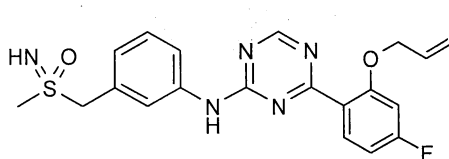
diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và (2,3,5-triflophenyl)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,89 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (br, 1H).

Ví dụ 102:

(rac)-4-{2-[(2Z)-but-2-en-1-yloxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



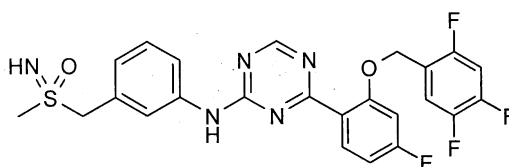
Hợp chất nêu ở ví dụ 102 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbammat và (2Z)-but-2-en-1-ol (ChemSampCo, Inc.). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,57 (br, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,70 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (br, 1H), 1,73 (d, 3H).

Ví dụ 103:

(rac)-4-{4-flo-2-[(2,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 103 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ⁶-sulfanyliden]carbammat và (2,4,5-triflophenyl)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

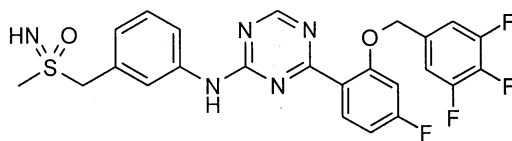
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril

Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (br, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ví dụ 104:

(rac)-4-{4-flo-2-[(3,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 104 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[(3-{[4-(2,4-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanylidene]carbamate và (3,4,5-triflophenyl)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). Tách sản phẩm mong muốn bằng HPLC điều chế.

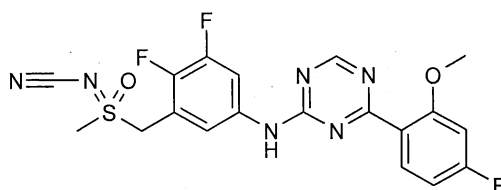
Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H_2O + HCOOH 0,1%
	B = Axetoniril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 30 đến 70%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	431mg /4mL DMSO
Bơm:	8 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm

	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 5,6 đến 6,0 phút

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,69 (br, 1H).

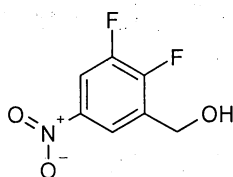
Ví dụ 105:

(rac)-[(2,3-diflo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyloxiđo- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit



Điều chế hợp chất trung gian 105.1:

(2,3-diflo-5-nitrophenyl)metanol

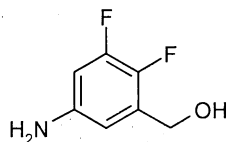


Thêm phức hệ boran-tetrahydrofuran (1,0M dung dịch trong THF; 177mL) trong điều kiện khuấy vào dung dịch nước đá lạnh chứa axit 2,3-diflo-5-nitrobenzoic (9,0g; 44,3mmol; Butt Park Ltd.) trong THF (85mL). Loại bỏ bề nước đá và khuấy mẻ trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng một cách cẩn thận mẻ bằng metanol trong điều kiện khuấy ở 0°C. Thêm etyl axetat vào và rửa bề bằng 1M dung dịch nước chứa natri hydroxit và dung dịch nước natri corua nửa cô đặc. Làm khô pha hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (hexan/etylaxetat 1:1) để thu được sản phẩm mong muốn (8,2g; 43,3mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,26 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,13 (br, 1H).

Điều chế hợp chất trung gian 105.2:

(5-amino-2,3-diflophenyl)metanol

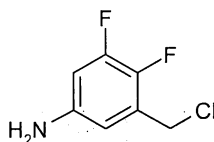


Hợp chất trung gian 105.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.6 bằng cách sử dụng (2,3-diflo-5-nitrophenyl)metanol.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,46 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,02 (br, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 105.3:

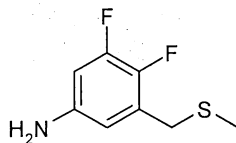
3-(clometyl)-4,5-difloanilin



Thêm nhỏ giọt thionylclorua (7,7g; 64,9mmol) trong điều kiện khuấy vò và dung dịch nước lạnh chứa (5-amino-2,3-diflophenyl)metanol (4,1g; 26,0mmol) trong DCM (78ml) và 1-metylpyrrolidin-2-on (11ml). Khuấy mở ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi pha loãng bằng nước đá, dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối. Khuấy mở trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau cùng, chiết bằng etyl axetat (2x). Lọc các pha hữu cơ gom lại bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc để thu được sản phẩm thô (6,5g) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế hợp chất trung gian 105.4:

3,4-diflo-5-[(metylsulfanyl)metyl]anilin

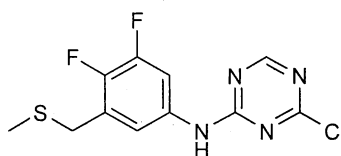


Hợp chất trung gian 105.4 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.1 bằng cách sử dụng 3-(clometyl)-4,5-difloanilin thô. Tinh chế mở bằng sắc ký (hexan/etylaxetat 1:1).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,35 (m, 2H), 3,62 (br, 4H), 2,99 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 105.5:

4-clo-N-{3,4-diflo-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

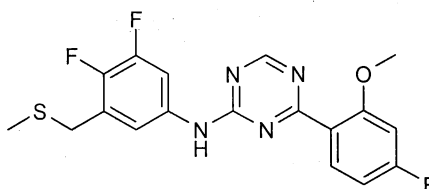


Hợp chất trung gian 105.5 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng 3,4-diflo-5-[(metylsulfanyl)metyl]anilin.

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A1 = H ₂ O + 0,1% Thể tích HCOOH (99%) A2 = H ₂ O + 0,2% Thể tích NH ₃ (32%)
	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8mL/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0μl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm -> Peaktable
	ELSD
Phương pháp:	MS ESI+, ESI- Chuyển mạch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Duy trì	1,19 phút
MS(ES-):	m/z = 303 [M+H]

Điều chế hợp chất trung gian 105.6:

N-{3,4-diflo-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin



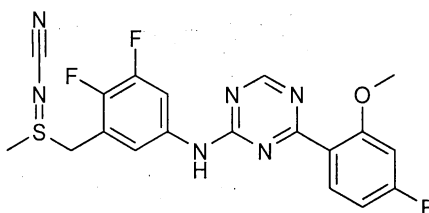
Hợp chất trung gian 105.6 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 42 bằng cách sử dụng 4-clo-N-{3,4-diflo-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin thô và axit (4-flo-2-

metoxyphenyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế mở bằng sắc ký (hexan/ etylaxetat1:1) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 8,15 (br, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,08 (br, 1H), 6,78 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 105.7:

(rac)-[(2,3-diflo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)- λ^4 -sulfanyliden]xyanamit



Thêm bis(axetyloxy)(phenyl)- λ^3 -iodan (469mg; 1,46mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-{3,4-diflo-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin (520mg; 1,33mmol) và xyanamit (111mg; 2,65mmol) trong DCM (7,5ml) ở 0°C. Khuấy mở ở nhiệt độ này trong 4 giờ. Cô đặc mở và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM/ EtOH 8:2) để thu được sản phẩm mong muốn (300mg; 0,69mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 8,49 (br, 1H), 8,06 (br, 1H), 7,87 (br, 1H), 7,22 (br, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

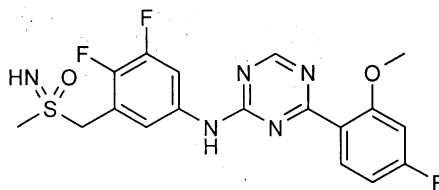
Điều chế sản phẩm cuối:

Thêm kali permanganat (217mg; 1,37mmol) trong điều kiện khuấy vào dung dịch chứa (rac)-[(2,3-diflo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)- λ^4 -sulfanyliden]xyanamit (297mg; 0,69mmol) trong axeton (6,9mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mở ở 50°C trong 1 giờ. Cô đặc mở và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM / EtOH 9:1) để thu được sản phẩm mong muốn (153mg; 0,34mmol).

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (br, 1H), 7,96 (br, 1H), 7,43 (br, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (s, 3H).

Ví dụ 106:

(rac)-N-{3,4-diflo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin

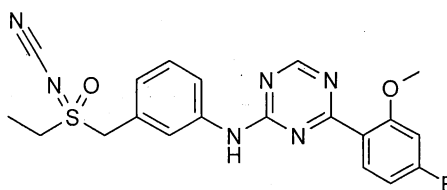


Thêm trifloacetic anhydrua (0,32mL; 0,90mmol) trong điều kiện khuấy vào huyền phù được làm lạnh bằng nước đá chứa (rac)-[2,3-difluoro-5-({[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ⁶-sulfanylidene]-xyanamit (134mg; 0,30mmol) trong DCM (13mL). Khuấy mở trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi cô đặc trong chân không. Cho phần còn lại vào metanol (2,1mL) và thêm kali cacbonat (206mg; 1,49mmol) vào trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, pha loãng mở bằng etyl axetat và THF. Rửa mở bằng dung dịch nước natri clorua. Lọc pha hữu cơ bằng cách sử dụng bộ lọc Whatman và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (DCM / EtOH 9:1) để thu được sản phẩm mong muốn (68 mg; 0,16mmol).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,78 (s, 1H), 8,49 (br, 1H), 8,08 (br, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,18 (br, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

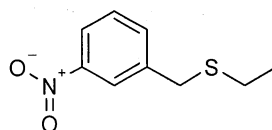
Ví dụ 107:

(rac)-[etyl(3-({[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ⁶-sulfanylidene]xyanamit



Điều chế hợp chất trung gian 107.1:

1-[(etylthiophenyl)methyl]-3-nitrobenzen

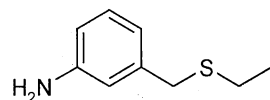


Hợp chất trung gian 107.1 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.1 bằng cách sử dụng 1-(clometyl)-3-nitrobenzen và natriethanthiolat.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,19 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,25 (tr, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 107.2:

3-[(etylsulfanyl)methyl]anilin

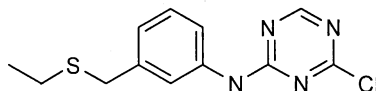


Hợp chất trung gian 107.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.6 bằng cách sử dụng 1-[(etylsulfanyl)methyl]-3-nitrobenzen.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,09 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,42 (br, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,23 (tr, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 107.3:

4-clo-N-{3-[(etylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



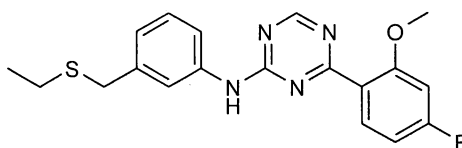
Hợp chất trung gian 107.3 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng 3-[(etylsulfanyl)methyl]anilin.

Hệ:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD
Cột:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Dung môi:	A1 = H_2O + 0,1% Thể tích HCOOH (99%) A2 = H_2O + 0,2% Thể tích NH_3 (32%)
	B1 = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1,6 phút B từ 1 đến 99%, từ 1,6 đến 2,0 phút B 99%
Dòng chảy:	0,8mL/phút
Nhiệt độ:	60°C
Bơm:	2,0 μl
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm -> Peaktable
	ELSD

Phương pháp:	MS ESI+, ESI- chuyển mạch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Duy trì	1,22 phút
MS(ES-):	m/z = 281 [M+H]

Điều chế hợp chất trung gian 107.4:

N-{3-[(etylthiophenyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin

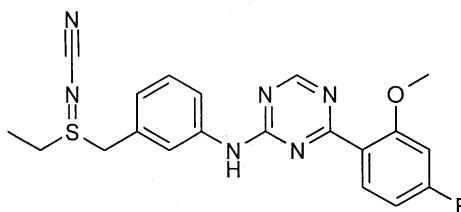


Hợp chất trung gian 107.4 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế của Ví dụ 42 bằng cách sử dụng 4-clo-N-{3-[(etylthiophenyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin thô và axit (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc.). Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/ethylacetat 1:1) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46 (br, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.46 (q, 2H), 1.23 (tr, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 107.5:

(rac)-[etyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)- λ^4 -thiophenylidene]cyanamid



Hợp chất trung gian 107.5 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 105.7 bằng cách sử dụng N-{3-[(etylthiophenyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.63 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.43 (tr, 3H).

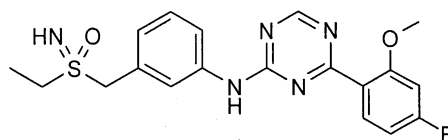
Điều chế sản phẩm cuối:

Hợp chất nêu ở ví dụ 107 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 105 bằng cách sử dụng (rac)-[etyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl- λ^4 -sulfanyliden]xyanamit.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (br, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,16 (q, 2H), 1,44 (tr, 3H).

Ví dụ 108:

(rac)-N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin



Hợp chất nêu ở ví dụ 108 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 106 bằng cách sử dụng (rac)-[etyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

Ví dụ 109 và 110:

Chất đồng phân đối ảnh của N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin

(rac)-N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin được chia tách thành chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế:

Hệ:	Dionex: Bơm P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Cột:	Chiralpak IC 5 μm 250x30mm
Dung môi:	Hexan/ etanol 70:30 (thể tích)
Dòng chảy:	50mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	205mg / 4,9mL DCM/MeOH
Bơm:	7 x 0,7mL

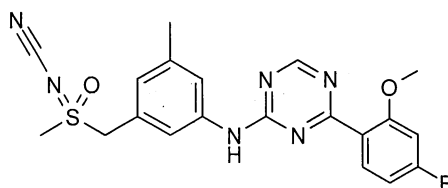
Phát hiện:	Tia cực tím 280nm	
	Thời gian duy trì theo phút	độ tinh khiết theo %
Ví dụ 109 Chất đồng phân đối ảnh 1	từ 17,8 đến 19,2	> 99,9
Ví dụ 110 Chất đồng phân đối ảnh 2	từ 19,2 đến 21,6	96,5

Chất đồng phân đối ảnh 1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh 2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

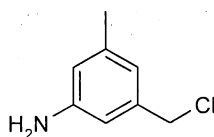
Ví dụ 111:

(rac)-[3-{[4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl](methyl)oxido- λ^6 -sulfanylidene]xyanamit



Điều chế hợp chất trung gian 111.1:

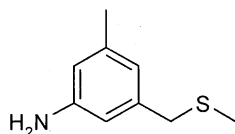
3-(clometyl)-5-metylanilin



Thêm nhỏ giọt thionylclorua (15,3g; 128,5mmol) trong điều kiện khuấy vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa (3-amino-5-metylphenyl)metanol (6,3g; 42,8mmol; GLSyntech, LLC) trong DCM (140 ml). Khuấy mở ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi cô đặc trong chân không. Cho phần còn lại vào DCM và cô đặc một lần nữa trong chân không để thu được sản phẩm thô sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế hợp chất trung gian 111.2:

3-metyl-5-[(metylsulfanyl)metyl]anilin

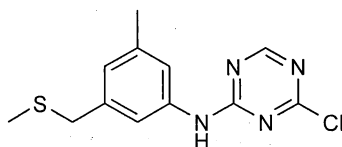


Hợp chất trung gian 111.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.1 bằng cách sử dụng 3-(clometyl)-5-metylanilin thô. Tinh chế mở bằng sắc ký (hexan/etylaxetat 6:4).

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 6,26 (m, 1H), 6,21 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 111.3:

4-clo-N-{3-metyl-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

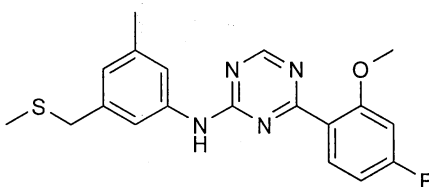


Hợp chất trung gian 111.3 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng 3-metyl-5-[(metylsulfanyl)metyl]anilin. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký (hexan/etylaxetat 2:1) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,63 (s, 1H), 8,59 (br, 1H), 7,37 (br, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,87 (br, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 111.4:

4-(4-flo-2-metoxiphenyl)-N-{3-metyl-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

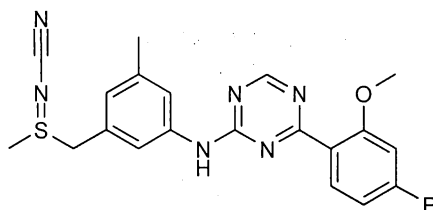


Hợp chất trung gian 111.4 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 42 bằng cách sử dụng 4-clo-N-{3-metyl-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin và axit (4-flo-2-metoxiphenyl)-boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế mở bằng sắc ký (hexan/etylaxetat 1:1) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,17 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian 111.5:

(rac)-[3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-metylbenzyl)(metyl)- λ^4 -sulfanyliden]xyanamit



Hợp chất trung gian 111.5 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 105.7 bằng cách sử dụng 4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-metyl-5-[(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin. Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,32 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Điều chế sản phẩm cuối:

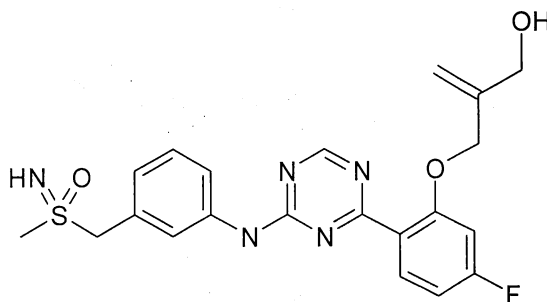
Hợp chất nêu ở ví dụ 111 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 105 bằng cách sử dụng (rac)-[3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl](metyl)- λ^4 -sulfanylidene]xyanamit. Tinh chế mở bằng HPLC điều chế.

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Cột:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + HCOOH 0,1%
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 1 phút B 1%, từ 1 đến 8 phút B từ 1 đến 99%, từ 8 đến 10 phút B 99%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5mL DMSO o. DMF
Bơm:	1 x 2,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,34 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,76 (br, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ví dụ 112:

(rac)-2-({5-fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)prop-2-en-1-ol



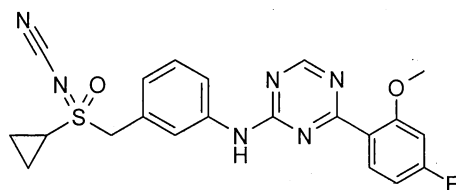
Hợp chất nêu ở ví dụ 112 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 65 bằng cách sử dụng (rac)-etyl[3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanylidene]carbamate và 2-methylidenpropane-1,3-diol (Aldrich Chemical Company Inc.).

Hệ:	Hệ tinh chế tự động trong nước: Bơm 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Cột:	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
Dung môi:	A = H ₂ O + 0,2% Thể tích NH ₃ (32%)
	B = Axetonitril
Gradient:	từ 0 đến 8 phút B từ 20 đến 30%
Dòng chảy:	50 mL/phút
Nhiệt độ:	nhiệt độ trong phòng
Dung dịch:	40mg/ 1,5mL DMSO/MeOH 1:1
Bơm:	3 x 0,5mL
Phát hiện:	Khoảng quét DAD từ 210 đến 400nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét từ 160 đến 1000m/z
	ELSD
Duy trì:	từ 7,2 đến 7,8 phút

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,77 (s, 1H), 8,53 (br, 1H), 8,36 (br, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,40 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 2,97 (s, 3H).

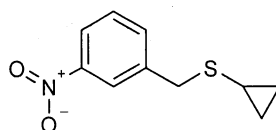
Ví dụ 113:

(rac)-[xyclopropyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxiphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit



Điều chế hợp chất trung gian 113.1:

1-[(xyclopropylsulfanyl)metyl]-3-nitrobenzen



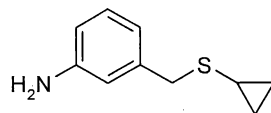
Thêm nhỏ giọt lưu huỳnh (3,63g; 25,0mmol) vào 0,5M dung dịch được khuấy chứa bromo(xyclopropyl)magie trong THF (50,0ml; 25,0mmol). Khuấy mở ở 50°C trong 1 giờ và sau đó làm lạnh đến 0°C. Thêm một cách cẩn thận lithi

tetrahydridoaluminat(1-) (522mg; 13,8mmol) vào trong điều kiện khuấy. Khuấy mẽ trong 30 phút ở 50°C và được làm lạnh lại đến 0°C. Thêm một cách cẩn thận nước (2ml) trong điều kiện khuấy vào. Sau cùng, thêm một cách cẩn thận axit sulfuric (5%; 100ml) vào và khuấy mẽ trong 10 phút. Chia tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng dietyl ete (2x). Rửa pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (2x), dung dịch nước natri bicacbonat (5%, 2x), nước (2x) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (2x). Làm khô pha hữu cơ (Na₂SO₄) và lọc trước khi thêm từ từ vào mẽ được khuấy chứa 1-(clometyl)-3-nitrobenzen (2,15g; 12,5mmol) và kali cacbonat (2,59g; 18,8mmol) trong DMF (40ml). Khuấy mẽ ở 85°C qua đêm. Sau khi làm nguội, lọc mẽ qua Celite và cô đặc trong chân không. Cho phần còn lại vào etyl axetat và rửa bằng nước (2x) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (2x). Làm khô pha hữu cơ (Na₂SO₄), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký (hexan/ etylaxetat 8:2) để thu được sản phẩm mong muốn (2,38g; 11,4mmol).

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 8,16 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

Điều chế hợp chất trung gian 113.2:

3-[(xyclopropylsulfanyl)metyl]anilin

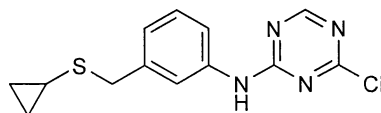


Hợp chất trung gian 113.2 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.6 bằng cách sử dụng 1-[(xyclopropylsulfanyl)metyl]-3-nitrobenzen. Tinh chế mẽ bằng sắc ký.

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 6,89 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Điều chế hợp chất trung gian 113.3:

4-clo-N-{3-[(xyclopropylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin



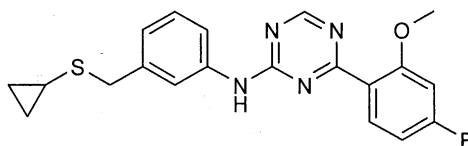
Hợp chất trung gian 113.3 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất trung gian 1.7 bằng cách sử dụng 3-

[(xyclopropylsulfanyl)metyl]anilin. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký (hexan/etylaxetat 4:1) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 10,69 (s, 1H), 8,59 (br, 1H), 7,59 (br, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).

Điều chế hợp chất trung gian 113.4:

N-{3-[(xyclopropylsulfanyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin

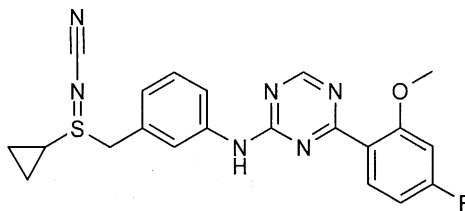


Hợp chất trung gian 113.4 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 42 bằng cách sử dụng 4-clo-N-{3-[(xyclopropylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin và axit (4-flo-2-metoxypheyl)boronic (Aldrich Chemical Company Inc). Tinh chế bằng sắc ký (hexan/etylaxetat 2:1) để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 10,24 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 0,75 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Điều chế hợp chất trung gian 113.5:

(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-metylbenzyl)(metyl)- λ^4 -sulfanyliden]xyanamit



Hợp chất trung gian 113.5 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 105.7 bằng cách sử dụng N-{3-[(xyclopropylsulfanyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin. Tinh chế bằng sắc ký (etylaxetat/metanol 9:1).

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,07 (m, 3H), 0,84 (m, 1H).

Điều chế sản phẩm cuối:

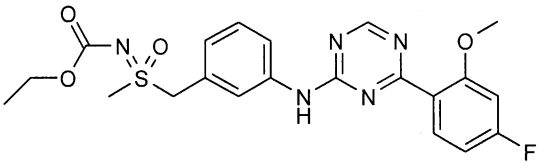
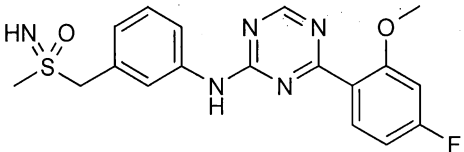
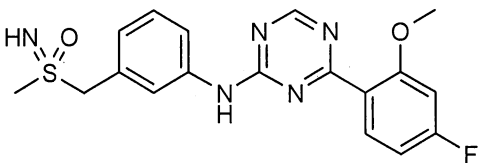
Hợp chất nêu ở ví dụ 113 được điều chế trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 105 bằng cách sử dụng (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)- λ^4 -

sulfanylidene]xyanamit. Tinh chế mở bằng sắc ký (gradient: etylaxetat/hexan 4 : 1 $\rightarrow$ etylaxetat).

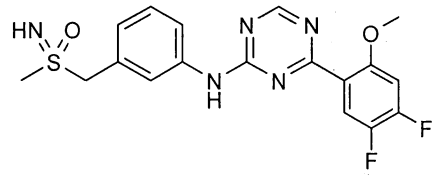
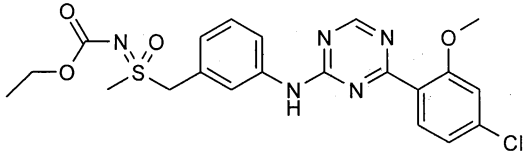
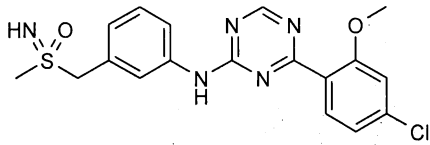
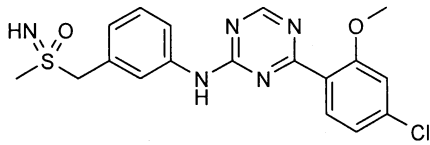
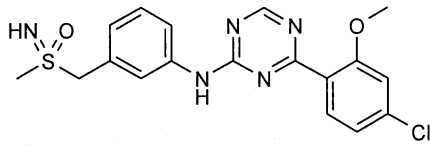
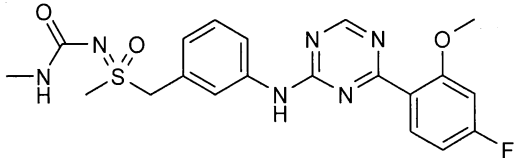
^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,44 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 3,88 (br, 3H), 2,97 (m, 1H), 1,18 (m, 3H), 0,90 (m, 1H).

Bảng 1 sau đây mô tả khái quát các hợp chất theo sáng chế:

Bảng 1

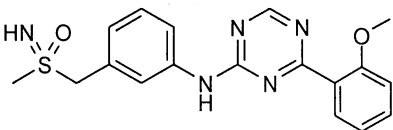
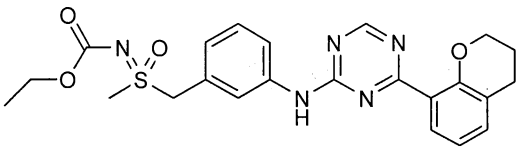
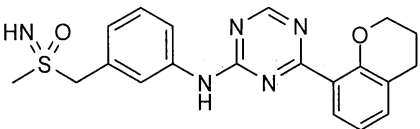
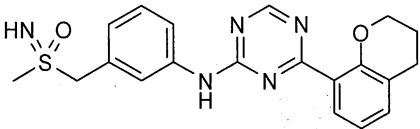
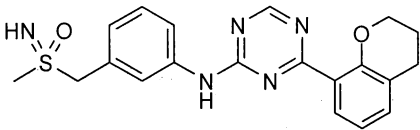
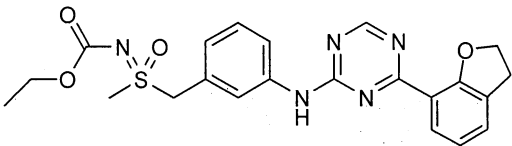
Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
1		(rac)-etyl[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido- λ^6 -sulfanylidene]carbamate
2		(rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
3		(-)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
4		(+)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
5		(rac)-etyl{[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden}carbamate
6		(rac)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
7		(-)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
8		(+)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
9		(rac)-etyl[(3-{[4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
10		(rac)- 4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
11		(rac)-etyl[(3-{[4-(4-clo-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]carbamate
12		(rac) 4-(4-clo-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
13		4-(4-clo-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
14		4-(4-clo-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
15		(rac)-1-[(3-{[4-(4-flo-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]-3-methylure

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
16		(-)-1-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea; chất đồng phân đối ảnh 1
17		(+)-1-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea; chất đồng phân đối ảnh 2
18		(rac)-ethyl[(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]carbamate
19		(rac)-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
20		(rac)-ethyl[(3-{[4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]carbamate
21		(rac)-4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
22		4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonylmethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
23		4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonylmethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
24		(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-lambda ⁶ -sulfanylidene]axetamit
25		(rac)-etyl[(3-{[4-(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-lambda ⁶ -sulfanylidene]carbamat
26		(rac)-4-(2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonylmethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-amin
27		4-(2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonylmethyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
28		4-(2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
29		(rac)-etyl[(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]carbamate
30		(rac)-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
31		4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
32		4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
33		(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]carbamate

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
34		(rac)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
35		4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
36		4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
37		(rac)-ethyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ⁶-sulfanylidene]carbamate
38		(rac)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
39		4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
40		4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
41		(rac)-N-{3-[(N,S-dimethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
42		(rac)-ethyl[{3-}[(4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]carbamate
43		(rac)-4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
44		(rac)-N-[(3-{4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl}(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]metansulfonamid
45		(rac)-ethyl[(3-{4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl}(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]carbamate

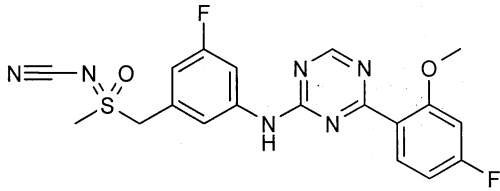
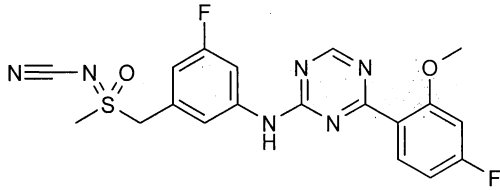
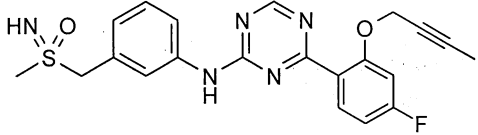
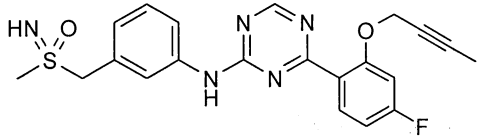
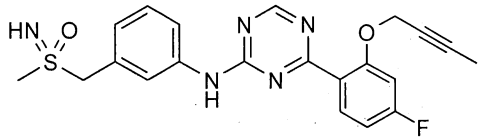
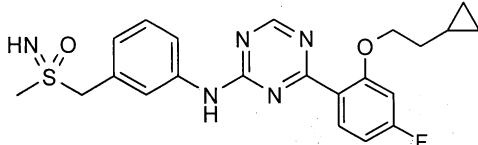
Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
46		(rac)-ethyl{[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene}carbamate
47		(rac)-ethyl[methyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-λ ⁶ -sulfanylidene]carbamate
48		(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]xanamide
49		[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]xanamide; chất đồng phân đối ảnh 1
50		[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]xanamide; chất đồng phân đối ảnh 2
51		(rac)-ethyl[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]carbamate

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
52		(rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
53		4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; chất đồng phân đối ảnh 1
54		4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; chất đồng phân đối ảnh 2
55		(rac)-4-[2-(cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
56		(rac)-4-{4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
56.a		4-{4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; chất đồng phân đối ảnh 1

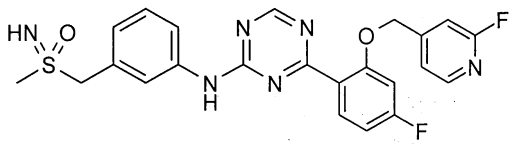
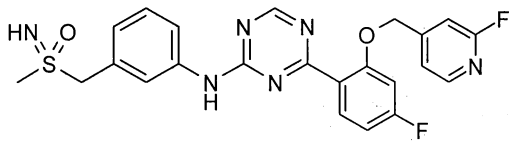
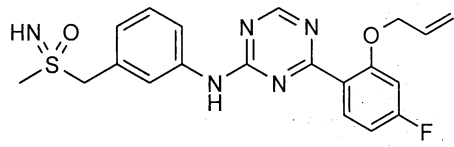
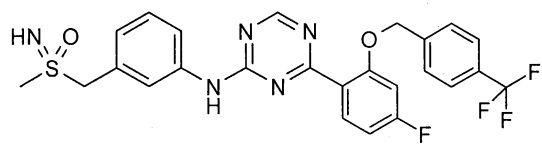
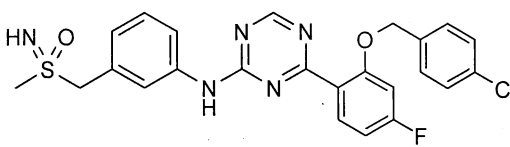
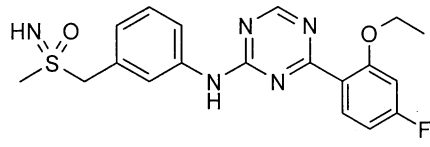
Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
56.b		4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
57		(rac)-4-{4-flo-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
58		(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]methyl}phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
59		(rac)-N-{4-clo-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
59.a		N-{4-clo-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
59.b		N-{4-clo-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
		phân đối ảnh 2
60		(rac)-etyl[3-[(4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl](methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]carbamate
61		(rac)-4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
62		(rac)-4-(4-fluoro-2-[[2-(2,2,3,3,4,4-hexadeuterio-1-methoxyethyl)oxy]phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
63		4-[2-(1-cyclopentyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, hỗn hợp gồm tất cả 4 chất đồng phân lập thể
64		(rac)-N-{3-clo-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphephenyl)-1,3,5-triazin-2-amin

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
65		(rac)-4-[4-flo-2-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
66		(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
67		(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
68		(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-4-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
69		4-{4-flo-2-[1-(4-flophenyl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân lập thể
70		(rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ⁶-sulfanylidene]xyanamit

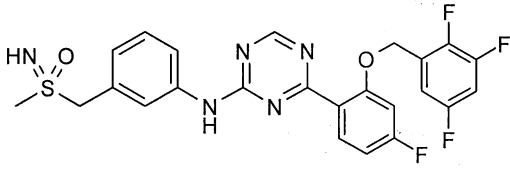
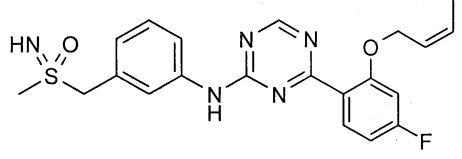
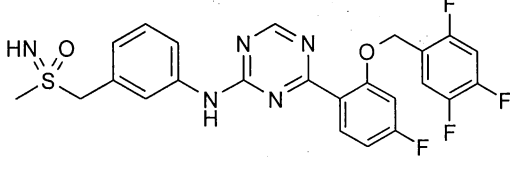
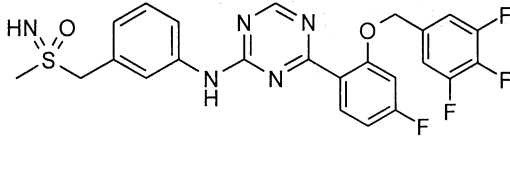
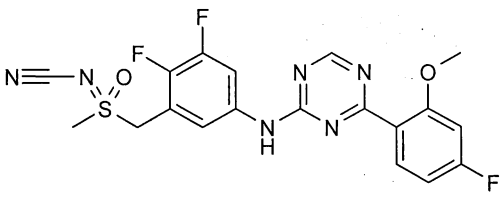
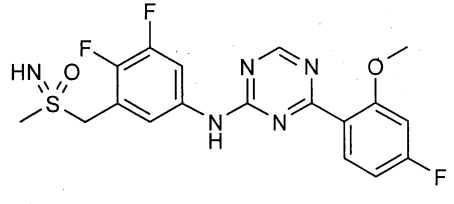
Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
71		[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl- λ^6 -sulfanylidene]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1
72		[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl- λ^6 -sulfanylidene]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2
73		(rac)-4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
74		4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
75		4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
76		(rac)-4-[2-(2-cyclopropylethoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
77		(rac)-4-[4-fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
78		4-[4-fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
79		4-[4-fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
80		(rac)-4-{2-[(3,4-diflobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
81		(rac)-4-[4-fluoro-2-(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
82		(rac)-4-{4-fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

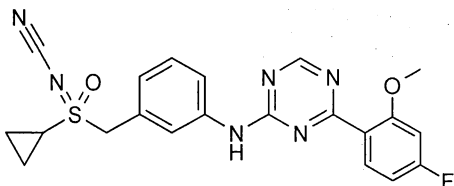
Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
83		4-{4-fluoro-2-[(2-flopyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
84		4-{4-fluoro-2-[(2-flopyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
85		(rac)-4-[4-fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
86		(rac)-4-(4-fluoro-2-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
87		(rac)-4-{2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
88		(rac)-4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
89		(rac)-4-(4-fluoro-2-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)phenyl)-N-(3-((S-methylsulfonimidoyl)methyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
90		(rac)-4-(4-fluoro-2-((3-fluorobenzyl)oxy)phenyl)-N-(3-((S-methylsulfonimidoyl)methyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
91		(rac)-4-(4-fluoro-2-(propoxyphenyl))-N-(3-((S-methylsulfonimidoyl)methyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
92		(rac)-4-(2-((3-chlorobenzyl)oxy)-4-fluorophenyl)-N-(3-((S-methylsulfonimidoyl)methyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
93		(rac)-4-(4-fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ylmethoxy)phenyl)-N-(3-((S-methylsulfonimidoyl)methyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
94		(rac)-4-(2-((3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy)-4-fluorophenyl)-N-(3-((S-methylsulfonimidoyl)methyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
95		(rac)-4-[2-(2,2-difluoroethoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
96		(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flo-3-methylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
97		(rac)-4-{2-[(3-clo-4-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
98		(rac)-3-({5-flo-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)benzonitril
99		(rac)-4-{4-flo-2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
100		(rac)-4-[4-flo-2-(4,4,4-triflobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
101		(rac)-4-{4-fluoro-2-[(2,3,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
102		(rac)-4-{2-[(2Z)-but-2-en-1-yloxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
103		(rac)-4-{4-fluoro-2-[(2,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
104		(rac)-4-{4-fluoro-2-[(3,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin
105		(rac)-[(2,3-difluoro-5-{4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-lambda ⁶ -sulfanyliden]xyanamit
106		(rac)-N-{3,4-difluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
107		(rac)-[ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]xanamidit
108		(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin
109		N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1
110		N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2
111		(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]xanamidit
112		(rac)-2-({5-fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)prop-2-en-1-ol

Hợp chất số	Cấu trúc	Danh pháp
113		(rac)-[xyclopropyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]xyanamit

Kết quả:

Bảng 2: Sự ức chế của CDK9 và CDK2 của các hợp chất theo sáng chế

Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế ở 50% tác dụng tối đa) được biểu thị theo nM hoặc μM, “n.t.” có nghĩa là các hợp chất không được thử nghiệm trong thử nghiệm này.

①: Hợp chất số

②: Thử nghiệm CDK9 CDK9/CycT1 kinaza được mô tả trong Phương pháp 1 của phần Nguyên liệu và Phương pháp

③: Thử nghiệm CDK2 CDK2/CycE kinaza như được mô tả trong Phương pháp 2 của phần Nguyên liệu và Phương pháp

①	Danh pháp	②	③
1	(rac)-etyl[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]carbamit	16nM	2200nM
2	(rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	25nM	2100nM
3	(-)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	16nM	1700nM
4	(+)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	13nM	1300nM

①	Danh pháp	②	③
5	ethyl {[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden}carbamate	4nM	250nM
6	4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	3nM	220nM
9	(rac)-ethyl[(3-{[4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate	8nM	690nM
10	(rac)- 4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	28nM	1300nM
11	(rac)-ethyl[(3-{[4-(4-clo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate	23nM	5500nM
12	(rac) 4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	74nM	6800nM
13	4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	93nM	9500nM
14	4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	160nM	13000nM
15	(rac)-1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure	7nM	930nM

①	Danh pháp	②	③
16	1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 1	19nM	1100nM
17	1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 2	14nM	1200nM
18	(rac)-etyl[(3-{[4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	33nM	3900nM
19	(rac)-4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	59nM	2100nM
20	(rac)-etyl[(3-{[4-(5-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	22nM	2000nM
21	(rac)-4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	56nM	3500nM
22	4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	91nM	2800nM
23	4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	110nM	5600nM
24	(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit	11nM	1800nM

①	Danh pháp	②	③
25	(rac)-etyl[(3-{[4-(2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	28nM	6300nM
26	(rac)-4-(2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	35nM	4600nM
27	4-(2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	100nM	7600nM
28	4-(2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	89nM	5900nM
29	(rac)-etyl[(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	13nM	1200nM
30	(rac)-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	21nM	940nM
31	4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	22nM	670nM
32	4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	40nM	1600nM
33	(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	21nM	3100nM

①	Danh pháp	②	③
34	(rac)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	68nM	2200nM
35	4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	64nM	3100nM
36	4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	50nM	2900nM
37	(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	9nM	2300nM
38	(rac)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	14nM	1600nM
39	4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	29nM	1500nM
40	4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	25nM	1800nM
41	(rac)-N-{3-[(N,S-dimethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin	36nM	2600nM
42	(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	5nM	1600nM

①	Danh pháp	②	③
43	(rac)-4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	9nM	1900nM
44	(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]metansulfonamit	20nM	1800nM
45	(rac)-etyl[(3-{[4-(3-clo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	820nM	9000nM
46	(rac)-etyl{[3-(4-[5-flo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino)benzyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden}carbamat	120nM	11000nM
47	(rac)-etyl[metyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	35nM	6500nM
48	(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit	13nM	630nM
49	[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1	7nM	650nM
50	[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2	7nM	430nM
51	(rac)-etyl[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	10nM	430nM

①	Danh pháp	②	③
52	(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	17nM	1000nM
53	4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	16nM	540nM
54	4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	16nM	850nM
55	(rac)-4-[2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	10nM	2200nM
56	(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	6nM	410nM
56.a	4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	4nM	560nM
56.b	4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	5nM	560nM
57	(rac)-4-{4-flo-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	370nM	8300nM
58	(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]metyl}phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin	89nM	5200nM

①	Danh pháp	②	③
59	(rac)-N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin	26nM	1400nM
59.a	N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	25nM	2900nM
59.b	N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	33nM	1800nM
60	(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl} (metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát	13nM	3300nM
61	(rac)-4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	15nM	1200nM
62	(rac)-4-(4-flo-2-{[(^{2} H ₅)phenyl(^{2} H ₂)metyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	7nM	220nM
63	4-[2-(1-xyclopentyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, hỗn hợp gồm tất cả 4 chất đồng phân lập thể	99nM	n.t.
64	(rac)-N-{3-clo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin	15nM	250nM
65	(rac)-4-[4-flo-2-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	79nM	6000nM

①	Danh pháp	②	③
66	(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	24nM	1600nM
67	(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	97nM	6900nM
68	(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	14nM	1500nM
69	4-{4-flo-2-[1-(4-flophenyl)etoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân lập thể	22nM	3500nM
70	(rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit	6nM	180nM
71	[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1	6nM	230nM
72	[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2	5nM	240nM
73	(rac)-4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	8nM	820nM
74	4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	3nM	590nM

①	Danh pháp	②	③
75	4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	4nM	450nM
76	(rac)-4-[2-(2-xyclopropyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	30nM	3200nM
77	(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	15nM	1600nM
78	4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	9nM	580nM
79	4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	5nM	440nM
80	(rac)-4-{2-[(3,4-diflobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	13nM	1000nM
81	(rac)-4-[4-flo-2-(1,3-thiazol-5-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	23nM	1500nM
82	(rac)-4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	7nM	360nM
83	4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	2nM	270nM

①	Danh pháp	②	③
84	4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	3nM	220nM
85	(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	9nM	380nM
86	(rac)-4-(4-flo-2-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	8nM	1400nM
87	(rac)-4-{2-[(4-clobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	3nM	680nM
88	(rac)-4-(2-etoxy-4-flophenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	11nM	1300nM
89	(rac)-4-(4-flo-2-{[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	4nM	280nM
90	(rac)-4-{4-flo-2-[(3-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	2nM	260nM
91	(rac)-4-(4-flo-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	29nM	2300nM
92	(rac)-4-{2-[(3-clobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	4nM	250nM

①	Danh pháp	②	③
93	(rac)-4-[4-flo-2-(1,2-oxazol-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	7nM	2000nM
94	(rac)-4-{2-[(3-clo-5-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	3nM	230nM
95	(rac)-4-[2-(2,2-difloetoxo)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	21nM	1800nM
96	(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flo-3-metylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	3nM	350nM
97	(rac)-4-{2-[(3-clo-4-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	3nM	200nM
98	(rac)-3-({5-flo-2-[4-({3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}metyl)benzonitril	3nM	180nM
99	(rac)-4-{4-flo-2-[(2-metylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	2nM	250nM
100	(rac)-4-[4-flo-2-(4,4,4-triflobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	6nM	1300nM
101	(rac)-4-{4-flo-2-[(2,3,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	4nM	500nM

①	Danh pháp	②	③
102	(rac)-4-{2-[(2Z)-but-2-en-1-yloxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	7nM	800nM
103	(rac)-4-{4-flo-2-[(2,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	7nM	1200nM
104	(rac)-4-{4-flo-2-[(3,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	2nM	54nM
105	(rac)-[(2,3-diflo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit	3nM	140nM
106	(rac)-N-{3,4-diflo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin	7nM	400nM
107	(rac)-[etyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit	4nM	360nM
108	(rac)-N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin	8nM	1000nM
109	N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	24	780
110	N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	9	1100
111	(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-	3nM	250nM

①	Danh pháp	②	③
	yl]amino}-5-metylbenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit		
112	(rac)-2-({5-flo-2-[4-({3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}metyl)prop-2-en-1-ol	4nM	730nM
113	(rac)-[xyclopropyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit	2nM	300nM

Bảng 3: Sự ức chế của sự tăng sinh tế bào của tế bào HeLa, HeLa/MaTu/ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 và tế bào B16F10 bởi các hợp chất theo sáng chế. Được xác định như được mô tả trên đây (Phương pháp 3 của phần Nguyên liệu và phương pháp). Tất cả giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế ở 50% tác dụng tối đa) được biểu thị theo nM, “n.t.” có nghĩa là các hợp chất không được thử nghiệm trong thử nghiệm này.

- ①: Hợp chất số
 ②: Sự ức chế sự tăng sinh tế bào HeLa
 ③: Sự ức chế sự tăng sinh tế bào HeLa/MaTu/ADR
 ④: Sự ức chế sự tăng sinh tế bào NCI-H460
 ⑤: Sự ức chế sự tăng sinh tế bào DU145
 ⑥: Sự ức chế sự tăng sinh tế bào Caco-2
 ⑦: Sự ức chế sự tăng sinh tế bào B16F10

①	Danh pháp	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1	(rac)-etyl[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	1000	380	360	390	390	360
2	(rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

①	Danh pháp	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	1,3,5-triazin-2-amin						
3	(-)-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	1100	400	1300	740	1300	1000
4	(+)-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	970	440	1200	670	1300	1000
5	etyl{[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden}carbamat	100	270	210	260	250	270
6	4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	<100	200	160	180	270	250
9	(rac)-etyl[(3-{[4-(4,5-diflo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]carbamat	400	960	980	900	800	1000
10	(rac)-4-(4,5-diflo-2-metoxyphe-nyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
15	(rac)-1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]-3-metylure	390	940	1000	370	1000	620

①	Danh pháp	②	③	④	⑤	⑥	⑦
16	1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 1	950	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
17	1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 2	580	600	540	580	800	410
24	(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit	490	520	760	680	710	940
25	(rac)-etyl[(3-{[4-(2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
29	(rac)-etyl[(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	510	760	720	540	760	960
30	(rac)-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	1200	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
37	(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat	630	750	920	500	810	720
39	4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

①	Danh pháp	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1						
40	4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
42	(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamit	610	520	370	590	680	680
43	(rac)-4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	590	1100	530	800	1100	800
44	(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-metansulfonamit	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
48	(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit	330	400	410	280	420	320
50	[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2	260	190	310	140	350	250
51	(rac)-etyl[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-	300	240	230	240	290	340

①	Danh pháp	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate						
52	(rac)-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	410	140	650	340	690	550
55	(rac)-4-[2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	1000	850	980	990	890	n.t.
56	(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]-phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	370	780	350	370	860	470
56.a	4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	350	270	340	340	430	340
56.b	4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	540	540	470	400	540	390
59	(rac)-N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin	860	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
59.a	N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-nyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

59.b	N-{4-clo-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
64	(rac)-N-{3-clo-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amin	400	280	360	290	350	320
66	(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	1700	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
68	(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	410	3000	1100	460	1300	740
70	(rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit	150	120	230	79	170	130
71	[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1	100	120	160	120	130	110
72	[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2	71	120	160	110	190	160
73	(rac)-4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-	240	280	260	200	300	150

	1,3,5-triazin-2-amin						
74	4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	310	340	330	360	390	340
75	4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	260	210	220	170	310	240
76	(rac)-4-[2-(2-xyclopropyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
77	(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	470	630	560	480	300	520
78	4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	650	260	390	370	760	500
79	4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	440	350	420	380	390	370
80	(rac)-4-{2-[(3,4-diflobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-	730	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

	metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin						
81	(rac)-4-[4-flo-2-(1,3-thiazol-5-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	860	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
82	(rac)-4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	180	190	180	130	180	150
83	4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	110	640	180	180	210	220
84	4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	120	340	180	180	180	210
85	(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	330	560	230	190	51	280
86	(rac)-4-(4-flo-2-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
87	(rac)-4-{2-[(4-clobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	560	450	570	610	800	590
88	(rac)-4-(2-etoxy-4-flophenyl)-N-{3-[(S-	380	700	890	730	780	810

	metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin						
89	(rac)-4-(4-flo-2-{[3-flo-5-(triflometyl)- benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S- metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	470	450	370	420	520	470
90	(rac)-4-{4-flo-2-[(3-flobenzyl)oxy]- phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)- metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	170	100	110	110	80	100
91	(rac)-4-(4-flo-2-propoxyphenyl)-N-{3- [(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
92	(rac)-4-{2-[(3-clobenzyl)oxy]-4- flophenyl}-N-{3-[(S- metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	470	360	170	380	430	390
93	(rac)-4-[4-flo-2-(1,2-oxazol-3- ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S- metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	680	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
94	(rac)-4-{2-[(3-clo-5-flobenzyl)oxy]-4- flophenyl}-N-{3-[(S- metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin	110	190	200	140	220	180
95	(rac)-4-[2-(2,2-difloetoxy)-4-flophenyl]- N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]- phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
96	(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flo-3-metylbenzyl)- oxy]phenyl}-N-{3-[(S- metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

	1,3,5-triazin-2-amin						
97	(rac)-4-{2-[(3-clo-4-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	940	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
98	(rac)-3-({5-flo-2-[4-({3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}-metyl)benzonitril	140	260	120	120	150	130
99	(rac)-4-{4-flo-2-[(2-metylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	120	180	150	120	230	200
100	(rac)-4-[4-flo-2-(4,4,4-triflobutoxy)-phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)-metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	920	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
101	(rac)-4-{4-flo-2-[(2,3,5-triflobenzyl)-oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	330	350	360	340	240	340
102	(rac)-4-{2-[(2Z)-but-2-en-1-yloxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	340	140	150	95	160	140
103	(rac)-4-{4-flo-2-[(2,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
104	(rac)-4-{4-flo-2-[(3,4,5-triflobenzyl)-oxy]phenyl}-N-{3-[(S-	110	240	110	120	150	120

	metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- 1,3,5-triazin-2-amin						
105	(rac)-[(2,3-diflo-5-{[4-(4-flo-2- metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2- yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 - sulfanyliden]xyanamit	110	71	130	120	81	140
107	(rac)-[etyl(3-{[4-(4-flo-2- metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2- yl]amino}benzyl)oxido- λ^6 - sulfanyliden]xyanamit	230	340	450	280	500	300
108	(rac)-N-{3-[(S-etyl sulfonimidoyl)metyl]- phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe- nyl)-1,3,5-triazin-2-amin	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
111	(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphe- nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5- metylbenzyl)(metyl)oxido- λ^6 - sulfanyliden]xyanamit	100	170	270	110	220	130
112	(rac)-2-({5-flo-2-[4-({3-[(S- metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}- amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}- metyl)prop-2-en-1-ol	330	390	320	300	350	320

Bảng 4: Độ tan nhiệt động của các hợp chất theo sáng chế trong nước ở độ pH = 6,5 như được xác định bằng phương pháp bình thốt cổ lắc cân bằng được mô tả trong Phương pháp 4 của phần Nguyên liệu và phương pháp.

①: Hợp chất số

②: Độ tan theo mg/l.

①	Danh pháp	②
---	-----------	---

①	Danh pháp	②
3	(-)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)-metyl]pheyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	601
4	(+)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)-metyl]pheyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	479
10	(rac)- 4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]pheyl}-1,3,5-triazin-2-amin	130
16	1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 1	323
17	1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 2	429
22	4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]pheyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	787
23	4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]pheyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	888
31	4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]pheyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	1000
32	4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]pheyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	1000
39	4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]pheyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	819

①	Danh pháp	②
40	4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	865
49	[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1	88
50	[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2	126
54	4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-flo-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	120
73	(rac)-4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	1220
77	(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	256
88	(rac)-4-(2-etoxy-4-flophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	884
91	(rac)-4-(4-flo-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin	104

Bảng 5: Sự ức chế của cacbon anhydraza-1 và cacbon anhydraza-2 như được xác định bằng thử nghiệm cacbon anhydraza được mô tả trên đây

①: Hợp chất số

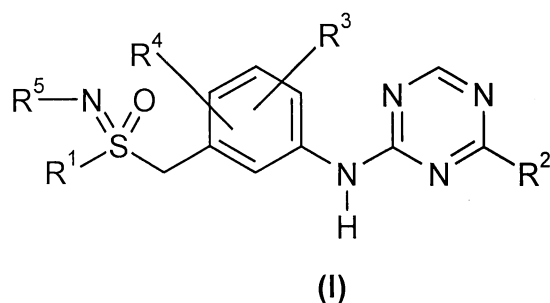
②: Sự ức chế của cacbon anhydraza-1: giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế ở 50% tác dụng tối đa) được biểu thị theo (mol/l)

- ③ Sự ức chế của cacbon anhydraza-2: giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế ở 50% tác dụng tối đa) được biểu thị theo (mol/l)

①	Danh pháp	②	③
3	4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1	>1,0E-05	>1,0E-05
4	4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2	>1,0E-05	>1,0E-05

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I):

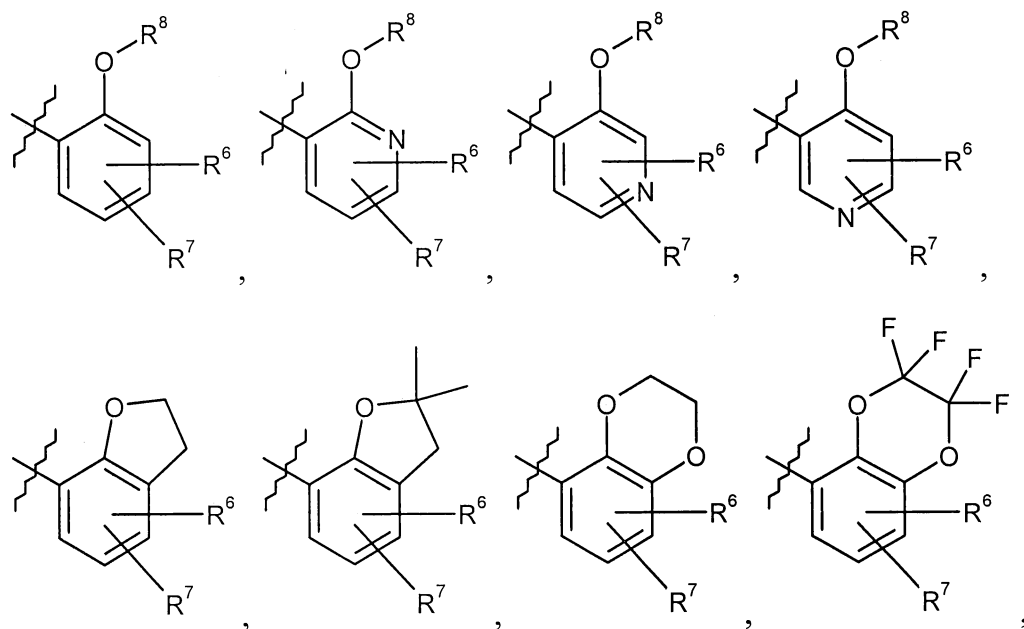


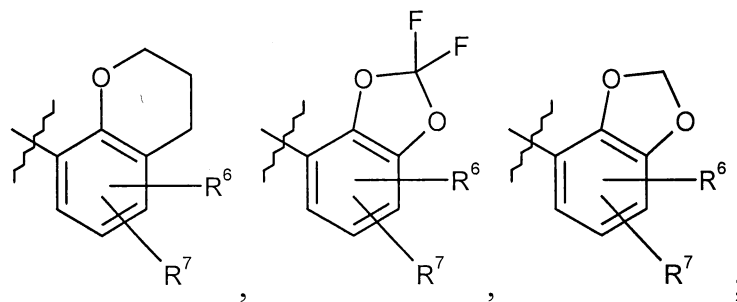
trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroraryl, phenyl- C_1 - C_3 -alkyl- hoặc heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl-,

trong đó, nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, xyano, halogen, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_6 -alkoxy-, C_1 - C_3 -floalkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, N-metyl-N-axetyl-amino-, các amin vòng;

R^2 là nhóm được chọn từ:





R^3 , R^4 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl

trong đó, nhóm C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, xyano, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-, C_1 - C_3 -alkoxy-, C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl, trong đó nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

b) nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-, C_1 - C_3 -alkoxy-, C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-;

c) nhóm heteroxyclyl- mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-, C₂-C₃-alkenyl-, C₂-C₃-alkynyl-;

d) nhóm phenyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-;

e) nhóm heteroaryl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-;

f) nhóm phenyl-C₁-C₃-alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-;

g) nhóm heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, xyano, C₁-C₃-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, C₁-C₃-alkoxy-;

R⁹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl hoặc heteroaryl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;

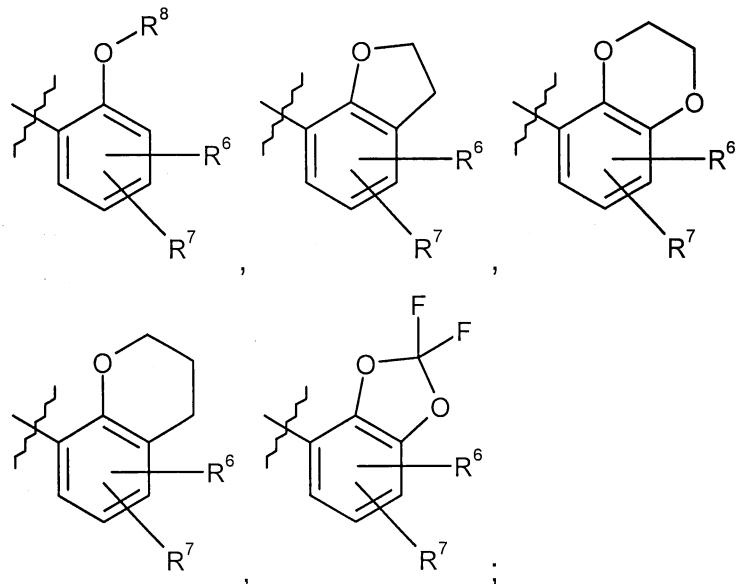
R¹⁰, R¹¹ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ hydro, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl, trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, N-metyl-N-axetylamin-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl- hoặc heteroxyclyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc C_1 - C_3 -alkyl-;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_6 -alkyl-;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl, trong đó nhóm C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-;

b) nhóm phenyl;

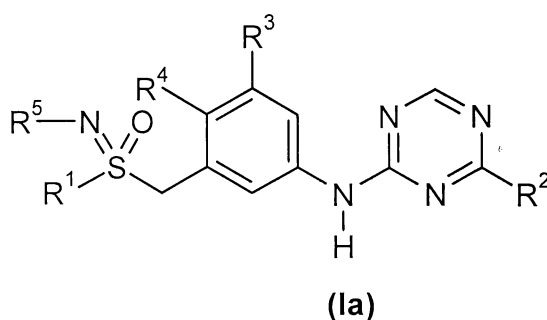
c) nhóm phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-, nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-;

d) nhóm heteroaryl- C_1 - C_3 -alkyl-, nhóm heteroaryl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen;

R^9 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là nhóm được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl-; hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

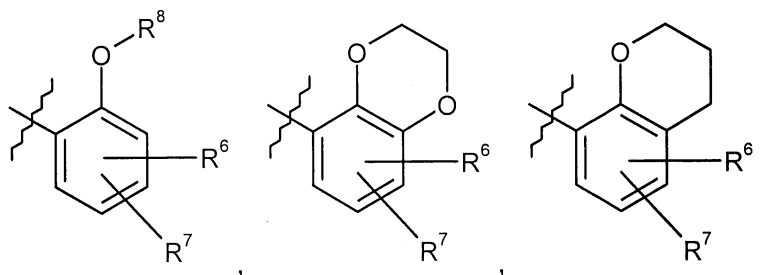
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 có công thức chung (Ia):



trong đó:

R^1 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl- hoặc C_3 - C_7 -xycloalkyl-;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 , R^4 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, C_1 - C_3 -alkyl-;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

a) nhóm C_1 - C_{10} -alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, C_2 - C_3 -alkenyl-, C_2 - C_3 -alkynyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-,

phenyl, heteroaryl, trong đó nhóm C₃-C₇-xycloalkyl-, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ halogen, xyano, halo-C₁-C₃-alkyl-;

b) nhóm phenyl-C₁-C₃-alkyl-, nhóm phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có halogen, xyano, halo-C₁-C₃-alkyl-;

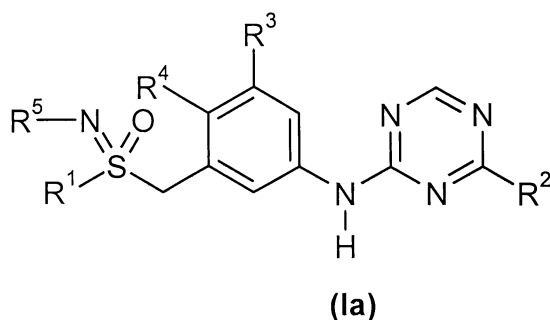
c) nhóm heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-, nhóm heteroaryl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen;

R⁹ là nhóm C₁-C₆-alkyl;

R¹⁰, R¹¹ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ hydro, C₁-C₆-alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3 có công thức chung (Ia):



trong đó:

R¹ là nhóm được chọn từ metyl;

R² là nhóm được chọn từ 4-flo-2-metoxypheyl-, 2-(benzyloxy)-4-flophenyl-, 4,5-diflo-2-metoxypheyl-, 2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl-, 4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl;

R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

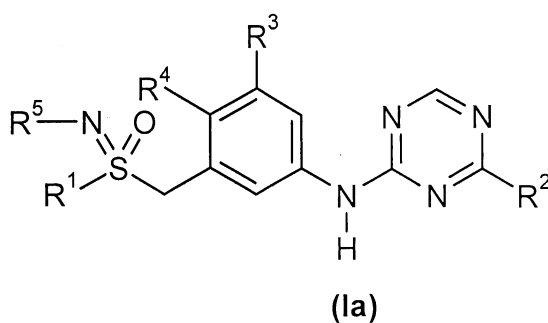
R⁴ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử clo;

R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹;

R⁹ là nhóm được chọn từ metyl hoặc etyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, 2, 3 hoặc 4 có công thức chung (Ia):



trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ methyl;

R^2 là nhóm được chọn từ 4-fluoro-2-methoxyphenyl- hoặc 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-;

R^3, R^4 độc lập với nhau là nguyên tử hydro;

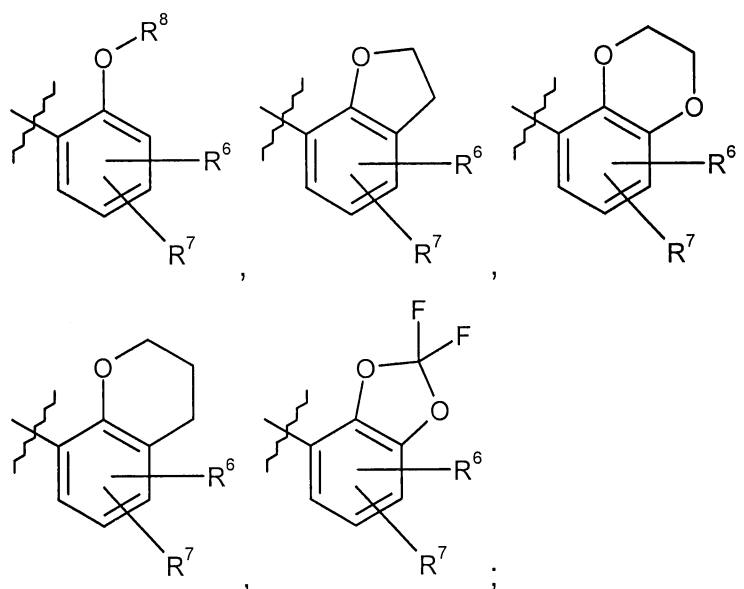
R^5 là nguyên tử hydro;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ methyl, ethyl, xyclopropyl, tetrahydro-2H-pyran-2-yl-;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3, R^4 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử fluo, nguyên tử clo hoặc methyl;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xiano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ hoặc C_1 - C_6 -alkyl-;

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo;

R^8 là nhóm được chọn từ :

a) nhóm methyl, ethyl propyl hoặc butyl, nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, được chọn từ nhóm gồm có halogen, hydroxy, etenyl, propenyl, etynyl-, propynyl-, xyclopentyl-, xyclohexyl, tetrahydro-2H-pyran-yl-, phenyl, pyridinyl-, thiazolyl-, oxazolyl, trong đó nhóm phenyl hoặc pyridinyl- tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, xyano, methyl, hoặc triflometyl;

b) nhóm ($^2H_2$)methyl được thế bằng nhóm ($^2H_5$)phenyl;

c) nhóm phenyl;

d) nhóm benzyl, vòng phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm gồm có nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, methyl hoặc triflometyl-;

e) nhóm pyridin-2-ylmethyl-, pyridin này tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

f) nhóm pyridin-3-ylmethyl-, pyridin này tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

g) nhóm pyridin-4-ylmethyl-, pyridin này tùy ý được thế bằng một nguyên tử flo;

h) nhóm thiazolylmethyl;

i) nhóm oxazolylmethyl;

R^9 là nhóm methyl hoặc ethyl;

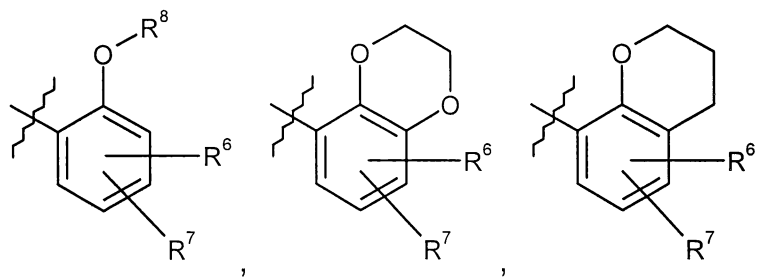
R^{10}, R^{11} độc lập với nhau là nhóm được chọn từ hydro, methyl;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó:

R^1 là nhóm methyl hoặc ethyl hoặc xyclopropyl;

R^2 là nhóm được chọn từ:



R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc methyl;

R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^8 là nhóm được chọn từ:

metyl, etyl, prop-2-en-1-yl-, 2-methylprop-2-en-1-yl-, 2-(hydroxymetyl)prop-2-en-1-yl-, (2Z)-but-2-en-1-yl-, prop-2-yn-1-yl-, but-2-yn-1-yl-, xyclohexylmetyl-, benzyl-, 3-xyanobenzyl-, 3-lobenzyl-, 3-clobenzyl-, 4-flobenzyl-, 4-clobenzyl-, 3-flo-5-(triflometyl)benzyl-, 3-clo-5-flobenzyl-, pyridin-4-yl-, 2-flopyridin-4-yl-, 2,3,5-triflobenzyl-, 3,4,5-triflobenzyl-.

R^9 là nhóm metyl hoặc etyl;

R^{10} , R^{11} độc lập với nhau là nhóm được chọn từ hydro, C_1 - C_6 -alkyl-;

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(rac)-etyl[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-

amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl {[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl} amino)benzyl](metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden} carbamat,

(rac)-4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-[2-(benzyloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl] amino} benzyl)(metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden] carbamat,

(rac)- 4-(4,5-diflo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-etyl[(3-{[4-(4-clo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl] amino} benzyl)(metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden] carbamat,

(rac) 4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(4-clo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl] amino} benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure,

1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl] amino} benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 1,

1-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl] amino} benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-metylure; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-etyl[(3-{[4-(5-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(5-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit,

(rac)-etyl[(3-{[4-(2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(2-metoxypheyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-

triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-N-{3-[(N,S-dimetylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-4-{2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]metansulfonamit,

(rac)-etyl[(3-{[4-(3-clo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-etyl{[3-({4-[5-flo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden}carbamat,

(rac)-etyl[metyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1,

[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-etyl[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat,

(rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, chất đồng phân đối ảnh 1,

4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-{3-flo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin, chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-[2-(xyclohexylmetoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxyl]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]-

metyl}phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-N-{4-clo-3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-
nyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-etyl[{3-[(4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}-
(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamát,

(rac)-4-{2-[(3,4-diclobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-
1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-{[($^2\text{H}_5$)phenyl($^2\text{H}_2$)metyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)-
metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-[2-(1-xyclopentyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-
1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-N-{3-clo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxyphe-
nyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-
phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-
phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-
phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-
phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-{4-flo-2-[1-(4-flophenyl)etoxyphe-
nyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-
1,3,5-triazin-2-amin, hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân lập thể,

(rac)-[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-
nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl- λ^6 -
sulfanyliden]xyanamit,

[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxyphe-
nyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl- λ^6 -
sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 1,

[(3-flo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(metyl-λ6-sulfanyliden]xyanamit; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-[2-(2-xyclopropyletoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-[4-flo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-{2-[(3,4-diflobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(1,3-thiazol-5-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

4-{4-flo-2-[(2-flopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-4-[4-flo-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-

phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(4-clobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(2-etoxy-4-flophenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-{[3-flo-5-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(3-flobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-(4-flo-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(3-clobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(1,2-oxazol-3-ylmetoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(3-clo-5-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[2-(2,2-difloetoxy)-4-flophenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(4-flo-3-metylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(3-clo-4-flobenzyl)oxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-3-({5-flo-2-[4-({3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}metyl)benzonitril,

(rac)-4-{4-flo-2-[(2-metylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-[4-flo-2-(4,4,4-triflobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(2,3,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{2-[(2Z)-but-2-en-1-yloxy]-4-flophenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(2,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-4-{4-flo-2-[(3,4,5-triflobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-[(2,3-diflo-5-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

(rac)-N-{3,4-diflo-5-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

(rac)-[etyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

(rac)-N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin,

N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 1,

N-{3-[(S-etylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}-4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-amin; chất đồng phân đối ảnh 2,

(rac)-[(3-{[4-(4-flo-2-metoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-metylbenzyl)-(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

(rac)-2-({5-flo-2-[4-({3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-

yl]phenoxy}metyl)prop-2-en-1-ol,

(rac)-[xyclopropyl(3-{[4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-oxido- λ^6 -sulfanyliden]xyanamit,

hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

9. Hợp chất (rac)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

10. Hợp chất (-)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

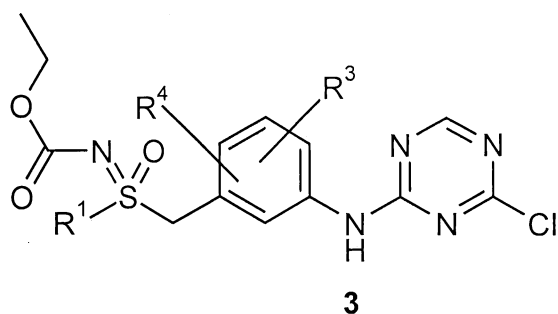
11. Hợp chất (+)-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)-N-{3-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amin hoặc muối, solvat hoặc muối của solvat của nó.

12. Tổ hợp dược chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 kết hợp với ít nhất một hoặc nhiều hoạt chất khác, trong đó các hoạt chất khác này được chọn từ nhóm gồm: 131I-chTNT, abarelix, abirateron, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminoglutethimit, amrubixin, amsacrin, anastrozol, arglabin, trioxit arsen, asparaginaza, azaxitidin, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bicalutamit, bisantren, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, canxi folinat, canxi levofolilat, capexitabin, carboplatin, carmofur, carmustin, catumaxomab, xelecoxib, xelmoleukin, xetuximab, clorambuxil, clormadinon, clormethin, cisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, crisantaspa, xyclophosphamit, xyproteron, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubixin, dexitabin, degarelix, denileukin diftotox, denosumab, deslorelin, dibrospidi clorua, doxetaxel, doxifluridin, doxorubixin, doxorubixin + estron, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enoxitabin, epirubixin, epitioctanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposid, everolimus, exemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, flouraxil, flutamat, formestan, fotemustin, fulvestrant, gali nitrat, ganirelix, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamat, hạt I-125, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lanreotit, lapatinib, lenalidomit, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelin, levamisol, lisurit, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteron, megestrol, melphalan,

mepitiostan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, metyl aminolevulinat, metyltestosteron, mifamurtit, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomyxin, mitotan, mitoxantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib, nilutamid, nimotuzumab, nimustin, nitracrin, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatin, liệu pháp điều trị gen p53, paclitaxel, palifermin, hạtpaladi-103, axit pamidronic, panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazoxin, pentostatin, peplomyxin, perfosfamid, pixibanil, pirarubixin, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polysacarit-K, porfime natri, pralatrexat, prednimustin, procarbazin, quinagolit, radi-223 clorua, raloxifen, raltitrexed, ranimustin, razoxan, regorafenib, axit risedronic, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxan, natri glycididazol, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoxifen, tasonermin, texeleukin, tegafur, tegafur + gimeraxil + oteraxil, temoporfin, temozolomit, temsirolimus, teniposit, testosteron, tetrafosmin, thalidomit, thiotepa, thymalfasin, tioguanin, toxilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, triptorelin, trofosfamid, tryptophan, ubenimex, valrubixin, vandetanib, vapreotit, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat, vorozol, vi khí thủy tinh ytri-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubixin.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 kết hợp với chất bổ trợ trợ, không độc, được dùng.

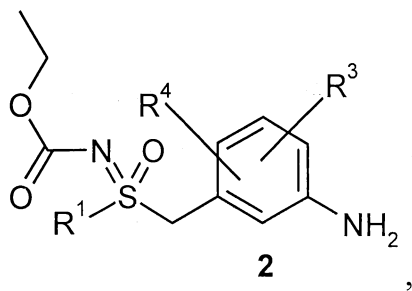
14. Hợp chất có công thức chung (3):



trong đó:

R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

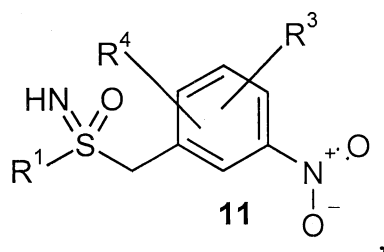
15. Hợp chất có công thức chung (2):



trong đó:

R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

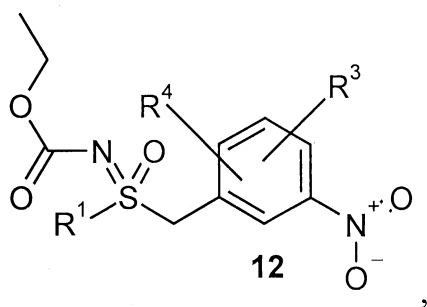
16. Hợp chất có công thức chung (11):



trong đó:

R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

17. Hợp chất có công thức chung (12):



trong đó:

R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ia) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.