



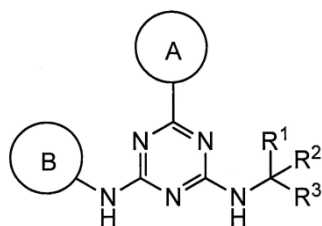
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 251/18; C07D 251/26; A61K (13) B
31/53; A61P 35/00



(21) 1-2014-02652 (22) 05/01/2013
(86) PCT/CN2013/000009 05/01/2013 (87) WO2013/102431 11/07/2013
(30) 61/584,214 06/01/2012 US
(45) 27/07/2020 388 (43) 25/03/2015 324A
(73) Agios Pharmaceuticals, Inc. (US)
88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America
(72) CIANCHETTA, Giovanni (IT); DELABARRE, Byron (CA); POPOVICI-MULLER,
Janeta (US); SALITURO, Francesco G. (US); SAUNDERS, Jeffrey O. (US);
TRAVINS, Jeremy (US); YAN, Shunqi (US); GUO, Tao (US); ZHANG, Li (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT CHỨA VÒNG TRIAZIN CÓ HOẠT TÍNH ĐIỀU TRỊ BỆNH VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

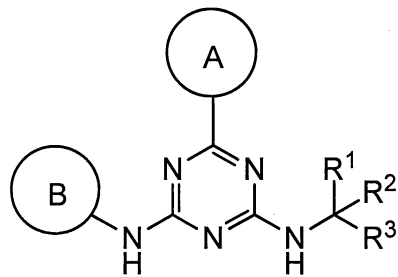
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc muối dược dụng hoặc hydrat của nó:



(I), trong đó vòng A, vòng B, R¹, R² và R³ là được xác định trong bản mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



(I), trong đó vòng A, vòng B, R¹, R² và R³ là như được xác định trong bản mô tả.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Isoxitrat dehydrogenaza (IDH) xúc tác quá trình loại bỏ nhóm carboxyl theo cách oxy hóa isoxitrat thành 2-oxoglutarat (tức là α -ketoglutarat). Các enzym này thuộc hai phân nhóm tách biệt nhau, một phân nhóm trong số đó sử dụng NAD(+) làm chất nhận điện tử và phân nhóm còn lại sử dụng NADP(+). Năm isoxitrat dehydrogenaza đã được thông báo: ba isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NAD(+), mà định vị về phía nền ty thể, và hai isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP(+), một trong hai enzym này ở ty thể và enzym còn lại chủ yếu ở dung dịch bào tương. Mỗi isozym phụ thuộc NADP(+) là homodime.

IDH2 (isoxitrat dehydrogenaza 2 (NADP+), ở ty thể) còn được gọi là IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; hay mNADP-IDH. Protein được mã hóa bởi gen này là isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP(+) được tìm thấy ở ty thể. Nó đóng vai trò trong quá trình chuyển hóa trung gian và sản sinh năng lượng. Protein này có thể liên kết chặt chẽ hoặc tương tác với phức pyruvat dehydrogenaza. Gen IDH2 của người ghi mã protein chứa 452 axit amin. Trình tự nucleotit và trình tự axit amin của IDH2 có thể được tìm thấy lần lượt ở các đề mục NM_002168.2 và NP_002159.2 của GenBank. Trình tự nucleotit và trình tự axit amin của IDH2 của người cũng đã được bộc lộ, ví dụ, trong Huh *et al.*, Submitted (NOV-1992) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; và The MGC Project Team, *Genome Res.* 14:2121-2127(2004).

IDH2 không đột biến, ví dụ, loại thông thường xúc tác quá trình loại bỏ nhóm carboxyl theo cách oxy hóa isoxitrat thành α -ketoglutarat (α -KG), bằng cách đó khử NAD⁺ (NADP⁺) thành NADH (NADPH), ví dụ, trong phản ứng xuôi:

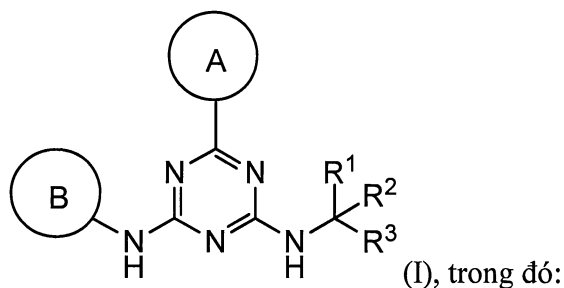


Đã phát hiện ra rằng các đột biến của IDH2 có mặt trong một số tế bào ung thư khiến enzym này bộc lộ khả năng mới trong việc xúc tác quá trình phụ thuộc vào NADPH khử α -ketoglutarat thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat (2HG). 2HG không được tạo ra bởi IDH2 thông thường. Tin rằng việc sản sinh 2HG góp phần vào sự hình thành và tiến triển của bệnh ung thư (Dang, L et al, *Nature* 2009, 462:739-44).

Do đó, việc ức chế IDH2 đột biến và hoạt tính tái tạo của nó là cách điều trị tiềm năng đối với bệnh ung thư. Vì vậy, hiện có nhu cầu về các chất ức chế của đột biến IDH2 có hoạt tính tái tạo alpha hydroxyl.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức cấu trúc I, hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



vòng A là aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

vòng B là aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

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

R^2 được chọn từ: -(C_1 - C_6 alkyl), -(C_2 - C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1 - C_6 alkylen)- $N(R^6)$ - $N(R^6)$, -(C_1 - C_6 alkylen)-O-(C_1 - C_6 alkyl), -(C_1 - C_6 alkylen)- $N(R^6)$ -(C_0 - C_6 alkylen)-Q, -(C_1 - C_6 alkylen)- $N(R^6)$ (R^6), -(C_1 - C_6 alkylen)- $N(R^6)$ -S(O) $_{1-2}$ -(C_1 - C_6 alkyl), -(C_1 - C_6 alkylen)- $N(R^6)$ -S(O) $_{1-2}$ -(C_0 - C_6 alkyl)-Q, -(C_1 - C_6 alkylen)-S(O) $_{1-2}$ - $N(R^6)$ (R^6), -(C_1 - C_4 alkylen)-S(O) $_{1-2}$ - $N(R^6)$ -(C_1 - C_6 alkylen)-Q, -C(O) $N(R^6)$ -(C_1 - C_6 alkylen)-C(O)-(C $_0$ -C $_6$ alkylen)-O-(C_1 - C_6 alkyl), -C(O) $N(R^6)$ -(C_1 - C_6 alkylen)-C(O)-(C $_0$ -C $_6$ alkylen)-O-(C $_0$ -C $_6$ alkylen)-Q, -(C_1 - C_6 alkylen)-O-C(O)-(C $_1$ - C_6 alkyl), -(C_1 - C_6 alkylen)-O-C(O)-(C $_0$ -C $_6$ alkyl)-Q, -(C_1 - C_6 alkylen)-O-(C $_1$ - C_6 alkyl), -(C_1 - C_6 alkylen)-O-(C $_1$ - C_6 alkylen)-Q, -(C $_0$ -C $_6$ alkylen)-C(O)-(C $_0$ -C $_6$

alkylen)-O-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkylen)-Q, --(C₁-C₆ alkylen)-O-C(O)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkylen)-O-C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-Q, -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆ alkylen)-Q, -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-Q, --(C₀-C₆ alkylen)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkylen)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆ alkylen)-Q, -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkylen)-Q, -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc gốc alkylen bất kỳ có mặt trong R² tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C₁-C₄ alkyl) hoặc halo;

gốc methyl cuối mạch bất kỳ có mặt trong R² tùy ý được thế bằng -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, hoặc CO₂H;

mỗi nhóm R⁶ độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₆ alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxycyl và heteroxycyl, nhóm bất kỳ trong số này tùy ý được thế; hoặc

R¹ và R³ tùy ý cùng nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra C(=O); hoặc

R¹ và R² tùy ý cùng nhau tạo ra carboxycyl đã được thế, heteroxycyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế, trong đó:

- nếu vòng A là phenyl không được thế, và vòng B là phenyl được thế bằng methoxy hoặc ethoxy; thì phenyl đó của vòng B không được thế tiếp bằng oxazolyl;
- nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế hoặc pyridyl tùy ý được thế, và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì phần của hợp chất này có công thức -NH-C(R¹)(R²)(R³) không là -NH(CH₂)-aryl;
- nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế, và vòng B là phenyl tùy ý được thế hoặc pyrrolyl; thì phần của hợp chất này có công thức -NH-C(R¹)(R²)(R³) không là -NH(CH₂)C(O)NH₂;
- nếu vòng A là phenyl được thế bằng 2 hoặc nhiều hydroxyl hoặc methoxy, và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì phần của hợp chất này có công thức -NH-C(R¹)(R²)(R³) không là -NH-xycloheptyl;
- nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì R¹ và R³ không tạo ra 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl;

- f. nếu vòng A và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là xystein, phenylalanin hoặc leuxin tùy ý được thế hoặc metyl este của chúng;
- g. nếu vòng A là phenyl hoặc pyridin-3-yl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, metyl hoặc CF_3 , và vòng B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, metyl, CF_3 , metoxy, $\text{CH}=\text{C}(\text{phenyl})\text{CN}$; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkylen})-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, $-\text{NH}-1-(\text{aminometyl})\text{xyclopentylmetyl}$, $--\text{NH}-4-(\text{aminometyl})\text{xyclohexylmetyl}$, trong đó mỗi nhóm R^a là hydro, C_1-C_4 alkyl hoặc hai R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng cùng liên kết vào tạo ra morpholin-4-yl hoặc piperidin-1-yl;
- h. nếu vòng A là phenyl, 4-clophenyl hoặc 4-metyl phenyl và vòng B là 4-clophenyl hoặc 3,4-điclophenyl; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH-isopropyl}$;
- i. nếu vòng A là phenyl không được thế và phần của hợp chất này thể hiện bằng $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ là $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-morpholin-4-yl}$ hoặc $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; thì vòng B không là oxadiazol, imidazol, thiazol hoặc oxazol mỗi nhóm được thế bằng $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$, trong đó R^b là isopropyl, xyclopropyl hoặc 2-clo-6-metylphenyl;
- j. nếu vòng A là phenyl được thế bằng SO_2OH hoặc SO_2Na và vòng B là phenyl, hoặc nếu vòng B là phenyl được thế bằng SO_2OH và vòng A là phenyl đã được thế; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ hoặc $-\text{NH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; và
- k. hợp chất này không phải là:
- (E)-3-(4-((4-((3-(diethylamino)propyl)amino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metoxyphe-nyl)-2-phenylacrylonitril ,
- 4-(((4-((furan-2-ylmetyl)amino)-6-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)phenol, 3-(4-((5-aminopentyl)amino)-6-((3-flophenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol,
- $\text{N}^2,6\text{-bis}(3\text{-flophenyl})\text{-N}^4\text{-(piperidin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin}$,
- $\text{N}^2\text{-butyl-6-phenyl-N}^4\text{-(p-tolyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin}$, $\text{N}^2\text{-xyclohexyl-N}^4,6\text{-diphenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin}$,

(R)-3-((4-(3-clophenyl)-6-(pyrrolidin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-4-metylbenz-
amit,

2-clo-4-(metylsulfonyl)-N-[4-(phenylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamid,
N²-(2-metoxietyl)-N⁴-phenyl-6-[5-[6-(2,2,2-trifloetoxi)-3-pyridinyl]-1,2,4-oxadiazol-3-
yl]-1,3,5-triazin-2,4-di-amin,

N²-(2-furanylmetyl)-6-phenyl-N⁴-[3-(triflometyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2,4-di-amin,

6-(3-metoxi-phenyl)-N²-metyl-N⁴-(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin,

N²-butyl-N⁴-(4-metylphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin, và

4-[[4-(5-clo-2-metylphenyl)-6-(metylamin)-1,3,5-triazin-2-yl]amino-benzenmetanol.

Hợp chất có công thức I hoặc II hoặc như được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trong bản mô tả này ức chế IDH2 đột biến, cụ thể là IDH2 đột biến có hoạt tính tái tạo alpha hydroxyl. Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất có công thức I và các hợp chất và dược phẩm này để sử dụng trong điều trị các bệnh ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của IDH2 đột biến.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chi tiết về cấu trúc và sự bố trí của các thành phần nêu trong bản mô tả dưới đây hoặc được minh họa bằng các hình vẽ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các phương án khác và các cách khác để thực hiện sáng chế hoàn toàn được bao gồm. Ngoài ra, các cụm từ và các thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này nhằm mục đích mô tả và không nên được xem là nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Việc sử dụng các cụm từ “bao gồm”, “chứa”, hoặc “có”, “gồm”, “kể cả”, và các biến thể của chúng trong bản mô tả này, bao hàm cả các đối tượng được liệt kê sau và dạng tương đương của chúng cũng như các đối tượng bổ sung.

Định nghĩa:

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được dùng để chỉ gốc bất kỳ chứa flo, clo, brom hoặc iôt.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ mạch hydrocacbon no hoàn toàn hoặc không no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số nguyên tử cacbon chỉ định. Ví dụ, C₁-C₁₂ alkyl là nhóm có thể có 1 đến (kể cả) 12 nguyên tử cacbon trong đó. Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng để chỉ alkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng halo, và kể cả các gốc alkyl mà trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thế bằng halo (ví dụ, perfloalkyl). Các thuật ngữ “arylalkyl” hoặc “aralkyl” có nghĩa là gốc alkyl, trong đó nguyên tử hydro trong alkyl được thế

bằng nhóm aryl. Aralkyl bao gồm các nhóm trong đó nhiều hơn một nguyên tử hydro được thế bằng nhóm aryl. Các ví dụ về “arylalkyl” hoặc “aralkyl” bao gồm các nhóm benzyl, 2-phenyletyl, 3-phenylpropyl, 9-florenyl, benzhydryl, và trityl. Thuật ngữ “alkyl” bao gồm “alkenyl” và “alkynyl”.

Thuật ngữ “alkylen” được dùng để chỉ alkyl hóa trị hai, ví dụ, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{CH}_2-$ và $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng để chỉ hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng chứa 2 đến 12 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi. Các ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm allyl, propenyl, 2-butenyl, 3-hexenyl và 3-octenyl. Một trong số các nguyên tử cacbon của liên kết đôi có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế alkenyl.

Thuật ngữ “alkynyl” được dùng để chỉ hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng chứa 2 đến 12 nguyên tử cacbon và được đặc trưng ở việc có một hoặc nhiều liên kết ba. Các ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propargyl, và 3-hexynyl. Một trong số các nguyên tử cacbon của liên kết ba có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế alkynyl.

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

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “aryl” được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng hoàn toàn thơm. Các ví dụ về gốc aryl là phenyl, naphthyl, và anthracenyl. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử bất kỳ trên vòng của nhóm aryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Thuật ngữ “aryl một vòng” có nghĩa là hệ vòng hydrocacbon một vòng hoàn toàn thơm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế mà không thể tạo nhân hai vòng hoặc vòng Ba vòng ngưng tụ.

Thuật ngữ “carboxycyl” được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm một vòng, hai vòng hoặc ba vòng. Các nhóm carboxycyl bao gồm các hệ vòng hoàn toàn no (ví dụ, xycloalkyl), và các hệ vòng no một phần.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng trong bản mô tả này bao gồm các nhóm hydrocacbon no một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc đa vòng có 3 đến 12 cacbon. Nguyên tử bất kỳ trên nhân có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế). Các ví dụ về gốc xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclohexyl, metylxyclohexyl, adamantyl, và norbornyl.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “heteroaryl” được dùng để chỉ hệ vòng hoàn toàn thơm một vòng có 5 đến 8 cạnh, hai vòng có 8 đến 12 cạnh, hoặc ba vòng có 11 đến 14 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại nếu là một vòng, 1 đến 6 nguyên tử khác loại nếu là hai vòng, hoặc 1 đến 9 nguyên tử khác loại nếu là ba vòng, các nguyên tử khác loại này được chọn từ O, N, hoặc S (hoặc các dạng đã được oxy hóa như N^+-O^- , $S(O)$ và $S(O)_2$). Thuật ngữ “heteroaryl một vòng” có nghĩa là hệ vòng một vòng hoàn toàn thơm có 1 đến 3 nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế mà không thể tạo nhân hai vòng hoặc vòng Ba vòng ngưng tụ.

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

Các hệ vòng hai vòng và ba vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và cả vòng thơm và vòng không thơm được xem là nhóm heterocyclyl hoặc nhóm heteroaryl. Các hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng khi aryl hoặc heteroaryl được ngưng tụ với carboxyclyl hoặc heterocyclyl và điểm gắn từ hệ vòng với phần còn lại của phân tử là qua vòng thơm lần lượt được xem là nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl. Các hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng khi aryl hoặc heteroaryl được ngưng tụ với carboxyclyl hoặc heterocyclyl và điểm gắn từ hệ vòng với phần còn lại của phân tử là qua vòng không thơm được xem lần lượt là carboxyclyl (ví dụ, xycloalkyl) hoặc nhóm heterocyclyl.

Các nhóm aryl, heteroaryl, carboxyclyl (bao gồm xycloalkyl), và heterocyclyl, riêng lẻ hoặc là một phần của nhóm (ví dụ, phần aryl của nhóm aralkyl), tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử để thế được bằng, trừ khi có quy định cụ thể khác, các phần tử thế độc lập được chọn từ: halo, $-C\equiv N$, C_1-C_4alkyl , $=O$, $-OR^b$, $-OR^{b'}$, $-SR^b$, $-SR^{b'}$, $-(C_1-C_4 alkyl)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 alkyl)-N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^{b'})$, $-O-(C_1-C_4 alkyl)-N(R^b)(R^b)$, $-O-(C_1-C_4 alkyl)-N(R^b)(R^{b'})$, $-(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl)-N(R^b)(R^{b'})$, $-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 alkyl)-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 alkyl)-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$, $-OR^{b'}$, $R^{b'}$, $-C-$

(O)(C₁-C₄ alkyl), -C(O)R^b, -C(O)N(R^{b'})(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^{b'}), -N(R^b)SO₂(R^b), -SO₂N(R^b)(R^b), -N(R^b)SO₂(R^{b'}), và -SO₂N(R^b)(R^{b'}), trong đó phần tử thế alkyl bất kỳ còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), halo, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), hoặc -N(C₁-C₄ alkyl)₂;

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ hydro, và -C₁-C₄ alkyl; hoặc

hai nhóm R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết vào tạo ra heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, S, và O; và

mỗi nhóm R^{b'} độc lập được chọn từ C₃-C₇ carboxyclyl, phenyl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó một hoặc nhiều vị trí dễ thế được trên phần tử thế phenyl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc dị vòng còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄floalkyl), -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -O-(C₁-C₄floalkyl), halo, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), hoặc -N(C₁-C₄ alkyl)₂.

Các nhóm heteroxyclyl, riêng lẻ hoặc là một phần của nhóm, tùy ý được thế trên một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bất kỳ dễ thế được bằng oxo, -C₁-C₄ alkyl, hoặc C₁-C₄ alkyl đã được thế flo.

Thuật ngữ “được thế” để chỉ thay thế nguyên tử hydro bằng nhóm khác.

Thuật ngữ “lượng 2HG tăng” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% hoặc nhiều 2HG hơn có mặt trong đối tượng lúc đó mà không mang alen IDH2 đột biến. Thuật ngữ “lượng 2HG tăng” có thể chỉ lượng 2HG trong tế bào, trong khối u, trong cơ quan chứa khối u, hoặc trong dịch thể.

Thuật ngữ “dịch thể” bao gồm một hoặc nhiều dịch ối xung quanh bào thai, thể dịch nước, máu (ví dụ, huyết tương), huyết thanh, dịch não tủy, ráy tai, dưỡng chấp, dịch Cowper, tinh dịch nữ, dịch kể, bạch huyết, sữa từ vú, dịch nhầy (ví dụ, nước mũi hoặc đờm dãi), dịch màng phổi, mủ, nước bọt, bả nhờn, tinh dịch, huyết thanh, mồ hôi, nước mắt, nước tiểu, dịch tiết từ âm đạo, hoặc chất nôn.

Các thuật ngữ “ức chế” hoặc “ngăn ngừa” được dùng trong bản mô tả này bao gồm cả việc ức chế và ngăn ngừa hoàn toàn và một phần. Chất ức chế có thể ức chế hoàn toàn hoặc một phần đích dự kiến.

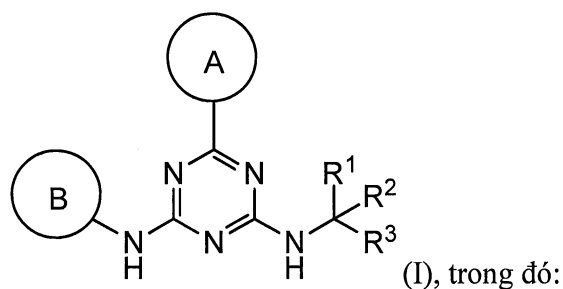
Thuật ngữ “điều trị bệnh” có nghĩa là làm giảm, ngăn chặn, làm suy giảm, làm giảm bớt, làm ngừng, hoặc làm ổn định sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh/rối loạn bệnh lý (ví dụ, bệnh ung thư), làm giảm bớt mức độ nặng của bệnh/rối loạn bệnh lý (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc cải thiện các triệu chứng liên quan đến bệnh/rối loạn bệnh lý (ví dụ, bệnh ung thư).

Lượng của hợp chất hữu hiệu để điều trị rối loạn bệnh lý, hoặc “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh”, được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng của hợp chất mà là hữu hiệu, sau khi dùng một hoặc nhiều liều cho đối tượng, để điều trị bệnh tế bào, hoặc để chữa bệnh, làm giảm, làm dịu hoặc cải thiện đối tượng mắc rối loạn ở mức độ cao hơn mức độ mong đợi khi không thực hiện điều trị này.

Thuật ngữ “đối tượng” được dùng trong bản mô tả này nhằm bao gồm người và động vật không là người. Đối tượng là người làm ví dụ bao gồm bệnh nhân là người (được gọi là bệnh nhân) mắc rối loạn bệnh lý, ví dụ, rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc đối tượng bình thường. Thuật ngữ “động vật không là người” theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm tất cả các động vật có xương sống, ví dụ, các động vật không có vú (như gà, động vật lưỡng cư, loài bò sát) và các động vật có vú, như các động vật linh trưởng không phải là người, súc vật đã được thuần hóa và/hoặc các động vật hữu dụng trong nông nghiệp, ví dụ, cừu, chó, mèo, bò, lợn, v.v.

Các hợp chất

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



vòng A là aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

vòng B là aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

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

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

alkyl), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{Q}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{Q}$, trong đó:

gốc alkyl hoặc gốc alkylen bất kỳ có mặt trong R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ hoặc halo;

gốc methyl cuối mạch bất kỳ có mặt trong R^2 tùy ý được thế bằng $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, CN , hoặc CO_2H ;

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ hydro và $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl; và Q tùy ý được thế; hoặc

R^1 và R^3 tùy ý cùng nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra $\text{C}(\text{=O})$; hoặc

R^1 và R^2 tùy ý cùng nhau tạo ra carboxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; trong đó:

- nếu vòng A là phenyl không được thế, và vòng B là phenyl được thế bằng metoxy hoặc etoxy; thì phenyl đó của vòng B không được thế tiếp bằng oxazolyl;
- nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế hoặc pyridyl tùy ý được thế, và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH}(\text{CH}_2)-\text{aryl}$;
- nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế, và vòng B là phenyl tùy ý được thế hoặc pyrolyl; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;
- nếu vòng A là phenyl được thế bằng 2 hoặc nhiều hydroxyl hoặc metoxy, và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH}-\text{xycloheptyl}$;

- e. nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì R^1 và R^3 không tạo ra 2,2,6,6,-tetramethylpiperidin-4-yl;
- f. nếu vòng A và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì phần của hợp chất này có công thức $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ không là xystein, phenylalanin hoặc leuxin tùy ý được thế hoặc methyl este của chúng;
- g. nếu vòng A là phenyl hoặc pyridin-3-yl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, methyl hoặc CF_3 , và vòng B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, methyl, CF_3 , metoxy, $CH=C$ -(phenyl)CN; thì phần của hợp chất này có công thức $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ không là $-NH(C_1-C_8 \text{ alkylen})-N(R^a)(R^a)$, $-NH-1$ -(aminomethyl)xyclopentylmethyl, $-NH-4$ -(aminomethyl)xyclohexylmethyl, trong đó mỗi nhóm R^a là hydro, C_1-C_4 alkyl hoặc hai R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng cùng liên kết vào tạo ra morpholin-4-yl hoặc piperidin-1-yl;
- h. nếu vòng A là phenyl, 4-clophenyl hoặc 4-methyl phenyl và vòng B là 4-clophenyl hoặc 3,4-điclophenyl; thì phần của hợp chất này có công thức $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ không là $-NH$ -isopropyl;
- i. nếu vòng A là phenyl không được thế và phần của hợp chất này thể hiện bằng $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ là $-NH-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_2$ -morpholin-4-yl hoặc $-NH-CH_2CH_2OH$; thì vòng B không là oxadiazol, imidazol, thiazol hoặc oxazol mỗi nhóm được thế bằng $-C(O)NHR^b$, trong đó R^b là isopropyl, xyclopropyl hoặc 2-clo-6-methylphenyl;
- j. nếu vòng A là phenyl được thế bằng SO_2OH hoặc SO_2Na và vòng B là phenyl, hoặc nếu vòng B là phenyl được thế bằng SO_2OH và vòng A là phenyl đã được thế; thì phần của hợp chất này có công thức $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ không là $-NH(CH_2)_2OH$ hoặc $-NH(CH_2)CH(OH)CH_3$; và
- k. hợp chất này không phải là:
 (E)-3-(4-((4-((3-(diethylamino)propyl)amino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-methoxyphenyl)-2-phenylacrylonitril ,
 4-((4-((furan-2-ylmethyl)amino)-6-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)phenol,
 3-(4-((5-aminopentyl)amino)-6-((3-flophenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol,
 $N^2,6$ -bis(3-flophenyl)- N^4 -(piperidin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin,

N^2 -butyl-6-phenyl- N^4 -(p-tolyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin, N^2 -xyclohexyl- N^4 ,6-điphenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin,

(R)-3-((4-(3-clophenyl)-6-(pyrolidin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-4-metylbenz-amit,

2-clo-4-(metylsulfonyl)-N-[4-(phenylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamid, N^2 -(2-metoxiyetyl)- N^4 -phenyl-6-[5-[6-(2,2,2-trifloetoxy)-3-pyridinyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazin-2,4-di-amin,

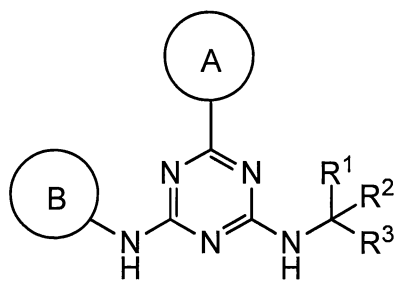
N^2 -(2-furanylmetyl)-6-phenyl- N^4 -[3-(triflometyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2,4-di-amin,

6-(3-metoxyphenyl)- N^2 -metyl- N^4 -(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin,

N^2 -butyl- N^4 -(4-metylphenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin, và

4-[[4-(5-clo-2-metylphenyl)-6-(metylamino)]-1,3,5-triazin-2-yl]amino-benzenmetanol.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc I, hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



vòng A là aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

vòng B là aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

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

R^2 được chọn từ: -(C_1 - C_6 alkyl), -(C_2 - C_6 alkenyl hoặc alkynyl), -(C_1 - C_6 alkyl)- $N(R^6)$ -(C_1 - C_6 alkyl)-O-(C_1 - C_6 alkyl), -(C_1 - C_6 alkyl)- $N(R^6)$ -(C_0 - C_6 alkyl)-Q, -(C_1 - C_6 alkyl)- $N(R^6)$ (R^6), -(C_1 - C_6 alkyl)- $N(R^6)$ -S(O) $_{1-2}$ -(C_1 - C_6 alkyl), -(C_1 - C_6 alkyl)- $N(R^6)$ -S(O) $_{1-2}$ -(C_0 - C_6 alkyl)-Q, -(C_1 - C_6 alkyl)-S(O) $_{1-2}$ - $N(R^6)$ (R^6), -(C_1 - C_4 alkyl)-S(O) $_{1-2}$ - $N(R^6)$ -(C_1 - C_6 alkyl)-Q, -C(O) $N(R^6)$ -(C_1 - C_6 alkyl)-C(O)-(C $_0$ - C_6 alkyl)-O-(C_1 - C_6 alkyl), -C(O) $N(R^6)$ -(C_1 - C_6 alkyl)-C(O)-(C $_0$ - C_6 alkyl)-O-(C $_0$ - C_6 alkyl)-Q, -(C_1 - C_6 alkyl)-O-C(O)-(C $_1$ - C_6 alkyl), -(C_1 - C_6 alkyl)-O-C(O)-(C $_0$ - C_6 alkyl)-Q, -(C_1 - C_6 alkyl)-O-

-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl)-Q, -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)-(C₀-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)-(C₀-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl)-Q, -(C₁-C₆ alkyl)-O-C(O)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-O-C(O)-(C₀-C₆ alkyl)-Q, -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆ alkyl)-Q, -(C₁-C₆ alkyl)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆ alkyl)-Q, -(C₀-C₆ alkyl)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆ alkyl)-Q, -(C₁-C₆ alkyl)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-Q, -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkyl)-C(O)-(C₀-C₆ alkyl)-Q, trong đó:

gốc alkyl hoặc gốc alkylen bất kỳ có mặt trong R² tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O(C₁-C₄ alkyl) hoặc halo;

gốc metyl cuối mạch bất kỳ có mặt trong R² tùy ý được thế bằng -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, hoặc CO₂H;

mỗi nhóm R⁶ độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₆ alkyl; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxycyl và heteroxycyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế; hoặc

R¹ và R³ tùy ý cùng nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra C(=O), hoặc

R¹ và R² tùy ý cùng nhau tạo ra carboxycyl được thế hoặc heteroxycyl tùy ý được thế, trong đó:

- nếu vòng A là phenyl không được thế, và vòng B là phenyl được thế bằng metoxy hoặc etoxy; thì phenyl đó của vòng B là oxazolyl không được thế tiếp;
- nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế hoặc tùy ý được thế pyridyl; thì phần của hợp chất này có công thức -NH-C(R¹)(R²)(R³) không là -NH(CH₂)-aryl;
- nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế, và vòng B là phenyl tùy ý được thế hoặc pyrrolyl; thì phần của hợp chất này có công thức -NH-C(R¹)(R²)(R³) không là -NH(CH₂)C(O)NH₂;
- nếu vòng A là phenyl được thế bằng 2 hoặc nhiều hydroxyl hoặc metoxy, và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì phần của hợp chất này có công thức -NH-C(R¹)(R²)(R³) không là -NH-xycloheptyl;
- nếu vòng A là phenyl tùy ý được thế và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì R¹ và R³ không tạo ra 2,2,6,6,-tetramethylpiperidin-4-yl;

- f. nếu vòng A và vòng B là phenyl tùy ý được thế; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là xystein, phenylalanin tùy ý được thế hoặc leuxin;
- g. nếu vòng A là phenyl hoặc pyridin-3-yl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, metyl hoặc CF_3 , và vòng B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, metyl hoặc CF_3 ; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})-\text{N}(\text{R}^a)(-\text{R}^a)$, $-\text{NH}-1\text{-(aminometyl)xcyclopentylmetyl}$, $-\text{NH}-4\text{-(aminometyl)xcyclohexylmetyl}$, trong đó mỗi nhóm R^a là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl hoặc hai R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng cùng liên kết vào tạo ra morpholin-4-yl hoặc piperidin-1-yl;
- h. nếu vòng A là phenyl, 4-clophenyl hoặc 4-metyl phenyl và vòng B là 4-clophenyl hoặc 3,4-điclophenyl; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH-isopropyl}$;
- i. nếu vòng A là phenyl không được thế và phần của hợp chất này thể hiện bằng $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ là $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-morpholin-4-yl}$ hoặc $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; thì vòng B không là oxadiazol, thiazol hoặc oxazol mỗi nhóm trong số đó được thế bằng $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$, trong đó R^b là isopropyl, xyclopropyl hoặc 2-clo-6-metylphenyl;
- j. nếu vòng A là phenyl được thế bằng SO_2OH hoặc SO_2Na , và vòng B là phenyl; thì phần của hợp chất này có công thức $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ không là $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ hoặc $-\text{NH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; và
- k. hợp chất này không phải là:

(E)-3-(4-((4-((3-(diethylamino)propyl)amino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metoxiphenyl)-2-phenylacrylonitril, 4-((4-((furan-2-ylmetyl)amino)-6-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)phenol, 3-(4-((5-aminopentyl)amino)-6-((3-flophenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol, $\text{N}^2,6\text{-bis}(3\text{-flophenyl})\text{-N}^4\text{-(piperidin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin}$, $\text{N}^2\text{-butyl-6-phenyl-N}^4\text{-(p-tolyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin}$, $\text{N}^2\text{-xyclohexyl-N}^4,6\text{-điphenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin}$, và $(\text{R})\text{-3-}((4\text{-(3-clophenyl)-6-(pyrolidin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino})\text{-4-metylbenzamid}$.

Theo một số phương án, R^1 độc lập được chọn từ hydro, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CN, hoặc R^1 và R^3 cùng nhau tạo ra $=\text{O}$.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra carboxycyl hoặc heteroxycyl, nhóm bất kỳ trong số này tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $-CN$, $=O$, $-OH$, và $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl.

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

Theo một số phương án, R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyran, oxetanyl, bixyclo[2,2,1]heptanyl, oxobixyclo[3,1,0]hexanyl, azetidyl, phenyl và pyridinyl, nhóm bất kỳ trong số này tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-OH$, $-C(O)CH_3$, flo, và clo.

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

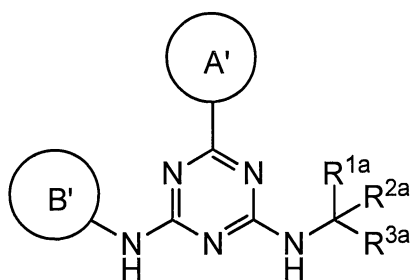
Theo một số phương án, vòng A được chọn từ phenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và thiazolyl, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, $-C_1$ - C_4 alkyl, $-C_1$ - C_4 haloalkyl, $-C_1$ - C_4 hydroxy-alkyl, $-NH-S(O)_2$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-S(O)_2NH$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-CN$, $-S(O)_2$ -(C_1 - C_4 alkyl), C_1 - C_4 alkoxy, $-NH$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-C(O)-N$ -(C_1 - C_4 alkyl) $_2$, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH .

Theo một số phương án, vòng A được chọn từ phenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và thiazolyl, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến

hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, -C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ haloalkyl, -C₁-C₄ hydroxyalkyl, --NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkyl), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), C₁-C₄ alkoxy, -NH(C₁-C₄ alkyl), -OH, -CN, và -NH₂.

Theo một số phương án, vòng B được chọn từ phenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl, trong đó vòng B tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, -C₁-C₄ alkyl, -C₂-C₄ alkynyl, -C₁-C₄ haloalkyl, -C₁-C₄ hydroxyalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, -(C₀-C₂ alkylen)-O-C₁-C₄ alkyl, -O-(C₁-C₄ alkylen)-C₃-C₆ xycloalkyl, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkyl), -S(O)₂-NH-(C₃-C₆ xycloalkyl), -S(O)₂-(heteroxyclyl no), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -OH, C(O)-O-(C₁-C₄ alkyl), heteroxyclyl no, và -NH₂.

Theo phương án khác, hợp chất này là hợp chất có công thức cấu trúc II:



(II), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Vòng A' được chọn từ phenyl và pyridin-2-yl, trong đó vòng A' tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, flo, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), và -N(CH₃)₂;

Vòng B' được chọn từ pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-5-yl, pyrimidin-5-yl và pyrazol-4-yl, trong đó vòng B' tùy ý được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo; -CN; -OH; C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc -OH; -S(O)₂-C₁-C₄ alkyl; -S(O)-C₁-C₄ alkyl; -S(O)₂-NH-C₁-C₄ alkyl; -S(O)₂-N(C₁-C₄ alkyl)₂; -S(O)₂-azetidin-1-yl; -O-C₁-C₄ alkyl; -CH₂-O-CH₃, morpholin-4-yl, xyclopropyl, -S(O)₂-NH-xyclopropyl; -C(O)-O-CH₃; và

-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) được chọn từ C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -OH; -(C₀-C₁ alkylen)-xycloalkyl, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng metyl và xycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, -OCH₃ hoặc metyl; heteroxyclyl no tùy ý được thế bằng halo hoặc metyl; -C(O)-O-C₁-C₆ alkyl; -C(O)-(C₀-C₁ alkylen)-xyclopropyl; và C(O)-benzyl.

Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, vòng A' được chọn từ 2-clophenyl, 2-flophenyl, 2-metoxyphephenyl, 3-hydroxyphephenyl, 6-aminopyridin-2-yl, 6-clopyridin-2-yl, 6-triflometylpyridin-2-yl, và phenyl.

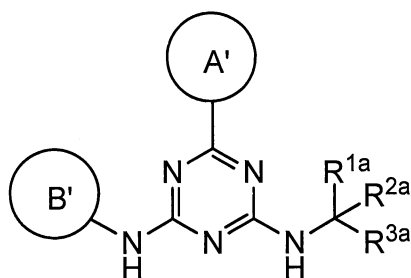
Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, vòng B' được chọn từ 2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl, 2-dimethylaminopyridin-4-yl, 3-(2-methoxyetyl)phenyl, 3,5-diflophenyl, 3-clophenyl, 3-xyanometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-xyclopropylaminosulfonylphenyl, 3-dimethylaminosulfonylphenyl, 3-etylsulfonylphenyl, 3-flophenyl, 3-metylsulfonylphenyl, 4-flophenyl, 5-clopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-4-yl, 5-flopyridin-3-yl, 5-triflometilpyridin-3-yl, 6-clopyridin-4-yl, 6-xyanopyridin-4-yl, 6-xyclopropylpyridin-4-yl, 6-etoxypyridin-4-yl, 6-flopyridin-3-yl, 6-flopyridin-4-yl, 6-metylpyridin-4-yl, 6-triflometylpyridin-4-yl, isoxazol-4-yl, phenyl, pyridin-4-yl, và thiazol-5-yl.

Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, gốc có công thức C(R^{1a})-(R^{2a})(R^{3a}) được chọn từ 2-hydroxyxyclopentyl, 3-hydroxyxyclopentyl, 1-metylxcyclopropyl, 2-metylxcyclopropyl, 3,3-difloxybutyl, bixycloheptanyl, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂OH, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-1-hydroxyxyclopropyl, -C(O)-2-pyrolidinon-5-yl, -C(O)-2-pyrollyl, -C(O)CH₂OCH(CH₃)₂, -C(O)-xyclopropyl, -C(O)-CH₂-xyclopropyl, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)-1H-pyrazol-5-yl, -C(O)NHCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂-OCH₃, -C(O)-OCH₂CH₃, -C(O)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₃, -CH(CH₂OH)CH(CH₃)-CH₃, -CH(CH₃)C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂-OCH₃, -CH₂-CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OCH₃, -CH(C(CH₃)₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂-OH, C-H₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₃CH₂OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂-oxetan-2-yl, -CH₂-oxetan-3-yl, -CH₂-xyclopropyl, -CH₂-xyclobutyl, -CH(CH₃)-xyclopropyl, -C(O)-1-metylxcyclopropyl, -C(O)-tetrahydrofuran-2-yl, -CH₂-tetrahydrofuran-2-yl, -C(O)-tetrahydrofuran-3-yl, -CH₂-morpholin-2-yl, -CH₂-1-metyltetrahydrofuran-2-yl, xyclobutyl, 3-metoxyxyclobutyl, 3-xyclobutanon, xyclohexyl, 4-hydroxyxyclohexyl, xyclopentyl, 3-hydroxyxyclopentyl, 2-hydroxyxyclopentyl, xyclopropyl, etyl, isopropyl, isobutyl, n-propyl, n-butyl, oxetan-3-yl, oxobixyclohexanyl, tetrahydropyran-4-yl, 3-oxetanyl, 2-oxetanyl, tetrahyđ-

ropyran-3-yl, 4,4-đifloxyxyclohexyl, 4-hydroxyxyclohexyl, 3-hydroxyxyclohexyl, 2-hydroxyxyclohexyl, 3-tetrahydrofuranyl, 1-xyanoxyclobutyl, 1-xyanoxycyclopropyl, 4-metoxyxyclobutyl, 3-metyl-oxetan-3-yl, bixyclo[2,2,1]heptanyl, 3-oxabixyclo[3,1,0]hexanyl và 3-xyclohex-2-enonyl.

Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, gốc có công thức $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ được chọn từ 2-hydroxyxyclopentyl, 2-metylxcyclopropyl, 3,3-đifloxyxyclobutyl, bixycloheptanyl, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)-xyclopropyl$, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-xyclopropyl$, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclopropyl, isopropyl, oxetan-3-yl, oxobixyclohexanyl, tetrahydropyran-4-yl, và tetrahydropyran-3-yl.

Theo phương án khác, hợp chất này là hợp chất có công thức cấu trúc II:



(II), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Vòng A' được chọn từ phenyl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, pyridin-3-yl và pyridin-2-yl, trong đó vòng A' tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ 1-propenyl, -xyclopropyl-OH, clo, flo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-CN$ và $-N(CH_3)_2$;

Vòng B' được chọn từ phenyl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-4-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-5-yl, pyrimidin-5-yl và pyrazol-4-yl, trong đó vòng B' tùy ý được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo; $-CN$; $-OH$; C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc $-OH$; $-S(O)_2-C_1-C_4$ alkyl; $-S(O)-C_1-C_4$ alkyl; $-S(O)_2-NH-C_1-C_4$ alkyl; $-S(O)_2-NH-CH_2-CF_3$; $-S(O)_2-N(C_1-C_4$ alkyl)₂; $-S(O)_2$ -azetidin-1-yl; $-O-C_1-C_4$ alkyl; $-CH_2-O-CH_3$, morpholin-4-yl, xyclopropyl, xyclopropyl- C_1-C_4 alkyl, xyclopropyl- C_1-C_4 alkoxy, xyclopropyl-CN, $-S(O)_2-NH-xyclopropyl$; $-S(O)_2-NH-CH_2-xyclopropyl$; $-C(O)-C_1-C_4$ alkyl, $-C(O)-O-CH_3$; và

$-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ được chọn từ C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo, $-OCH_3$, $-P(O)_3^{2-}$ hoặc $-OH$; $-(C_0-C_1 \text{ alkylen})$ -xycloalkyl, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng metyl và xycloalkyl tùy ý được thế bằng $-OH$, $-CH_2OH$, halo, $-OCH_3$ hoặc metyl; $-(C_0-C_1 \text{ alkylen})$ -heteroxyclyl no hoặc no một phần, trong đó heteroxyclyl tùy ý được thế bằng halo, $-S(O)_2-CH_2-C(O)-C_1-C_6$ alkyl, $-S(O)_2-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-O-C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)-N(CH_3)_2$ hoặc metyl; $-C(O)-O-C_1-C_6$ alkyl; $-C(O)-(C_0-C_1 \text{ alkylen})$ -xyclopropyl; và $C(O)$ -benzyl.

Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, vòng A' được chọn từ 2-clophenyl, 2-flophenyl, 2-metoxypheyl, 3-hydroxypheyl, 3-amidophenyl, 3-metylsulfinylphenyl, 3-metylsulfonylphenyl, 3-(1-metanol)phenyl, 3-metanaminphenyl, 3-metoxi-2-flophenyl, 5-metoxi-2-flophenyl, 3-hydroxy-2-flophenyl, 5-hydroxy-2-flophenyl, 5-hydroxy-3-flophenyl, 3-metanolphenyl, 3,5-đihydroxypheyl, 3-triflometyl-5-clophenyl, 3-(1-hydroxy-2,2,2-trifloetyl)phenyl, 3-(1-hydroxyetyl)phenyl, 3-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl, 3-hydroxymetyl-5-phenol, pyridin-2-yl, 3-flopyridin-2-yl, 3-xyanopyridin-2-yl, 3,6-điflopyridin-2-yl, 3-flo-6-metoxypyridin-2-yl, 3-flo-6-hydroxypyridin-2-yl, 3-flo-6-aminopyridin-2-yl, 4-flo-6-aminopyridin-2-yl, 6-propen-1-ylpyridin-2-yl, 6-prop-1-ylpyridin-2-yl, 6-metylaminopyridin-2-yl, 3-flo-6-triflometylpyridin-2-yl, 4-clo-6-aminopyridin-2-yl, 4-flo-6-aminopyridin-2-yl, 4-clo-6-metoxypyridin-2-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 2-metoxypyridin-3-yl, 6-aminopyridin-2-yl, 6-clopyridin-2-yl, 6-triflometylpyridin-2-yl, 6-điflometylpyridin-2-yl, 4-(CH_2OH)-6-triflometylpyridin-2-yl, 4-(CH_2OH)-6-clopyridin-2-yl, 6-(1,1-đifloetyl)-4-flopyridin-2-yl, 4-triflometylpyrimidin-2-yl, 4-aminopyrimidin-2-yl, 6-triflometyl-4-aminopyrimidin-2-yl, 4-triflometyl-6-aminopyrimidin-2-yl, 4-aminopyrimidin-2-yl, 2-aminopyrimidin-4-yl, 2-aminopyrimidin-5-yl, 4,6-điclopyridin-2-yl, 3,5-điclophenyl, 2,6-điflophenyl, 2-metyloxazol-4-yl, 3-metylisoxazol-5-yl, 4-triflometyl-thiazol-2-yl, 4-metylthiazol-2-yl và phenyl.

Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, vòng B' được chọn từ 2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl, 2-đimetylaminopyridin-4-yl, 3-(2-methoxyetyl)phenyl, 3,5-điflophenyl, 3-clophenyl, 3-xyanometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-(xyclopropylmetyl)phenyl, 3-xyclopropylaminosulfonylphenyl, 3-đimetylaminosulfonylphenyl, 3-etylulfonylphenyl, 3-flophenyl, 3-metylsulfonylphenyl, 4-flophenyl, 3-(1-hydroxyisopropyl)phenyl, 3-metylsulfonyl-5-clophenyl, 3-metylsulfonyl-5-flophenyl, 3-(N-2,2,2-trifloetylaminosulfonyl)phenyl, 3-(N-xyclopropyl)benzamid, 5-clopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-

4-yl, 5-flopyridin-3-yl, 2-(1-hydroxyisopropyl)pyridin-4-yl, 5-triflomethypyridin-3-yl, 2-triflometylpyridin-4-yl, 2-điflometylpyridin-4-yl, 2-clopyridin-4-yl, 6-clopyridin-4-yl, 6-xyanopyridin-4-yl, 2-xyanopyridin-4-yl, 6-xyclopropylpyridin-4-yl, 6-etoxypyridin-4-yl, 6-flopyridin-3-yl, 2-flopyridin-4-yl, 5,6-điflopyridin-3-yl, 6-flopyridin-4-yl, 6-metylpyridin-4-yl, 2-điflometylpyridin-4-yl, 6-triflometylpyridin-4-yl, 2-(1-metoxycyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-xyclopropylpyridin-4-yl, 2-(propan-1-on)pyridin-4-yl, 2-(1-metylxcyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-(1-xyanoxycyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-(1-xyanoisopropyl)pyridin-4-yl, isoxazol-4-yl, phenyl, pyridin-4-yl, picolinat-2-yl, pyrimidin-5-yl, 1-propylpyrazol-4-yl, 6-metylpyridazin-4-yl, và thiazol-5-yl.

Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, gốc có công thức $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ được chọn từ 2-hydroxyxyclopentyl, 3-hydroxyxyclopentyl, 1-metylxcyclopropyl, 2-metylxcyclopropyl, 3,3-đifloxylobutyl, bixycloheptanyl, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)-1$ -hydroxyxyclopropyl, $-C(O)-2$ -pyrrolidinon-5-yl, $-C(O)-2$ -pyrrolyl, $-C(O)CH_2OCH(CH_3)_2$, $-C(O)-xyclopropyl$, $-C(O)-CH_2-xyclopropyl$, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH(CH_3)OH$, $-C(O)-1H$ -pyrazol-5-yl, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-OCH_3$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-C(O)-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)CH_3$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2-OH$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2$ -oxetan-2-yl, $-CH_2$ -oxetan-3-yl, $-CH_2$ -1-metyl-oxetan-3-yl, $-CH_2$ -xyclopropyl, $-CH_2$ -1-hydroxyxyclopropyl, $-CH_2$ -xyclobutyl, $-CH(CH_3)$ -xyclopropyl, $-C(O)-1$ -metylxcyclopropyl, $-C(O)$ -tetrahydrofuran-2-yl, $-CH_2$ -tetrahydrofuran-2-yl, $-CH_2$ -tetrahydrofuran-3-yl, $-C(O)$ -tetrahydrofuran-3-yl, $-CH_2$ -morpholin-2-yl, $-CH_2$ -1-metyltetrahydrofuran-2-yl, xyclobutyl, 3-metoxycyclobutyl, 3-xyclobutanon, xyclohexyl, 4-hydroxyxyclohexyl, xyclopentyl, 3-hydroxyxyclopentyl, 2-hydroxyxyclopentyl, xyclopropyl, etyl, isopropyl, isobutyl, n-propyl, n-butyl, t-butyl, oxetan-3-yl, oxobixyclohexanyl, tetrahydropyran-4-yl, 3-oxetanyl, 2-oxetanyl, tetrahydropyran-3-yl, 4,4-đifloxylohexyl, 4-hydroxyxyclo-

hexyl, 3-hydroxyxyclohexyl, 2-hydroxyxyclohexyl, 3-tetrahydrofuranyl, 1-xyanoxyclobutyl, 1-xyanoxyclopropyl, 1-metylxclopropyl, 1-(hydroxymetyl)xclopropyl, 2-metylxclopropyl, 2-hydroxyxyclopropyl, 4-metoxycyclobutyl, 3-metyl-oxetan-3-yl, bixyclo[2,2,1]heptanyl, 3-oxabixyclo[3,1,0]hex-6-yl, 1-(t-butylcarboxylat)piperidin-4-yl, piperidin-4-yl, 1-(metylcarboxylat)piperidin-4-yl, 1-(1-etanon)piperidin-4-yl, 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl, 1-metylpyrazol-4-yl, 1-metylpyrazol-5-yl, thiazol-5-yl, 7-oxa-bixyclo[2,2,1]hept-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, và 3-xyclohex-2-enonyl.

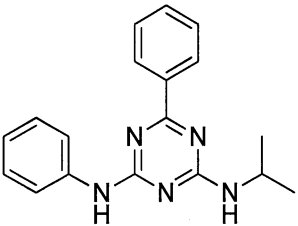
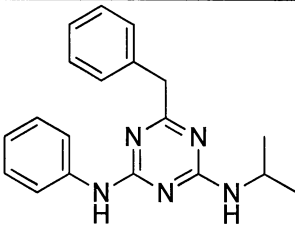
Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, gốc có công thức $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ được chọn từ 2-hydroxyxyclopentyl, 2-metylxclopropyl, 3,3-đifloxylobutyl, bixycloheptanyl, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)-xyclopropyl$, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-xyclopropyl$, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclopropyl, isopropyl, t-butyl, oxetan-3-yl, oxobixyclohexanyl, tetrahydropyran-4-yl, và tetrahydropyran-3-yl.

Theo các phương án nhất định của hợp chất có công thức II, gốc có công thức $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ được chọn từ 2-metylxclopropyl, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-xyclopropyl$, isopropyl, và t-butyl.

Các phương án khác nữa theo sáng chế bao gồm việc kết hợp một hoặc nhiều phương án cụ thể nêu trên.

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

Bảng 1. Các hợp chất đại diện

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
100		103	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
108		114	
109		115	
110		116	
111		117	
112		118	
113		119	

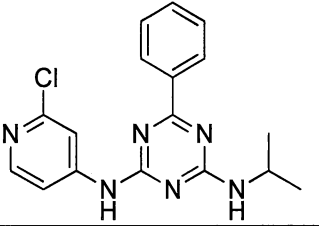
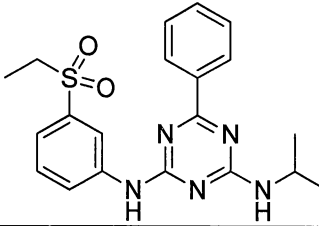
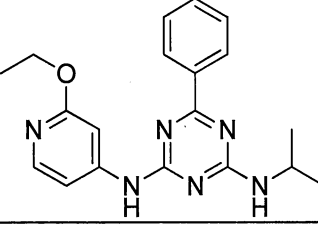
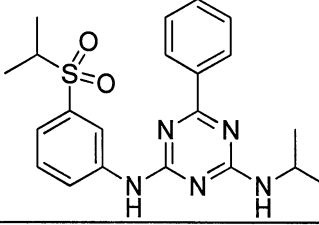
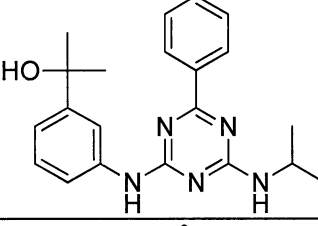
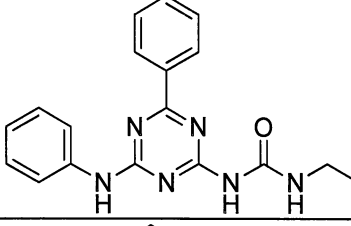
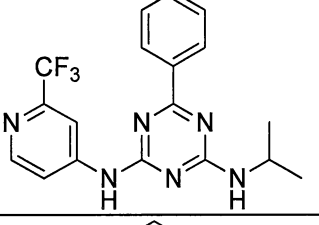
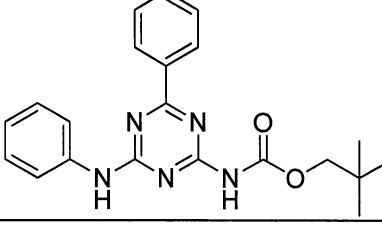
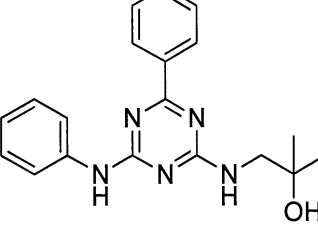
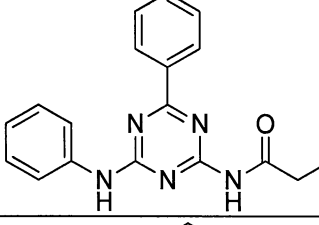
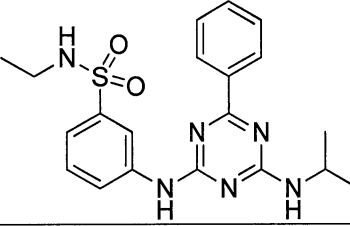
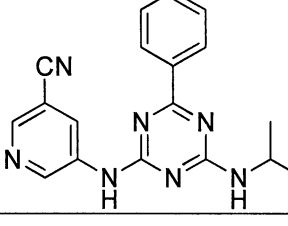
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
120		129	
121		130	
122		132	
123		133	
126		135	
128		137	

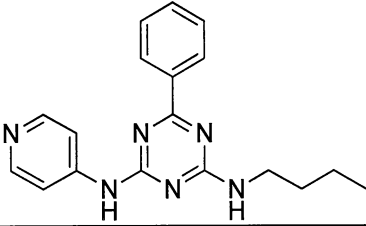
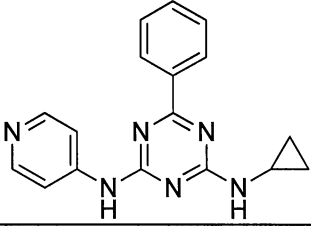
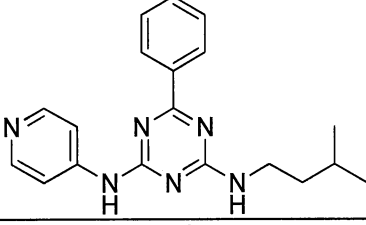
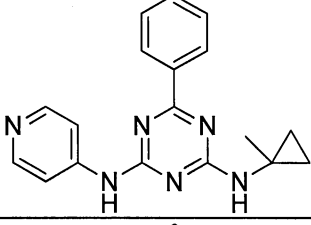
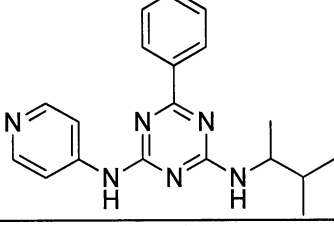
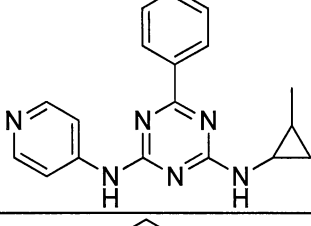
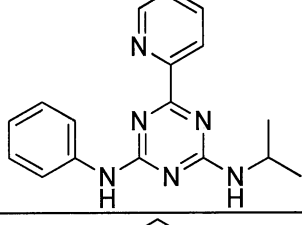
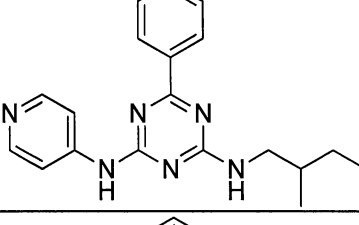
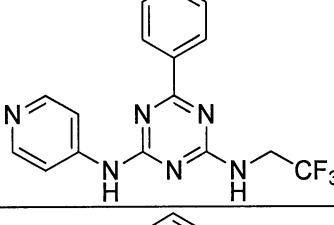
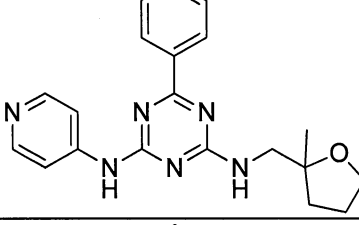
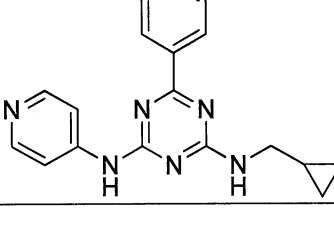
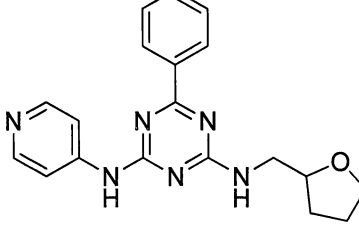
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
139		147	
140		148	
141		149	
143		150	
145		151	
146		154	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
155		165	
156		167	
158		168	
159		169	
160		170	
162		172	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
173		179	
174		181	
175		182	
176		183	
177		184	
178		185	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
186		193	
187		194	
188		195	
189		196	
190		197	
191		198	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
199		205	
200		206	
201		207	
202		208	
203		209	
204		210	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
211		217	
212		218	
213		219	
214		220	
215		221	
216		222	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
223		229	
224		230	
225		231	
226		232	
227		233	
228		234	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
235		241	
236		242	
237		243	
238		244	
239		245	
240		246	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
247		253	
248		254	
249		255	
250		256	
251		257	
252		258	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
259		265	
260		266	
261		267	
262		268	
263		269	
264		270	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
271		277	
272		278	
273		279	
274		280	
275		281	
276		282	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
283	 <chem>c1ccc(cc1)c2nc(Nc3cccnc3)c(nc2)N[C@H]4CCCC[C@H]4O</chem> abs	289	 <chem>CC(C)Nc1nc(Nc2ccc(Cl)cn2)c(nc1)c3ccccc3</chem>
284	 <chem>CC1(C)CC1(C#N)Nc2nc(Nc3cccnc3)c(nc2)c4ccccc4</chem>	290	 <chem>CC(C)Nc1nc(Nc2ccccc2)c(nc1)c3ccc(N)cn3</chem>
285	 <chem>CC1(C)CC1(C#N)Nc2nc(Nc3cccnc3)c(nc2)c4ccccc4</chem>	291	 <chem>CC(C)COc1nc(Nc2cccnc2)c(nc1)c3ccccc3</chem>
286	 <chem>CC(C)COc1nc(Nc2cccnc2)c(nc1)c3ccccc3</chem>	292	 <chem>CC(C)Nc1nc(Nc2ccc(F)cn2)c(nc1)c3ccccc3</chem>
287	 <chem>COCCNc1nc(Nc2cccnc2)c(nc1)c3ccccc3</chem>	293	 <chem>CC(C)Nc1nc(Nc2ccc(N(C)C)cn2)c(nc1)c3ccccc3</chem>
288	 <chem>CC(C)Nc1nc(Nc2cc(C)cn2)c(nc1)c3ccccc3</chem>	294	 <chem>OCCNc1nc(Nc2cccnc2)c(nc1)c3ccccc3</chem>

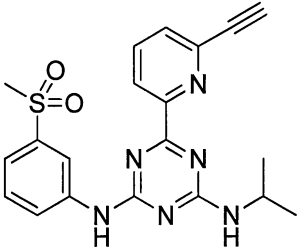
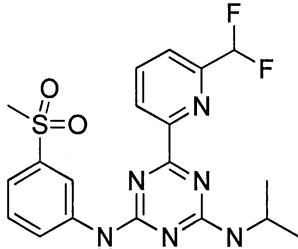
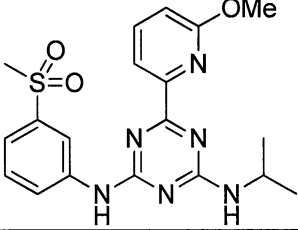
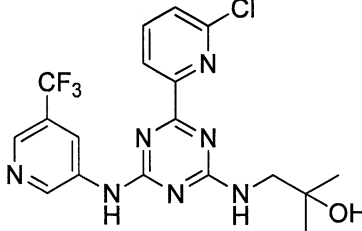
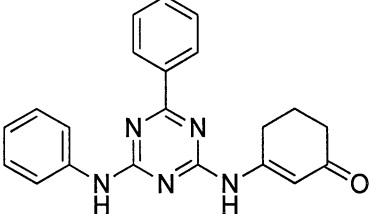
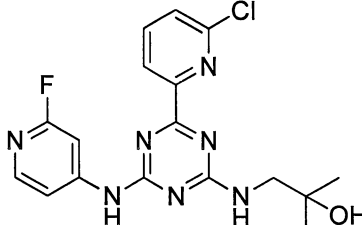
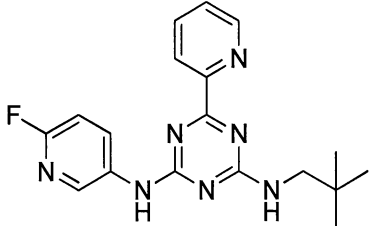
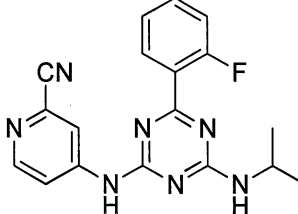
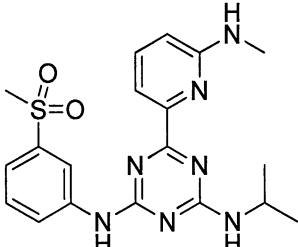
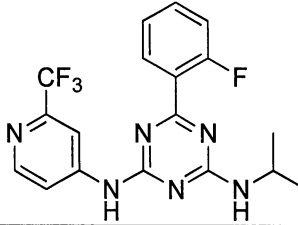
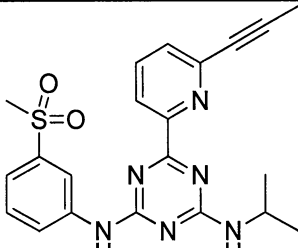
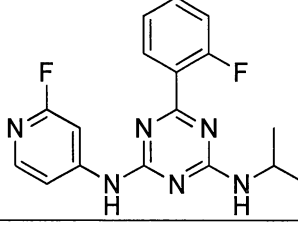
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
295		301	
296		302	
297		303	
298		304	
299		305	
300		306	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
308		314	
309		315	
310		316	
311		317	
312		318	
313		319	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
320		326	
321		327	
322		328	
323		329	
324		330	
325		331	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
332		341	
334		342	
335		343	
336		344	
337		345	
340		346	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
347		354	
348		355	
350		356	
351		357	
352		358	
353		359	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
360		366	
361		367	
362		368	
363		369	
364		370	
365		371	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
372		380	
374		381	
376		382	
377		383	
378		384	
379		385	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
386		392	
387		393	
388		394	
389		395	
390		396	
391		397	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
398		404	
399		405	
400		406	
401		407	
402		408	
403		409	

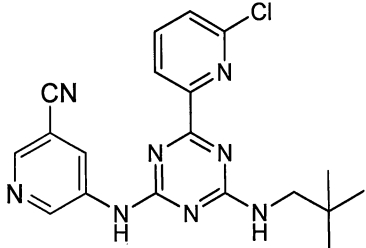
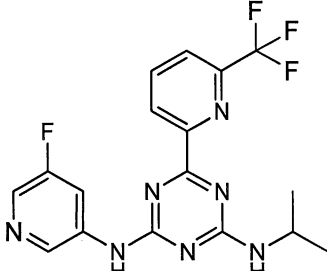
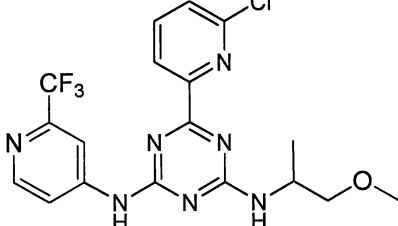
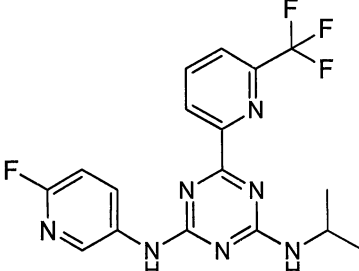
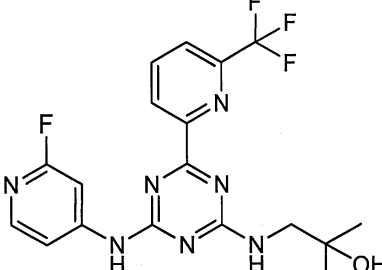
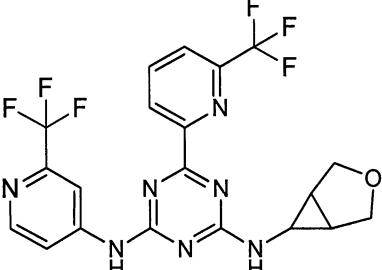
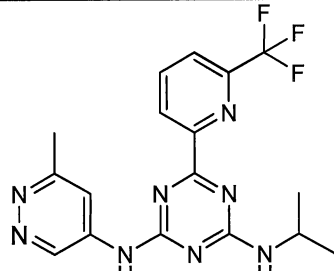
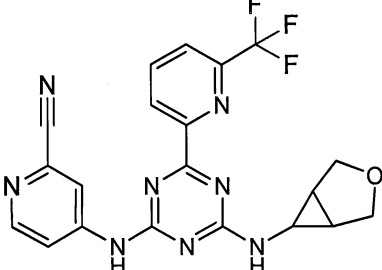
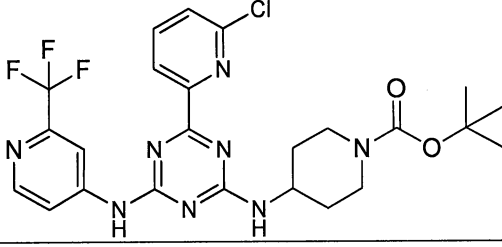
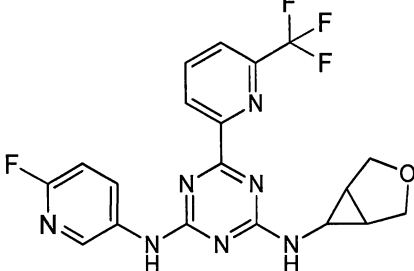
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
410		416	
411		450	
412		451	
413		452	
414		454	
415		455	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
456		463	
458		464	
459		465	
460		466	
461		467	
462			

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
468		474	
469		475	
470		476	
471		477	
472		478	
473			

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
479		484	
480		485	
481		486	
482		487	
483		488	

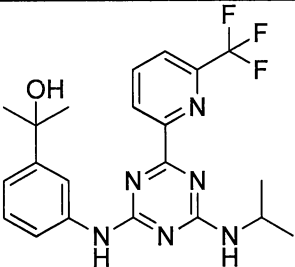
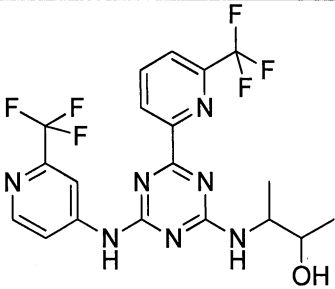
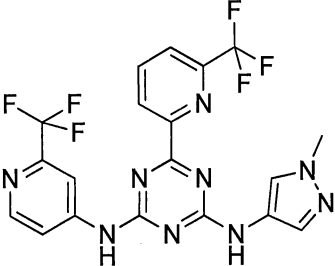
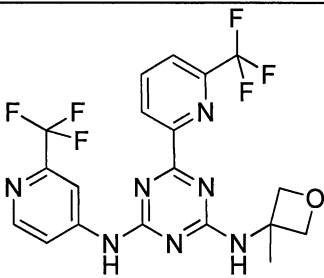
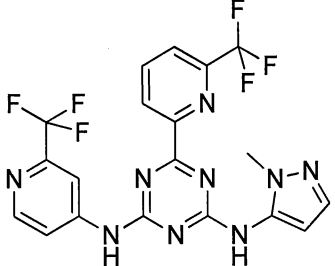
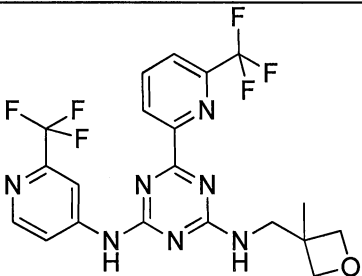
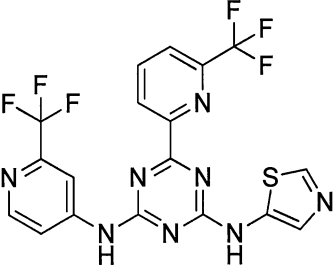
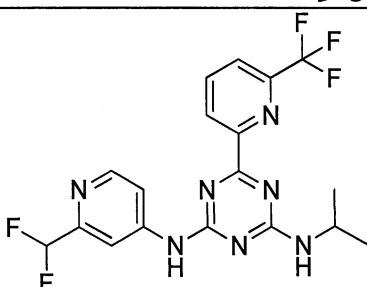
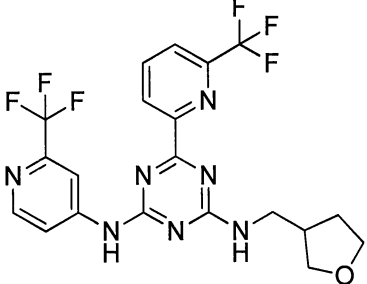
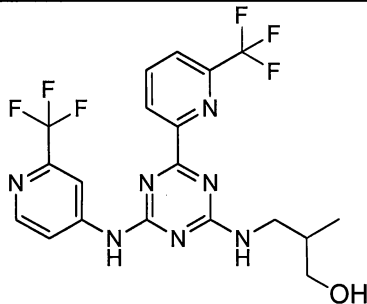
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
489		494	
490		495	
491		496	
492		497	
493		498	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
499		504	
500		505	
501		506	
502		507	
503		508	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
509		514	
510		515	
511		516	
512		517	
513		518	
		519	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
521		527	
522		528	
523		529	
524		530	
526		531	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
532		537	
533		538	
534		540	
535		541	
536		542	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
543		548	
544		549	
545		550	
546		551	
547		552	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
554		559	
555		560	
556		561	
557		562	
558		563	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
564		569	
565		570	
566		571	
567		572	
568		573	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
574		581	
576		582	
577		583	
578		584	
580		585	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
586		591	
587		592	
588		593	
589		594	
590		595	

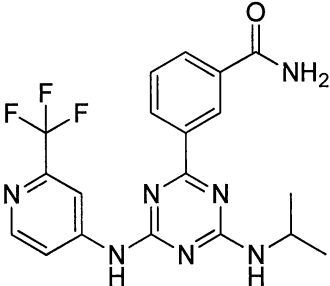
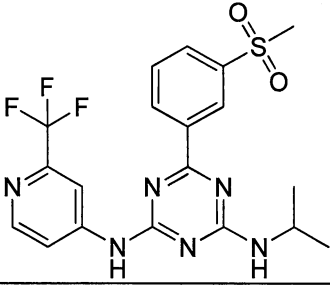
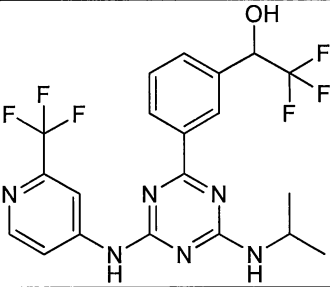
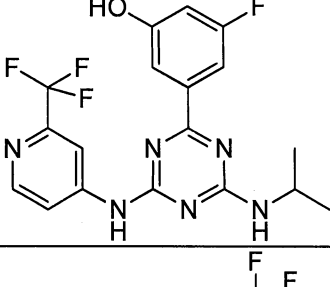
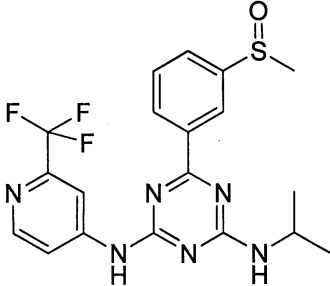
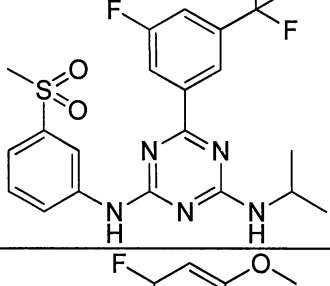
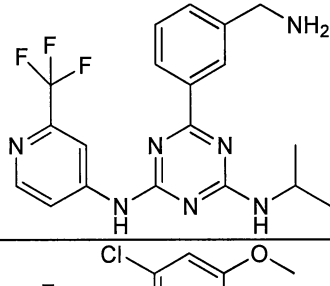
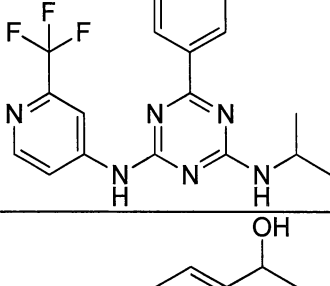
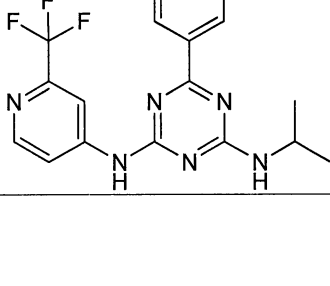
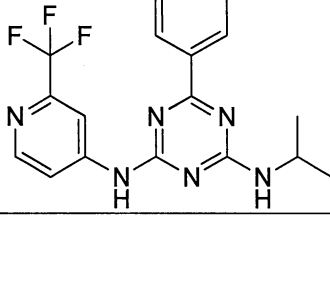
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
596		601	
597		602	
598		603	
599		604	
600		605	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
606		611	
607		612	
608		613	
609		614	
610		615	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
616		622	
617		623	
618		624	
619		625	
621		626	
		627	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
628		634	
629		635	
630		636	
631		637	
632		638	
633		639	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
640		646	
641		647	
642		648	
644		649	
645		650	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
651		657	
652		658	
653		660	
654		662	
655		663	

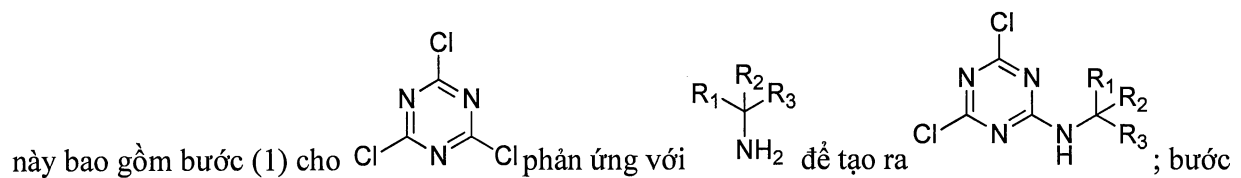
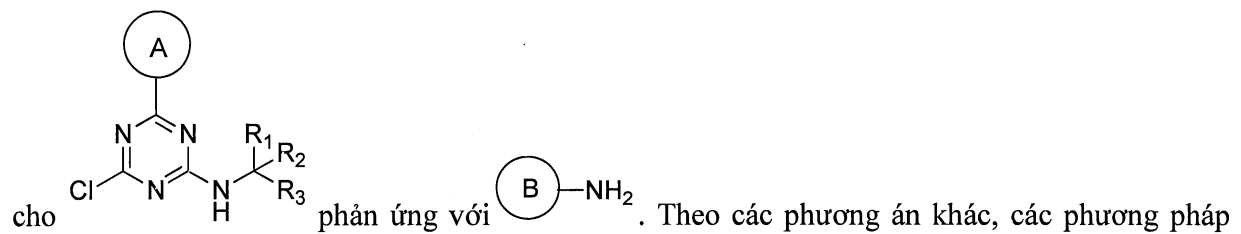
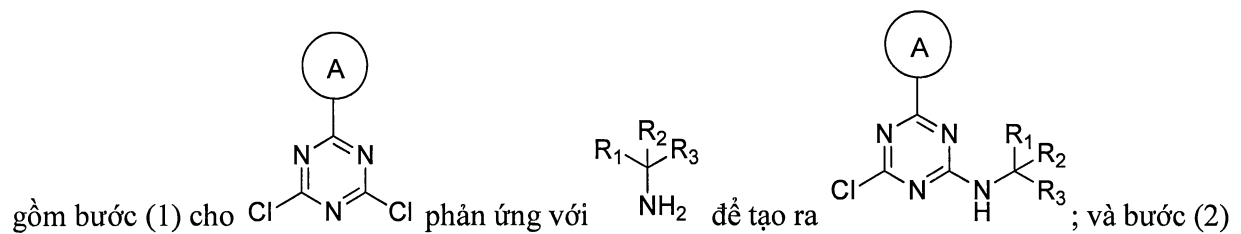
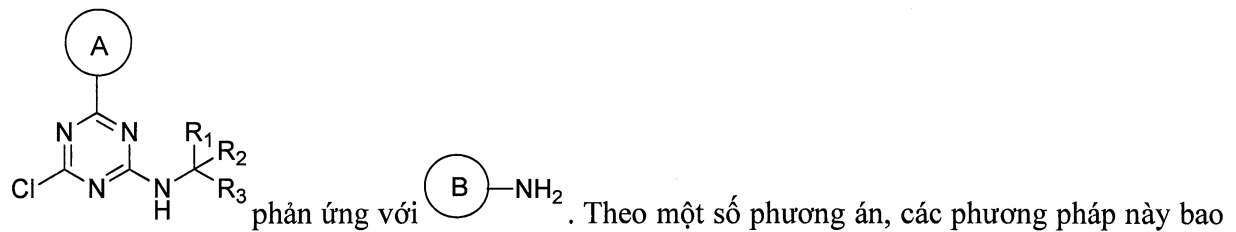
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
664		671	
665		672	
667		673	
669		674	
670		675	

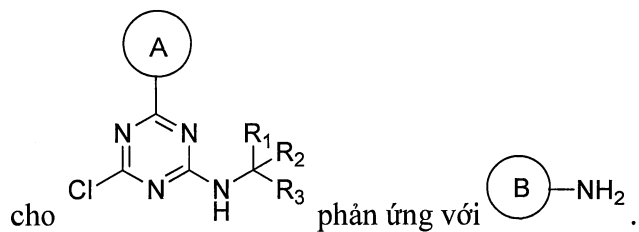
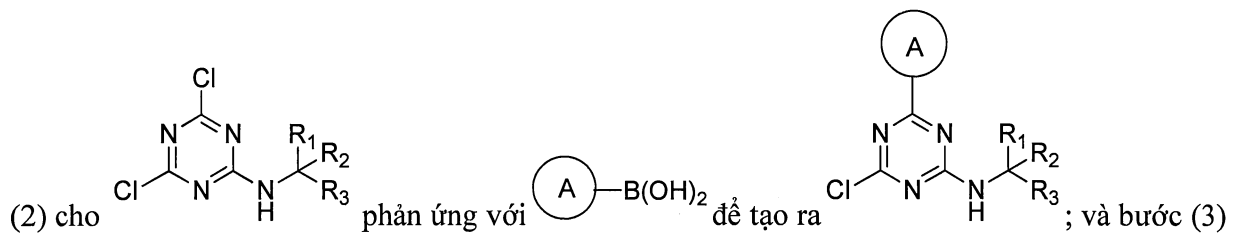
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
676		681	
677		682	
678		683	
679		684	
680		685	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
686		693	
687		694	
689		695	
690		696	
691		697	
692		698	

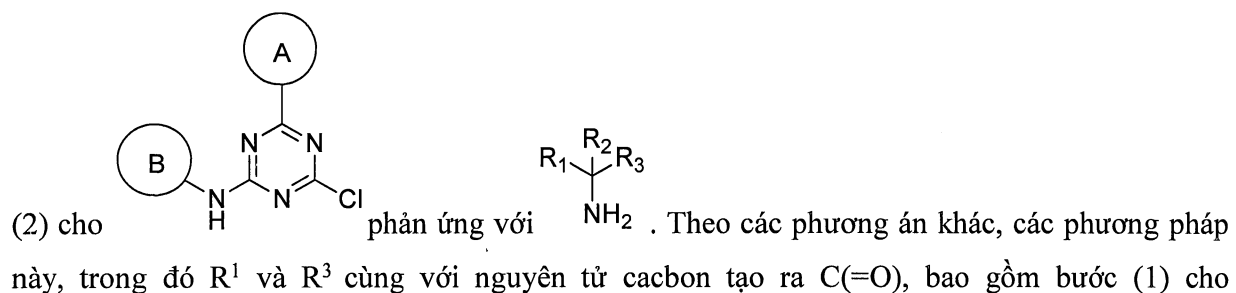
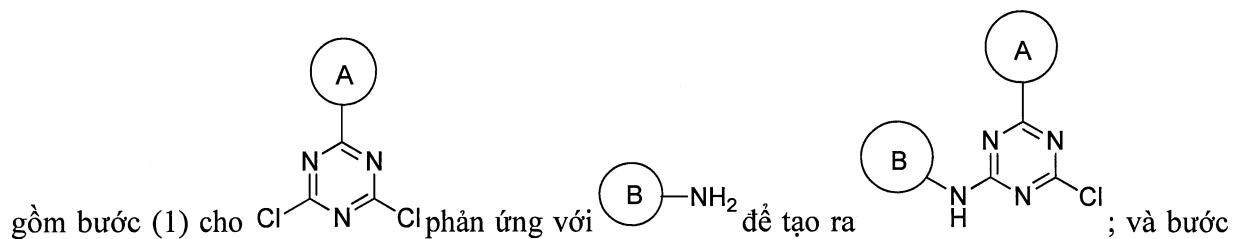
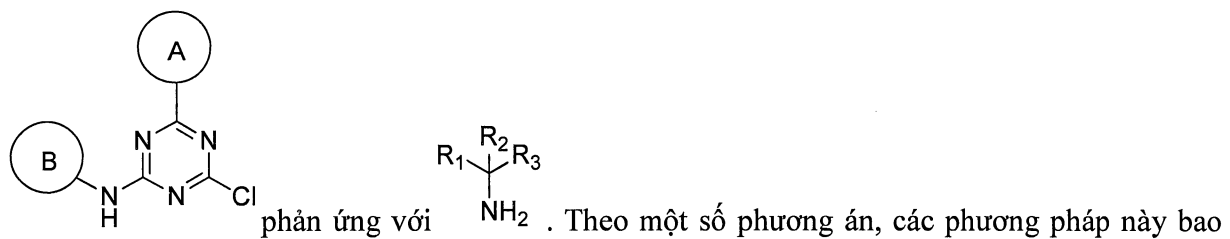
Hợp chất số	Cấu trúc
699	

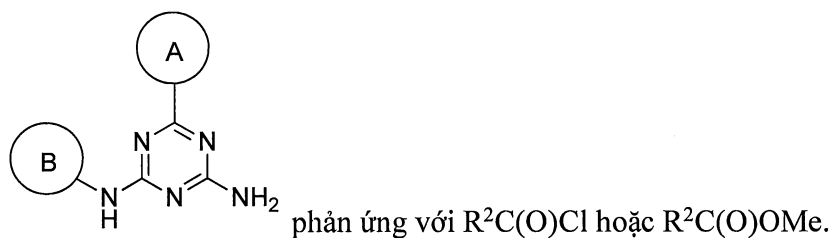
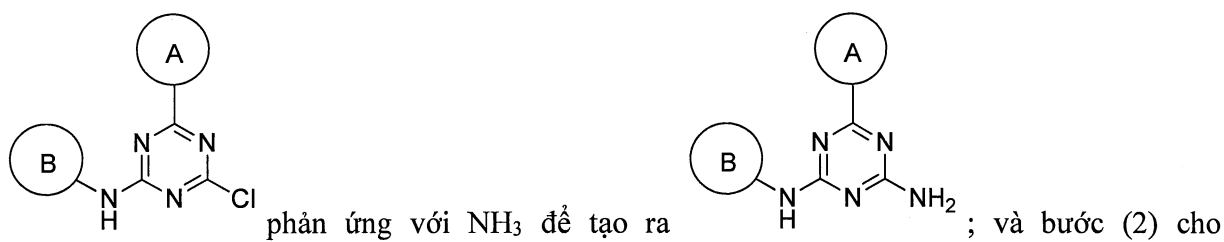
Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, bao gồm việc cho



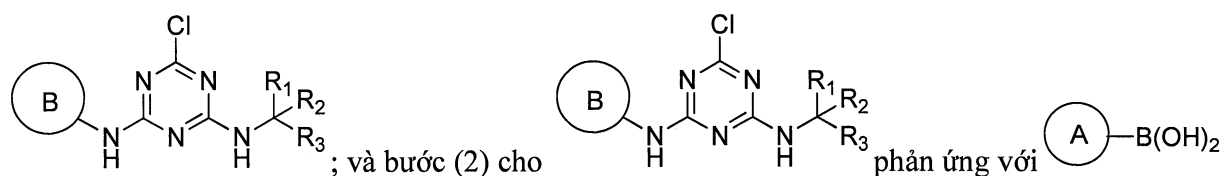
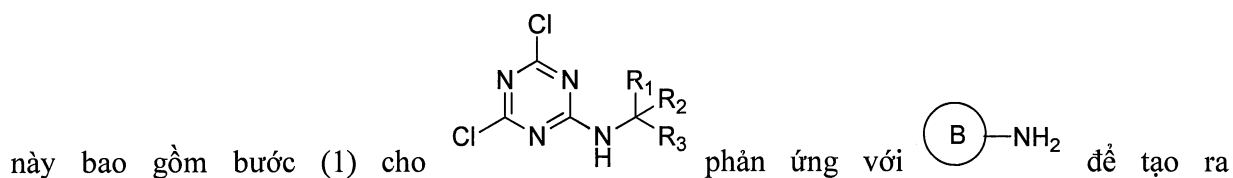
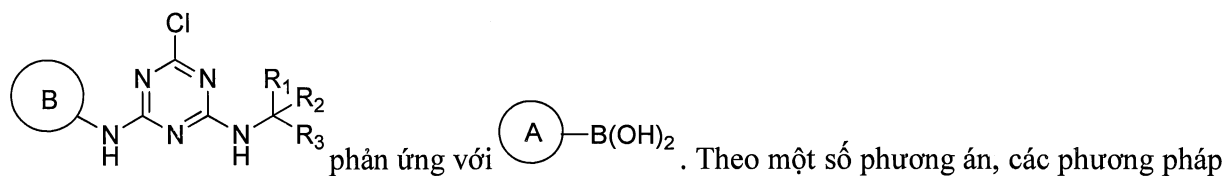


Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, bao gồm bước cho

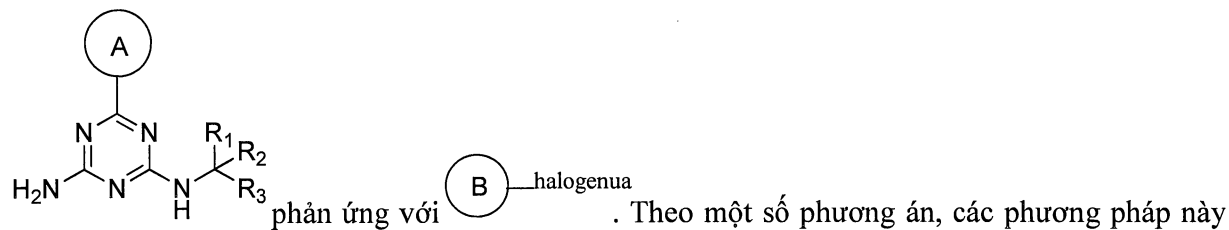




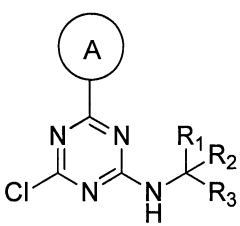
Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm bước cho



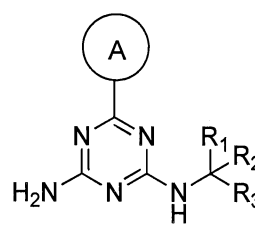
Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này chứa cho



bao gồm bước (1) cho

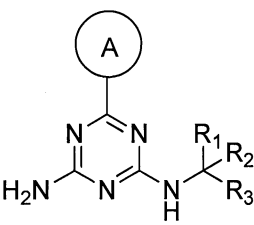


phản ứng với NH₃ để tạo ra



; và

bước (2) cho



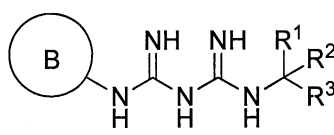
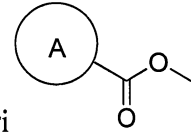
phản ứng với



.

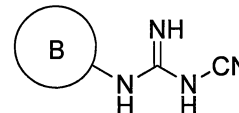
Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này chứa cho

phản ứng với

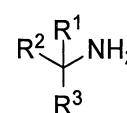



. Theo một số phương án, các phương pháp

này bao gồm bước (1) cho

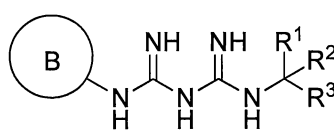


phản ứng với

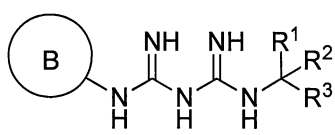


để tạo ra

; và bước (2) cho

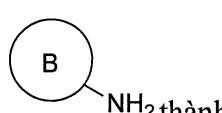


phản ứng với

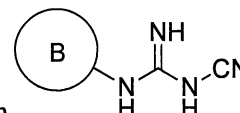


. Theo các phương án khác, các phương pháp này bao gồm bước (1) chuyển hóa

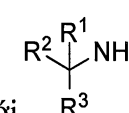
thành



; bước (2) cho

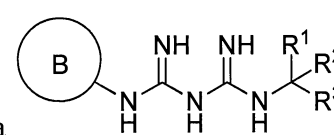


phản ứng với

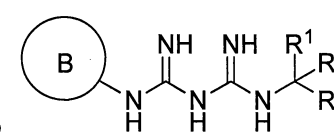


để

tạo ra

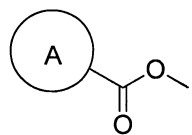


; và bước (3) cho



phản ứng với

.



Theo một khía cạnh của sáng chế, các hợp chất có thể có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do đó tồn tại ở dạng chất triệt quang, hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp đồng phân đối ảnh không đều, và hỗn hợp gồm các chất đồng phân, cũng như các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ hoặc từng chất đồng phân lập thể mà hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể có thể có khác. Thuật ngữ “hầu như không chứa chất đồng phân lập thể khác” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là chế phẩm giàu hợp chất có hóa học lập thể đã chọn ở một hoặc nhiều tâm không đối xứng đã chọn ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Thuật ngữ “được làm giàu” có nghĩa là chế phẩm chứa hợp chất có hóa học lập thể đã chọn ở một hoặc nhiều tâm không đối xứng đã chọn với lượng ít nhất bằng tỷ lệ phần trăm đã chỉ định. Các phương pháp để thu nhận hoặc tổng hợp chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất nhất định là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được áp dụng một cách khả thi đối với các hợp chất cuối cùng hoặc đối với nguyên liệu ban đầu hoặc các chất trung gian.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I hoặc II được làm giàu cấu trúc hoặc các cấu trúc có hóa học lập thể đã chọn ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon. Ví dụ, hợp chất này được làm giàu chất đồng phân lập thể cụ thể ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Các hợp chất có công thức I hoặc II còn có thể chứa một hoặc nhiều thay thế đồng vị. Ví dụ, H có thể là ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^1H , ^2H (D hoặc đơteri), và ^3H (T hoặc triti); C có thể là ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; O có thể là ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{16}O và ^{18}O ; và các dạng đồng vị tương tự. Ví dụ, hợp chất này được làm giàu dạng đồng vị cụ thể của H, C và/hoặc O ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Trừ khi có quy định khác, nếu hợp chất đã bộc lộ được gọi tên hoặc được thể hiện bằng cấu trúc mà không nêu cụ thể hóa học lập thể và có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, cần phải hiểu rằng biểu thị tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất này.

Các hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế cũng có thể được thể hiện ở nhiều dạng hỗn biến, trong các trường hợp này, một khía cạnh của sáng chế rõ ràng bao gồm tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế này, mặc dù chỉ một dạng hỗn biến có thể được thể hiện (ví dụ, alkyl hóa hệ vòng có thể gây alkyl hóa tại nhiều vị trí, một khía cạnh của sáng chế rõ ràng bao gồm

tất cả các sản phẩm phản ứng này; và các chất hỗ biến keto-enol). Tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này rõ ràng được bao gồm trong sáng chế này.

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

Ví dụ, nếu hợp chất này là anion, hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (ví dụ, -COOH có thể là -COO⁻), thì muối có thể được tạo ra với cation thích hợp. Các ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ion kim loại kiềm như Na⁺ và K⁺, các cation kiềm thổ như Ca²⁺ và Mg²⁺, và các cation khác như Al³⁺. Các ví dụ về các cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion amoni (tức là NH₄⁺) và các ion amoni được thế (ví dụ, NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Các ví dụ về một vài ion amoni được thế thích hợp là các ion thu được từ: etylamin, dietylamín, đixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiámín, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và tromethamin, cũng như axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion amoni bậc bốn thông thường là N(CH₃)₄⁺.

Nếu hợp chất là cation, hoặc có nhóm chức mà có thể là cation (ví dụ, -NH₂ có thể là -NH₃⁺), thì muối có thể được tạo ra với anion thích hợp. Các ví dụ về anion vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion thu được từ các axit vô cơ sau: clohydric, bromhydric, iohydric, sulfuric, sulfuro, nitric, nitro, phosphoric, và phospho.

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

Do đó, các hợp chất theo sáng chế bao gồm chính các hợp chất này, cũng như muối của chúng, các hydrat và các tiền dược chất của chúng, nếu thích hợp. Các hợp chất theo sáng chế có

thể được cải biến và chuyển hóa thành các tiền dược chất bằng cách gắn vào các nhóm chức thích hợp để nâng cao các tính chất sinh học đã được chọn lọc, ví dụ, hướng đích đến mô cụ thể. Các cải biến này (tức là các tiền dược chất) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các cải biến mà làm tăng mức độ thâm thấu sinh học vào khoang sinh học đã định (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương), làm tăng độ sinh khả dụng qua đường miệng, tăng độ hòa tan để cho phép dùng bằng cách tiêm, làm thay đổi chuyển hóa và làm thay đổi tốc độ bài tiết. Các ví dụ về tiền dược chất bao gồm este (ví dụ, phosphat, axit amin (ví dụ, valin) este), carbamat và các chất dẫn xuất dược dụng khác, mà sau khi dùng cho đối tượng, có khả năng tạo ra hoạt chất. Canxi và natriphosphat của mỗi hợp chất trong bảng 1, nếu thích hợp, rõ ràng được bao gồm trong bản mô tả này. Các este axit amin (ví dụ, valin) của mỗi hợp chất trong bảng 1, nếu thích hợp, rõ ràng được bao gồm trong bản mô tả này.

Dược phẩm và đường dùng

Các hợp chất được dùng theo các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được bào chế cùng với chất mang hoặc tá dược dược dụng thành các chế phẩm dược dụng trước khi được dùng cho đối tượng. Theo phương án khác, các chế phẩm dược dụng này còn chứa các tác nhân điều trị bệnh bổ sung với lượng hữu hiệu để đạt được tác dụng điều biến bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh, kể cả các tác nhân được bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “chất mang hoặc tá dược dược dụng” được dùng để chỉ chất mang hoặc tá dược mà có thể được dùng cho đối tượng, cùng với hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế, và không phá hủy dược tính của chúng và không độc khi được dùng với liều đủ để phân phối lượng thích hợp của hợp chất này.

Các chất mang, các tá dược và các chất dẫn dược dụng mà có thể được dùng trong các dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa (SEDDS) như d- α -tocopherol polyetyleneglycol 1000 succinat, các chất hoạt động bề mặt được dùng trong các dạng liều dược phẩm như Tweens hoặc các nền polyme phân phối tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, các hỗn hợp glyxerit bán phần gồm các axit béo thực vật no, nước, các muối hoặc các chất điện ly, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, các muối kẽm, silic đioxit dạng keo,

magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lông cừu. Xyclodextrin như α -, β -, và γ -yclodextrin, hoặc các chất dẫn xuất được cải biến về mặt hóa học như hydroxyalkylcyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl- β -yclodextrin, hoặc các chất dẫn xuất hòa tan khác cũng có thể được sử dụng theo cách có lợi để nâng cao khả năng phân phối các hợp chất có công thức được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh của sáng chế, các dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xông xịt, dùng khu trú, qua đường trực tràng, qua đường mũi, qua má, qua đường âm đạo hoặc qua vật chứa cấy ghép, tốt hơn là dùng qua đường miệng hoặc dùng bằng cách tiêm. Các dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể chứa các chất mang, các tá dược hoặc các chất dẫn được dùng không độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng các axit được dùng, các bazơ hoặc các dung dịch đệm để nâng cao độ ổn định của hợp chất được bào chế hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được dùng trong bản mô tả này bao gồm tiêm dưới da, trong da, qua đường tĩnh mạch, tiêm bắp, trong khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, trong vết thương và trong sọ hoặc các kỹ thuật truyền.

Các dược phẩm có thể ở dạng chế phẩm vô trùng để tiêm, ví dụ, ở dạng huyền phù nước hoặc dầu vô trùng để tiêm. Huyền phù này có thể được điều chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng tác nhân thẩm ướt hoặc tác nhân phân tán thích hợp (ví dụ, Tween 80) và các tác nhân tạo huyền phù. Dược phẩm vô trùng để tiêm còn có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận để dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Các chất dẫn và các dung môi chấp nhận được mà có thể sử dụng được bao gồm manitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu vô trùng không bay hơi thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu nhẹ không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm monoglycerit hoặc diglycerit tổng hợp. Các axit béo, như axit oleic và các chất dẫn xuất glycerit của nó, có thể được dùng để bào chế thuốc tiêm, như là các loại dầu tự nhiên chấp nhận được trong dược phẩm, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là ở dạng đã được polyoxyetyl hóa của chúng. Các dung dịch hoặc các huyền phù trong dầu này còn có thể

chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc các tác nhân phân tán tương tự mà thường được dùng để bào chế các dạng liều dược phẩm như nhũ tương và hoặc huyền phù. Các chất hoạt động bề mặt khác thường được dùng như Tweens hoặc Spans và/hoặc các tác nhân nhũ hóa tương tự khác hoặc các chất tăng cường độ sinh khả dụng mà thường được dùng để bào chế các dạng liều dược phẩm rắn, lỏng, hoặc các dạng liều khác cũng có thể được dùng cho mục đích bào chế.

Theo một khía cạnh của sáng chế, các dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều bất kỳ chấp nhận được qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và huyền phù nước, dịch phân tán và dung dịch. Trong trường hợp của viên nén để dùng qua đường miệng, các chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các tác nhân làm trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung vào. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Nếu huyền phù nước và/hoặc nhũ tương được dùng qua đường miệng, thì hoạt chất có thể được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong pha dầu được kết hợp với tác nhân nhũ hóa và/hoặc tác nhân tạo huyền phù. Nếu muốn, một số chất tạo ngọt và/hoặc chất điều vị và/hoặc tác nhân tạo màu có thể được bổ sung vào.

Theo một khía cạnh của sáng chế, các dược phẩm còn có thể được dùng ở dạng viên đặt hậu môn để dùng qua đường trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế với tá dược thích hợp không kích ứng mà là rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng là lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng hoạt chất. Các nguyên liệu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và các polyetylen glycol.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc dùng khu trú các dược phẩm là hữu dụng nếu việc điều trị mong muốn bao gồm vùng hoặc bộ phận dễ tiếp cận bằng cách dùng khu trú. Để dùng khu trú lên da, dược phẩm cần được bào chế với dầu bôi thích hợp chứa các hoạt chất được tạo huyền phù hoặc hòa tan trong chất mang. Theo một khía cạnh của sáng chế, các chất mang để dùng khu trú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, dầu mỏ lỏng, dầu mỏ trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Theo cách khác, dược phẩm có thể được bào chế với nước xúc hoặc kem bôi thích hợp chứa hoạt chất được tạo huyền phù hoặc hòa tan trong chất mang với các tác nhân nhũ hóa thích hợp. Chất mang thích hợp bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xeterarylic, 2-octyldodecanol, rượu benzylic và nước. Theo một khía cạnh của sáng chế, các dược phẩm còn có thể được dùng khu trú theo đường tiêu hóa ở dạng dược phẩm đặt hậu môn hoặc ở dạng chế phẩm thích hợp để thụt. Theo một khía cạnh của sáng chế, cao dán tại chỗ qua da cũng được bao gồm.

Các dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng bằng khí dung qua đường mũi hoặc xông. Các dược phẩm này được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật dược phẩm và có thể được bào chế ở dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc chất bảo quản thích hợp khác, các chất thúc đẩy hấp thụ để nâng cao độ sinh khả dụng, florua cacbon, và/hoặc các chất hòa tan hoặc các chất phân tán khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một khía cạnh của sáng chế, nếu các dược phẩm chứa hỗn hợp gồm hợp chất có công thức được bộc lộ trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh hoặc phòng bệnh bổ sung, thì cả hợp chất này và tác nhân bổ sung cần có mặt ở mức liều lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 100%, và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 5% đến 95% liều lượng thường được dùng theo phác đồ điều trị đơn. Các tác nhân bổ sung có thể được dùng riêng rẽ, là một phần của phác đồ nhiều liều, từ các hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế. Theo cách khác, các tác nhân này có thể là một phần của dạng liều đơn, được trộn cùng với các hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế trong một dược phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được dùng, ví dụ, bằng cách tiêm, qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong khoang màng bụng, tiêm bắp, hoặc dưới da; hoặc qua đường miệng, qua má, qua đường mũi, qua màng nhầy, dùng khu trú, trong dược phẩm dùng cho mắt, hoặc bằng cách xông, với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg/kg đến 100mg/kg thể trọng, theo cách khác liều lượng nằm trong khoảng từ 1mg và 1000mg/liều, từ 4 giờ đến 120 giờ một lần, hoặc theo các yêu cầu của thuốc cụ thể. Các phương pháp theo sáng chế dự tính dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc dược phẩm chứa hợp chất để đạt được tác dụng mong muốn hoặc tác dụng đã nêu. Nói chung, theo một khía cạnh của sáng chế, các dược phẩm sẽ được dùng từ 1 đến 6 lần mỗi ngày, hoặc theo cách khác ở dạng truyền liên tục. Cách dùng có thể được áp dụng là điều trị mạn tính hoặc điều trị cấp tính. Lượng hoạt chất mà có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để tạo ra dạng liều đơn thay đổi tùy theo vật chủ được điều trị bệnh và cách dùng cụ thể. Chế phẩm

cụ thể thường chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 95% (trọng lượng). Theo cách khác, các chế phẩm này chứa từ 20% đến 80% hoạt chất.

Liều lượng thấp hơn hoặc liều lượng cao hơn các liều lượng nêu trên có thể là cần thiết. Liều lượng cụ thể và các phác đồ điều trị đối với đối tượng cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều loại yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, lứa tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ dinh dưỡng, thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng và tiến triển của bệnh, tình triển hoặc các triệu chứng, khuynh hướng của đối tượng đối với bệnh, tình trạng hoặc các triệu chứng, và quyết định của thầy thuốc điều trị.

Khi cải thiện tình trạng của đối tượng, liều duy trì của hợp chất, dược phẩm hoặc kết hợp theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng, nếu cần thiết. Sau đó, liều lượng hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể giảm, theo các triệu chứng, đến mức mà ở đó tình trạng cải thiện được duy trì khi các triệu chứng đã thuyên giảm đến mức mong muốn. Tuy nhiên, đối tượng có thể cần điều trị không liên tục về lâu dài khi tái phát các triệu chứng bệnh.

Các dược phẩm nêu trên chứa hợp chất có công thức cấu trúc I hoặc II hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, có thể còn chứa dược chất khác hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Phương pháp sử dụng

Hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế đối với các thể đột biến IDH2 (ví dụ, IDH2R140Q và IDH2R172K) có thể được thử nghiệm theo các phương pháp nêu trong ví dụ 12 hoặc các phương pháp tương tự.

Sáng chế đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính IDH2 đột biến bao gồm bước cho đối tượng có nhu cầu điều trị tiếp xúc với hợp chất có công thức cấu trúc I hoặc II, hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án, bệnh ung thư cần được điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH2, trong đó đột biến của IDH2 dẫn đến khả năng mới của enzym này trong việc xúc tác quá trình phụ thuộc vào NADPH khử α -ketoglutarat thành R(-)-2-hydroxyglutarat ở đối tượng. Theo một khía cạnh của phương án này, IDH2 đột biến mang đột biến R140X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140Q. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140W. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140L.

Theo khía cạnh khác của phương án này, IDH2 đột biến mang đột biến R172X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172K. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172G.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất và dược phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 trong đó (a) hợp chất có công thức cấu trúc I hoặc II, hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc (b) dược phẩm chứa (a) và chất mang được dụng được dùng cho đối tượng có nhu cầu điều trị.

Theo một phương án, bệnh ung thư cần được điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH2, trong đó đột biến của IDH2 dẫn đến khả năng mới của enzym là xúc tác quá trình phụ thuộc vào NADPH khử α -ketoglutarat thành R(-)-2-hydroxyglutarat ở bệnh nhân. Theo một khía cạnh của phương án này, IDH2 đột biến mang đột biến R140X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140Q. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140W. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140L. Theo khía cạnh khác của phương án này, IDH2 đột biến mang đột biến R172X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172K. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172G. Bệnh ung thư có thể được phân tích bằng cách xác định trình tự các mẫu tế bào để xác định sự có mặt và bản chất cụ thể của (ví dụ, axit amin đã thay đổi có mặt ở) đột biến tại axit amin 140 và/hoặc 172 của IDH2.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, các tác giả sáng chế tin rằng các alen đột biến của IDH2, trong đó đột biến của IDH2 dẫn đến khả năng mới của enzym là xúc tác quá trình phụ thuộc vào NADPH khử α -ketoglutarat thành R(-)-2-hydroxyglutarat, và cụ thể là đột biến R140Q và/hoặc đột biến R172K của IDH2, đặc trưng cho phân nhóm của tất cả các loại bệnh ung thư, không liên quan đến bản chất tế bào hay vị trí của chúng trong cơ thể. Do đó, các hợp chất và các phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế là hữu dụng để điều trị loại bệnh ung thư bất kỳ đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 mang lại hoạt tính đó và cụ thể là đột biến R140Q và/hoặc đột biến R172K của IDH2.

Theo một khía cạnh của phương án này, hiệu quả của việc điều trị bệnh ung thư được theo dõi bằng cách đo lượng 2HG ở đối tượng. Thông thường, lượng 2HG được đo trước khi điều trị, trong đó nồng độ tăng biểu thị cho việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc II hoặc hợp chất đã

được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này để điều trị bệnh ung thư. Một khi đã thiết lập được nồng độ tăng, nồng độ của 2HG được xác định trong quá trình và/hoặc sau khi kết thúc việc điều trị để xác lập hiệu quả. Theo các phương án nhất định, nồng độ của 2HG chỉ được xác định trong quá trình và/hoặc sau khi kết thúc việc điều trị. Hiện tượng giảm nồng độ 2HG trong quá trình điều trị và sau khi điều trị là dấu hiệu chỉ báo về hiệu quả. Tương tự, xác định rằng nồng độ 2HG không tăng trong quá trình hoặc sau khi điều trị cũng là dấu hiệu chỉ báo về hiệu quả. Nói chung, các số đo về 2HG này sẽ được sử dụng cùng với các cách khác xác định hiệu quả của việc điều trị bệnh ung thư, như giảm số lượng và kích thước của các loại u và/hoặc các tổn thương khác liên quan đến bệnh ung thư, cải thiện tình trạng sức khỏe chung của đối tượng, và thay đổi về các chất đánh dấu sinh học khác mà liên quan đến hiệu quả điều trị bệnh ung thư.

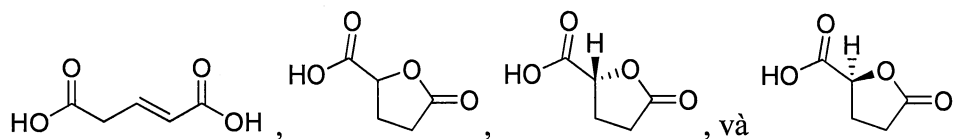
2HG có thể được phát hiện trong mẫu theo phương pháp LC/MS. Mẫu được trộn theo tỷ lệ 80:20 với metanol, và được ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong thời gian 20 phút ở 4 độ C. Dịch nổi tạo ra có thể được gom và bảo quản ở -80 độ C trước khi áp dụng phương pháp LC-MS/MS để đánh giá nồng độ của 2 hydroxyglutarat. Nhiều cách tách theo phương pháp sắc ký lỏng (LC) có thể được áp dụng. Mỗi phương pháp có thể được kết hợp bằng cách ion hóa phun điện tử âm (ESI, -3,0kV) với quang phổ kế khối tam-tứ cực vận hành theo cách theo dõi đa phản ứng (multiple reaction monitoring - MRM), với các thông số MS đã được tối ưu hóa trên dung dịch chuẩn chứa chất chuyển hóa đã ngâm. Các chất chuyển hóa có thể được tách theo phương pháp sắc ký pha đảo bằng cách sử dụng 10mM tributyl-amin làm tác nhân ghép đôi ion trong pha động nước, theo biến thể của phương pháp đã được thông báo trước đây (Luo *et al.* *J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Một phương pháp cho phép phân giải các chất chuyển hóa TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, trong đó B là pha động hữu cơ 100% metanol. Phương pháp khác là đặc hiệu đối với 2-hydroxyglutarat, chạy gradien tuyến tính nhanh từ 50% đến 95% B (chất đệm được xác định như đã nêu trên) trong thời gian 5 phút. Synergi Hydro-RP, 100mm × 2mm, cỡ hạt 2,1µm (Phenomenex) có thể được sử dụng làm cột, như nêu trên. Các chất chuyển hóa có thể được định lượng bằng cách so sánh diện tích pic với chuẩn chuyển hóa tinh khiết ở nồng độ đã biết. Các nghiên cứu thử nghiệm dòng chuyển hóa từ ¹³C-glutamin có thể được thực hiện như đã được mô tả, ví dụ, trong: Munger *et al.* *Nat Biotechnol* 26, 1179-86, 2008.

Theo một phương án, 2HG được đánh giá một cách trực tiếp.

Theo phương án khác, chất dẫn xuất của 2HG tạo thành trong quy trình thực hiện phương pháp phân tích được đánh giá. Ví dụ, chất dẫn xuất này có thể là chất dẫn xuất tạo thành trong phân tích MS. Các chất dẫn xuất có thể bao gồm muối cộng, ví dụ, chất cộng Na, biến thể hydrat hóa, hoặc biến thể hydrat hóa mà còn là muối cộng, ví dụ, chất cộng Na, ví dụ, như tạo thành trong phân tích MS.

Theo phương án khác chất dẫn xuất chuyển hóa của 2HG được đánh giá. Các ví dụ bao gồm các loại mà được xây dựng hoặc được nâng cấp, hoặc được khử, là kết quả của sự có mặt của 2HG, như glutarat hoặc glutamat mà có liên quan đến 2HG, ví dụ, R-2HG.

Các chất dẫn xuất 2HG làm ví dụ bao gồm các chất dẫn xuất đã được loại nước như các hợp chất nêu dưới đây hoặc muối cộng của chúng:



Theo một phương án, bệnh ung thư là khối u trong đó ít nhất 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% hoặc 90% tế bào của khối u mang đột biến IDH2, và cụ thể là đột biến R140Q, R140W, hoặc R140L và/hoặc R172K hoặc R172G của IDH2, tại thời điểm chẩn đoán hoặc thời điểm điều trị.

Theo phương án khác, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư được chọn từ u nguyên bào đệm (u thần kinh đệm), hội chứng loạn sản tủy (MDS), khối u tân tạo tăng sinh tủy (myeloproliferative neoplasm - MPN), bệnh bạch cầu sản sinh tủy xương cấp tính (acute myelogenous leukemia - AML), sacôm, khối u độc, bệnh ung thư tế bào phổi không nhỏ, bệnh ung thư sụn ác tính, bệnh ung thư biểu mô đường mật hoặc u bạch huyết hạch miễn dịch ở bệnh nhân bằng cách cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức I hoặc Công thức II với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án cụ thể hơn, bệnh ung thư cần được điều trị là u thần kinh đệm, hội chứng loạn sản tủy (MDS), khối u tân tạo tăng sinh tủy (MPN), bệnh bạch cầu sản sinh tủy xương cấp tính (AML), khối u độc, bệnh ung thư sụn ác tính, hoặc u bạch huyết hạch miễn dịch không là thể Hodgkin (NHL).

Đã biết rằng 2HG tích tụ trong axit niệu 2-hydroxyglutaric rối loạn chuyển hóa di truyền. Bệnh này có nguyên nhân là sự thiếu hụt về enzym 2-hydroxyglutarat dehydrogenaza, mà chuyển hóa 2HG thành α -KG (Struys, E. A. et al. *Am J Hum Genet* 76, 358-60 (2005)). Các bệnh nhân bị thiếu hụt 2-hydroxyglutarat dehydrogenaza thì tích tụ 2HG trong não như đánh giá được theo phân

tích MRI và CSF, phát triển bệnh viêm chất trắng màng não, và có nguy cơ cao phát triển các loại u ở não (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, *J Neurooncol* 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. *Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. *J Inherit Metab Dis* 27, 427-48 (2004)). Hơn thế nữa, lượng 2HG ở não tăng dẫn đến tăng nồng độ ROS (Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), có khả năng góp phần vào nguy cơ mắc bệnh ung thư cao. Khả năng của 2HG hoạt động như chất chủ vận thụ thể NMDA có thể góp phần vào tác động này (Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)). 2HG cũng có thể là độc đối với tế bào khi ức chế một cách cạnh tranh các enzym sử dụng glutamat và/hoặc α KG. Chúng bao gồm transaminaza cho phép sử dụng glutamat nitơ cho quá trình sinh tổng hợp axit amin và axit nucleic, và prolyl hydroxylaza phụ thuộc α KG như enzym điều chỉnh nồng độ của Hif1-alpha.

Do đó, theo phương án khác, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh axit niệu 2-hydroxyglutaric, cụ thể là axit niệu D-2-hydroxyglutaric, ở bệnh nhân bằng cách cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức cấu trúc I hoặc II hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các phương pháp điều trị bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể bao gồm các bước đánh giá khác nhau trước khi và/hoặc sau khi điều trị bệnh bằng hợp chất có công thức cấu trúc I hoặc II hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một phương án, trước khi và/hoặc sau khi điều trị bệnh bằng hợp chất có công thức cấu trúc I hoặc II hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, phương pháp còn bao gồm bước đánh giá mức độ sinh trưởng, kích thước, cân nặng, mức độ xâm lấn, giai đoạn và/hoặc các kiểu hình khác của bệnh ung thư.

Theo một phương án, trước khi và/hoặc sau khi điều trị bệnh bằng hợp chất có công thức I hoặc II hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, phương pháp còn bao gồm bước đánh giá kiểu di truyền IDH2 của bệnh ung thư. Điều này có thể đạt được theo các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, như xác định trình tự ADN, phân tích miễn dịch, và/hoặc đánh giá sự có mặt, mức độ phân phối hoặc nồng độ của 2HG.

Theo một phương án, trước khi và/hoặc sau khi điều trị bệnh bằng hợp chất có công thức I hoặc II hoặc hợp chất đã được bộc lộ theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ

trong bản mô tả này, phương pháp còn bao gồm bước xác định nồng độ của 2HG ở đối tượng. Điều này có thể được thực hiện theo phân tích quang phổ, ví dụ, phân tích trên cơ sở cộng hưởng từ, ví dụ, đo MRI và/hoặc đo MRS, phân tích mẫu dịch thể, như phân tích huyết thanh hoặc phân tích dịch tủy, hoặc theo phân tích chất liệu phẫu thuật, ví dụ, theo phương pháp phổ khối.

Điều trị kết hợp

Theo một số phương án, các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm bước bổ sung là cho đối tượng có nhu cầu điều trị dùng đồng thời điều trị thứ hai ví dụ, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư hoặc việc điều trị bệnh ung thư bổ sung. Các tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư làm ví dụ bao gồm ví dụ, hóa học trị liệu, điều trị đích, phép điều trị bằng kháng thể, phép điều trị miễn dịch, và điều trị bằng hormon. Việc điều trị bệnh ung thư bổ sung bao gồm, ví dụ: phẫu thuật, và điều trị bằng phóng xạ. Các ví dụ về mỗi cách điều trị này được nêu dưới đây.

Thuật ngữ “dùng đồng thời” như được dùng trong bản mô tả này liên quan đến các tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư có nghĩa là tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư có thể được dùng cùng với hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế là một phần của dạng liều đơn (như được phẩm theo một khía cạnh của sáng chế chứa hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế và tác nhân điều trị bệnh thứ hai như nêu trên) hoặc ở dạng đa liều riêng rẽ. Theo cách khác, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư có thể được dùng trước khi, lần lượt với, hoặc sau khi dùng hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế. Theo cách điều trị bệnh kết hợp này, cả hai hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế và (các) tác nhân điều trị bệnh thứ hai được dùng theo các phương pháp thông thường. Việc dùng được phẩm theo một khía cạnh của sáng chế, chứa cả hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế và tác nhân điều trị bệnh thứ hai, cho đối tượng không loại trừ việc dùng riêng chính tác nhân điều trị bệnh đó, tác nhân điều trị bệnh thứ hai bất kỳ khác hoặc hợp chất bất kỳ theo một khía cạnh của sáng chế cho đối tượng nêu trên tại thời điểm khác trong quá trình điều trị bệnh. Thuật ngữ “dùng đồng thời” được dùng trong bản mô tả này liên quan đến việc điều trị bệnh ung thư bổ sung có nghĩa là việc điều trị bổ sung đối với bệnh ung thư có thể xảy ra trước khi, lần lượt với, đồng thời với hoặc sau khi dùng hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân hóa trị liệu. Các ví dụ về tác nhân hóa trị liệu được dùng trong điều trị bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (ví dụ, các chất dẫn xuất của axit folic, purin, và pyrimidin), các tác nhân alkyl hóa (ví

dự, nitơ mù tạt, nitrosoure, platin, alkyl sulfonat, hydrazin, triazen, aziridin, chất độc tác dụng vào vùng thoi của nhiễm sắc thể, tác nhân độc tế bào, chất ức chế topoisomeraza và các enzym khác), và tác nhân hypomethyl hóa (ví dụ, dexitabin (5-aza-đeoxyxytidin), zebularin, isothioxyanat, azaxitidin (5-azaxytidin), 5-flo-2'-đeoxyxytidin, 5,6-đihydro-5-azaxytidin và các tác nhân khác). Các tác nhân làm ví dụ bao gồm Aclarubixin, Actinomycin, Alitretinoin, Altretamin, Aminopterin, axit aminolevulinic, Amrubixin, Amsacrin, Anagrelide, arsen trioxit, Asparaginaza, Atrasentan, Belotecan, Bexaroten, bendamustin, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Camptothecin, Capexitabin, Carboplatin, Carboquon, Carmofur, Carmustin, Celecoxib, Clorambuxil, Chlormethine, Cisplatin, Cladribine, Clofarabin, Crisantaspase, Xyclophosphamid, Xytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubixin, Dexitabin, Demecolxin, Doxetaxel, Doxorubixin, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucin, Enoxitabin, Epirubixin, Estramustin, Etoglucid, Etoposid, Floxuridin, Fludarabin, Floraxil (5FU), Fotemustin, Gemxitabin, vật cây dưới da Gliadel, Hydroxycarbamid, Hydroxyure, Idarubixin, Ifosfamid, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilon, Larotaxel, Leucovorin, Liposomal doxorubixin, Liposomal daunorubixin, Lonidamin, Lomustin, Lucanthone, Mannosulfan, Masoprolol, Melphalan, Mercaptopurin, Mesna, Metotrexat, Metyl aminolevulinat, Mitobronitol, Mitoguanon, Mitotan, Mitomycin, Mitoxantron, Nedaplatin, Nimustin, Oblimersen, Omacetaxine, Ortaxel, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pegaspargase, Pemetxed, Pentostatin, Pirarubixin, Pixantrone, Plicamycin, Porfimer natri, Prednimustin, Procarbazine, Raltitrexed, Ranimustin, Rubitecan, Sapaxitabin, Semustin, Sitimagene ceradenovec, Strataplatin, Streptozoxin, Talaporfin, Tegafur-uraxil, Temoporfin, Temozolomide, Teniposid, Tesetaxel, Testolacton, Tetranitrat, Thiotepa, Tiazofurine, Tioguanin, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Triaziquon, Trietylenmelamin, Triplatin, Tretinoin, Treosulfan, Trofosfamid, Uramustin, Valrubixin, Verteporfin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunine, Vinorelbin, Vorinostat, Zorubixin, và tác nhân kim hãm tế bào hoặc tác nhân độc tế bào khác được bộc lộ trong bản mô tả này.

Vì một số thuốc cùng nhau có tác dụng tốt hơn riêng lẻ, nên hai hoặc nhiều thuốc thường được dùng tại cùng một thời điểm. Thông thường, hai hoặc nhiều các tác nhân hóa trị liệu được sử dụng làm phương pháp hóa trị liệu kết hợp.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân biệt hóa. Tác nhân biệt hóa này bao gồm retinoid (như axit tất cả-trans-retinoic (ATRA), axit 9-cis retinoic, axit

13-cis-retinoic(13-cRA) và 4-hydroxy-phenretinamit (4-HPR)); arsen trioxit; chất ức chế histon deacetylaza HDAC (như azaxytidin (Vidaza) và butyrat (ví dụ, natri phenylbutyrat)); các hợp chất phân cực lai (như hexametylen bisaxetamit ((HMBA)); vitamin D; và các xytokin (như các yếu tố kích thích khuẩn lạc bao gồm G-CSF và GM-CSF, và các interferon).

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân điều trị đích. Điều trị đích là việc sử dụng các tác nhân đặc hiệu với các protein điều biến giảm của tế bào ung thư. Các thuốc của phép điều trị đích bằng phân tử nhỏ thường là các chất ức chế của miền enzym trên protein đột biến, protein biểu hiện quá mức, protein tới hạn theo cách khác trong tế bào ung thư. Các ví dụ nổi bật là các chất ức chế tyrosin kinaza như Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, và Vandetanib, và cả chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin như Alvocidib và Seliciclib. Phép điều trị bằng kháng thể đơn dòng là cách khác, trong đó tác nhân điều trị bệnh là kháng thể mà liên kết đặc hiệu với protein trên bề mặt của tế bào ung thư. Các ví dụ bao gồm kháng thể kháng-HER2/neutrastuzumab (HERCEPTIN®) thường được dùng đối với bệnh ung thư vú, và kháng thể kháng CD20 rituximab và Tositumomab thường được dùng đối với nhiều loại khối u ác tính tế bào B. Các kháng thể khác làm ví dụ bao gồm Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, và Gemtuzumab. Các protein dung hợp làm ví dụ bao gồm Aflibercept và Denileukin diftitox. Theo một số phương án, việc điều trị đích có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế này, ví dụ, biguanit như metformin hoặc phenformin, tốt hơn là phenformin.

Điều trị đích còn có thể bao gồm các peptit nhỏ ở dạng “các thiết bị về nhà” mà có thể liên kết với thụ thể bề mặt tế bào hoặc ảnh hưởng đến nền ngoại bào xung quanh khối u. Các đồng vị phóng xạ mà được gắn vào các peptit này (ví dụ, RGD) về cơ bản diệt tế bào ung thư nếu nuclit này phân rã trong vùng lân cận của tế bào. Ví dụ về điều trị này bao gồm BEXXAR®.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân điều trị miễn dịch. Phép điều trị bệnh ung thư theo phương pháp miễn dịch là tập hợp đa dạng gồm các cách điều trị được đưa ra để khiến hệ miễn dịch của chính đối tượng này chiến đấu chống lại khối u. Các phương pháp hiện nay để tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại các loại u bao gồm phép điều trị miễn dịch BCG trong túi đối với bệnh ung thư bàng quang bề mặt, và sử dụng các interferon và

các xytokin khác để gây đáp ứng miễn dịch ở đối tượng mắc bệnh ung thư biểu mô tế bào thận và đối tượng có khối u độc.

Việc cấy tế bào gốc sinh huyết dị sinh có thể được xem xét là một dạng của phép điều trị miễn dịch, vì các tế bào miễn dịch của người cho thường tấn công khối u với hiệu quả cấy ghép chống khối u. Theo một số phương án, các tác nhân điều trị miễn dịch có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung điều trị bệnh ung thư là tác nhân điều trị hormon. Sự phát triển của một số bệnh ung thư có thể được ức chế bằng cách cung cấp hoặc phong bế một số hormon. Các ví dụ thông thường về các loại u nhạy với hormon bao gồm một số loại nhất định bệnh ung thư vú và bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Việc loại bỏ hoặc phong bế estrogen hoặc testosterone thường là cách điều trị bổ sung quan trọng. Đối với một số bệnh ung thư, việc dùng các chất chủ vận hormon, như progestogen, có thể có lợi về mặt điều trị. Theo một số phương án, các tác nhân điều trị hormon có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế.

Các cách thức bổ sung để điều trị bệnh có thể khác bao gồm imatinib, điều trị gen, peptit và vacxin tế bào đuôi gai, độc tố tổng hợp chứa clo, và thuốc đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ và các kháng thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chữ viết tắt

anhy. -khan	Hz - hertz
aq. - trong nước	δ –độ dịch chuyển hóa học
min -phút	J-hằng số liên hợp
mL -mililit	s -vạch đơn
mmol -milimol	d -vạch đôi
mol -mol	t -vạch ba
MS - phép đo phổ khối	q -vạch bốn
NMR -cộng hưởng từ hạt nhân	m -đa vạch
TLC - sắc ký lớp mỏng	br –vạch rộng
HPLC - sắc ký lỏng hiệu năng cao	qd -bốnvạch đôi

dquin -bộ hai vạch năm	TFA- axit trifloaxetic
dd -bộ hai vạch đôi	Na ₂ SO ₄ - natrisulfat
dt -bộ hai vạch ba	NaBH ₄ - natribohđrua
CHCl ₃ -clorofom	NaHCO ₃ - natri bicacbonat
DCM -điclometan	LiHMDS-lithi hexametyldisilylamin
DMF -đimetylformamit	NaHMDS - natri hexametyldisilylamin
Et ₂ O -đietyl ete	LAH -lithinhôm hyđrua
EtOH -rượu etylic	NaBH ₄ - natribohđrua
EtOAc -etylaxetat	LDA-lithidiisopropylamin
MeOH -rượu metylic	Et ₃ N-trietylamin
MeCN -axetonitril	DMAP-4-(đimetylamin)pyridin
PE -ete dầu mỏ	DIPEA- <i>N,N</i> -điisopropyletylamin
THF - tetrahyđrofuran	NH ₄ OH-amoni hyđroxit
AcOH - axit axetic	EDCI-1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)- carbodiimit
HCl - axit clohyđric	HOBt-1-hyđroxybenzotriazol
H ₂ SO ₄ - axit sulfuric	HATU- <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N'</i> , <i>N'</i> -tetra-metyluroni
NH ₄ Cl-amoniclorua	BINAP-2,2'-bis(điphenylphosphanyl)-1,1'-- binaphthyl
KOH -kali hyđroxit	
NaOH - natri hyđroxit	
K ₂ CO ₃ -kalicacbonat	
Na ₂ CO ₃ - natricacbonat	

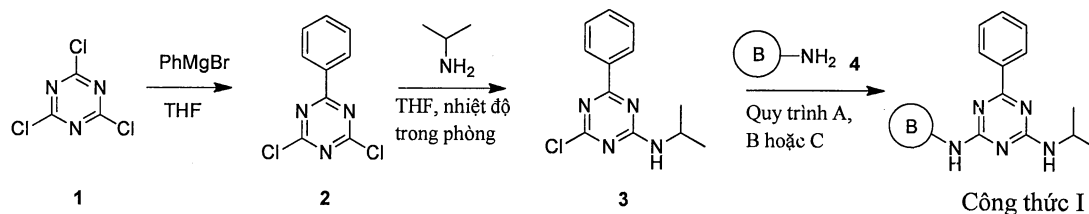
Trong các ví dụ sau, các chất phản ứng đều được mua từ các nguồn thương mại (bao gồm Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI và Shanghai Chemical Reagent Company), và sử dụng không cần tinh chế thêm. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) thu được trên Bruker AMX-400NMR (Bruker, Switzerland). Độ chuyển dịch hóa học được thông báo theo phần triệu (ppm, δ) từ tetrametylsilan xuống. Phổ khối được chạy với ion hóa phun điện tử (ESI) từ quang phổ kế khối Waters LCT TOF (Waters, USA).

Đối với các hợp chất làm ví dụ đã được liệt kê trong phần này, mô tả về chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân lập thể (R) hoặc (S)) biểu thị chế phẩm chứa hợp chất đó sao cho hợp chất này

được làm giàu tại tâm lập thể chỉ định ít nhất khoảng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Tên hóa học của mỗi hợp chất làm ví dụ được mô tả dưới đây được tạo ra bởi phần mềm ChemDraw.

Ví dụ 1. Điều chế hợp chất có công thức I, trong đó vòng A là phenyl, và $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ là isopropyl. Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo sơ đồ chung 1, nêu dưới đây.

Sơ đồ I



Ví dụ 1, bước 1: Điều chế 2,4-điclo-6-phenyl-1,3,5-triazin (2).

Phenylmagie bromua (217ml, 0,651mol, 3M trong ete) nhỏ giọt được bổ sung vào dung dịch chứa 2,4,6-tricloro-[1,3,5]triazin (**1**, 120g, 0,652mol) trong THF khan (1200ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến -0°C trong sự bảo vệ của môi trường khí N_2 . Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và được làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (200ml), sau đó được chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được làm khô, cô và tinh chế qua sắc ký cột (được rửa giải bằng ete dầu mỏ) để tạo ra 2,4-điclo-6-phenyl-1,3,5-triazin ở dạng rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,51-7,55 (m, 2H), 7,64-7,67 (m, 1H), 8,49-8,63 (m, 2H).

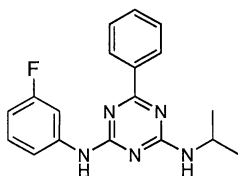
Ví dụ 1, bước 2: Điều chế 4-clo-N-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin (3).

Dung dịch chứa isopropylamin (5,25g, 0,089mol) trong THF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2,4-điclo-6-phenyl-1,3,5-triazin (hợp chất có công thức **2**; 20g, 0,089mol) trong THF khan (150ml) ở nhiệt độ trong phòng qua xi lanh trong môi trường khí N_2 . Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2 trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng nước (150ml) và chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được làm khô, cô và tinh chế qua sắc ký SiO_2 để tạo ra 4-clo-N-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin (**3**) ở dạng rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,17-1,24 (m, 6H), 4,16-4,35 (m, 1H), 5,46-5,54 (m, 1H), 7,18-7,50 (m, 3H), 8,31 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 34,4$ Hz, 2H).

Ví dụ 1, bước 3 (quy trình A). Điều chế hợp chất 178 -N-(3-Flo-phenyl)-N'-isopropyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2,4-diamin.

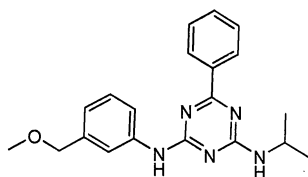
Hỗn hợp gồm (4-clo-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-isopropyl-amin (hợp chất có công thức 3; 200mg, 0,806mmol) và 3-flo-phenylamin (135mg, 1,215mmol) trong THF khan được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước và chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra N-(3-flo-phenyl)-N'-isopropyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2,4-diamin.



^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,37-8,33 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 5H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 323,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

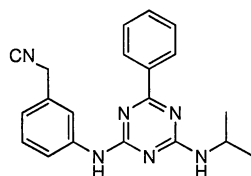
Các hợp chất khác tạo ra bởi bước 3, quy trình A của ví dụ này bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp 4 được nêu dưới đây.

Hợp chất 195 -N²-isopropyl-N⁴-(3-(metoxymetyl)phenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



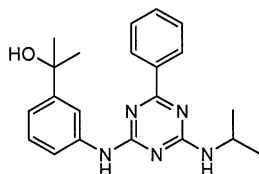
^1H NMR(METANOL- d_4) 8,40-8,34 (m, 2H) 7,99-7,83 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,48 (s, 2H) 4,29-4,27 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 350,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 198 - 2-(3-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl)axetonitril



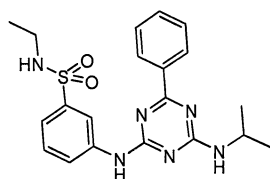
^1H NMR(METANOL- d_4) 8,42-8,38 (m, 2H) 8,18-8,11 (m, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 345,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 201 - 2-(3-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl)propan-2-ol



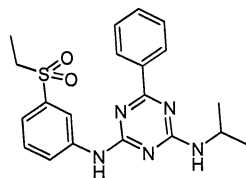
^1H NMR(METANOL- d_4) 8,36-8,35 (m, 2H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 364,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 204 - N-etyl-3-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)benzensulfonamit



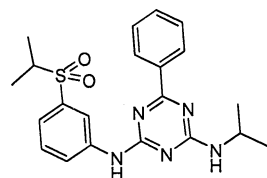
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,86-8,64 (m, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 4,37-4,35 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 1,299-1,282 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,09-1,05 (t, 3H). LC-MS: m/z 413,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 205 - N^2 -(3-(etylсульfonyl)phenyl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



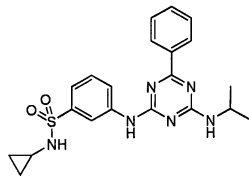
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,81-8,79 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,82-7,63 (m, 6H), 4,45-4,42 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 1,386-1,369 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,27-1,24(t, 3H). LC-MS: m/z 398,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 206 - N^2 -isopropyl- N^4 -(3-(isopropylsulfonyl)phenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



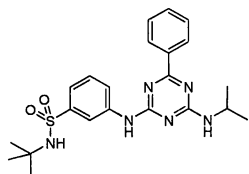
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,00-8,97 (m, 1H) 8,45-8,39 (m, 2H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 5H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 6H). LC-MS: m/z 412,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 341 - N-cyclopropyl-3-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)benzen-sulfonamit



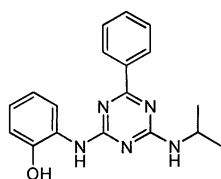
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,77-8,72 (m, 1H), 8,24-8,22(m, 2H), 7,67-7,62 (m, 6H), 4,48-4,45 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,378-1,362 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,53-0,51(m, 4H). LC-MS: m/z 425,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 342 - N-tert-butyl-3-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)benzen-sulfonamit



^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,88-8,69 (m, 1H), 8,45-8,49 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 4,40-4,37(m, 1H), 1,304-1,288 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,21(s, 9H). LC-MS: m/z 441,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 351 - 2-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenol

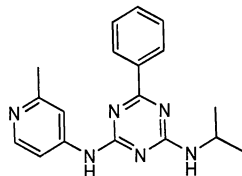


^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,40-8,32 (m, 2H), 8,00-7,99 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 6,97-6,87 (m, 3H), 4,45-4,21 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 321,9 ($\text{M}+\text{H}$).

Ví dụ 1, bước 3 (quy trình B). Điều chế hợp chất 288-N²-isopropyl-N⁴-(2-methylpyridin-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin.

2-methylpyridin-4-amin (78,4mg, 0,73mmol), CsF (310mg, 1,21mmol) và DIPEA (230mg, 1,81mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4-clo-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-isopropyl-amin (**3**; 150mg, 0,6mmol) trong DMSO (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc để loại bỏ chất rắn. Dịch lọc được tinh

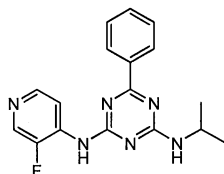
chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra *N*²-isopropyl-*N*⁴-(2-methylpyridin-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin (110mg, 57,9%).



¹H NMR(METANOL-d₄) δ 8,19-8,40 (m, 5H), 7,53-7,58 (m, 3H), 4,30-4,43 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 3H), 1,33 (d, J = 4,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321,1 (M+H)⁺.

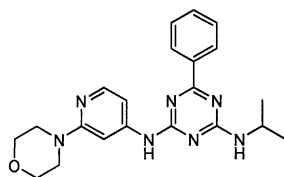
Các hợp chất bổ sung có công thức I được tạo ra bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp 4 và áp dụng bước 3, quy trình B.

Hợp chất 292 -*N*²-(3-fluoropyridin-4-yl)-*N*⁴-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



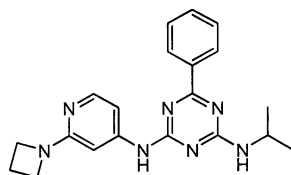
¹H NMR(METANOL-d₄) δ 1,34-1,39 (m, 6H), 4,43-4,51 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,53-7,65 (m, 3H), 8,53-8,58 (m, 2H), 9,40-9,45 (m, 1H), 9,56-9,60 (m, 1H). LC-MS: m/z 325,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 298 -*N*²-isopropyl-*N*⁴-(2-morpholinopyridin-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



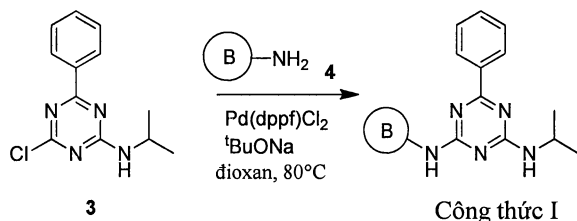
¹H NMR(METANOL-d₄) δ 8,35-8,37 (m, 2H), 7,76-7,90 (m, 2H), 7,51-7,52 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 1H), 4,23-4,49 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 4H), 3,50-3,51 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 392,1 (M+H)⁺.

Hợp chất 299 -*N*²-(2-(azetidin-1-yl)pyridin-4-yl)-*N*⁴-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin

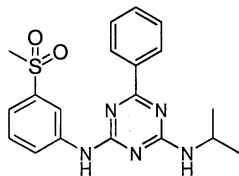


^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,38-8,43 (m, 2H), 7,46-7,74 (m, 5H), 6,88-6,90 (m, 1H), 4,21-4,25(m,4H), 2,53-2,56 (m,2H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 362,0 (M+H) $^+$.

Ví dụ 1, bước 3 (quy trình C). Điều chế hợp chất 146 -N-(6-flo-pyridin-3-yl)-N'-isopropyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



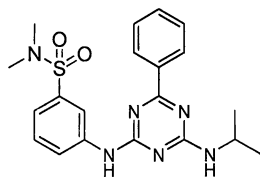
Hỗn hợp gồm (4-clo-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-isopropyl-amin (**3**; 400mg, 1,61mmol), 6-flo-pyridin-3-ylamin (272mg, 2,43mmol) Pd(dppf)Cl₂ (120mg, 0,164mmol) và t-BuONa (310mg, 3,23mmol) được khuấy ở 80°C trong môi trường khí N₂ trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và được làm ngừng bằng nước, sau đó được chiết bằng etylaxetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra N-(6-flo-pyridin-3-yl)-N'-isopropyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin.



^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,41-8,39 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 5H), 7,62-7,45 (m, 3H), 5,55-5,20 (m, 1H), 4,44-4,20 (m., 1H), 3,05 (s., 1H), 1,31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 384,2 (M+H) $^+$

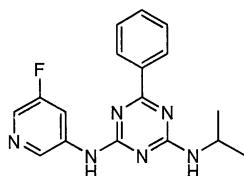
Các hợp chất bổ sung có công thức 1 trong ví dụ này mà được điều chế theo ví dụ 1, bước 3, quy trình C bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp 4 được nêu dưới đây.

Hợp chất 177 - 3-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamid



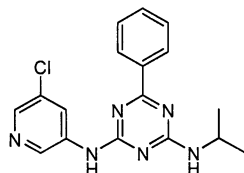
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,99-8,78 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,91-7,65 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 5H), 4,41-4,38 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 1,293-1,277 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 413,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 193 - N^2 -(5-flopyridin-3-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



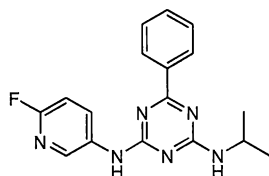
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,47-8,15 (m, 5H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,37-5,16 (m, 1H), 4,44-4,19 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 1,16 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 325,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Hợp chất 194 - N^2 -(5-clopyridin-3-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



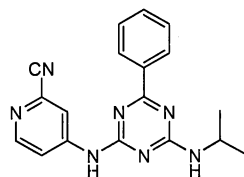
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,59-8,25 (m, 5H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,39-7,26 (m, 1H), 5,44-5,23 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 1,31 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 340,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Hợp chất 196 - N^2 -(6-flopyridin-3-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



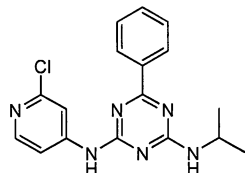
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,63-8,57 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,40-4,23 (m, 1H), 1,286-1,273 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 325,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 197 -4-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)picolinonitril



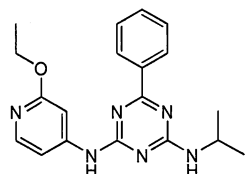
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,56-8,32 (m, 4H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 4,42-4,33 (m, 1H), 1,36-1,28 (br, 6H). LC-MS: m/z 332,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 199 - N^2 -(2-clopyridin-4-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



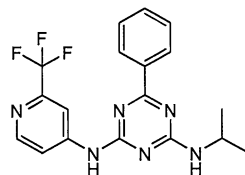
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,43-8,37 (m, 2H), 8,23-8,10 (m, 2H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 4,27-4,24 (m, 1H), 1,327-1,311 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 341,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 200 - N^2 -(2-etoxypyridin-4-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



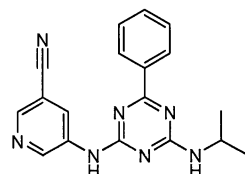
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,41-8,36 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,30-7,29 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 1,42-1,38 (t, 3H), 1,308-1,292 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 351,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 202 - N^2 -isopropyl-6-phenyl- N^4 -(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



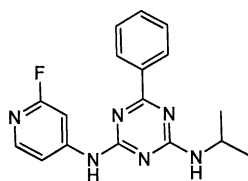
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 10,45-10,27 (m, 1H), 8,68-8,28 (m, 4H), 7,99-7,51 (m, 5H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,25 (s, 6H), 1,24 (dd, $J = 4, 400$ MHz, 6H). LC-MS: m/z 375,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 210 - 5-(4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-ylamino)nicotinonitril

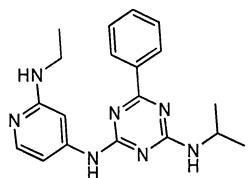


^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,75-9,25 (m, 2H), 8,34-8,48 (m, 3H), 7,76-7,51 (m, 3H), 4,0-4,58 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 331,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 223 - N^2 -(2-flopyridin-4-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin

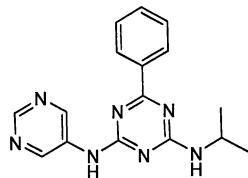


^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,43-8,37 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,65-7,45 (m, 4H), 4,28-4,22 (m, 1H), 1,315-1,299 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 325,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Hợp chất 224 - N^2 -(2-(ethylamino)pyridin-4-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin

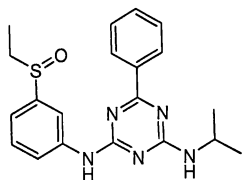


^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,53-8,49 (m, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,03-,6,99 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 2H), 1,34-1,16 (m, 9H). LC-MS: m/z 350,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 266 - N^2 -isopropyl-6-phenyl- N^4 -(pyrimidin-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin

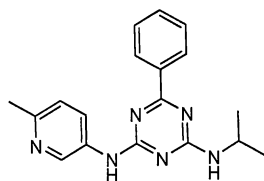


^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,25 - 9,30 (m, 2H), 8,78 - 8,79 (m, 1H), 8,36 - 8,43 (m, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 3H), 4,25 - 4,62 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 308,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Hợp chất 277 - N^2 -(3-(ethylsulfinyl)phenyl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



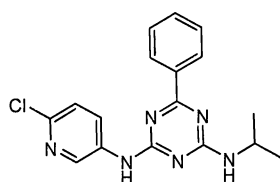
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,51-8,32 (m, 3H), 7,76-7,52 (m, 4H), 7,35-7,27 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 382,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 281 - N^2 -isopropyl- N^4 -(6-methylpyridin-3-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



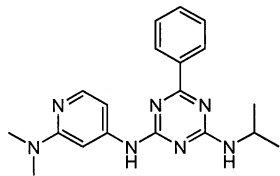
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,99-8,83 (m, 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 8,32-8,13 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,46-4,22 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 321,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 289 - N^2 -(6-clopyridin-3-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



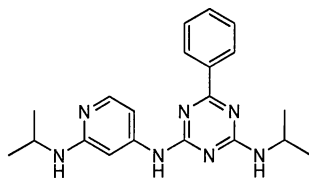
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,79-8,86 (m, 1H), 8,25-8,40 (m, 3H), 7,37-7,53 (m, 4H), 4,40-4,61 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 340,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 293 - N^2 -(2-(dimethylamino)pyridin-4-yl)- N^4 -isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



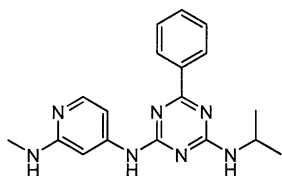
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,44-8,38 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,25 (s, 6H), 1,30 (dd, $J = 8, 400$ MHz, 6H). LC-MS: m/z 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 301 - N^2 -isopropyl- N^4 -(2-(isopropylamino)pyridin-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



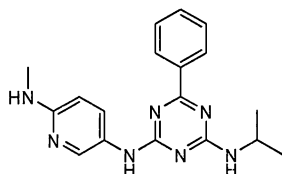
^1H NMR (DMSO- d_4) δ 1,03-1,09 (m, 12H), 3,57-3,74 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 1H), 7,00 (br, 1H), 7,34-8,35 (m, 9H), 10,7 (d, 1H). LC-MS: m/z 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 302 - N^2 -isopropyl- N^4 -(2-(methylamino)pyridin-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



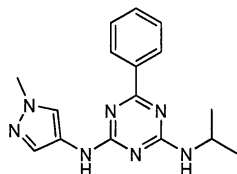
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,42-8,35 (m, 2H), 7,79-7,54 (m, 5H), 7,12-7,10 (m, 1H), 4,35 (m., 1H), 3,03 (s, 3H), 1,30 (dd, $J = 16$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 336,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 303 -N²-isopropyl-N⁴-(6-(metylamin)pyridin-3-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



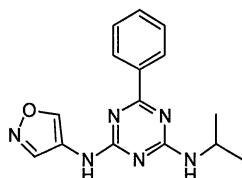
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,50 (m, 1H), 8,25-8,24 (m, 2H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,35 (m., 1H), 3,07 (s, 3H), 1,35 (dd, $J = 8$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 336,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 308 -N²-isopropyl-N⁴-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



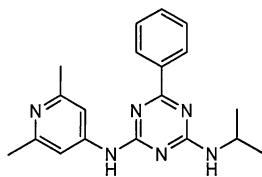
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,49-8,20 (m, 2H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 4,49-4,25 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,33 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 310,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 309 -N²-isopropyl-N⁴-(isoxazol-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



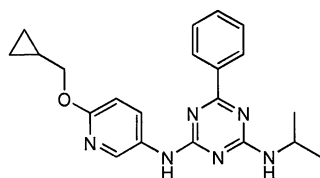
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,30-9,12 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 3H), 4,41-4,25 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 297,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 310 -N²-(2,6-đimetylpyridin-4-yl)-N⁴-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



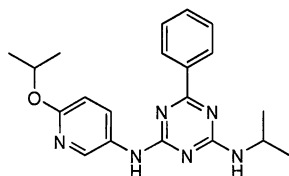
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,46-8,40 (m, 2H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 4,47-4,20 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 335,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 311 -N²-(6-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)-N⁴-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



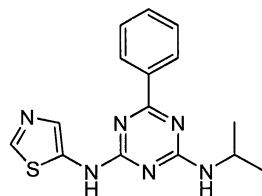
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,56-8,34 (m, 3H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 6,84-6,81 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,21-1,20 (m, 1H), 0,65-0,61 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 2H). LC-MS: m/z 377,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 312 -N²-(6-isopropoxyphenyl)-N⁴-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



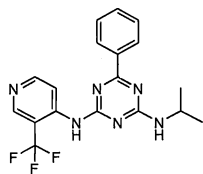
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,59-8,42 (m, 3H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,43-4,21 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 365,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 313 -N²-isopropyl-6-phenyl-N⁴-(thiazol-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



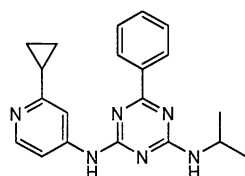
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,59-8,38 (m, 3H), 7,69-7,48 (m, 4H), 4,45-4,23 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 313,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 314 -N²-isopropyl-6-phenyl-N⁴-(3-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



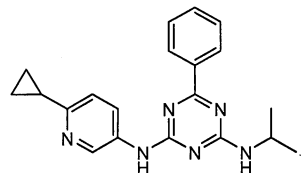
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,58 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 375,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 315 -N²-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-N⁴-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



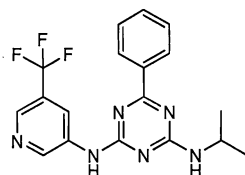
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,43-8,34 (m, 2H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,93-7,16 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 4,29-4,26 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,319-1,303 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,19-1,18 (m, 2H) 1,03-1,02 (m, 2H). LC-MS: m/z 347,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 316 -N²-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-N⁴-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



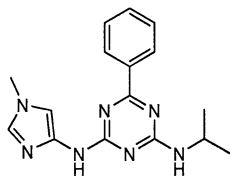
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,01-8,98 (m, 1H), 8,40-8,34 (m, 2H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 1,299-1,282 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,11-1,06 (m, 2H) 0,97-0,96 (m, 2H). LC-MS: m/z 347,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 329 -N²-isopropyl-6-phenyl-N⁴-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



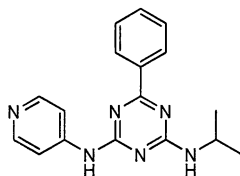
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,99-9,03 (m, 2H), 8,36-8,47 (m, 3H), 7,45-7,52 (m, 3H), 4,18-4,57 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 375,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 332 -N²-isopropyl-N⁴-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



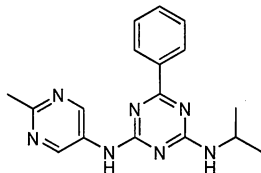
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,51-8,22 (m, 3H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 4,38-4,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 309,9 ($M+H$).

Hợp chất 129 -N²-isopropyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



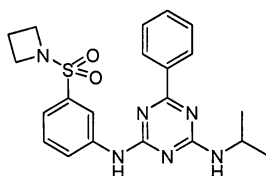
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 14,92 (br. s., 1H), 11,2-11,13 (m, 1H), 8,68-8,63 (m, 2H), 8,41-8,36 (m, 4H), 8,24-8,10 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 4,34-4,17 (m., 1H), 1,17 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 307,2 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 343 -N²-isopropyl-N⁴-(2-methylpyrimidin-5-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,17-9,11 (m, 2H), 8,42-8,35 (m, 2H), 7,55-7,44 (m. 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,308-1,292 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 322,2 ($M+H$)⁺.

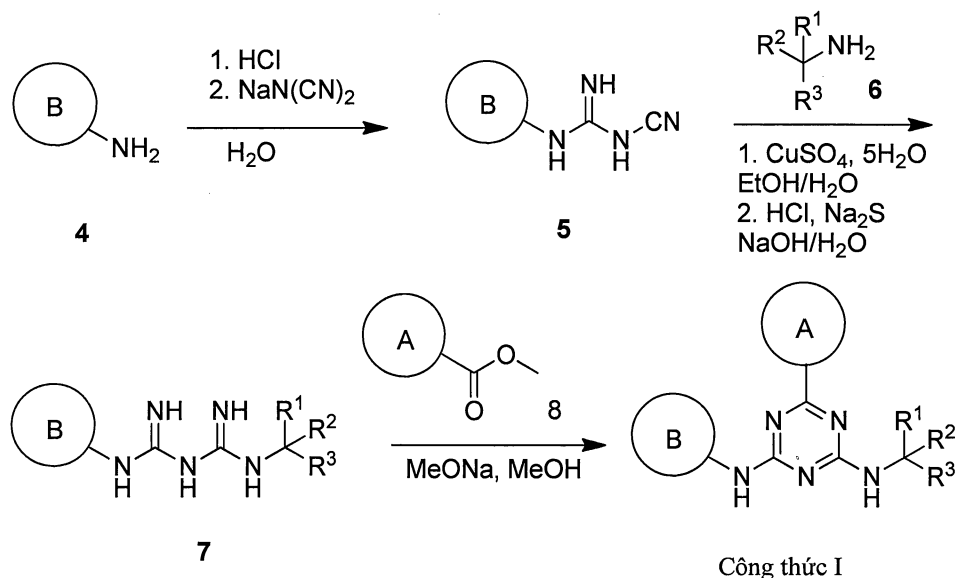
Hợp chất 376 -N²-(3-(azetidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-N⁴-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



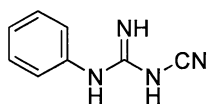
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,99-8,86 (m, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,60-7,44 (m. 5H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 4H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,300-1,284 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 425,2 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 2. Điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó vòng A là pyridin-2-yl hoặc pyrimidin-2-yl tùy ý được thế. Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo sơ đồ chung 2, nêu dưới đây.

Sơ đồ 2



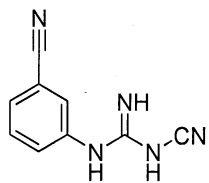
Ví dụ 2, bước 1: Điều chế 1-phenyl-2-xyanoguanidin (5). Dung dịch chứa anilin (26,2g, 0,28mol) trong nước và dung dịch HCl đậm đặc (132ml/23,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa NaN(CN)₂ (50g, 0,5618mol) trong nước (430ml) ở 80°C. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 90°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (317ml). Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô trong chân không để tạo ra 1-phenyl-2-xyanoguanidin ở dạng rắn màu trắng.



¹H NMR (DMSO-d₄) δ 6,95 (s, 2H), 7,02-7,06 (m, 1 H), 7,26-7,32 (m, 4 H), 9,00 (s, 1H).

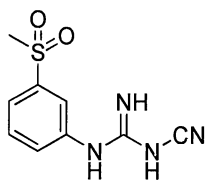
Quy trình nêu trong ví dụ 2, bước 1 được áp dụng để tạo ra các chất trung gian có công thức (5) dưới đây bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu 4 thích hợp.

1-(3-xyanophenyl)-2-xyanoguanidin ở dạng rắn màu nâu.



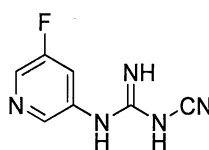
. LC-MS: m/z 185,9 ($M+H$)⁺.

1-metansulfonyl-benzenyl-2-xyanoguanidin ở dạng rắn màu xám nhạt.



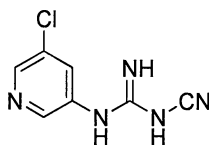
. LC-MS: m/z 238,8 ($M+H$)⁺.

1-3-flo-pyridin-2-xyanoguanidin ở dạng rắn màu nhạt.



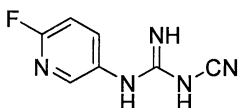
¹H NMR (DMSO-d₄) δ 7,42 (s, 2H), 7,85-8,01 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,38 (s, 1H).

1-3-clo-pyridin-2-xyanoguanidin ở dạng rắn màu xám nhạt.



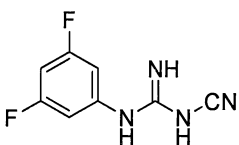
¹H NMR (DMSO-d₄) δ 8,06 (s, 1H), 8,29 (s, 1 H), 8,47 (s, 1H).

1-2-flo-pyridin-2-xyanoguanidin ở dạng rắn màu nâu.



¹H NMR (DMSO-d₄) δ 7,10-7,20 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1 H), 8,15 (s, 1H).

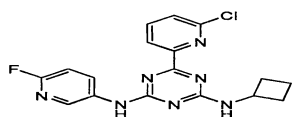
1-3,5-điflo-phenyl-2-xyno-guanidin ở dạng rắn màu trắng, mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.



. LC-MS: m/z 196,8 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 2, bước 2: Điều chế 1-phenyl-2-isopropylamin-điguanidin(7). CuSO₄.5H₂O (3,91g, 0,01563 mol), tiếp theo là isopropyl amin (5,53g, 0,3975mol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm

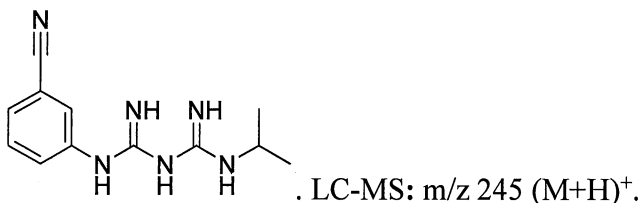
1-phenyl-2-xyanoguanidin (5,0g, 0,031mol) trong etanol/nước (46ml/18,4ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung nước (137ml) và dung dịch nước HCl (15,5ml trong 93ml nước) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, Na₂S (12,4g trong 62ml nước) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 30 phút nữa. CuS không hòa tan được lọc bỏ. Dịch lọc được giảm nhiệt độ đến 10°C và được bổ sung dung dịch nước NaOH (7g NaOH trong 50ml nước) nhỏ giọt. Hỗn hợp này được chiết bằng điclorometan (100ml×3). Lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để tạo ra 1-phenyl-2-isopropylamin-điguanidin ở dạng rắn màu nâu.



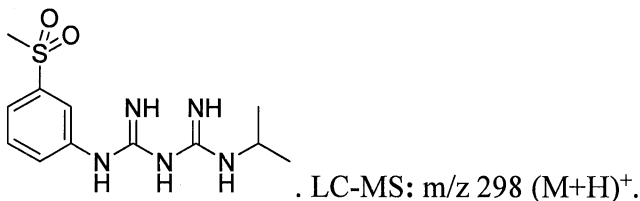
¹H NMR (DMSO-d₄) δ 1,25 (d, J = 4,8 Hz, 6 H), 4,91-4,97 (m, 1H), 7,17-7,39 (m, 5H).

Quy trình nêu trong ví dụ 2, bước 2 được áp dụng để tạo ra các chất trung gian (7) dưới đây bằng cách sử dụng chất trung gian thích hợp 5 và amin thích hợp 6.

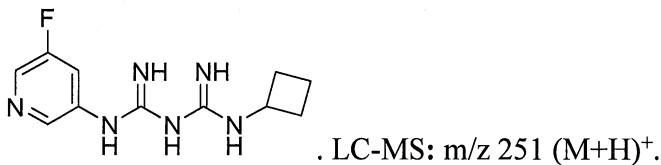
1-3-xyanophenyl-2-isopropylamin-điguanidin ở dạng rắn màu nâu.



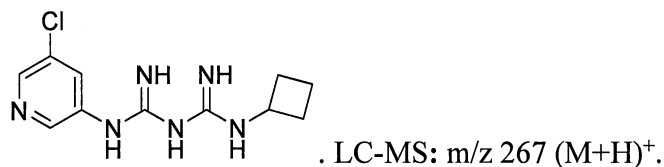
1-metansulfonyl-2-isopropyl-điguanidin ở dạng rắn màu nhạt.



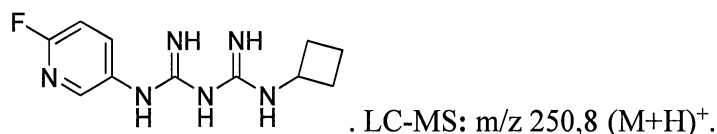
1-3-flo-pyridin-2-xyclobutyl-điguanidin ở dạng rắn màu đỏ.



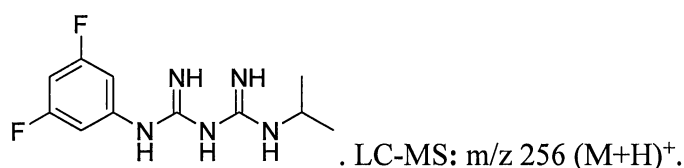
1-3-clo-pyridin-2-xyclobutyl-điguanidin ở dạng rắn màu đỏ.



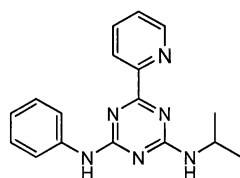
1-2-flo-pyridin-2-xyclobutyl-điguanidin ở dạng rắn màu đỏ.



1-3,5-điflopneyl-2-isopropyl-điguanidin ở dạng rắn màu nâu, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.



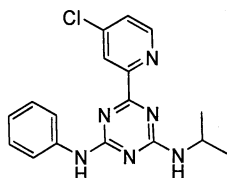
Ví dụ 2, bước 3: Điều chế hợp chất 214-N-isopropyl-N'-phenyl-6-pyridin-2-yl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin. NaOMe (0,25g, 4,56mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-isopropyl-N'-phenyl-6-pyridin-2-yl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin (0,5g, 2,28mmol) và metyl este của axit pyridin-2-carboxylic (0,312g, 2,28mmol) trong metanol (7ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước và chiết bằng etylaxetat (50ml), làm khô bằng Na₂SO₄, cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra N-isopropyl-N'-phenyl-6-pyridin-2-yl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin.



¹H NMR(METANOL-d₄) δ 8,72-8,73 (d, 1H), 8,47-8,49 (d, 1H), 7,97-8,01 (t, 1H), 7,77-7,79 (d, 2H), 7,56-7,59 (t, 1H), 7,31-7,35 (t, 2H), 7,04-7,07 (t, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 1,30-1,31 (d, 6H).
LC-MS: m/z 307,0 (M+H)⁺.

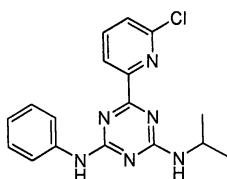
Các hợp chất bổ sung có công thức I được nêu dưới đây được tạo ra theo cách tương tự theo sơ đồ 2 bằng cách sử dụng các chất trung gian và các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất 228 - 6-(4-clopyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



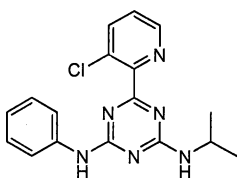
¹H NMR(METANOL-d₄) δ 8,63-8,64 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73-7,75 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,29-7,31 (t, 2H), 7,05-7,10 (t, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 1,27-1,29 (d, 6H). LC-MS: m/z 341,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 229 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



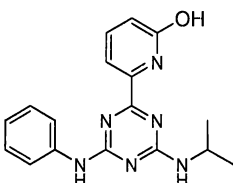
¹H NMR(METANOL-d₄) δ 8,37-8,39 (d, 1H), 7,91-7,95 (t, 1H), 7,72-7,74 (d, 2H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,29-7,32 (t, 2H), 7,02-7,04 (t, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 1,27-1,28 (d, 6H). LC-MS: m/z 341,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 230 - 6-(3-clopyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



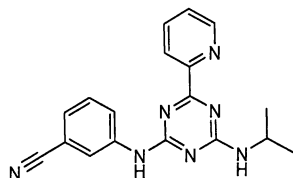
¹H NMR(METANOL-d₄) δ 8,54-8,55 (d, 1H), 8,01-8,03 (d, 1H), 7,70-7,72 (d, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,27-7,31 (t, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 1,21-1,30 (m, 6H). LC-MS: m/z 340,9 (M+H)⁺.

Hợp chất 231 - 6-(4-(isopropylamino)-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-ol



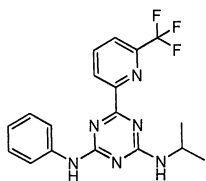
¹H NMR(METANOL-d₄) δ 7,70-7,75 (m, 3H), 7,43-7,47 (d, 1H), 7,28-7,33 (t, 2H), 7,02-7,07 (t, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 1,33-1,35 (d, 6H). LC-MS: m/z 323,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 246 - 3-(4-(isopropylamino)-6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)benzonitril



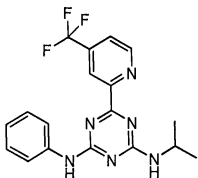
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,71-8,72 (d, 1H), 8,41-8,51 (m, 2H), 7,90-8,00 (m, 2H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,33-7,37 (t, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 1,27-1,33 (m, 6H). LC-MS: m/z 332,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 247 - N^2 -isopropyl- N^4 -phenyl-6-(6-(triflormetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



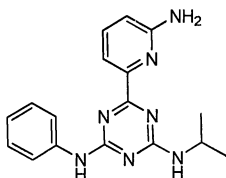
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,64-8,66 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,24-4,49 (m, 1H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: m/z 375,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 270 - N^2 -isopropyl- N^4 -phenyl-6-(4-(triflormetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



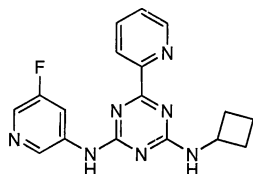
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,99 (d, 1H), 8,76 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,21-4,52 (m, 1H), 1,29-1,33 (m, 6H). LC-MS: m/z 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 290 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)- N^2 -isopropyl- N^4 -phenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



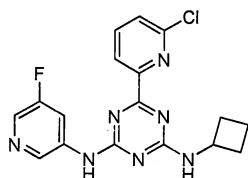
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 7,92-8,03 (m, 1H), 7,72-7,83 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,14 (m., 1H), 7,06 (m, 1H), 4,15-4,51 (m, 1H), 1,25 (d, 6H). LC-MS: m/z 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 322 - N^2 -xyclobutyl- N^4 -(5-flopyridin-3-yl)-6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



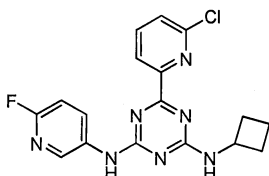
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,3 (s, 1H), 8,69-8,85 (m, 2H), 8,34-8,59 (m, 2H), 8,17-8,29 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 4,35-4,70 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 337,9 (M+H) $^+$.

Hợp chất 323 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-xyclobutyl-N⁴-(5-flopyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



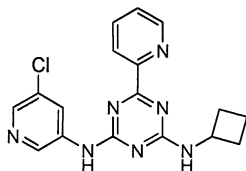
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52-8,62 (m, 1H), 8,27-8,42 (m, 2H), 8,22 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,35-4,69 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 372,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 325 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-xyclobutyl-N⁴-(6-flopyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



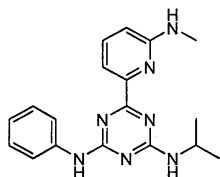
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,59-8,69 (d, 1H), 8,12-8,51 (m, 3H), 8,07 (m, 1H), 7,69 (m., 1H), 7,11-7,24 (m, 1H), 4,32-4,66 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 371,9 (M+H) $^+$.

Hợp chất 330 -N²-(5-clopyridin-3-yl)-N⁴-xyclobutyl-6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



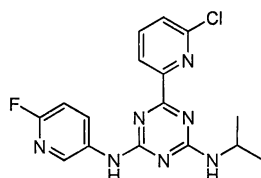
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,83-9,98 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,55-8,69 (m, 1H), 8,31-8,52 (m., 1H), 8,18-8,29 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,35-4,69 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 354,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 331 -N²-isopropyl-6-(6-(metylaminopyridin-2-yl)-N⁴-phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



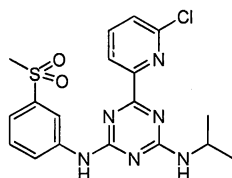
$^1\text{H NMR}$ (METANOL- d_4) δ 7,76 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,19-4,48 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 336,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 344 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-(6-flopyridin-3-yl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



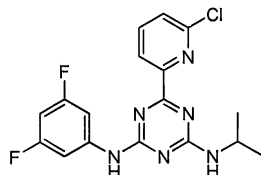
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10,21-10,81 (d, 1H), 8,61-8,79 (d, 1H), 8,04-8,51 (m, 4H), 7,69-7,81 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 1H), 4,05-4,32 (m, 1H), 1,22 (d, 6H). LC-MS: m/z 359,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 381,9 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Hợp chất 326 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



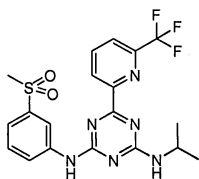
$^1\text{H NMR}$ (METANOL- d_4) δ 8,99 (s, 1H), 8,46-8,47 (d, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 4,32-4,50 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,28-1,32 (d, 6H). LC-MS: m/z 418,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 340 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-(3,5-diflophenyl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



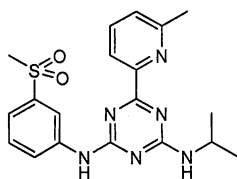
$^1\text{H NMR}$ (METANOL- d_4) δ 8,41-8,45 (t, 1H), 8,00-8,04 (t, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H), 6,64-6,69 (t, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 1,29-1,35 (d, 6H). LC-MS: m/z 377,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 358 -N²-isopropyl-N⁴-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



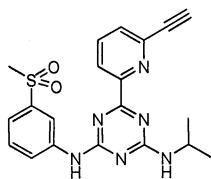
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,99 (s, 1H), 8,60-8,72 (m, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77-7,78 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 4,35 -4,47 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 3H), 1,33 (d, 6H). LC-MS: m/z 453,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 359 -N²-isopropyl-6-(6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



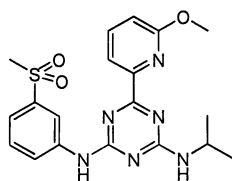
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,60-9,03 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,70-8,05 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,34 (d, 6H). LC-MS: m/z 399,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 360 - 6-(6-etylnylpyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



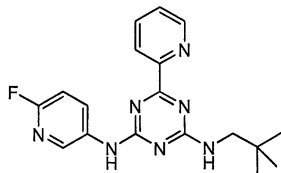
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,71-7,95 (m, 4H), 4,45 (br., 1H), 4,03 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,39 (d, 6H). LC-MS: m/z 409,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 361 -N²-isopropyl-6-(6-metoxypyridin-2-yl)-N⁴-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



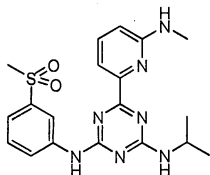
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,55-8,99 (m, 1H), 7,82-8,13 (m, 3H), 7,57-7,64 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,37-4,41 (m., 1H), 4,07 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,34 (d, 6H). LC-MS: m/z 414,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 436,9 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Hợp chất 363 - N^2 -(6-flopyridin-3-yl)- N^4 -neopentyl-6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



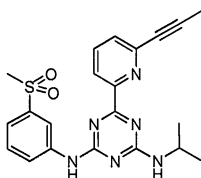
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,82 (d, 1H), 8,47-8,54 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,83-7,88 (m., 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 5,40-5,77 (m, 1H), 3,31-3,49 (m, 2H), 1,00 (s, 9H). LC-MS: m/z 354,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 364 - N^2 -isopropyl-6-(6-(methylamino)pyridin-2-yl)- N^4 -(3-(methylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



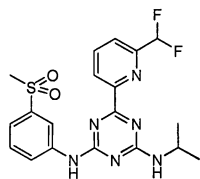
^1H NMR (CDCl_3) δ 10,00-10,31 (br., 1H), 8,61-8,82 (m, 1H), 7,53-8,82 (m, 5H), 6,95-7,02 (m, 1H), 4,34 (m., 1H), 3,07 (d, 6H), 1,31-1,37 (m, 6H). LC-MS: m/z 414,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 365 - N^2 -isopropyl- N^4 -(3-(methylsulfonyl)phenyl)-6-(6-(prop-1-ynyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



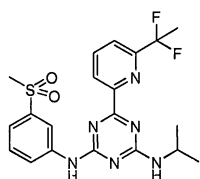
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,89 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,80-7,86 (m, 3H), 7,71-7,75 (m., 1H), 4,45 (m, 1H), 3,19 (s, 3 H), 2,17 (d, 3H), 1,40 (d, 6 H). LC-MS: m/z 423,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 366 - 6-(6-(diflometyl)pyridin-2-yl)- N^2 -isopropyl- N^4 -(3-(methylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



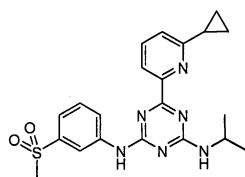
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,88 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,71 (t, 1H), 6,70-7,10 (m., 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 3,17 (s, 3 H), 1,39 (d, 6 H). LC-MS: m/z 434,9 (M+H) $^+$.

Hợp chất 395 - 6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5--triazin-2,4-điamin



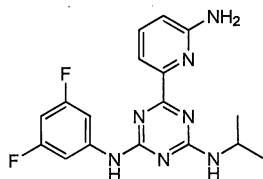
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 4,36-4,39 (m, 1H), 3,14-3,17 (m, 3H), 2,11 (t, 3H), 1,32 (d, 6H). LC-MS: m/z 449,3 (M+H) $^+$. 471,3 (M+Na) $^+$.

Hợp chất 397 - 6-(6-xyclopropylpyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5--triazin-2,4-điamin



^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,97 (s, 1H), 8,21-8,2 (d, 1H), 7,76-7,80 (t, 2H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,25-7,27 (d, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,23-2,28 (m, 1H), 1,31-1,32 (d, 6H), 1,02-1,12 (m, 4H). LC-MS: m/z 425,3 (M+H) $^+$.

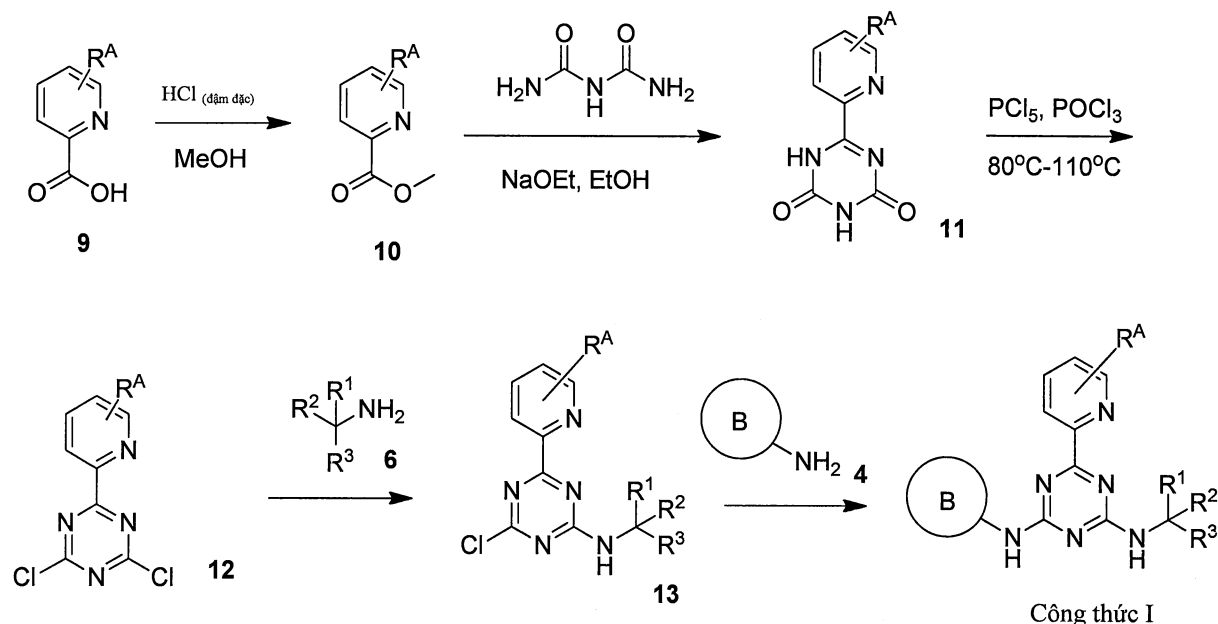
Hợp chất 398 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N²-(3,5-điflophenyl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



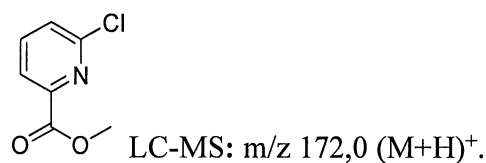
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 7,66-7,70 (t, 1H), 7,56-7,60 (t, 1H), 7,49-7,51 (d, 2H), 6,70-6,73 (d, 1H), 6,53-6,57 (t, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 1,18-1,31 (m, 6H). LC-MS: m/z 358,3 (M+H) $^+$.

Ví dụ 3. Điều chế các hợp chất có công thức I bổ sung, trong đó vòng A là pyridin-2-yl được thể. Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo sơ đồ chung 3, nêu dưới đây.

Sơ đồ 3

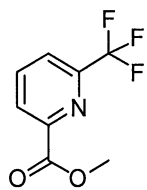


Ví dụ 3, bước 1: Điều chế methyl este của axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic (10). Dung dịch HCl đậm đặc (6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic (48g, 0,31mol) trong metanol (770ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 48 giờ, sau đó được cô để loại bỏ chất bay hơi. Sản phẩm thô được pha loãng bằng etylaxetat và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô để tạo ra methyl este của axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic ở dạng rắn màu trắng.



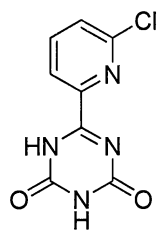
Quy trình nêu trong ví dụ 3, bước 1 được áp dụng để tạo ra các chất trung gian (10) dưới đây bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu 9 thích hợp.

Methyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic.



LC-MS: m/z 206 (M+H)⁺.

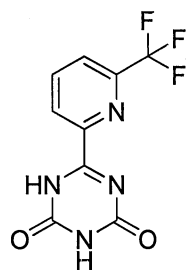
Ví dụ 3, bước 2: Điều chế 6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-dion. Metyl 6-clopicolinat (32g, 0,16mol) và biuret (5,3g, 0,052mol) được bổ sung vào dung dịch chứa Na (32g, 0,16mol) trong etanol (500ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau đó, được cô để tạo ra cặn mà được rót vào nước và được bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa vào để điều chỉnh độ pH đến 7, chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra 6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-dion ở dạng rắn màu trắng.



. LC-MS: m/z 225 (M+H)⁺.

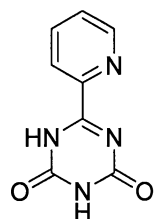
Quy trình nêu trong ví dụ 3, bước 2 được áp dụng để tạo ra các chất trung gian (11) dưới đây bắt đầu với chất trung gian 10 thích hợp.

6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion ở dạng rắn màu hơi trắng.



. LC-MS: m/z 259 (M+H)⁺.

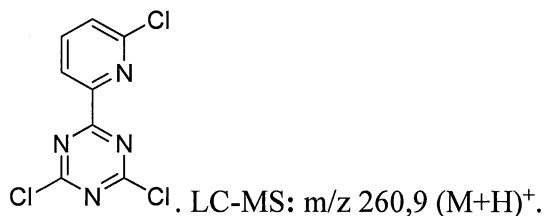
6-pyridin-2-yl-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion.



¹H NMR (DMSO-d₄): δ 11,9-12,5 (s, 1H), 11,3-11,6 (s, 1H), 8,7-8,9 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 1H).

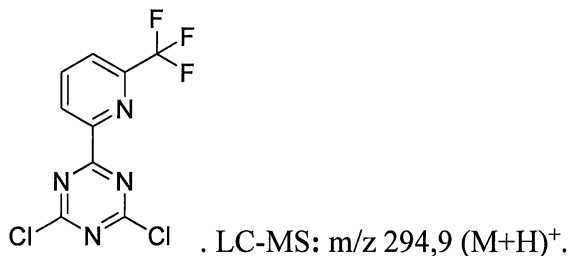
Ví dụ 3, bước 3: Điều chế 2,4-điclo-6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin

PCl_5 (23g, 0,1mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-đion (3,0g,013mol) trong POCl_3 (48ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được cô để loại bỏ chất bay hơi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để tạo ra 2,4-điclo-6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin ở dạng rắn màu nâu.

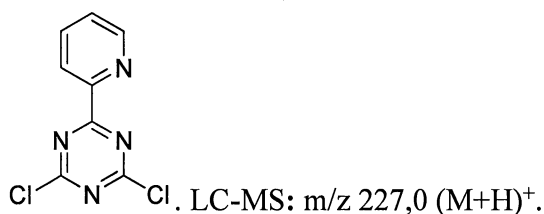


Quy trình nêu trong ví dụ 3, bước 3 cùng với chất trung gian bắt đầu 11 thích hợp được áp dụng để tạo ra các chất trung gian (12) dưới đây.

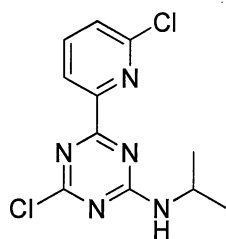
2, 4-điclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin ở dạng rắn màu vàng nhạt.



2,4-điclo-6-pyridin-2-yl-[1,3,5]triazin (1,0g, 80%) ở dạng rắn màu nâu.



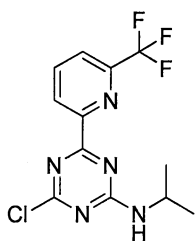
Ví dụ 3, bước 4: Điều chế 4-clo-6-(6-clopyridin-2-yl)-N-isopropyl-1, 3, 5-triazin-2-amin. Isopropyl amin(0,45g, 0,0077mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,4-điclo-6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin (2,0g, 0,0077mol) trong THF khan (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để tạo ra 4-clo-6-(6-clopyridin-2-yl)-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.



. LC-MS: m/z 221,1 ($M+H$)⁺.

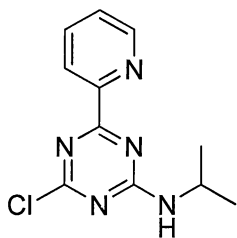
Quy trình nêu ở bước 4 sử dụng chất trung gian 12 thích hợp và amin 6 được áp dụng để tạo ra các chất trung gian dưới đây (13).

4-clo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1, 3, 5 triazin-2-y]-isopropyl-amin.



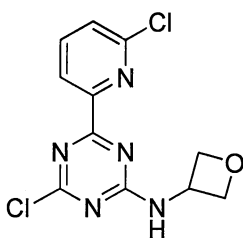
. LC-MS: m/z 318,1 ($M+H$)⁺.

(4-clo-6-pyridin-2-yl-[1,3,5]triazin-2-yl)-isopropyl-amin.



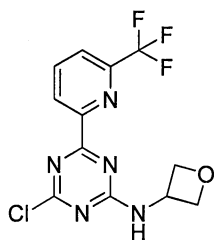
. LC-MS: m/z 249,9 ($M+H$)⁺.

4-clo-6-(6-clopyridin-2-yl)-N-(oxetan-3-yl)-1,3,5-triazin-2-amin, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.



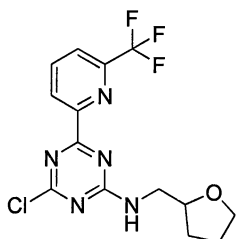
. LC-MS: m/z 298,2 ($M+H$)⁺.

4-clo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5 triazin-2-y]-oxetan-3-yl-amin, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.



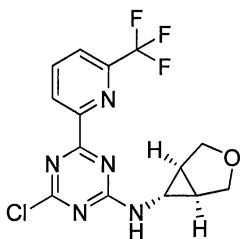
. LC-MS: m/z 332,1 (M+H)⁺.

4-clo-N-((tetrahydrofuran-2-yl)-metyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amin mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.



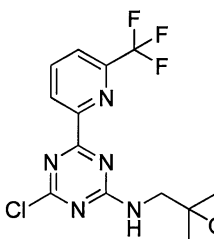
. LC-MS: 360,1 (M+H)⁺.

[4-clo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl]-(3-oxa-bixyclo[3,1,0]hex-6-yl)-amin, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.



. LC-MS: m/z 358,1 (M+H)⁺.

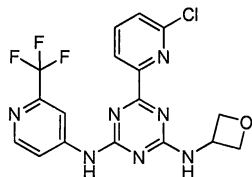
1-[4-clo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol.



. LC-MS: 348,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 3, bước 5: Điều chế 6-(6-clo-pyridin-2-yl)-N-oxetan-3-yl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin-Hợp chất 356. 2-triflometyl-pyridin-4-ylamin(0,13g, 0,78mmol), t-BuONa (0,15g, 1,56mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (0,057g, 0,078mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-6-(6-clopyridin-2-yl)-N-(oxetan-3-yl)-1,3,5-triazin-2-amin (0,23g, 0,78mmol) trong đioxan khan (3ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong môi trường khí N₂ trong thời gian 1 giờ. Hỗn

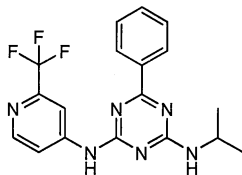
hợp này được làm ngừng bằng nước và chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 6-(6-clo-pyridin-2-yl)-N-oxetan-3-yl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin.



^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,5 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 8,3-8,1 (m, 0,5H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (m, 0,6H), 7,6 (m, 1H), 5,1-5,5 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7(m, 2H). LC-MS: m/z 424,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

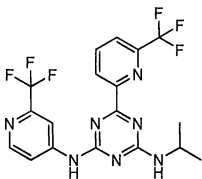
Các hợp chất bổ sung có công thức I được nêu dưới đây được tạo ra theo cách tương tự theo sơ đồ 3 bằng cách sử dụng các chất trung gian và các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất 334 - N²-isopropyl-6-phenyl-N⁴-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



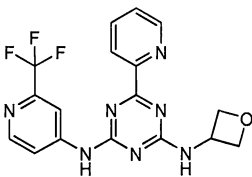
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,65-8,75 (m, 2H), 8,5 (m, 2H), 8,15-8,3 (m, 0,5H), 8,0 (m, 1H), 7,82 (m, 0,6H), 4,2-4,6 (m, 1H), 1,3 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 375,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 335 - N²-isopropyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N⁴-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



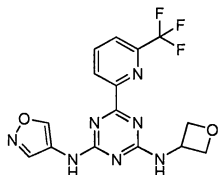
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,6 (m, 2H), 8,5 (m, 1H), 8,1-8,2 (m, 1H), 7,78 (m, 0,7H), 4,24-4,27 (m, 1H), 1,3 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 444,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 336 - N²-(oxetan-3-yl)-6-(pyridin-2-yl)-N⁴-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



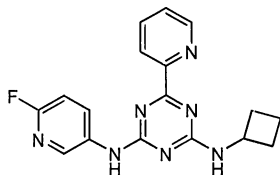
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,7 (m, 1H), 8,46-8,52 (m, 3H), 7,89-8,23 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 5,15-5,55 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7 (m, 2H). LC-MS: m/z 390,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 337 - N^2 -(isoxazol-4-yl)- N^4 -(oxetan-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



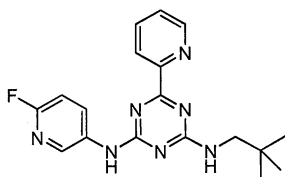
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 9,35-9,05 (m, 1H), 8,6-8,7 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 5,2-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7-4,8 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 343,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 345 - N^2 -xyclobutyl- N^4 -(6-flopyridin-3-yl)-6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



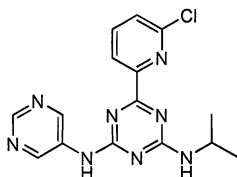
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,11 (br.s., 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,26-8,06 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 4,65-4,39 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,09-2,02(m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H). LC-MS: m/z 338,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 363 - N^2 -(6-flopyridin-3-yl)- N^4 -neopentyl-6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



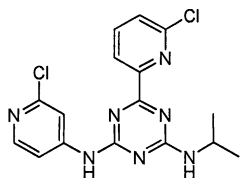
^1H NMR (CDCl_3) δ 8,82 (s., 1H), 8,53-8,41 (m, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,76-4,90 (m, 1H), 3,48-3,31(m, 2H), 1,01 (s, 9H). LC-MS: m/z 354,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 353 - 6-(6-clopyridin-2-yl)- N^2 -isopropyl- N^4 -(pyrimidin-5-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



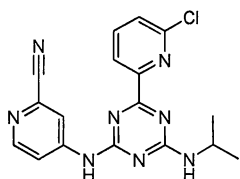
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 9,37 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 4,2-4,5 (m, 2H), 1,3 (m, 2H). LC-MS: m/z 390,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 354 - 6-(6-clopyridin-2-yl)- N^2 -(2-clopyridin-4-yl)- N^4 -isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



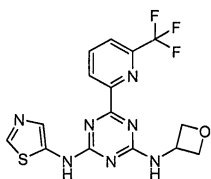
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,41-8,44 (m, 1H), 8,17-8,22 (m, 2H), 7,96-8,0 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 376,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 355 - 4-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)picolinonitril



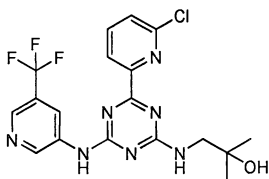
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,55-8,7 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 4,6-4,25 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 367,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 357 - N^2 -(oxetan-3-yl)- N^4 -(thiazol-5-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



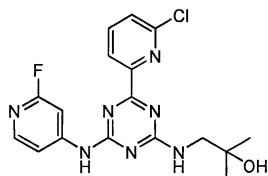
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 9,19-8,79 (m, 2 H), 8,50-8,40 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 5,21-5,06 (m, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 396,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 367 - 1-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(5-(triflometyl)pyridin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl-amino)-2-metylpropan-2-ol



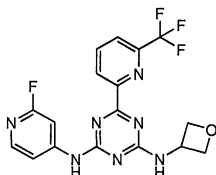
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 7,98-7,94 (s, 1H), 7,62-7,60 (m., 1H), 3,53 (s, 2H), 1,26 (s., 6H). LC-MS: m/z 440,2 (M+H)

Hợp chất 368 - 1-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(2-flopyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



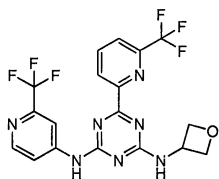
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,37-8,33 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,19 (s., 6H). LC-MS: m/z 390,2 (M+H)

Hợp chất 377 - N^2 -(2-flopyridin-4-yl)- N^4 -(oxetan-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



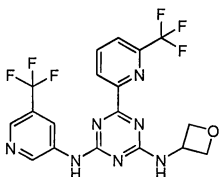
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,67 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,8-8,05 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 5,15-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,75(m, 2H). LC-MS: m/z 408 (M+H) $^+$.

Hợp chất 378 - N^2 -(oxetan-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)- N^4 -(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



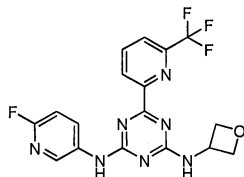
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,7 (m, 1H), 8,6-8,35 (m, 2H), 8,1-8,3 (m, 1,4H), 7,85-8,0 (m, 1,7H), 5,4-5,15 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,75(m, 2H). LC-MS: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 379 - N^2 -(oxetan-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)- N^4 -(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



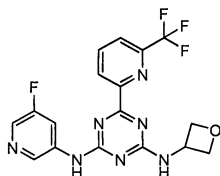
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,2-10,8 (m, 1H), 9,0-9,4 (m, 2H), 8,5-8,9 (m, 3H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 5,0-5,2 (m, 1H), 4,7(m, 2H), 4,6(m, 2H). LC-MS: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 380 - N 2 -(6-flopyridin-3-yl)-N 4 -(oxetan-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



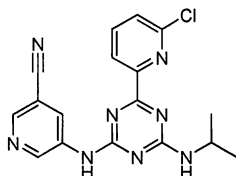
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,5-8,7 (m, 2H), 8,3-8,55 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 1H), 5,1-5,4 (m, 1H), 5,0(m, 2H), 4,7(m, 2H). LC-MS: m/z 407 (M+H) $^+$.

Hợp chất 381 - N 2 -(5-flopyridin-3-yl)-N 4 -(oxetan-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



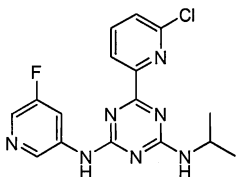
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,6-8,7 (m, 3H), 8,1-8,22 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 5,1-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,72 (m, 2H). LC-MS: m/z 407 (M+H) $^+$.

Hợp chất 382 - 5-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)nicotinonitril



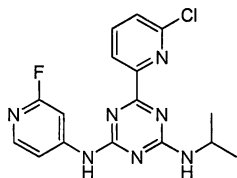
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,12 (s, 1H), 8,95-8,77 (m, 2H), 8,71-8,67 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 4,60-4,29 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H) LC-MS: m/z 367,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 383 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N 2 -(5-flopyridin-3-yl)-N 4 -isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



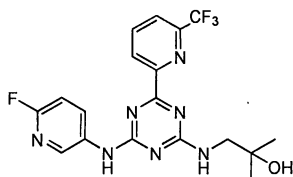
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,88 (s, 1H), 8,52-8,49 (m, 2H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 360,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 384 - 6-(6-clopyridin-2-yl)- N^2 -(2-flopyridin-4-yl)- N^4 -isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



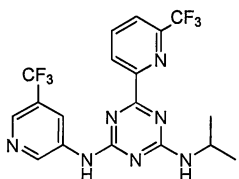
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,45-8,41 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 4,47-4,24 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 360,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 385 - 1-(4-(6-flopyridin-3-ylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl-amino)-2-metylpropan-2-ol



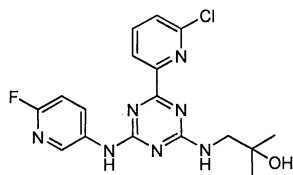
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,63-8,75 (m, 2 H), 8,42-8,56 (m, 1 H), 8,26-8,30 (q, $J = 8$, 1 H), 8,04-8,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,16-7,19 (m, 1 H), 3,60-3,68 (d, $J = 32,4$ Hz, 2 H), 1,35 (s., 6 H). LC-MS: m/z 424,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 386 - N^2 -isopropyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)- N^4 -(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



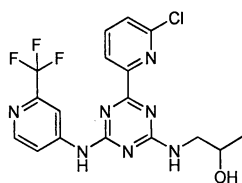
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,04-8,96 (m, 2 H), 8,68-8,64 (m, 1 H), 8,49-8,47 (m, 1 H), 8,20-8,16 (m, 1 H), 7,96-7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,60-4,20 (m, 1 H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H). LC-MS: m/z 444,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 388 - 1-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(6-flopyridin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



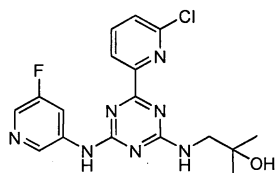
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,42-8,31 (m, 2H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 3,52 (s., 2H), 1,27 (s., 6H). LC-MS: m/z 390,2 (M+H)

Hợp chất 389 - 1-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl-amino)propan-2-ol



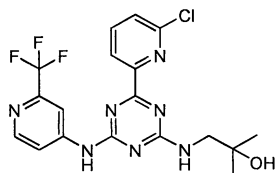
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,46-7,92 (m, 3H), 7,91-7,52 (m, 3H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 2H), 1,16 (t, J = 8,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 426,2 (M+H).

Hợp chất 390 - 1-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(5-flopyridin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



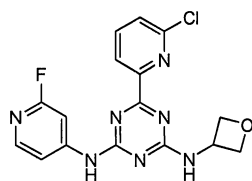
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,63-8,43 (m, 2H), 8,16-8,16 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,30 (s, 6H). LC-MS: m/z 390,2 (M+H).

Hợp chất 391 - 1-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl-amino)-2-metylpropan-2-ol



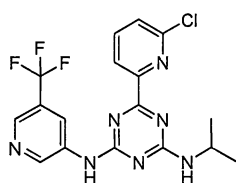
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,62-8,17 (m, 3H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,28 (s, 6H). LC-MS: m/z 440,3 (M+H).

Hợp chất 393 - 6-(6-clopyridin-2-yl)- N^2 -(2-flopyridin-4-yl)- N^4 -(oxetan-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



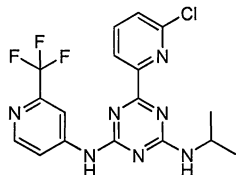
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,6-10,8 (m, 2H), 8,8-9,2 (m, 1H), 8,3-8,5 (m, 1H), 7,9-8,2 (m, 2,4H), 7,6-7,8 (m, 2,5H), 5,0-5,2 (m, 1H), 4,75(m, 2H), 4,6(m, 2H). LC-MS: m/z 373 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 394 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



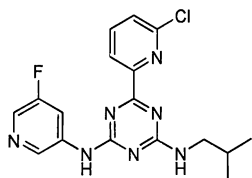
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,15-8,70 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 4,50-4,18 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 410,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 396 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



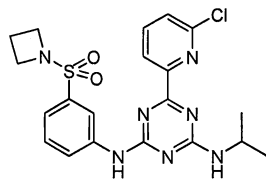
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,86-8,67 (br.s, 1H), 8,48-8,42 (m, 2H), 8,23-7,61 (m, 3H), 4,53-4,13 (m, 1H), 1,32 (s, 6H). LC-MS: m/z 410,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 399 - 6-(6-clopyridin-2-yl)-N²-(5-flopyridin-3-yl)-N⁴-isobutyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



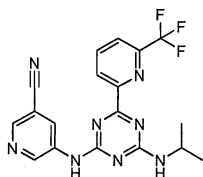
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,67-8,41 (m, 3H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,96-7,62 (m, 1H), 3,42-3,31 (m., 2H), 2,04-2,01 (m., 1H), 1,00 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 374,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 400 - N²-(3-(azetidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-6-(6-clopyridin-2-yl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



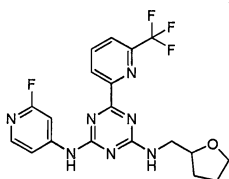
¹H NMR(METANOL-d₄) δ 8,93 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,82-3,78 (m., 4H), 2,1-2,06 (m., 2H), 1,32-1,30 (d, J = 8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 459,9 (M+H)⁺.

Hợp chất 401 - 5-(4-(isopropylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)nicotinonitril



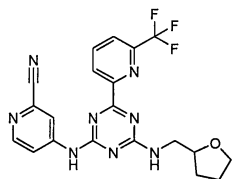
¹H NMR(METANOL-d₄) δ: 8,96-8,84 (m, 2 H), 8,59-8,54 (m, 1 H), 8,42-8,397 (m, 1 H), 8,11-8,07 (m, 1 H), 7,87-7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,47-4,12 (m, 1 H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z 401,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 402 - N²-(2-flopyridin-4-yl)-N⁴-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



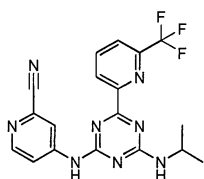
¹H NMR(METANOL-d₄) δ: 8,69 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,22 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,04-7,98 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 10,8 Hz, 5,2 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1 H), 3,99-3,96 (m, 1 H), 3,83-3,78 (m, 1 H), 3,70-3,63 (m, 2 H), 2,12-2,08 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H). LC-MS: m/z 436,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 403 - 4-(4-((tetrahydrofuran-2-yl)metylamin)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)picolinonitril



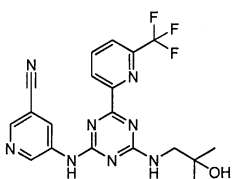
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J = 16,8$ Hz, 1 H), 8,46 (dd, $J = 14,0$ Hz, 5,8 Hz, 2 H), 8,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 1 H), 3,99-3,93 (m, 1 H), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,69-3,62 (m, 2 H), 2,13-2,09 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H). LC-MS: m/z 443,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 404 - 4-(4-(isopropylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)picolinonitril



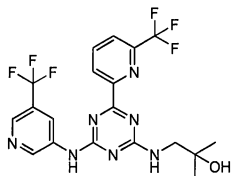
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,72-8,65 (m, 1H), 8,59 (s, 1 H), 8,48 (dd, $J = 10,4$ Hz, 6,0 Hz, 1 H), 8,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 4,49-4,25 (m, 1 H), 1,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 6 H). LC-MS: m/z 401,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 405 - 5-(4-(2-hydroxy-2-methylpropylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)nicotinonitril



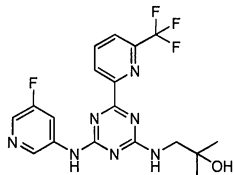
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,03-9,12 (m, 1 H), 8,70-8,78 (m, 3 H), 8,37-8,45 (m, 1 H), 8,18-8,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 1,35 (s, 6 H). LC-MS: m/z 431,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất có công thức 406 - 2-methyl-1-(4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol



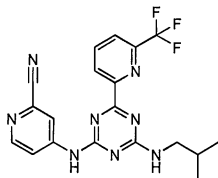
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 9,00-9,18 (m, 2 H), 8,69-8,71 (m, 1 H), 8,51-8,54 (m, 1 H), 8,20-8,22 (m, 1 H), 7,98-8,00 (m, 1 H), 3,57-3,65 (d, $J = 30,8$ Hz, 2 H), 1,30 (s, 6 H). LC-MS: m/z 474,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất có công thức 407 - 1-(4-(5-flopyridin-3-ylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



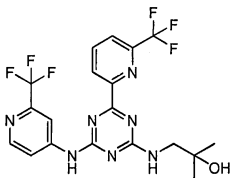
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,92 (s, 1 H), 8,81-8,83 (m, 1 H), 8,53-8,58 (m, 3 H), 8,26-8,28 (m, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 1,35 (s, 6 H). LC-MS: m/z 424,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất có công thức 408 - 4-(4-(isobutylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)picolinonitril



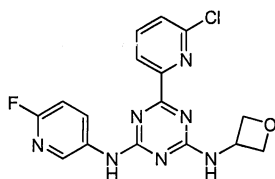
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,7 (s, 1 H), 8,52-8,70 (m, 4 H), 8,30-8,34 (m, 1H), 8,11-8,13 (m, 1 H), 7,93-8,05 (m, 1 H), 3,21-3,24 (q, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 1,95-2,00 (m, 1 H), 0,96-0,98 (q, $J = 3,6$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 415,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất có công thức 409 - 2-metyl-1-(4-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol



^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,62-8,68 (m, 2 H), 8,47-8,50 (m, 1 H), 8,18-8,21 (m, 1 H), 7,96-7,98 (m, 1 H), 7,82-7,84 (m, 1 H), 3,56-3,63 (d, $J = 28$ Hz, 2 H), 1,30 (s, 6 H). LC-MS: m/z 474,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

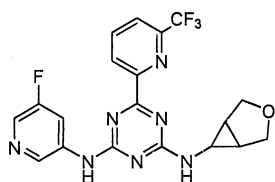
Hợp chất có công thức 410 - 6-(6-clopyridin-2-yl)- N^2 -(6-flopyridin-3-yl)- N^4 -(oxetan-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,50-8,31 (m, 3H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 5,02-4,90 (m., 1H), 4,88-4,84 (m., 2H), 4,61-4,59 (m, 2H)

LC-MS: m/z 374,2 ($M+H$) $^+$.

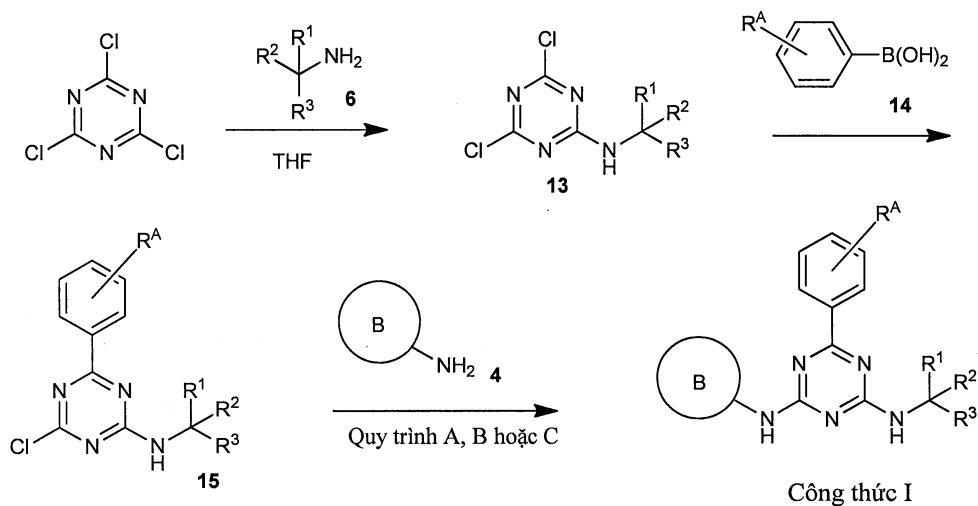
Hợp chất có công thức 411 - N^2 -(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)- N^4 -(5-flopyridin-3-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



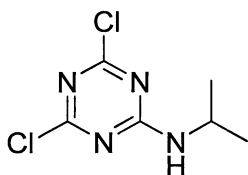
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,04-10,06 (m, 1H), 8,69-8,91 (m, 1H), 8,47-8,58 (m, 2H), 8,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,19-8,24 (m., 1H), 8,10-8,12 (m, 1H), 3,98 (d., $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,69 (d., $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,57-2,61 (m, 1H), 1,97 (s, 2 H). LC-MS: m/z 434,2 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 4. Điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó vòng A là phenyl đã được thế. Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo sơ đồ chung 4, nêu dưới đây.

Sơ đồ 4



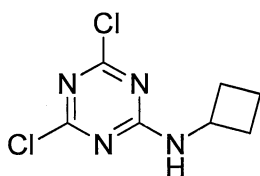
Ví dụ 4, bước 1: Điều chế 4,6-điclo-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin. Isopropyl amin (1,27g, 0,0217mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,4,6-triclo-1,3,5-triazin (4,0g, 0,0217mol) trong THF (25ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng dung dịch nước NaHCO₃ và chiết bằng etylaxetat (100ml*2). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để tạo ra 4,6-điclo-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin ở dạng dầu không màu.



¹H NMR (CDCl₃) δ 1,24-1,27 (m, 6H), 4,21-4,26 (m, 1H), 5,68 (br s, 1H).

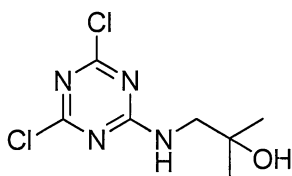
Các chất trung gian có công thức (13) dưới đây được điều chế theo quy trình nêu ở bước 1 bằng cách sử dụng amin 6 thích hợp.

4,6-điclo-N-(oxetan-3-yl)-1,3,5-triazin-2-amin, mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.



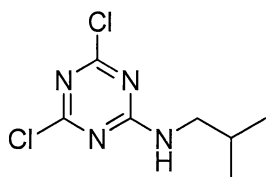
¹H NMR (CDCl₃) δ 1,71-1,83 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,37-2,46 (m, 2H), 4,46-4,56 (m, 1H), 6,04 (br. 1H).

1-(4,6-điclo-[1,3,5]triazin-2-ylamino)-2-metyl-propan-2-ol, mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.



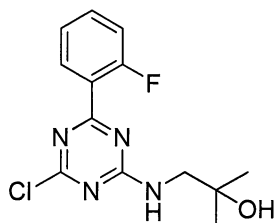
LCMS: m/z 237,0 (M+H)⁺.

4,6-điclo-N-isobutyl-1,3,5-triazin-2-amin, mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.



^1H NMR (CDCl_3) δ 0,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 6H), 1,75-1,94 (m, 1 H), 3,30-3,33 (m, 2H), 6,29 (br, 1H).

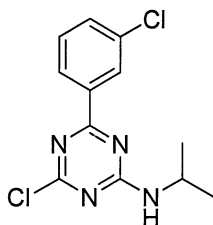
Ví dụ 4, bước 2: Điều chế 1-[4-clo-6-(2-flo-phenyl)-[1,3,5] triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,56g, 483mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4,6-điclo-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin (1,0g, 4,83mmol), axit 3-flophenylboronic (0,671g, 0,00483 mol) và Cs_2CO_3 (3,15g, 0,00966mol) trong đioxan/nước (12ml/2,4ml). Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 để tạo ra 1-[4-clo-6-(2-flo-phenyl)-[1,3,5] triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol ở dạng rắn màu trắng.



LCMS: m/z 297,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

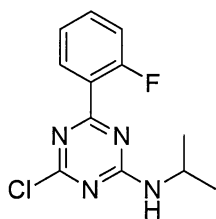
Các chất trung gian có công thức 15 bổ sung được điều chế theo phương pháp nêu trong ví dụ 4, bước 2 bằng cách sử dụng axit boronic 14 thích hợp và chất trung gian bắt đầu 13 thích hợp.

[4-clo-6-(3-clo-phenyl)-[1,3,5]triazin-2-yl]-isopropyl-amin



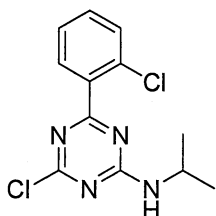
LCMS: m/z 282,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-clo-6-(2-flophenyl)-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin



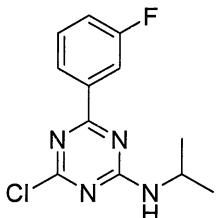
LCMS: m/z 266,8 (M+H)⁺.

4-clo-6-(2-clophenyl)-N- isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin



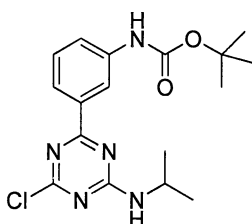
LCMS: m/z 282,8 (M+H)⁺.

4-clo-6-(3-flophenyl)-N- isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin



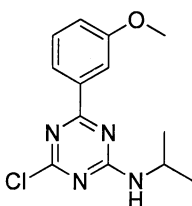
LCMS: m/z 266,9 (M+H)⁺.

tert-butyl este của axit [3-(4-clo-6-isopropylamino-[1,3,5] triazin-2-yl)-phenyl]-carbamic



LCMS: m/z 364,2 (M+H)⁺.

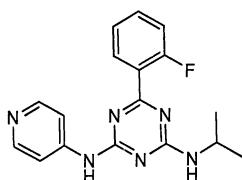
[4-clo-6-(3-metoxi-phenyl)- [1,3,5]triazin-2-yl]-isopropyl-amin



LCMS: m/z 279,1 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 4, bước 3 (quy trình A): Điều chế hợp chất 227-6-(2-flophenyl)-N²-isopropyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin.

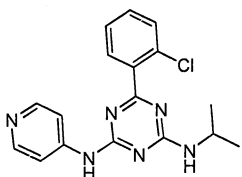
Hỗn hợp gồm 4-clo-6-(2-flophenyl)-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin (290mg, 1,1mmol), pyridin-4-amin (103mg, 1,1mmol), CsF (554mg, 2,2mmol) và DIPEA (0,425g, 3,3mmol) trong DMSO (4ml) được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 6-(2-flophenyl)-N²-isopropyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin.



¹H NMR(METANOL-d₄) δ : 8,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H). LC-MS: m/z 325,0 ($M+H$)⁺.

Hợp chất sau cũng được tạo ra bằng cách áp dụng quy trình nêu ở bước 3 và amin 4 thích hợp.

Hợp chất 226 - 6-(2-clophenyl)-N²-isopropyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin

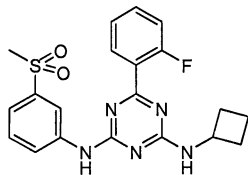


¹H NMR(METANOL-d₄) δ : 8,31 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 4,31-4,26 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 6H). LC-MS: m/z 341,0 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 4, bước 3 (quy trình B): Hợp chất 317 -N²-xyclobutyl-6-(2-flophenyl)-N⁴-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin

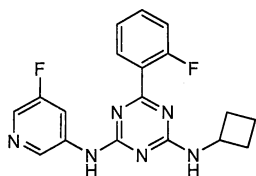
Hỗn hợp gồm [4-clo-6-(2-flo-phenyl)-[1,3,5]triazin-2-yl]-xyclobutyl-amin (150mg, 0,538mmol) và 3-metansulfonyl-phenylamin (111mg, 0,648mmol) trong THF khan (10ml) được khuấy ở 80°C trong thời gian 8 giờ. TLC (ete dầu mỏ / etylaxetat theo tỷ lệ 10/1) biểu thị phản ứng đã hoàn thành và nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etylaxetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natrisulfat. Lọc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra N-xyclobutyl-6-(2-flo-phenyl)-N'-(3-metan-sulfonyl-phenyl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin thô, mà

được tinh chế theo phương pháp chuẩn tạo ra N-xyclobutyl-6-(2-flo-phenyl)-N'-(3-metansulfonyl-phenyl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin tinh khiết.



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,00-8,61 (m, 1H), 8,16-7,76 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,30-7,18 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H). LC-MS: m/z 414,3 (M+H) $^+$.

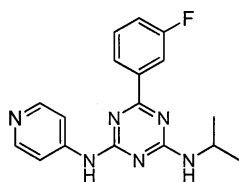
Ví dụ 4, bước 3 (quy trình C): Tổng hợp hợp chất 318 - N-xyclobutyl-6-(2-flo-phenyl)-N'-(5-flo-pyridin-3-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin. Hỗn hợp gồm [4-clo-6-(2-flo-phenyl)-[1,3,5]triazin-2-yl]-xyclobutyl-amin (300mg, 1,08mmol), 5-flo-pyridin-3-ylamin (145mg, 1,29mmol) Pd(dppf)Cl $_2$ (80mg, 0,11mmol) và t-BuONa (208mg, 2,17mmol) trong đioxan (15ml) được khuấy ở 80°C trong môi trường khí N $_2$ trong thời gian 2 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào. Chiết bằng etylaxetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để thu được N-xyclobutyl-6-(2-flo-phenyl)-N'-(5-flo-pyridin-3-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin.



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,73-8,44 (m, 2H), 8,08 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 7,53 (br.s., 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 2,42 (br.s., 2H), 2,09 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,80 (br.s., 2H). LC-MS: m/z 355,2 (M+H) $^+$.

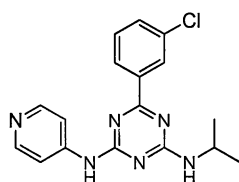
Các hợp chất sau được tạo ra theo cách tương tự theo ví dụ 4, bước 3 (quy trình C) bằng cách sử dụng chất trung gian 15 thích hợp và amin 4 thích hợp

Hợp chất 184 - 6-(3-flophenyl)-N 2 -isopropyl-N 4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



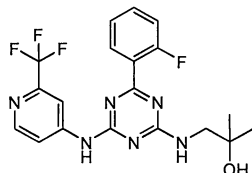
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,35-8,31 (m, 2H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,10 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,43-4,24 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 325,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 185 - 6-(3-clophenyl)- N^2 -isopropyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



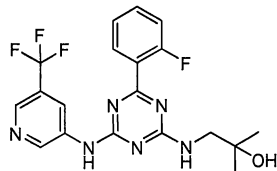
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,38-8,30 (m, 4H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 2H), 4,41-4,23 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 340,9 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 319 - 1-(4-(2-flophenyl)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



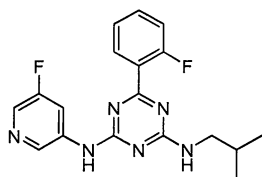
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,65 (s, 1H), 8,49-8,38 (m, 1H), 8,19-7,85 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 423,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 392 - 1-(4-(2-flophenyl)-6-(5-(triflometyl)pyridin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



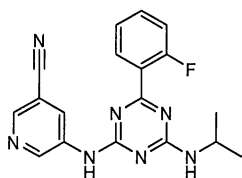
^1H NMR(METANOL- d_4): δ 8,8-9,1 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 1,25(m, 6H). LC-MS: m/z 428,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 320 - 6-(2-flophenyl)- N^2 -(5-flopyridin-3-yl)- N^4 -isobutyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



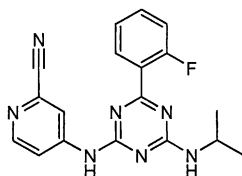
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,64-8,48 (m, 2H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,6, 1H), 7,29 (t, J = 11,0, 1H), 3,32 (br.s., 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 6H). LC-MS: m/z 357,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 321 - 5-(4-(2-fluorophenyl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)nicotinonitril



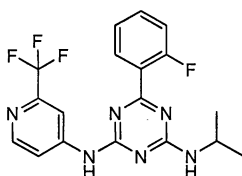
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,25-10,14 (m, 1H), 9,14 (t, J = 2,40, 1H), 8,89-8,79 (m, 1H), 8,62-8,61 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 1,24-1,21 (m, 6H). LC-MS: m/z 350,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 369 - 4-(4-(2-fluorophenyl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)picolinonitril



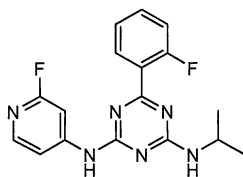
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,61-8,59 (m, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,32-7,23 (m., 2H), 4,29-4,27 (m., 2H), 3,05 (s., 1H), 1,16 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 350,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 370 - 6-(2-fluorophenyl)- N^2 -isopropyl- N^4 -(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



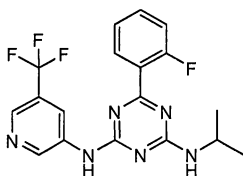
^1H NMR(METANOL- d_4) δ 8,65-8,64 (m, 2H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,45-7,35 (m., 2H), 4,38-4,35 (m., 1H), 1,39 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 393,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 371 - 6-(2-fluorophenyl)- N^2 -(2-flopyridin-4-yl)- N^4 -isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



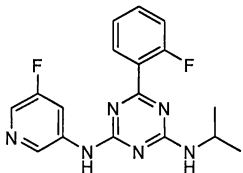
$^1\text{H NMR}$ (METANOL- d_4) δ 8,20-8,15 (m, 2H), 7,75-7,59 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 4,37-4,35 (m., 1H), 1,37 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 342,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 372 - 6-(2-flophenyl)- N^2 -isopropyl- N^4 -(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



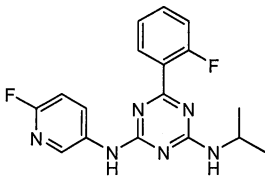
$^1\text{H NMR}$ (METANOL- d_4) δ 9,31-8,77 (m, 3H), 8,21 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,47-7,41 (m., 2H), 4,33-4,32 (m, 1H), 1,37 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 393,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 374 - 6-(2-flophenyl)- N^2 -(5-flopyridin-3-yl)- N^4 -isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



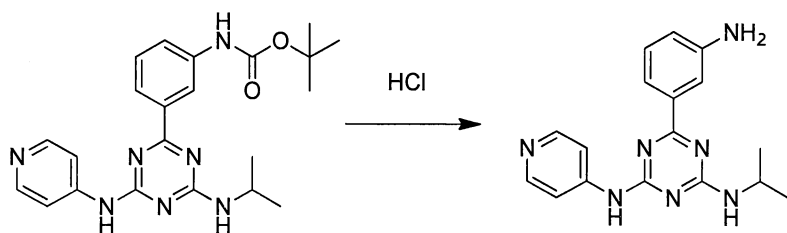
$^1\text{H NMR}$ (METANOL- d_4) δ 8,69-8,61 (m, 2H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,31-7,21 (m., 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,31 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 343,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 387 - 6-(2-flophenyl)- N^2 -(6-flopyridin-3-yl)- N^4 -isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



$^1\text{H NMR}$ (METANOL- d_4) δ 8,61-8,57 (m, 1H), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,55-7,51 (m., 1H), 7,30-7,05 (m, 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 1,29 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 342,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

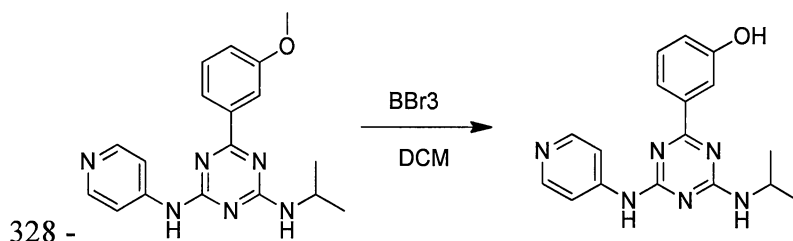
Điều chế 1-[4-(3-amino-phenyl)-6-(pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-yl- amino]-2-metyl-propa-n-2-ol hợp chất 327 –



HCl/etyl axetat (4ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[4-(3-N-(BOC-amino)-phenyl)-6-(pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol (100,2mg, 0,24mmol) trong etylaxetat (1ml) ở 0°C trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etylaxetat=3:1) cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để tạo ra cặn, mà được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 1-[4-(3-amino-phenyl)-6-(pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol.

¹H NMR(METANOL-d₄) δ: 8,44-8,40 (m, 2H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,45-4,26 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 322,2 (M+H)⁺.

Điều chế 3-[4-Isopropylamino-6-(pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-yl]-phenol hợp chất

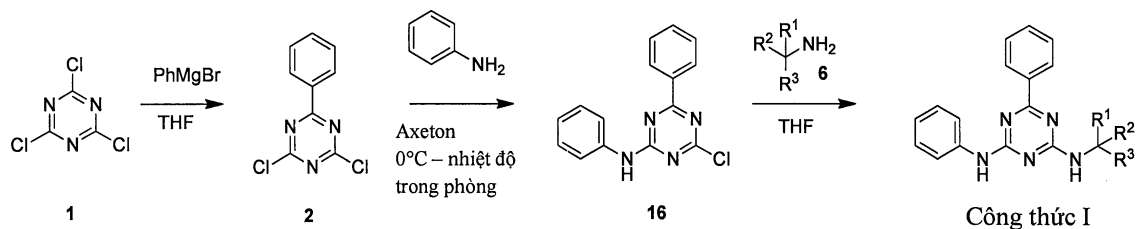


BBr₃ (60mg, 0,6mol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-isopropyl-6-(3-metoxi-phenyl)-N'-pyridin-4-yl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin (200mg, 0,6mmol) trong DCM (10ml) ở -78°C trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 90 phút trước khi rót vào nước (2ml). Sau khi khuấy trong thời gian 20 phút, NaHCO₃ được bổ sung vào hỗn hợp này để điều chỉnh độ pH đến 7 và chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat và cô để tạo ra cặn, mà được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 3-[4-isopropylamino-6-(pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-yl]-phenol.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11,12-11,05 (m, 1H), 9,72 (br.s., 1H), 8,67-8,60 (m, 2H), 8,38-8,31 (m, 2H), 8,15-8,00 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,433-4,17 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 6H). LC-MS: m/z 323,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 5. Điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó vòng A và vòng B là phenyl. Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo sơ đồ chung 5, nêu dưới đây.

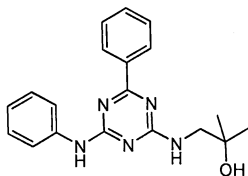
Sơ đồ 5



Ví dụ 5 bước 2: Điều chế 4-clo-N,6-điphenyl-1,3,5-triazin-2-amin. Dung dịch chứa anilin (0,41g, 4,4mmol) trong axeton (2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2,4-điclo-6-phenyl-1,3,5-triazin (1g, 4,4mmol) trong axeton (10ml) ở 0°C qua xi lanh trong môi trường khí N₂. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong môi trường khí N₂ trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến độ pH=7 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Bánh lọc được hòa tan trong etyl axetat (500ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra 4-clo-N,6-điphenyl-1,3,5-triazin-2-amin ở dạng rắn màu trắng.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 3H), 5,57-5,49 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 6H).

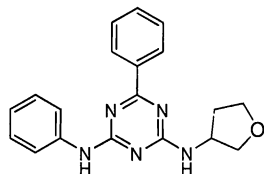
Ví dụ 5 bước 3: Điều chế 2,6-điphenyl-N⁴-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin tetrahydrofuran-3-amin. Hợp chất 203 - Dung dịch chứa 1-amino-2-metyl-propan-2-ol (71mg, 0,796mmol) trong THF (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (4-clo-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-phenyl-amin (150mg, 0,532mmol) trong THF khan (5ml) qua xi lanh ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước (15ml) và chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 2-metyl-1-(4-phenyl-6-phenylamino-[1,3,5]triazin-2-yl-amino)-propan-2-ol tinh khiết.



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,35 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 1,26 (s, 6H). LC-MS: m/z 336,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

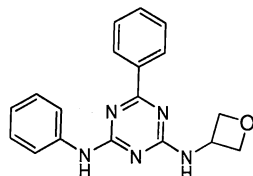
Các hợp chất khác được tạo ra theo ví dụ 5, bước 3 bằng cách sử dụng amin 6 thích hợp.

Hợp chất 174 - $\text{N}^2,6$ -điphenyl- N^4 -(tetrahydrofuran-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



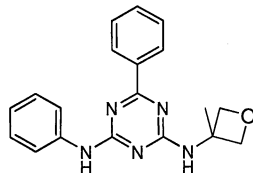
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,39 (br.s., 1H), 8,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (br.s., 2H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,60 (br.s., 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,76 (dd, $J = 8,9, 3,4$ Hz, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H). LC-MS: m/z 333,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 175 - N^2 -(oxetan-3-yl)- $\text{N}^4,6$ -điphenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



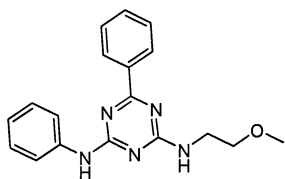
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,71 (br.s., 2H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,30 (br.s., 2H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,93 (br.s., 2H), 4,69 (br.s., 2H). LC-MS: m/z 320,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 176 - N^2 -(3-metyloxetan-3-yl)- $\text{N}^4,6$ -điphenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



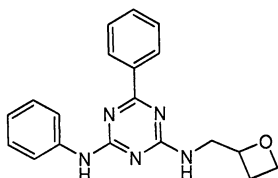
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,70 (br, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,06 (br.s., 1H), 4,88 (br.s., 2H), 4,52-4,88 (br.s., 2H), 1,77 (s, 3H). LC-MS: m/z 334,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 225 - N^2 -(2-metoxetyl)- $\text{N}^4,6$ -điphenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



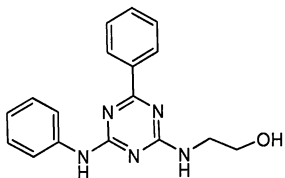
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,42-8,34 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,7-3,58 (m, 4H), 3,41 (s, 3H). LC-MS: m/z 322,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 237 - N^2 -(oxetan-2-ylmetyl)- $\text{N}^4,6$ -điphenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



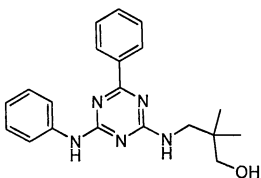
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,40-8,33 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,1-5,04 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,89-3,68 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H). LC-MS: m/z 333,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 238 - 2-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)etanol



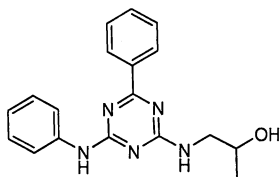
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,39-8,31 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H). LC-MS: m/z 308,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 239 - 2,2-đimetyl-3-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-1-ol



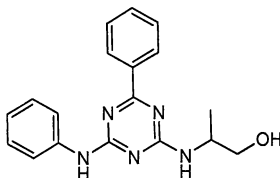
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,35-8,29 (m, 2H), 7,74 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,32 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 0,94 (s, 6H). LC-MS: m/z 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 240 - 1-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol



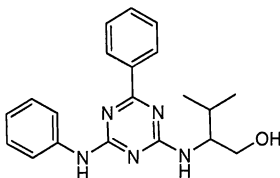
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,39-8,32 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,56-3,33 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 321,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 241 - 2-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-1-ol



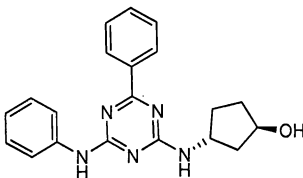
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,39-8,32 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 322,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 242 - 3-metyl-2-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)butan-1-ol



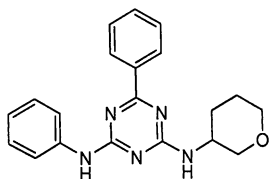
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,41-8,33 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,73 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 3H). LC-MS: m/z 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 267 - (1R,3R)-3-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)cyclopentanol



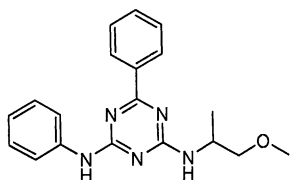
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,42-8,32 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 2H). LC-MS: m/z 348,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 268 - $\text{N}^2,6$ -diphenyl- N^4 -(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



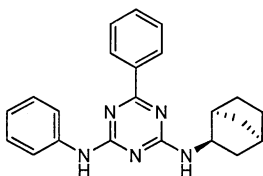
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,43-8,36 (m, 2H), 7,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 3H). LC-MS: m/z 348,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 269 - N^2 -(1-methoxypropan-2-yl)- N^4 ,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



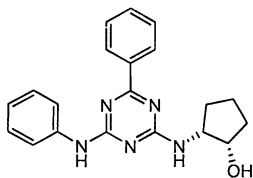
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,41-8,35 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,54-4,37 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 296 - N^2 -((1S,2R,4R)-bicyclo[2,2,1]heptan-2-yl)- N^4 ,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



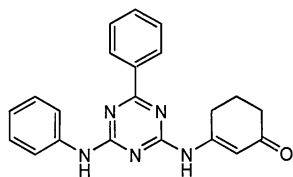
^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 9,60-9,47 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,80-7,61 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,70 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,65-1,1 (m, 8H). LC-MS: m/z 358,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 352 - (1S,2R)-2-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)cyclopentanol



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,42-8,32 (m, 2H), 7,77 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,42-4,23 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 3H). LC-MS: m/z 348,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

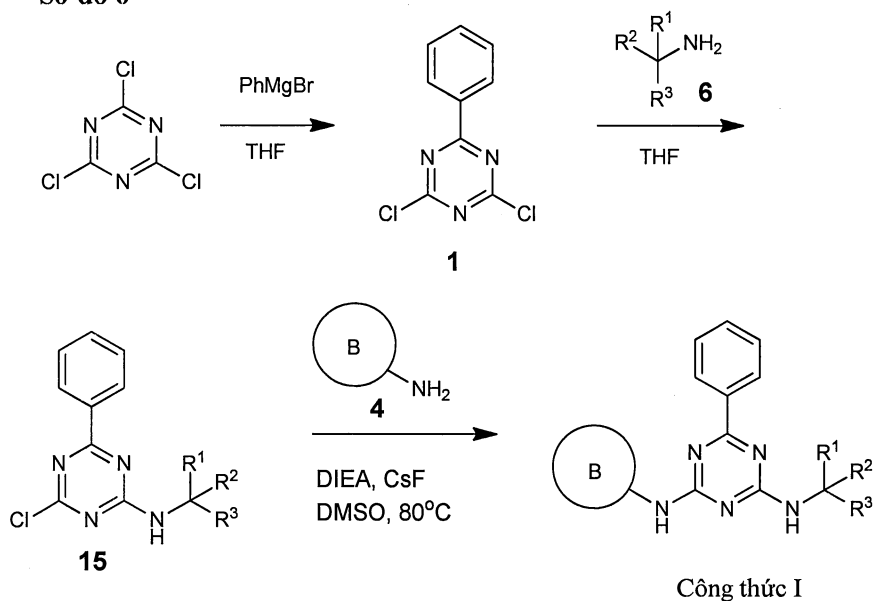
Hợp chất 362 - 3-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)cyclohex-2-enon



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,78 (br.s., 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,23 (br.s., 1H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H). LC-MS: m/z 358,2 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 6. Điều chế các hợp chất có công thức I bổ sung, trong đó vòng A là phenyl. Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo sơ đồ chung 6, nêu dưới đây.

Sơ đồ 6



Ví dụ 6, bước 2: Điều chế tert-butyl-(4-clo-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-amin

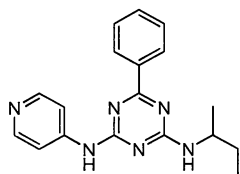
Dung dịch chứa tert-butylamin (194,1mg, 2,654mmol) trong THF (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2,4-điclo-6-phenyl-1,3,5-triazin (500mg, 2,212mmol) trong THF khan (4ml) ở nhiệt độ trong phòng qua xi lanh trong môi trường khí N_2 . Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2 trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng nước (5ml) và chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được làm khô, cô để tạo ra tert-butyl-(4-clo-6-phenyl-[1,3, và 5]-triazin-2-yl)-amin ở dạng rắn màu trắng, mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế.

Các amin có công thức 6 khác cũng được sử dụng bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên để tạo ra các chất trung gian mong muốn và cũng được dùng trong bước tiếp theo một cách trực tiếp không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 6, bước 3: Điều chế hợp chất 227 6-(2-flophenyl)-N²-isopropyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin. Hỗn hợp gồm tert-butyl-(4-clo-6-phenyl-[1, 3, và 5] triazin-2-yl)-amin (186,1mg, 0,71mmol), pyridin-4-amin (80mg, 0,85mmol), CsF (107,85mg, 0,71mmol) và DIEA (275,30mg, 2,13mmol) trong DMSO (4ml) được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 6-(2-flophenyl)-N²-isopropyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin. Hợp chất này còn được tạo ra theo bước 3, quy trình A của ví dụ 4.

Các hợp chất bổ sung theo một khía cạnh của sáng chế được tạo ra theo sơ đồ 6 và các phương pháp nêu trong ví dụ này bằng cách sử dụng amin có công thức 6 thích hợp và amin có công thức 4 thích hợp.

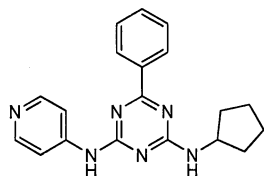
Hợp chất 186 - N²-sec-butyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



¹H NMR(METANOL-d₄) δ: 8,44-8,33 (m, 4H), 7,92 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,14 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,14 Hz, 2H), 4,30-4,09 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,56 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,29 Hz, 3H).

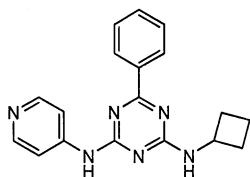
LC-MS: m/z 321,1 (M+H)⁺.

Hợp chất 287 - N²-xyclopentyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



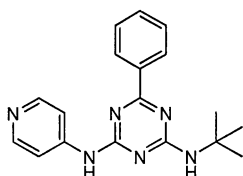
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,43-8,37 (m, 4H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 4,52-4,36 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 6H). LC-MS: m/z 333,1 (M+H)⁺.

Hợp chất 188 - N²-xyclobutyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



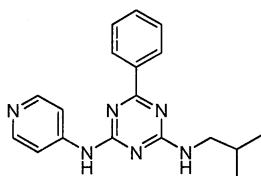
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,50-8,30 (m, 4H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). LC-MS: m/z 319,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 189 - N²-tert-butyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



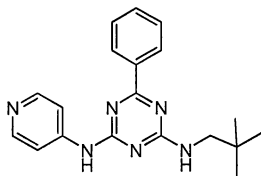
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,50-8,30 (m, 4H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 1,56 (m, 9H). LC-MS: m/z 321,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 190 - N²-isobutyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



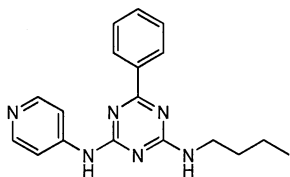
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,35-8,21 (m, 4H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,48-7,34 (m, 3H), 3,30 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 191 - N²-neopentyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



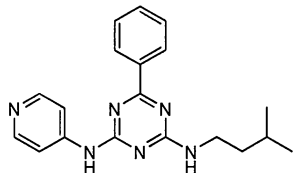
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,57-8,52 (m, 1H), 8,43-8,28 (m, 4H), 7,60-7,37 (m, 3H), 3,36 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 9,6 Hz, 9H). LC-MS: m/z 335,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 211 - N²-butyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



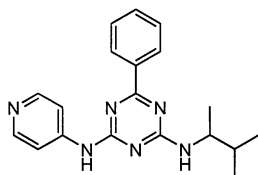
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,37-8,25 (m, 4H), 7,84 (d, $J = 6,41$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 7,12$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,23$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 321,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 212 - N^2 -isopentyl-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



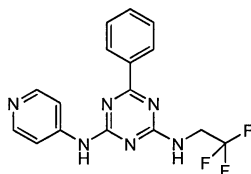
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,30-8,18 (m, 4H), 7,77 (d, $J = 5,98$ Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 3,45-3,36 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,86 (d, $J = 6,52$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 335,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 213 - N^2 -(3-metylbutan-2-yl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



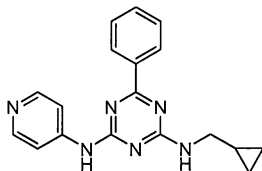
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,33-8,23 (m, 4H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,14-3,97 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,69$ Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H). LC-MS: m/z 335,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 215 - 6-phenyl- N^2 -(pyridin-4-yl)- N^4 -(2,2,2-trifloetyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



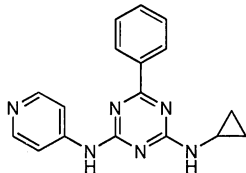
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,44 (m, 2H), 8,36 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,32$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H), 4,35-4,20 (m, 2H). LC-MS: m/z 346,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 216 - N^2 -(xyclopropylmetyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



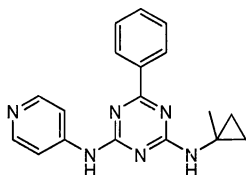
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,43-8,32 (m, 4H), 7,91 (m, 2H), 7,53 (t, $J = 7,21$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,21$ Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,32 (m, 2H). LC-MS: m/z 319,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 217 - N^2 -xyclopropyl-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



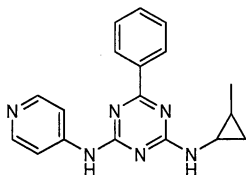
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,46-8,33 (m, 4H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 2,88-2,99 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). LC-MS: m/z 305,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 218 - N^2 -(1-metylxyclopropyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



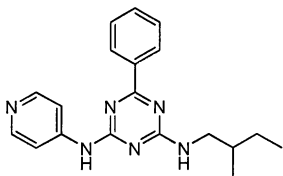
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,51-8,33 (m, 4H), 8,05-7,90 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 0,91-0,77 (m, 4H). LC-MS: m/z 319,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 219 - N^2 -(2-metylxyclopropyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



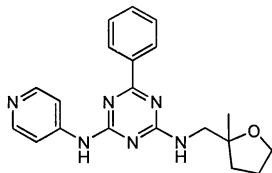
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,57-8,40 (m, 4H), 7,98-8,09 (m, 2H), 7,59 (t, $J = 7,23$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,23$ Hz, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 5,43$ Hz, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,70 (m, 1H). LC-MS: m/z 319,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 220 - N^2 -(2-metylbutyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



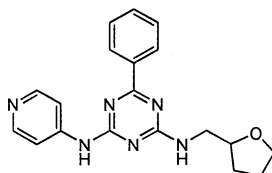
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,47 (m, 2H), 8,39 (d, $J = 5,80$ Hz, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,59 (t, $J = 6,44$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,58-3,29 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 6H). LC-MS: m/z 335,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 221 - N^2 -((2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



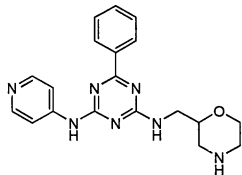
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,51-8,41 (m, 4H), 7,99 (m, 2H), 7,61 (t, $J = 7,22$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,22$ Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 2H), 2,10 - 1,80 (m, 4H), 1,36 (s, 3H). LC-MS: m/z 363,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 222 - 6-phenyl- N^2 -(pyridin-4-yl)- N^4 -((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



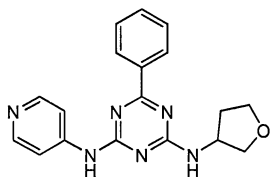
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,53-8,42 (m, 4H), 8,02 (m, 2H), 7,62 (t, $J = 7,21$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,21$ Hz, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (q, $J = 7,23$ Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,17-1,83 (m, 4H). LC-MS: m/z 349,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 234 - N^2 -(morpholin-2-ylmetyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



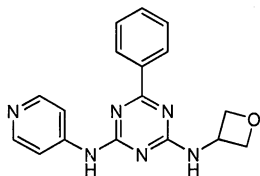
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,39-8,32 (m, 3H), 7,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H). LC-MS: m/z 364,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 235 - 6-phenyl- N^2 -(pyridin-4-yl)- N^4 -(tetrahydrofuran-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



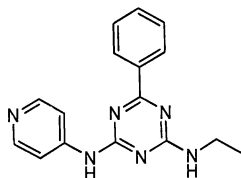
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,8-10,0 (m, 1H), 8,1-8,4 (m, 4H), 7,9-8,1 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 3H), 4,3-4,6 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,7-3,75 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 2,0-2,15 (m, 1H), δ 1,75-1,85 (m, 1H). LC-MS: m/z 335,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 236 - N²-(oxetan-3-yl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



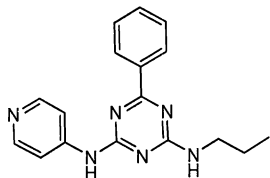
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,3-8,5 (m, 4H), 7,8-8,0 (m, 2H), 7,45-7,6 (m, 3H), 5,15-5,4 (m, 1H), 5,03 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,76 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 320,9 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 248 - N²-etyl-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



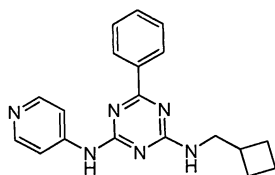
^1H NMR (CDCl₃) δ : 8,50 (m, 2H), 8,43-8,32 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,20-7,08 (m, 1H), 5,45-5,29 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,25$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 292,9 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 249 - 6-phenyl-N²-propyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



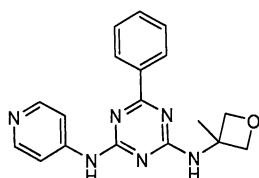
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,46-8,35 (m, 4H), 7,96 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,25$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,25$ Hz, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 7,35$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 307,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 250 - N²-(xyclobutylmetyl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



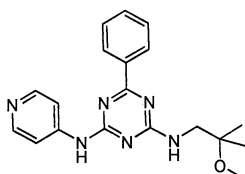
$^1\text{H NMR}(\text{METANOL-}d_4)\delta$: 8,29-8,48 (m, 4H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 3,48-3,61 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 4H). LC-MS: m/z 332,4 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 251 - N²-(3-metyloxetan-3-yl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



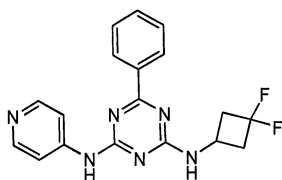
$^1\text{H NMR}(\text{METANOL-}d_4) \delta$: 8,3-8,5 (m, 4H), 7,8-8,0 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 4,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,81 (s, 3H). LC-MS: m/z 334,9 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 252 - N²-(2-metoxý-2-metylpropyl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



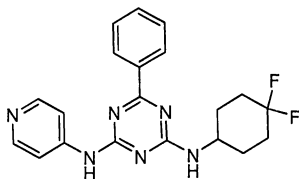
$^1\text{H NMR}(\text{METANOL-}d_4)\delta$: 8,30-8,49 (m, 4H), 7,88-7,98 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). LC-MS: m/z 350,43 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 253 - N²-(3,3-đifloxyclobutyl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



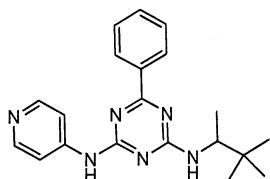
$^1\text{H NMR}(\text{METANOL-}d_4) \delta$: 8,27-8,18 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 6,92$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 6,92$ Hz, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H). LC-MS: m/z 354,9 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 254 - N²-(4,4-đifloxyclohexyl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



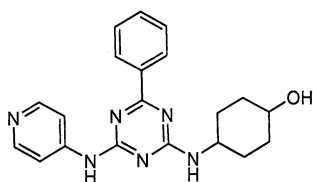
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,47-8,35 (m, 4H), 7,93 (m, 2H), 7,56 (t, $J = 7,19$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,19$ Hz, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 1,76 - 2,18 (m, 8H). LC-MS: m/z 383,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 255 - N^2 -(3,3-đimetylbutan-2-yl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



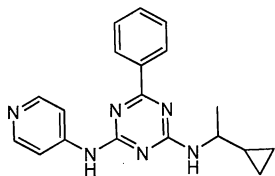
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,33-8,42 (m, 4H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,01 (s, 9H). LC-MS: m/z 349,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 256 - 4-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)cyclohexanol



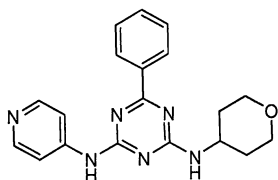
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,56-8,30 (m, 4H), 7,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,53-7,44 (m, 3H), 3,85-4,1 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,46-1,35 (m, 4H). LC-MS: m/z 363,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 257 - N^2 -(1-cyclopropyletyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



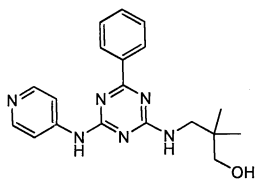
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,40-8,34 (m, 4H), 7,94-7,90 (d, $J = 16$ Hz, 3H), 7,53-7,45 (m, 3H), 4,59 (br.s., 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 1,36-1,35 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 1,05 (br.s., 1H), 0,59-0,47 (m, 3H), 0,3 (br.s., 1H). LC-MS: m/z 333,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 258 - 6-phenyl- N^2 -(pyridin-4-yl)- N^4 -(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



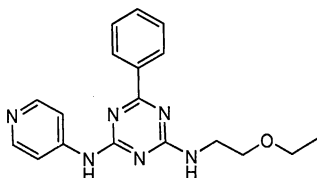
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,38 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,73 (m, 2H). LC-MS: m/z 349,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 259 - 2,2-đimetyl-3-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-1-ol



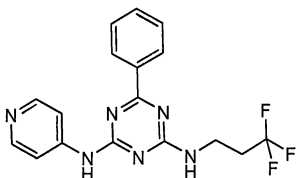
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,38 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,73 (m, 2H). LC-MS: m/z 349,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 262 - N^2 -(2-etoxyetyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



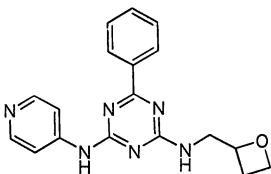
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,46-8,35 (m, 4H), 7,93-7,91 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,55-7,47(m, 3H), 4,93-4,63 (m, 3H), 4,63 (br.s., 1H), 3,77-3,70 (m, 4H), 3,62-3,57 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 336,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 263 - 6-phenyl- N^2 -(pyridin-4-yl)- N^4 -(3,3,3-triflopropyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



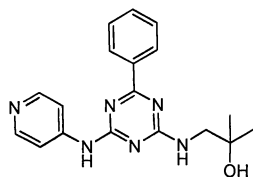
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,35-8,47 (m, 4H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 3,75-3,82 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 2H). LC-MS: m/z 361,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 264 - N^2 -(oxetan-2-ylmetyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



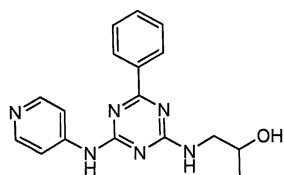
^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,47 (d, $J = 5,41$ Hz, 2H), 8,36 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (t, $J = 6,84$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 6,84$ Hz, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,25-5,92 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,87 - 3,67 (m, 2H), 2,62 (m, 2H). LC-MS: m/z 335,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 265 - 2-metyl-1-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol



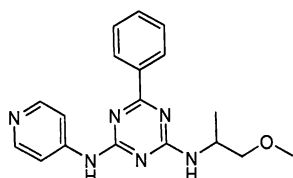
^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,51 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 7,70$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 4,74$ Hz, 2H), 7,55 (t, $J = 7,70$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,70$ Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). LC-MS: m/z 337,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 271 - 1-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol



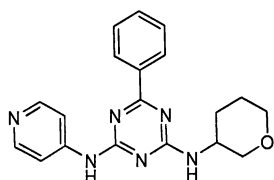
^1H NMR ($\text{METANOL-}d_4$) δ : 9,38-9,44 (m, 2H), 8,54-8,59 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 1,29-1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 323,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 272 - N^2 -(1-metoxypropan-2-yl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



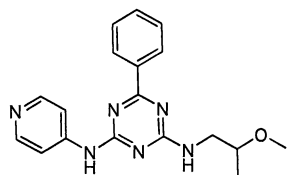
^1H NMR ($\text{METANOL-}d_4$) δ : 8,39-8,45 (m, 4H), 7,97-8,01 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 3H), 4,35-4,62 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,32-1,33 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 337,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 273 - 6-phenyl- N^2 -(pyridin-4-yl)- N^4 -(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



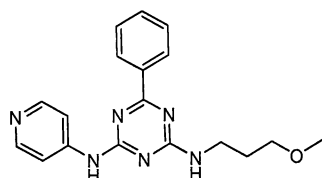
^1H NMR ($\text{METANOL-}d_4$) δ : 9,36-9,41 (m, 2H), 8,53-8,57 (m, 2H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,17-4,39 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,77-1,80 (m, 3H). LC-MS: m/z 349,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 274 - N^2 -(2-metoxypropyl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



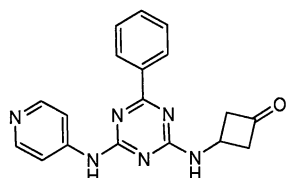
¹H NMR(METANOL-d₄)δ: 9,29-9,33 (m, 2H), 8,48-8,52 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 2H), 3,55-3,78 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,26-1,27 (d, J = 4,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 275 - N²-(3-metoxypopyl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



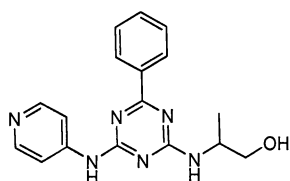
¹H NMR(METANOL-d₄)δ: 8,36-8,41 (m, 4H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 3,54-3,60 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 2H). LC-MS: m/z 337,1 (M+H)⁺.

Hợp chất 276 - 3-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)xyclobutanon



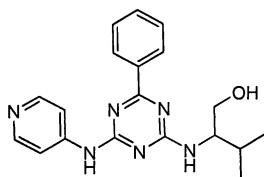
¹H NMR(METANOL-d₄)δ: 8,39-8,44 (m, 4H), 7,97 (s, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 4,70-4,80 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H). LC-MS: m/z 333,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 278 - 2-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-1-ol



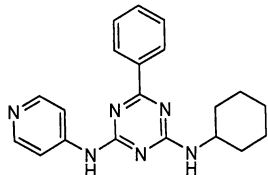
¹H NMR(METANOL-d₄)δ: 9,28-9,33 (m, 2H), 8,46-8,51 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 6,95-6,99 (m, 2H), 4,30-4,55 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 1,34 (t, J = 6,8Hz, 1 H). LC-MS: m/z 323,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 279 - 3-metyl-2-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)butan-1-ol



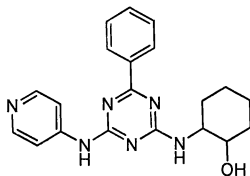
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,23-9,26 (m, 2H), 8,4 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,41-7,5 (m, 3H), 6,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,1-4,3 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 1H), 0,9-1,1 (m, 6H). LC-MS: m/z 351,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 280 - N^2 -xyclohexyl-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



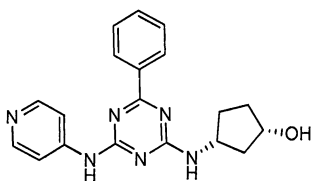
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 6,98-7,03 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 1H), 2,08 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H), 1,52-1,53 (m, 1H), 1,28-1,51 (m, 5H). LC-MS: m/z 347,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 282 - 2-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)xyclohexanol



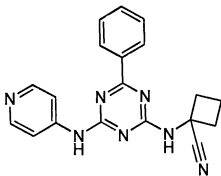
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,18 (m 2H), 8,32 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 1,71-1,30 (m, 8H). LC-MS: m/z 363,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 283 - (1S,3R)-3-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)xyclopentanol



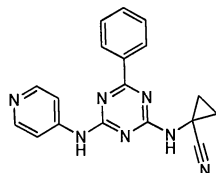
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,37-9,22 (m, 2H), 9,18 (m, 2H), 8,88-8,69 (m, 1H), 8,54-8,44 (m, 2H), 7,71-7,57 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 7,85$ Hz, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,33-1,54 (m, 6H). LC-MS: m/z 49,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 284 - 1-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)xyclobutancarbonitril



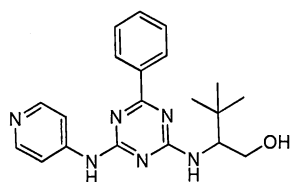
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,47 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,57 (t, $J = 6,74$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 6,74$ Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,22 (m, 2H). LC-MS: m/z 344,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 285 - 1-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)xyclopropanecarbonitril



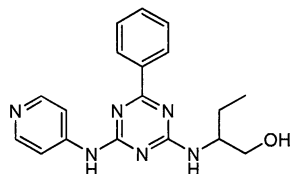
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,46-9,35 (m, 2H), 8,71-8,55 (m, 2H), 7,70-7,54 (m, 3H), 7,09-7,01 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 2H). LC-MS: m/z 330,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 286 - 3,3-đimetyl-2-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)butan-1-ol



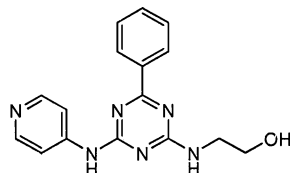
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,43 (m, 2H), 8,59 (m, 2H), 7,67-7,55 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 4,53-4,30 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,09 (s, 9H). LC-MS: m/z 365,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 291 - 2-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)butan-1-ol



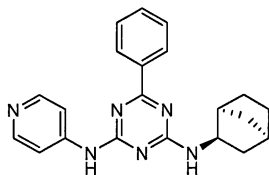
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,38 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,65-7,51 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 4,37-4,22 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,04 (m, 3H). LC-MS: m/z 337,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 294 - 2-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)etanol



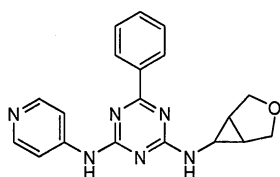
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,40 (m, 2H), 8,56 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 4H). LC-MS: m/z 309,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 295 - N^2 -((1S,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-6-phenyl- N^4 -(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



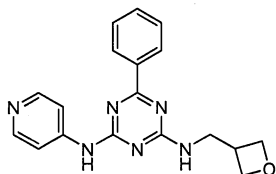
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,03 (br.s., 1H), 8,41-8,31 (m, 4H), 8,03-7,85 (m, 3H), 7,59-7,52 (m, 3H), 4,30-4,10 (m, 1H), 2,33-2,09 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,66-1,19 (m, 8H). LC-MS: m/z 359,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 297 - N²-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



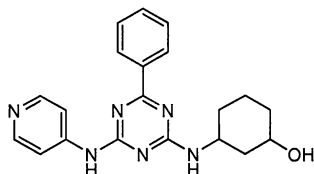
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,10 (br.s., 1H), 8,41-8,38 (m, 4H), 8,32-8,00 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 1,96 (m, 2H). LC-MS: m/z 347,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 300 - N²-(oxetan-3-ylmetyl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



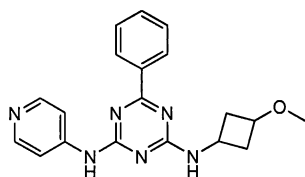
^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8,38-8,30 (m, 4H), 7,89 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 3H), 4,83 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,35 (m, 1H). LC-MS: m/z 335,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 304 - 3-(4-phenyl-6-(pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)cyclohexanol



^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8,33-8,44 (m, 4H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 3H), 3,9-4,2 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 2,35-2,38 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 3H), 1,26-1,36 (m, 4H). LC-MS: m/z 363,2 ($M+H$) $^+$.

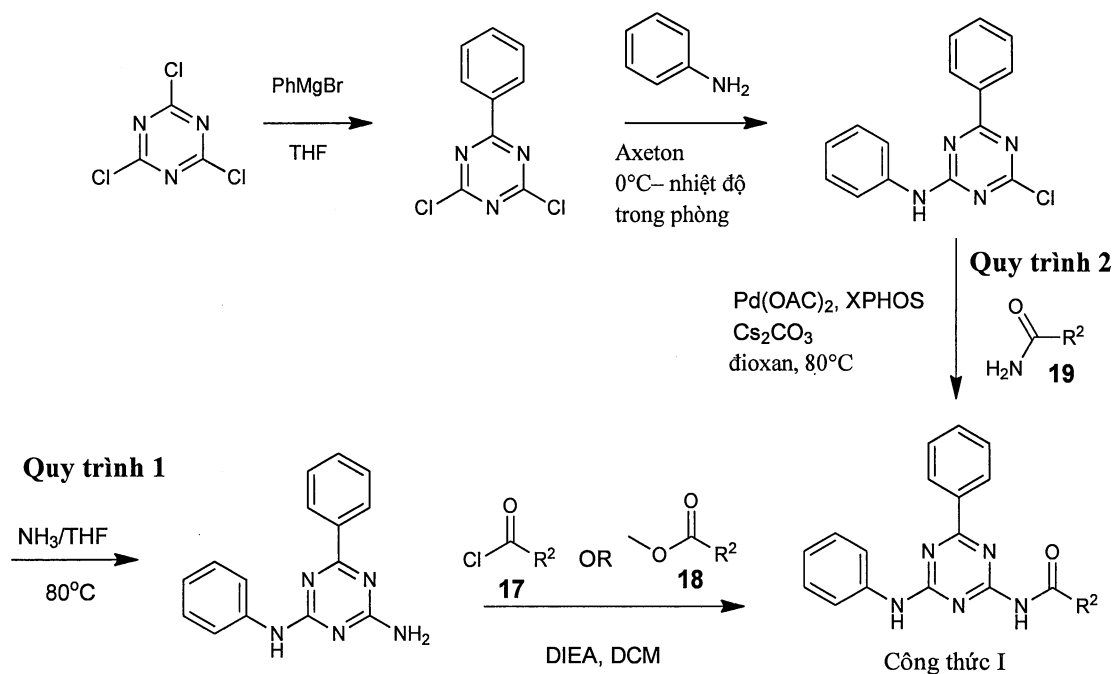
Hợp chất 305 - N²-(3-metoxycyclobutyl)-6-phenyl-N⁴-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 9,32-9,38 (m, 2H), 8,49-8,54 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 1H), 3,7-4,1 (m, 1H), 3,3 (br. s., 1H), 2,83-2,84 (m, 1H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,36-2,38 (m, 1H), 2,0-2,04 (m, 1H). LC-MS: m/z 349,2 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 7. Điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra $C(=O)$. Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo sơ đồ chung 7, quy trình 1 hoặc quy trình 2, như nêu dưới đây.

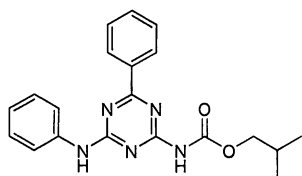
Sơ đồ 7



Ví dụ 7, bước 3 (quy trình 1): Điều chế $N^2,6$ -diphenyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin. Hỗn hợp gồm 4-clo- $N,6$ -diphenyl-1,3,5-triazin-2-amin (4,0g, 0,14mol) và $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40ml) trong THF (12ml) được bổ sung trong ống nghiệm đã được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng etylaxetat (50ml $\times$ 3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4

khan và cô để tạo ra N²,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin ở dạng rắn màu trắng, mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

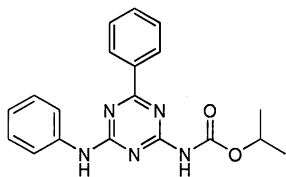
Điều chế hợp chất có công thức 179 - Isobutyl 4-phenyl-6-(phenyl-amino)-1,3,5-triazin-2-yl-carbammat (quy trình 1, bước 4, chất phản ứng 17). Pyridin (60mg, 0,76mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa N²,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin (100mg, 0,38mmol) trong DCM (4ml) trong điều kiện làm mát bằng bể nước đá. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy 0°C trong thời gian 15 phút, sau đó isobutyl carbonocloridat (63mg, 0,46mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra isobutyl 4-phenyl-6-(phenyl-amino)-1,3,5-triazin-2-ylcarbammat.



¹H NMR(METANOL-d₄) δ: 8,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (br.s., 2H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,36 (br.s., 2H), 7,07 (br.s., 1H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364,0 (M+H)⁺

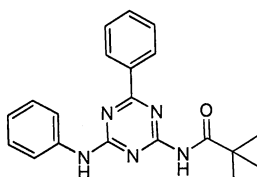
Các hợp chất khác theo một khía cạnh của sáng chế được điều chế theo cách tương tự bằng cách áp dụng ví dụ 7, quy trình 1, bước 4 của ví dụ này và cloridat 17 thích hợp.

Hợp chất 160 - isopropyl 4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylcarbammat



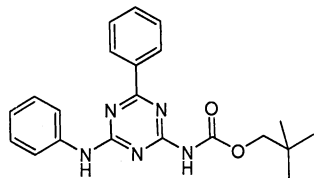
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10,48 (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,38 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,33 (br.s., 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 350,1 (M+H)⁺

Hợp chất 183 - N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pivalamit



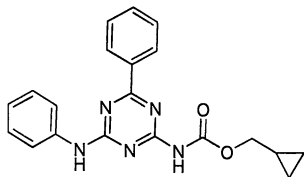
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,14 (br.s., 1H), 9,95 (br.s., 1H), 8,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,33 (br.s., 2H), 7,03 (br.s., 1H), 1,27 (s, 9H). LC-MS: m/z 348,0 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 208 - Neopentyl 4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylcarbamate



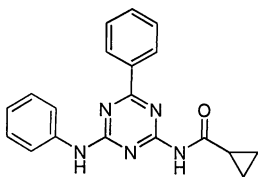
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,57 (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 0,96 (s, 9H). LC-MS: m/z 378,0 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 232 - cyclopropylmethyl 4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylcarbamate



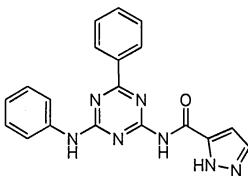
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,46. (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,70-7,54 (m, 3H), 7,31 (br.s., 2H), 7,02 (br.s., 1H), 4,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 362,0 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 233 - N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)cyclopropanecarboxamide



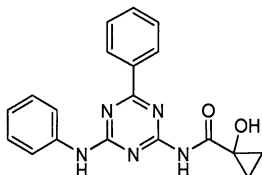
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,89. (br.s., 1H), 10,13 (br.s., 1H), 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,97 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,32 (br.s., 2H), 7,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,32 (br.s., 1H), 0,90-0,84 (m., 4H). LC-MS: m/z 332,1 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 347 - N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamide



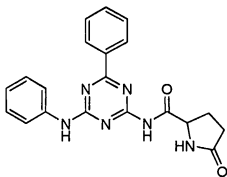
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,75 (br.s., 2H), 7,72 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H). LC-MS: m/z 358,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Hợp chất 412 - 1-hydroxy-N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)cyclopropanecarboxamid



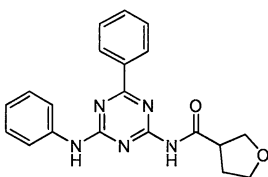
^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,60-7,89 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,29 (br.s., 2H), 7,25 (br.s., 2H), 1,29 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,06 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 347,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Hợp chất 413 - 5-oxo-N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidin-2-carboxamid



^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 2,44-2,25 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H). LC-MS: m/z 375,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

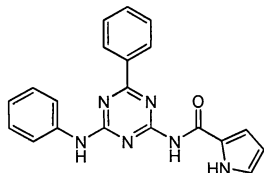
Hợp chất 415 - N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)tetrahydrofuran-3-carboxamid



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55-7,37 (m, 6H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,13-4,06 (m, 3H), 3,96 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,36 (q, $J = 7,26$ Hz, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H). LC-MS: m/z 362,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Điều chế hợp chất 414 - (4-phenyl-6-phenylamino- [1,3,5]triazin-2-yl)-amid của axit 1H-pyrrol-2-carboxylic (quy trình 1, bước 4 chất phản ứng 18). Me_3Al (1ml, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4-amino-6-phenyl-[1,3,5]-triazin-2-yl)-phenyl-amin (210,6mg, 0,8mmol) trong DCE (4ml) ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 50 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và methyl este của axit 1H-pyrrol-2-carboxylic (50mg, 0,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 48 giờ ở nhiệt độ 80°C . Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H_2O

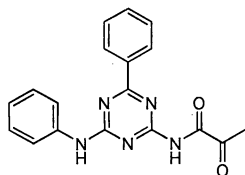
(5ml) và chiết bằng EtOAc (5ml $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra cặn thô, mà được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 4-phenyl-6-phenyl-amino-[1,3,5]triazin-2-yl)-amit của axit 1H-pyrol-2-carboxylic.



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 (br.s., 2H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,18 (t, J = 3,6 Hz, 1H). LC-MS: m/z 357,0 ($M+H$) $^+$

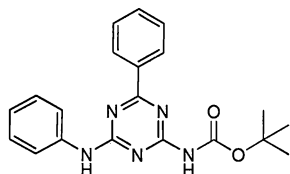
Các hợp chất khác theo một khía cạnh của sáng chế được điều chế theo cách tương tự bằng cách áp dụng ví dụ 7, quy trình 1, bước 4 của ví dụ này, trimetylnhôm, và este 18 thích hợp.

2-oxo-N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)propanamit



^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,30 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,38 (br.s., 2H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,39 (br.s., 3H). LC-MS: m/z 334,2 ($M+H$) $^+$.

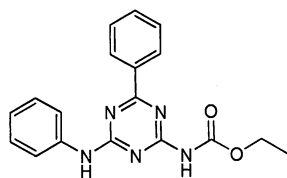
Điều chế hợp chất 416 - Tert-butyl 4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylcarbamate ví dụ 7, (quy trình 2). Hỗn hợp gồm 4-clo-N,6-điphenyl-1,3,5-triazin-2-amin (141mg, 0,5mmol), tert-butylcarbamate (69,6mg, 0,6mmol), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (24mg, 0,05mmol), X-phos (67,3mg, 0,1mmol) và Cs_2CO_3 (326mg, 1mmol) trong đioxan (5ml) được súc N_2 trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra tert-butyl 4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylcarbamate.



^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,24. (br.s., 1H), 10,07 (br.s., 1H), 8,38 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,99 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,31 (br.s., 2H), 7,04 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H). LC-MS: m/z 364,2 ($M+H$) $^+$.

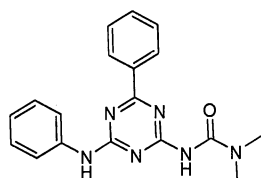
Các hợp chất khác theo một khía cạnh của sáng chế được điều chế theo cách tương tự bằng cách áp dụng ví dụ 7, quy trình 2 của ví dụ này và amin có công thức 19 thích hợp.

Hợp chất 181 - ethyl 4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylcarbamate



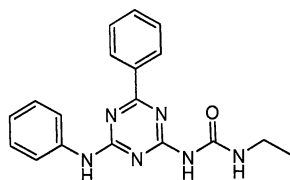
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,58. (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,05. (br.s., 2H), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,32 (br.s., 2H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H). LC-MS: m/z 336,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 182 - 1,1-đimetyl-3-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)ure



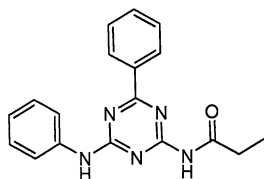
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,59. (br.s., 1H), 9,35 (br s., 1H), 8,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,97 (s, 6H). LC-MS: m/z 335,0 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 207 - 1-ethyl-3-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)ure



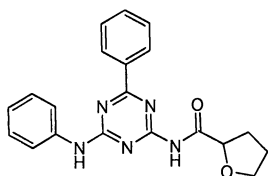
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,10. (br.s., 1H), 9,84 (br.s., 1H), 8,30 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,73 (br.s., 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,38 (br.s., 2H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,33 (br.s., 2H), 1,11 (br.s., 3H). LC-MS: m/z 335,2 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 209 - N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)propionamit



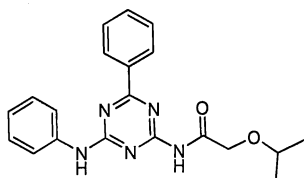
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,53. (br.s., 1H), 10,10 (br.s., 1H), 8,36 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,96 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 320,2 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 243 - N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)tetrahydrofuran-2-carboxamid



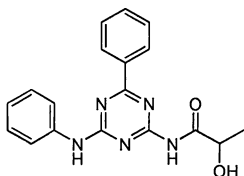
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,21. (br.s., 2H), 8,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,00 (br.s., 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,34 (br.s., 2H), 7,06 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (br.s., 1H), 3,95-3,82 (m., 1H), 4,01-3,97 (m., 1H), 2,32-2,19 (m., 1H), 2,03-1,85 (m., 3H). LC-MS: m/z 362,0 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 244 - 2-isopropoxy-N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)acetamid



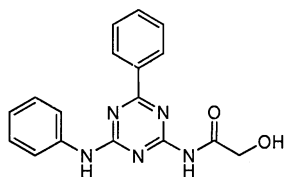
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,35. (br.s., 1H), 10,20 (br.s., 1H), 8,37 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,92 (br.s., 2H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,35 (br.s., 2H), 7,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,70-3,67 (m., 1H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364,0 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 324 - 2-hydroxy-N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)propanamid



^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,28. (br.s., 1H), 10,05. (br.s., 1H), 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,09 (br.s., 2H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,36 (br.s., 2H), 7,05 (br.s., 1H), 5,88 (br.s., 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 335,9 ($M+H$) $^+$

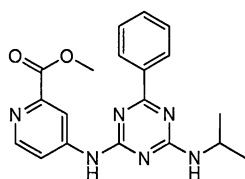
Hợp chất 348 - 2-hydroxy-N-(4-phenyl-6-(phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)acetamid



^1H NMR(METANOL- d_4) δ : 8,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,74 (br.s., 2H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H). LC-MS: m/z 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

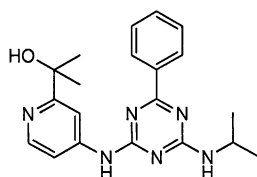
Các hợp chất bổ sung có công thức I mà được điều chế theo ví dụ 1, bước 3, quy trình C bằng cách sử dụng chất phản ứng 4 thích hợp là như sau:

Hợp chất 450 - methyl 4-((4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)picolinate



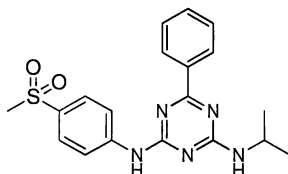
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,08-8,74 (d, 1 H), 8,49-8,43 (m, 3 H), 8,13-7,83 (m, 1 H), 7,56-7,48 (m, 3 H), 4,37-4,34 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 1,35-1,30 (m, 6 H). LC-MS: m/z 365,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Hợp chất 451 - 2-((4-((4-(isopropylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)propan-2-ol



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,48-8,23 (m, 4 H), 7,72-7,63 (m, 1 H), 7,56-7,44 (m, 3 H), 4,48-4,28 (m, 1 H), 1,57 (s, 6 H), 1,30 (d, 6 H). LC-MS: m/z 365,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

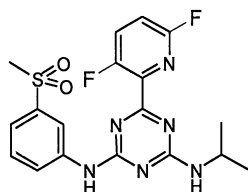
Hợp chất 452 - N2-isopropyl-N4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-6-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,41-8,31 (m, 2 H), 7,91-7,88 (m, 4 H), 7,63-7,45 (m, 4 H), 5,51-5,08 (m, 1 H), 4,48-4,19 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 1,30 (d, 6 H). LC-MS: m/z 384,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

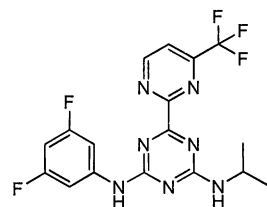
Các hợp chất bổ sung có công thức I được điều chế theo sơ đồ 2 bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp như sau:

Hợp chất 453 - 6-(3,6-điflo-pyridin-2-yl)-N-isopropyl-N'-(3-metansulfonyl-phenyl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



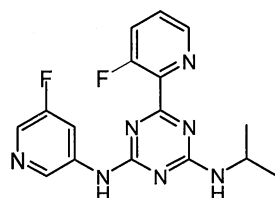
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,90-8,40 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 1,37-1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 421,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 455 - N-(3,5-điflo-phenyl)-N'-isopropyl-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



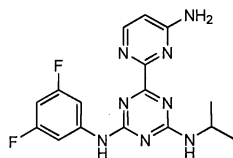
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,39-10,42 (m, 1H), 9,36-9,38 (m, 1H), 8,19-8,34 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 1,18-1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 412,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 456 - N-(5-Flo-pyridin-3-yl)-6-(3-flo-pyridin-2-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



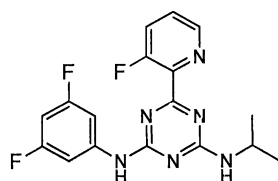
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,61-8,40 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 344,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 458 - 6-(4-amino-pyrimidin-2-yl)-N-(3,5-điflo-phenyl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



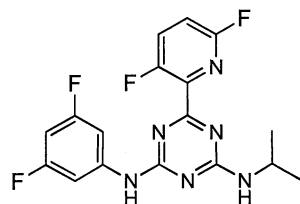
^1H NMR (METANOL- d_4) δ (s, 1H), 7,50-7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,58-6,67 (m, 2H), 4,23-4,55 (m, 1H), 1,25-1,34 (m, 6H). LC-MS : m/z 359,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 459 - N-(3,5-điflo-phenyl)-6-(3-flo-pyridin-2-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



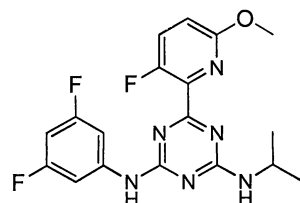
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,54-8,53 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 1,34-1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 361,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 460 - N-(3,5-điflo-phenyl)-6-(3,6-điflo-pyridin-2-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



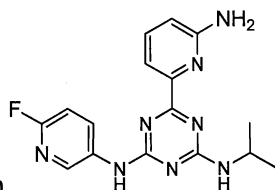
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,03-7,97 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 379,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 461 - N-(3,5-điflo-phenyl)-6-(3-flo-6-metoxi-pyridin-2-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 7,83-7,79 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,39-1,31 (m, 6H). LC-MS: m/z 391,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

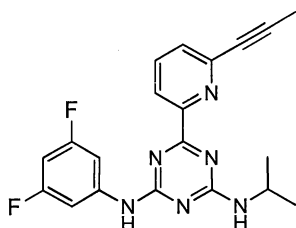
Hợp chất 462 - 6-(6-amino-pyridin-2-yl)-N-(6-flo-pyridin-3-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-



điamin

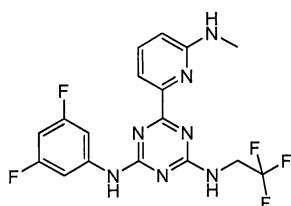
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,65-8,58 (m, 1H), 8,50-8,30 (m, 1H), 8,20-7,61 (m, 2H), 7,20-6,90 (m, 2H), 4,60-4,20 (m, 1H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: m/z 340,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 463 - N-(3,5-điflo-phenyl)-N'-isopropyl-6-(6-prop-1-ynyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



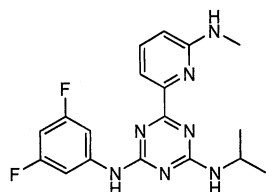
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,39-8,34 (m, 1H), 7,94-7,90 (t, 1H), 7,60-7,52 (m, 3H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,50-4,24 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 6H). LC-MS: m/z 380,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 464 - N-(3,5-điflo-phenyl)-N'-isopropyl-6-(6-methylamino-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 6,68-6,65 (d, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 4,36-4,16 (m, 2H), 2,98 (s, 3H). LC-MS: m/z 441,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

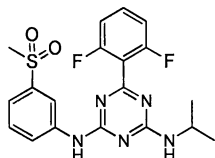
Hợp chất 465 - N-(3,5-điflo-phenyl)-6-(6-methylamino-pyridin-2-yl)-N'-(2,2,2-triflo-etyl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,00-7,85 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,14-3,12 (d, 3H), 1,33-1,28 (m, 6H). LC-MS: m/z 372,3

(M+H)⁺.

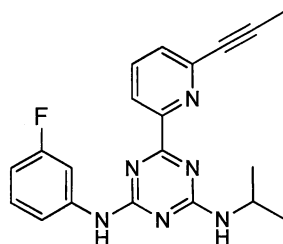
Hợp chất 466 - 6-(2,6-điflophenyl)-N²-isopropyl-N⁴-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



¹H NMR (METANOL-d₄): δ 9,0-8,4 (m, 1,0H), 8,05-7,75 (m, 1H), 7,75-7,4 (m, 3 H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,45-4,1 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,3 (d, J=6,4, 6H).

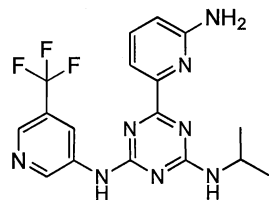
LC-MS : m/z 419,8 (M+H)⁺.

Hợp chất 467 - N-(3-flo-phenyl)-N'-isopropyl-6-(6-prop-1-ynyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



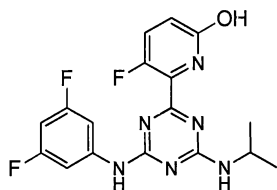
¹H NMR (METANOL-d₄) δ 8,33-8,31 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 6H). LC-MS: m/z 363,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 468 - 6-(6-amino-pyridin-2-yl)-N-isopropyl-N'-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



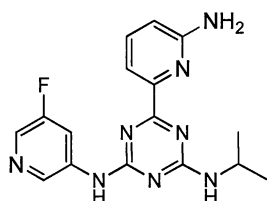
¹H NMR (METANOL-d₄) δ 9,21 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 6,74-6,72 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 1,31-1,29 (d, J=8,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 391,3 (M+H)⁺.

Hợp chất 469 - 6-[4-(3,5-điflo-phenylamino)-6-isopropylamino-[1,3,5]triazin-2-yl]-5-flo-pyridin-2-ol



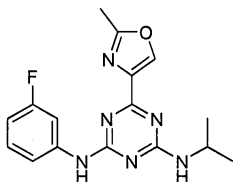
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 7,71-7,65 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 377,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 470 - 6-(6-amino-pyridin-2-yl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



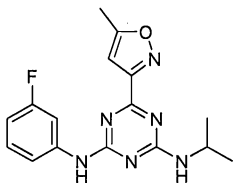
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,38-9,35 (m, 1H), 8,77-8,63 (m, 2H), 8,09-7,86 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,34 (dd, 6H). LC-MS: m/z 341,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 471 - N-(3-fluorophenyl)-N'-isopropyl-6-(2-methyl-oxazol-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



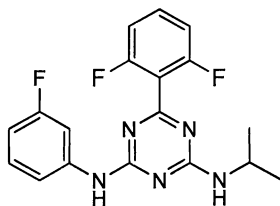
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,46-8,43 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 6,78-6,74 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,57 (s, H), 1,29 (dd, $J = 13,2$ Hz, 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 329,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 472 - N-(3-fluorophenyl)-N'-isopropyl-6-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



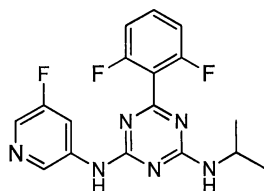
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 7,87-7,82 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,77-6,68 (m, 2H), 4,38-4,21 (m, 1H), 2,53 (s, H), 1,29 (dd, $J = 10,8$ Hz, 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 329,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 473 - 6-(2,6-difluorophenyl)-N-(3-fluorophenyl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



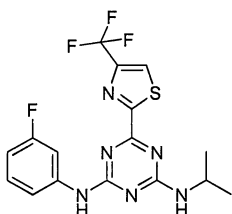
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 6,98-6,97 (m, 1H), 6,69-6,54 (m, 3H), 6,28-6,23 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 0,49 (d, 6H). LC-MS: m/z 359 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 474 - 6-(2,6-điflo-phenyl)-N-(5-flo-pyridin-3-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



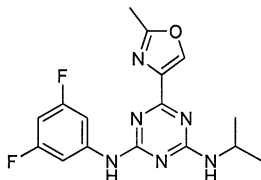
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,23-9,01 (m, 1H), 8,78-8,43 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 1,33 (d, 6H). LC-MS: m/z 361,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 475 - N-(3-Flo-phenyl)-N'-isopropyl-6-(4-triflometyl-thiazol-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



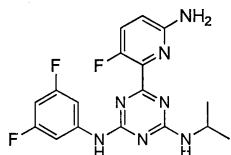
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,00-7,86 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 399,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 476 - N-(3,5-điflo-phenyl)-N'-isopropyl-6-(2-metyl-oxazol-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



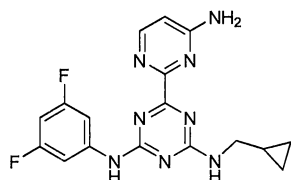
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,67 (br, 1H), 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,77-6,72 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 6H). LC-MS : m/z 347,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 477 - 6-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-N2-(3,5-điflophenyl)-N4-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



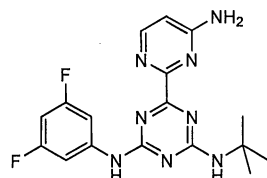
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 7,55-7,45 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 1H), 6,65-6,5 (m, 1H), 4,4-4,15 (m, 1H), 1,4-1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 376,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 478 - 6-(4-amino-pyrimidin-2-yl)-N-cyclopropylmethyl-N'-(3,5-điflo-phenyl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



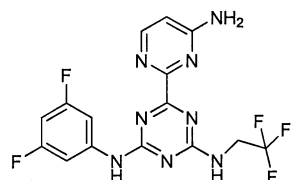
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,26-8,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,532-7,490 (m, 2H), 6,66-6,57 (m, 2H), 3,43-3,23 (m, 2H), 1,16-1,18 (m, 1H), 0,58-0,51 (m, 2H), 0,34-0,29 (m, 2H). LC-MS: m/z 371,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 479 - 6-(4-amino-pyrimidin-2-yl)-N-tert-butyl-N'-(3,5-điflo-phenyl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,28-8,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,66-6,60 (m, 2H), 1,54 (s, 9H). LC-MS: m/z 373,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

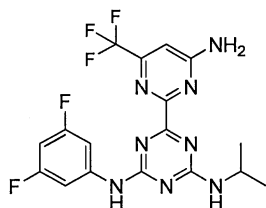
Hợp chất 480 - 6-(4-amino-pyrimidin-2-yl)-N-(3,5-điflo-phenyl)-N'-(2,2,2-triflo-etyl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,29-8,26 (m, 1 H), 7,55-7,44 (m, 2H), 6,67-6,59 (m, 2H), 4,44-4,20 (m, 2H). LC-MS: m/z 399,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

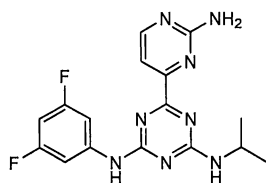
Hợp chất 481 - 6-(4-amino-6-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-N2-(3,5-điflophenyl)-N4-isopropyl-

1,3,5-triazin-2,4-diamin



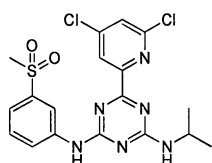
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,98 (s, 1H), 6,63-6,55 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,2$ Hz, 6 H). LC-MS: m/z 427,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 482 - 6-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-N-(3,5-điflo-phenyl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



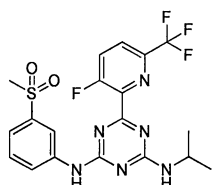
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,47-8,46 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 4,26-4,22 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 6H). LC-MS: m/z 372,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 483 - 6-(4,6-điclopyridin-2-yl)-N2-isopropyl-N4-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



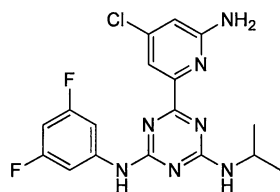
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,40 (br, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,34-8,18 (m, 2 H), 7,99 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 4,23 (br, 1H), 3,18 (m, 3H), 1,20 (s, 6H). LC-MS: m/z 475,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 484 - 6-(3-flo-6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N2-isopropyl-N4-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



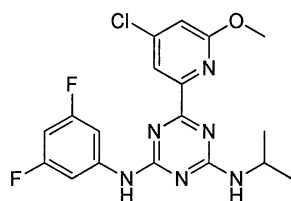
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,52 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,79 (br, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,11 (d, 3H), 1,31-1,21 (m, 6H). LC-MS: m/z 471,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 485 - 6-(6-amino-4-clopyridin-2-yl)-N²-(3,5-điflophenyl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



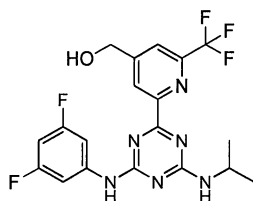
¹H NMR (METANOL-d₄) δ7,66 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 4,47-4,09 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 6H). LC-MS: m/z 392,1 (M+H)⁺.

Hợp chất 486 - 6-(4-clo-6-metoxypyridin-2-yl)-N²-(3,5-điflophenyl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



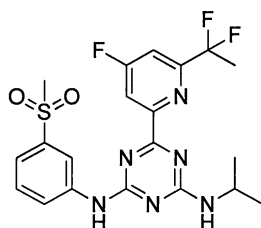
¹H NMR (METANOL-d₄) δ8,05 (s, 1H), 7,52 (br, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,58-6,52 (m, 1H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,31-1,29 (d, 6H). LC-MS: m/z 407,1 (M+H)⁺.

Hợp chất 487 - (2-(4-((3,5-điflophenyl)amino)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-6-(triflometyl)pyridin-4-yl)metanol



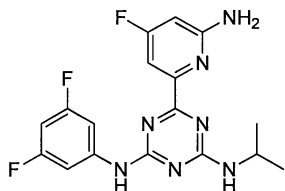
¹H NMR (METANOL-d₄) δ8,66 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54-7,52 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,47-4,22 (m, 1H), 1,33-1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 441,1 (M+H)⁺.

Hợp chất 488 - 6-(6-(1,1-đifloetyl)-4-flopyridin-2-yl)-N²-isopropyl-N⁴-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



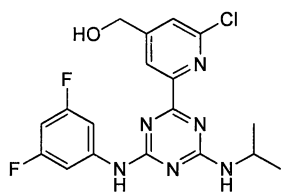
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,95 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,2-2,0 (m, 3H), 1,4-1,3 (m, 6H).

Hợp chất 489 - 6-(6-amino-4-flopyridin-2-yl)- N^2 -(3,5-điflophenyl)- N^4 -isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



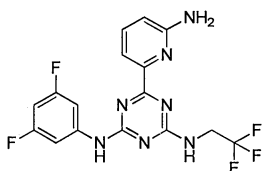
^1H NMR (DMSO) δ 10,15 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,7-7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,4-4,0 (m, 1H), 1,2 (m, 6H).

Hợp chất 490 - (2-clo-6-(4-((3,5-điflophenyl)amino)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-4-yl)metanol



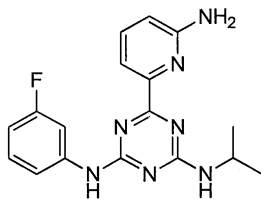
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 10,28-10,24 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16-7,88 (m, 1H), 7,71-7,54 (m, 2H), 7,54-7,53 (d, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 5,63-5,60 (q, 2H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,33-4,05 (m, 1H), 1,21-1,19 (d, 6H). LC-MS : m/z 407,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 491 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)- N^2 -(3,5-điflophenyl)- N^4 -(2,2,2-trifloetyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



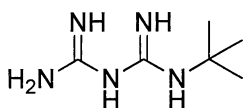
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,10-8,07 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H). LC-MS : m/z 398,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 492 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)- N^2 -(3-flophenyl)- N^4 -isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin



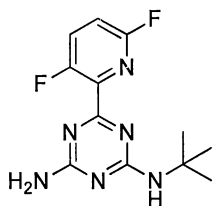
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,04-8,00 (m, 1 H), 7,83 (br, 2 H), 7,40-7,37 (m, 1 H), 7,33-7,28 (m, 1 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 6,79 (t, 1 H), 4,51-4,25 (m, 1 H), 1,29 (d, 6 H). LC-MS : m/z 340,2 ($M+H$) $^+$.
Hợp chất 493 - 6-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-N2-(tert-butyl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin

Bước 1: Điều chế (E)-2-(tert-butyl)-1-(điaminometylen)guanidin. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (14,9g, 0,059mol), tiếp theo 2-metylpropan-2-amin (11,3g, 0,155mol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-phenyl-2-xyanoguanidin (10g, 0,119mol) trong etanol/nước (176,5ml/70,6ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung nước (137ml) và dung dịch nước HCl (59,5ml trong 100ml nước) vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, Na_2S (47,6g trong 100ml nước) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 30 phút nữa. CuS không hòa tan được lọc bỏ. Dịch lọc được giảm nhiệt độ đến 10°C và dung dịch nước NaOH (27g NaOH trong 100ml nước) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được chiết bằng điclometan (100ml $\times$ 3). Lớp nước được cô và cặn được bổ sung điclometan (200ml) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ và hỗn hợp này được lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra (E)-2-(tert-butyl)-1-(điaminometylen)guanidin ở dạng rắn màu nâu.



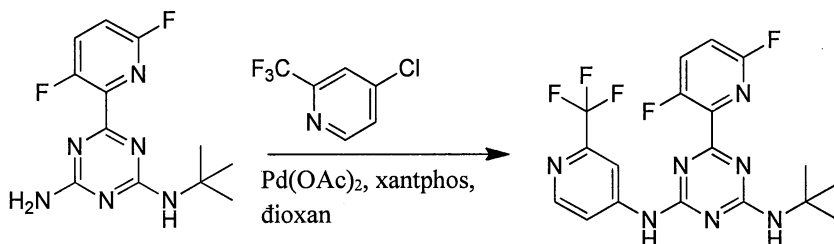
^1H NMR (CDCl_3) δ 1,32-1,37 (m, 9H).

Bước 2: Điều chế N2-(tert-butyl)-6-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin. Hỗn hợp gồm (E)-2-(tert-butyl)-1-(điaminometylen) guanidin (1,2g, 7,6mmol), metyl 3,6-điflopicolinat (1,3g, 7,6mol) và MeONa (0,9g, 15,2mol) trong MeOH (25ml) được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. TLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được rót vào nước (15ml), chiết bằng EA (50ml) trong 3 lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra N2-(tert-butyl)-6-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin ở dạng rắn màu trắng.

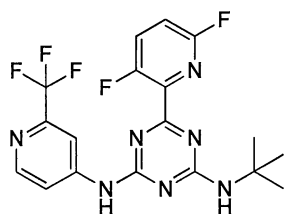


^1H NMR (CDCl_3) δ 7,5 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 5,4 (B, 1H), 5,1-5,2 (br s, 2H), 4,4 (m, 9H).

Bước 3: Điều chế N^2 -(tert-butyl)-6-(3,6-điflopyridin-2-yl)- N^4 -(2-(triflometyl) pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin

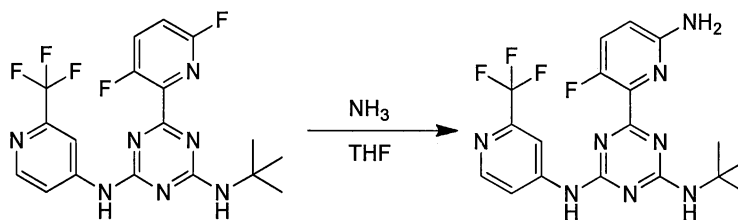


$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ được bổ sung vào hỗn hợp gồm N^2 -(tert-butyl)-6-(3,6-điflopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin (0,4g, 1,4mmol), 4-clo-2-(triflometyl)pyridin (0,31g, 1,7mmol), Cs_2CO_3 (0,7g, 2,1mmol) và X-phos (0,048g, 0,07mmol) trong đioxan (10ml) trong môi trường khí bảo vệ N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 80 độ và khuấy trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước (10ml), chiết bằng EA (100ml) trong 3 lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra N^2 -(tert-butyl)-6-(3,6-điflopyridin-2-yl)- N^4 -(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin.

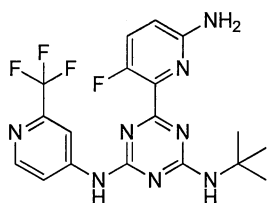


^1H NMR (CDCl_3) δ 8,6-8,4 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 1,45 (m, 9H).

Bước 4: Điều chế 6-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)- N^2 -(tert-butyl)- N^4 -(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin - Hợp chất 494

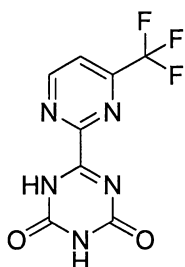


Dung dịch NH_3/EtOH bão hòa (15ml) được bổ sung vào dung dịch chứa N^2 -(tert-butyl)-6-(3,6-difluoropyridin-2-yl)- N^4 -(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (300mg, 0,7mmol) và CuI (134mg, 0,7mmol) trong THF (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong bình phản ứng bịt kín ở 130 độ trong thời gian 10 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 6-(6-amino-3-fluoropyridin-2-yl)- N^2 -(tert-butyl)- N^4 -(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.



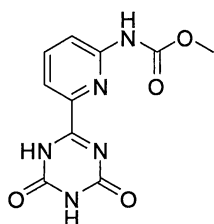
^1H NMR (CDCl_3) δ 8,63 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,5-7,4 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 1,5 (m, 9H).

Theo cách thức chung thể hiện trên sơ đồ 3, bước 2, các chất trung gian dưới đây được điều chế:
6-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-dion



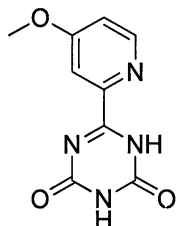
LCMS: m/z 260,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Methyl 6-(4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-ylcarbamate



LCMS: m/z 264,2 (M+H)⁺.

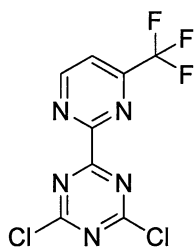
6-(4-metoxypyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-đion



LCMS: m/z 221,1 (M+H)⁺.

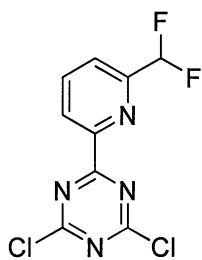
Theo cách thức chung thể hiện trên Sơ đồ 3, bước 3, các chất trung gian dưới đây được điều chế:

2,4-điclo-6-(4-(triflometyl)-pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin.



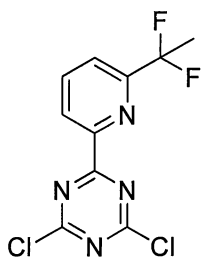
LCMS: m/z 296,0 (M+H)⁺.

2,4-điclo-6-(6-điflometyl -pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin



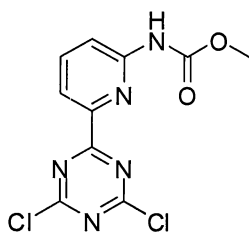
LCMS: m/z 277,0 (M+H)⁺.

2,4-điclo-6-[6-(1,1-đifloetyl)-pyridin-2-yl]-[1,3,5]triazin



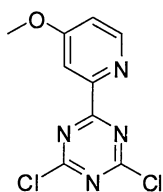
LCMS: m/z 290,9 (M+H)⁺.

Metyl 6-(4,6-điclo-1,3,5-triazin-2-yl)-pyridin-2-ylcarbammat



LCMS: m/z 300,1 ($M+H$)⁺.

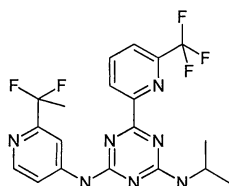
2,4-dicloro-6-(4-metoxypyridin-2-yl)-1,3,5-triazin



LCMS: m/z 257,1 ($M+H$)⁺.

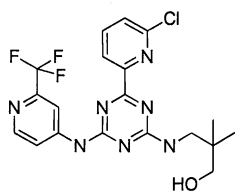
Theo cách thức chung thể hiện trên sơ đồ 3, các bước 4 đến 5, các hợp chất dưới đây được điều chế từ các chất phản ứng thích hợp và các chất trung gian:

Hợp chất 494 - N-[2-(1, 1-diflo-etyl)-pyridin-4-yl]-N'-isopropyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5] triazin-2,4-di-amin



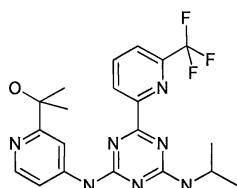
¹H NMR (METANOL-d₄) δ 8,67 (s, 1H), 8,51-8,18 (m, 3H), 7,97-7,73 (m, 2H), 4,51-4,32 (m, 1H), 1,97 (t, J = 18,8 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 440,3 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 495 - 3-[4-(6-clo-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2,2-dimetyl-propan-1-ol



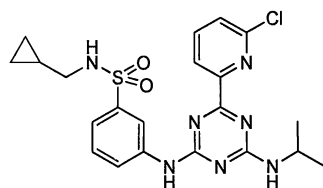
¹H NMR (METANOL-d₄) δ 8,63-8,45 (m, 3H), 8,44-7,99 (m, 2H), 7,97-7,62 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,23 (s, 1H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 454,3 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 496 - 2-{4-[4-Isopropylamino-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-yl}-propan-2-ol



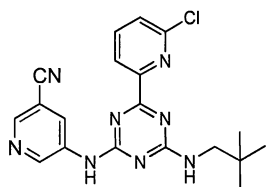
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,29-8,11 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 4,40-4,29 (m., 1H), 1,49 (s, 6H), 1,25 (d., $J=6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 434,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 497 - 3-[4-(6-clo-pyridin-2-yl)-6-isopropylamino-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-N-xyclopropylmetyl-benzensulfonamit



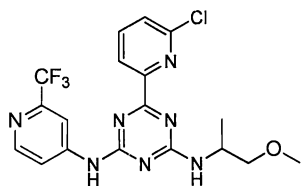
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,69-7,67 (m., 2H), 7,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,78-2,76 (d., $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,36-1,28 (d, $J = 10$ Hz, 6H), 0,87-0,81 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H). LC-MS: m/z 474,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 498 - 5-[4-(6-clo-pyridin-2-yl)-6-(2,2-đimetyl-propylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-nicotinonitril



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,01-8,94 (m, 2H), 8,53-8,41 (m, 2H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,00 (s, 9 H). LC-MS : m/z 395,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

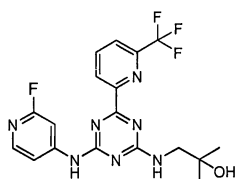
Hợp chất 499 - 6-(6-clo-pyridin-2-yl)-N-(2-metoxi-1-metyl-etyl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,62-8,43 (m, 3H), 8,25-8,61 (m, 3H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,32-1,26 (s, 3 H). LC-MS : m/z 440,3 (M+H) $^+$.

Hợp chất 500 - 1-[4-(2-Flo-pyridin-4-ylamino)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol

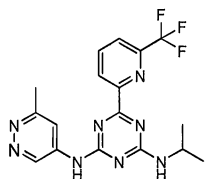
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,79-8,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,37-8,43 (m, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 7,56-7,72 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). LC-MS : m/z 424,2 (M+H) $^+$.

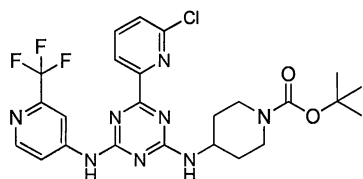
Hợp chất 501 - N-Isopropyl-N'-(6-metyl-pyridazin-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



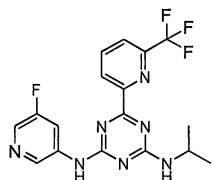
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,30-8,85 (m, 2 H), 8,78-8,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 8,07-8,15 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,38-1,41 (m, 6H). LC-MS: m/z 391,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 502 - tert-butyl este của axit 4-[4-(6-clo-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-piperidin-1-carboxylic



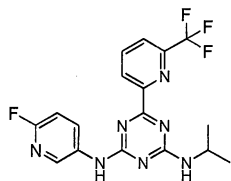
^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ 8,51-8,55 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 5,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,95-4,11 (m, 3H), 2,88-2,93 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,41-1,51 (m, 11 H). LC-MS : m/z 552,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 503 - N-(5-Flo-pyridin-3-yl)-N'-isopropyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



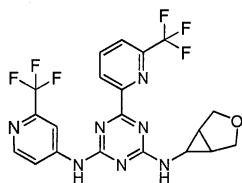
^1H NMR ($\text{METANOL-}d_4$) δ 8,66-8,62 (m, 2H), 8,54 (br, 1H), 8,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 4,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 394,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(6-Flo-pyridin-3-yl)-N'-isopropyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR ($\text{METANOL-}d_4$) δ 8,53-8,50 (m, 2H), 8,46-8,24 (m, 1H), 8,07 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 394,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

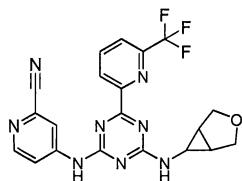
Hợp chất 504 - N-(3-Oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR ($\text{METANOL-}d_4$) δ 8,60 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0, 1H) 8,53 (dd, $J = 5,6$ Hz, 1,6, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,06 (s, 2H). LC-MS : m/z 484,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

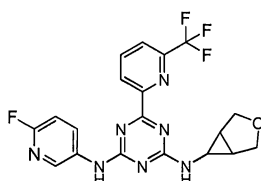
Hợp chất 505 - 4-[4-(3-Oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-ylamino)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-carbonitril

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs₂CO₃, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



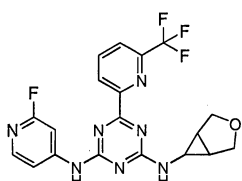
¹H NMR (METANOL-d₄) δ 8,69-8,51 (m, 3H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 4,12 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,02 (s, 2H). LC-MS: m/z 441,3 (M+H)⁺.

Hợp chất 506 - N-(6-Flo-pyridin-3-yl)-N'-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



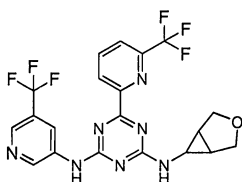
¹H NMR (METANOL-d₄) δ 8,69-8,61 (m, 2H), 8,38 (br, 1H), 8,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,4 Hz, 2,4, 1H), 4,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,64 (s, 1H), 1,94 (s, 1H). LC-MS: m/z 433,9 (M+H)⁺.

N-(2-Flo-pyridin-4-yl)-N'-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]-triazin-2,4-di-amin



¹H NMR (METANOL-d₄) δ 8,68-8,66 (m, 1H), 8,24-7,97 (m, 4H), 7,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H). LC-MS: m/z 433,9 (M+H)⁺.

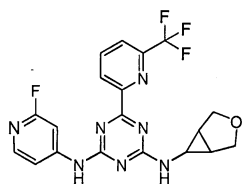
Hợp chất 507 - N-(3-Oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-N'-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,38 (br, 1H), 8,82-8,42 (m, 4H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,15 (s, 2H). LC-MS: m/z 484,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 508 - N-(2-Flo-pyridin-4-yl)-N'-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin

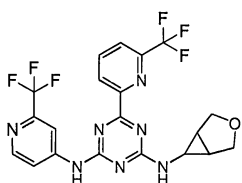
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,48-8,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,97-8,15 (m, 3 H), 7,79-7,96 (m, 1 H), 7,48-7,54 (m, 1 H), 4,13-4,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 3,83-3,85 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 2,78 (s, 1 H), 2,07-2,10 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 400,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 509 - N-(3-Oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin

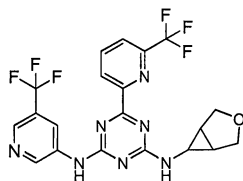
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,47-8,66 (m, 2 H), 8,07-8,28 (m, 3 H), 7,76-7,78 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4,06-4,14 (m, 2 H), 3,80-3,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 2,82 (s, 1 H), 2,04-2,16 (m, 2 H). LC-MS: m/z 450,1 ($M+H$) $^+$.

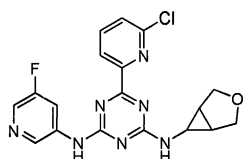
Hợp chất 510 - N-(3-Oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-N'-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



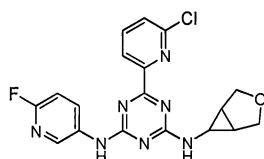
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,05-9,20 (m, 1 H), 8,36-8,45 (m, 3 H), 7,96-7,97 (m, 1 H), 7,57-7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,04-4,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 3,75-3,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 2,78 (s, 1 H), 1,94 (s, 2 H). LC-MS: m/z 450,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 511 - 6-(6-clo-pyridin-2-yl)-N-(5-flo-pyridin-3-yl)-N'-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



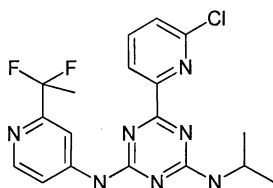
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,50-10,60 (m, 1H), 8,79-8,91 (m, 1H), 8,43-8,48 (m, 2H), 8,19-8,29 (m., 2H), 8,05-8,11 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 2H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 1,95 (s, 2 H). LC-MS: m/z 400,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 512 - 6-(6-clo-pyridin-2-yl)-N-(6-flo-pyridin-3-yl)-N'-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



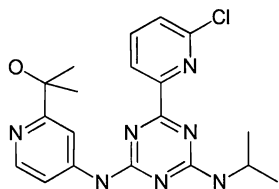
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,36 (br, 1H), 8,76-8,93 (m, 1H), 8,30-8,43 (m, 3H), 8,04-8,10 (m., 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 2,09 (s, 2 H). LC-MS : m/z 400,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 513 - 6-(6-clo-pyridin-2-yl)-N-[2-(1,1-diflo-etyl)-pyridin-4-yl]-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



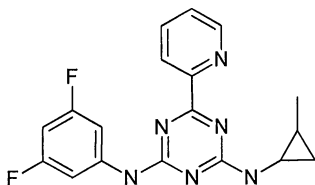
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,51-8,14 (m, 3H), 7,96-7,59 (m, 3H), 4,52-4,26 (m, 1H), 1,97 (t, J = 18,8 Hz, 2H), 1,31 (t., J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 406,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 514 - 2-{4-[4-(6-clo-pyridin-2-yl)-6-isopropylamino-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-yl}-propan-2-ol



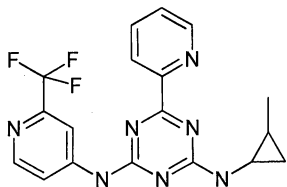
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,48-8,30 (m, 3H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,77-7,61 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 1H), 1,57 (s., 6H), 1,30 (d., J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 400,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 515 - N-(3,5-điflo-phenyl)-N'-(2-metyl-xyclopropyl)-6-pyridin-2-yl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



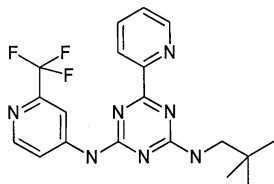
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,72-8,48 (m, 2H), 8,08-7,57 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 2,27-2,57 (m, 1H), 1,20 (s., 3H), 0,99-0,75 (m, 2H), 0,64-0,51 (s, H). LC-MS: m/z 455,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 516 - N-(2-Metyl-xyclopropyl)-6-pyridin-2-yl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



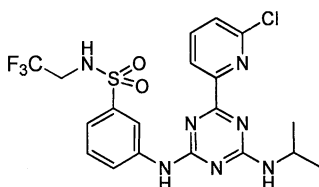
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,73-7,98 (m, 6H), 7,61-7,58 (m, 1H), 2,79-2,54 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,85-0,81 (m., 1H), 0,71-0,67 (m, 2H). LC-MS: m/z 388,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 517 - N-(2,2-đimetyl-propyl)-6-pyridin-2-yl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



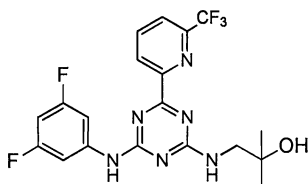
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,75-8,49 (m, 4H), 8,03-7,76 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). LC-MS: m/z 404,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 518 - 3-[4-(6-clo-pyridin-2-yl)-6-isopropylamino-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-N-(2,2,2-triflo-etyl)-benzensulfonamit



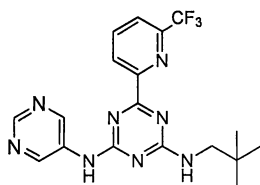
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,70-8,40 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,30-8,11 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 1,23-1,20 (d, $J = 12$ Hz, 6H). LC-MS : m/z 501,8 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 520 - 1-[4-(3,5-điflo-phenylamino)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-propan-2-ol



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,66-8,68 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 3,56-3,61 (d, $J = 20$ Hz, 2 H), 1,29 (s, 6 H). LC-MS : m/z 441,2 ($M+H$) $^+$.

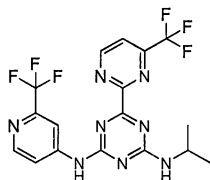
Hợp chất 521 - N-(2,2-đimetyl-propyl)-N'-pyrimidin-5-yl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



^1H NMR (METANOL- d_4): δ 9,28-9,31 (m, 2H), 8,79-8,82 (m, 1H), 8,67-8,69 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 1,01 (s, 9 H). LC-MS : m/z 405,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 522 -N2-isopropyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin

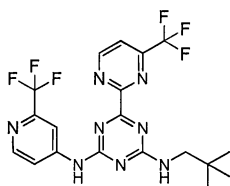
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,63-10,81-10,95 (m, 1H), 9,36-9,39 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08-8,56 (m, 3H), 7,84-7,85 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 1,20-1,24 (m, 6H). LC-MS: m/z 444,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

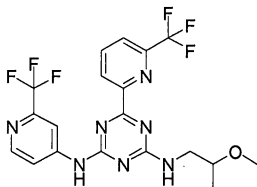
Hợp chất 523 -N2-neopentyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



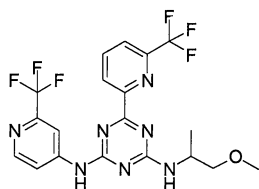
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,70-10,95 (m, 1H), 9,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36-8,76 (m, 3H), 7,64-7,66 (m, 1H), 3,29-3,35 (m, 2H), 0,90-1,0,95 (m, 9H). LC-MS: m/z 473,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 524 - N-(2-metoxi-propyl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



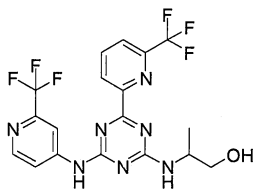
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,75-8,77 (m, 1H), 8,66-8,67 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H), 8,1,7-8,18 (m, 1H), 7,91-7,92 (m, 1H), 3,52-3,80 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,27-1,255 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 474,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 526 - N-(2-metoxi-1-metyl-etyl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



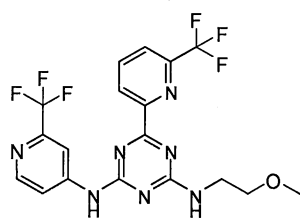
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,61-8,29 (m, 2H), 8,22-7,87 (m, 3H), 4,62-4,37 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,33-1,30 (m, 3H). LC-MS: m/z 473,9 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 527 - 2-[4-(6-Triflometyl-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-propan-1-ol



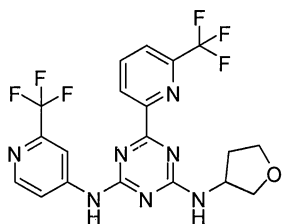
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,73-8,48 (m, 3H), 8,23-7,92 (m, 3H), 4,62-4,29 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 1,335-1,319 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 459,9 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 528 - N-(3-metoxi-propyl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,67-8,69 (m, 1 H), 8,50-8,61 (m, 2 H), 8,19-8,23 (m, 1 H), 7,93-7,99 (m, 2 H), 3,61-3,69 (m, 2 H), 3,54-3,56 (m, 2 H), 3,30-3,37 (m, 1 H), 1,93-1,99 (m, 2 H). LC-MS: m/z 474,3 ($M+H$) $^+$.

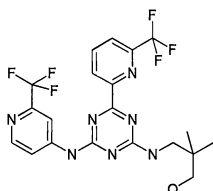
Các hợp chất 529 - N-(Tetrahydro-furan-3-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,66-8,68 (m, 1H), 8,62-8,66 (m, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 2,04-2,39 (m, 2H).

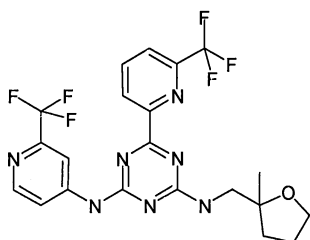
LC-MS: m/z 472,3 ($M+H$) $^+$.

Các hợp chất 530 - 2,2-dimetyl-3-[4-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-propan-1-ol



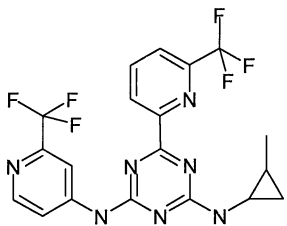
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,74-8,70 (m, 1H), 8,67-8,52 (m, 2H), 8,29-7,90 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 1,03-0,92 (m, 6H). LC-MS: m/z 488,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 531 - N-(2-Metyl-tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



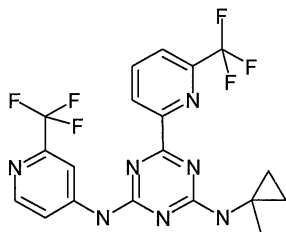
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71-8,24 (m, 3H), 8,23-7,84 (m, 3H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,78-3,58 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,31 (s, 3H). LC-MS: m/z 500,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 532 - N-(2-Metyl-xyclopropyl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70-8,19 (m, 3H), 8,06-7,98 (m, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H), 1,21-0,98 (m, 1H), 0,88-0,80 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 1H). LC-MS: m/z 456,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

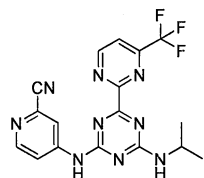
Hợp chất 533 - N-(1-Metyl-xyclopropyl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,85-8,65 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,96-7,82 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 2H). LC-MS: m/z 456,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

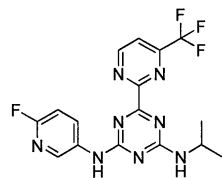
Hợp chất 534 - 4-[4-Isopropylamino-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-carbonitril

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,33-9,31 (m, 1H), 8,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 7,2$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 1,32 (dd, $J = 12$ Hz, 6,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 402,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

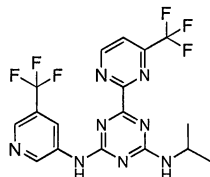
Hợp chất 535 - N-(6-Flo-pyridin-3-yl)-N'-isopropyl-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 9,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 1,28 (dd, $J = 10,8$ Hz, 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 395,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 536 - N-Isopropyl-N'-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin

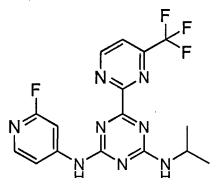
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên trừ, thay t-BuONa bằng Cs₂CO₃, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



¹H NMR (METANOL-d₄) δ9,31-9,33 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,98-9,11 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,06-8,07 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4,26-4,63 (m, 2 H), 1,28-1,34 (m, 6 H). LC-MS: m/z 445,3 (M+H)⁺.

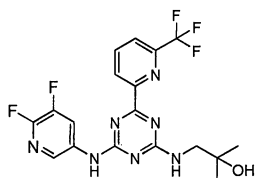
Hợp chất 537 - N-(2-Flo-pyridin-4-yl)-N'-isopropyl-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs₂CO₃, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



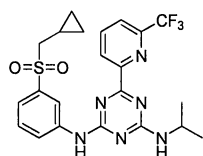
¹H NMR (METANOL-d₄) δ9,41-9,42 (m, 1 H), 8,14-8,20 (m, 2 H), 7,59-7,82 (m, 1 H), 4,35-4,38 (m, 2 H), 1,32-1,41 (m, 6 H). LC-MS: m/z 395,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 539 - 1-(4-(5,6-điflopyridin-3-ylamino)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



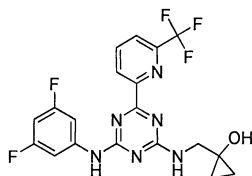
¹H NMR (METANOL-d₄) δ8,61-8,75 (m, 1H), 8,01-8,43 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 1,21 (s, 6H). LC-MS : m/z 442,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 540 - 1-[4-(6-Flo-5-metyl-pyridin-3-ylamino)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol



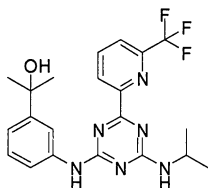
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,94 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65-7,86 (m, 3H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,98-1,06 (m, 1H), 0,53-0,57 (m, 2H), 0,17-0,21 (m, 2H). LC-MS: m/z 493,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 541 - 1-([4-(3,5-điflo-phenylamino)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-metyl}-xyclopropanol



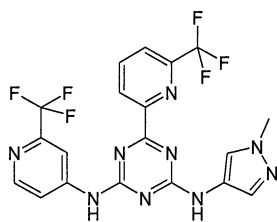
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,628-8,543 (m, 1H), 8,336-8,281 (m, 1H), 8,107-8,088 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,788-7,767 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,842-6,797 (m, 1H), 5,503-5,428 (d, J = 30 Hz, 1H), 3,629-3,567 (m, 2H), 0,666-0,584 (m, 2H). LC-MS: m/z 439,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 542 - 2-{3-[4-isopropylamino-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-phenyl}-propan-2-ol



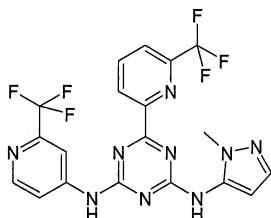
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,82-8,79 (m, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 4,43-4,26 (m, 1H), 1,656-1,573 (d, J = 33,2 Hz, 3H), 1,288-1,188 (d, J = 40 Hz, 3H). LC-MS: m/z 433,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 543 - N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



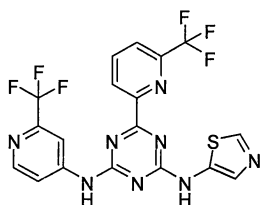
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71-8,69 (m, 1H), 8,58-8,31 (m, 4H), 8,19-7,99 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 3,92 (s, 3H). LC-MS: m/z 481,37 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 544 - N-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



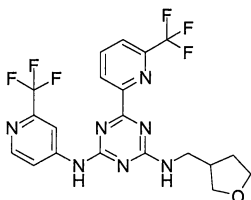
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,75-8,32 (m, 4H), 8,25-8,00 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,83 (s, 3H). LC-MS: m/z 482,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 546 - N2-(thiazol-5-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



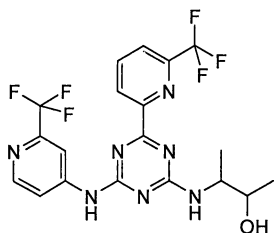
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,7-8,9 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,35-8,55 (m, 1H), 8,05-8,3 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,75 (m, 1H). LC-MS: m/z 485,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 547 - N-(Tetrahydro-furan-3-ylmetyl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



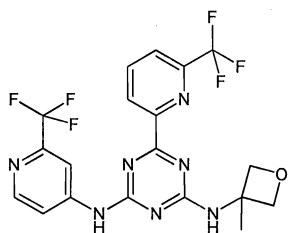
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,78-8,76 (d, $J = 8$ Hz 1H), 8,70-8,68 (d, $J = 5,6$ Hz 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,78-3,77 (m, 3H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H). LC-MS: m/z 486,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 548 - 3-[4-(6-Triflometyl-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-butan-2-ol



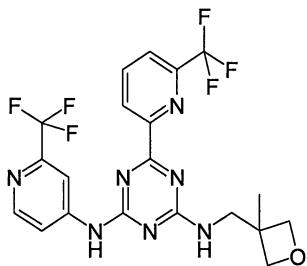
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,60-8,40 (m, 3H), 8,13-7,80 (m, 3H), 4,32-4,05 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 6H). LC-MS: m/z 474,3 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 549 - N-(3-metyl-oxetan-3-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



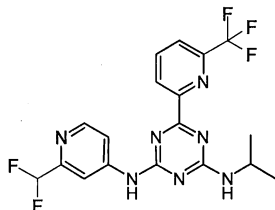
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71-8,54 (m, 1H), 8,49-8,52 (m, 2H), 8,25-8,21 (m, 1H), 8,14-7,89 (m, 2H), 4,65-4,64 (m, 2H), 1,85 (s, 3 H). LC-MS : m/z 472,3 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 550 - N-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



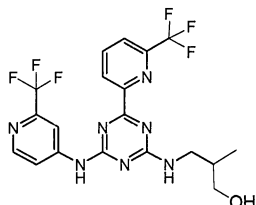
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,72-8,52 (m, 3H), 8,26-7,99 (m, 3H), 4,74-4,67 (m, 2H), 4,45-4,42 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H), 1,43 (s, 3 H). LC-MS : m/z 486,3 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 551 - N-(2-di-flometyl-pyridin-4-yl)-N'-isopropyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71-8,68 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,23-7,78 (m, 3H), 6,84-6,56 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 1,36-1,34 (d, $J = 8$ Hz, 6H). LC-MS : m/z 426,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

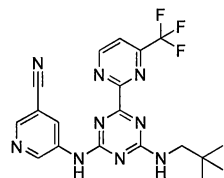
Hợp chất 552 - 2-Metyl-3-[4-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-propan-1-ol



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,72-8,69 (m, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,28-7,96 (m, 3H), 4,64-3,29 (m, 4H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,04-0,998 (m, 3 H). LC-MS : m/z 474,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

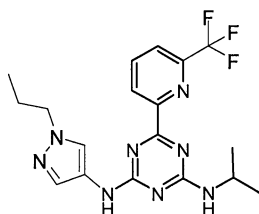
Hợp chất 554 - 5-[4-(2,2-đimetyl-propylamino)-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-nicotinonitril

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ thay t-BuONa bằng Cs_2CO_3 , tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



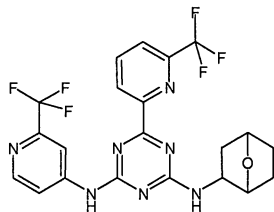
^1H NMR (MeOH- d_4) δ 9,42-9,46 (m, 1H), 8,73-9,25 (m, 3H), 8,21-8,26 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 9H). LC-MS: m/z 430,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 555 - N-Isopropyl-N'-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



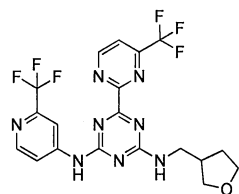
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,67-8,65 (m, 1H), 8,30-7,98 (m, 3H), 7,70-7,60 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 6H), 0,96-0,93 (t, 3H). LC-MS : m/z 407,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Hợp chất 556 - N-(7-Oxa-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



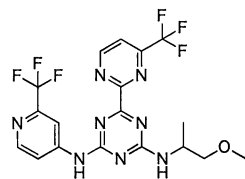
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71-8,48 (m, 3H), 8,24-7,93 (m, 3H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,70-4,605 (m, 1H), 4,43-4,18 (m, 1H), 2,35-1,99 (m, 2 H), 1,78-1,23 (m, 4 H). LC-MS : m/z 498,2 (M+H) $^+$

Hợp chất 557 - N 2 -((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



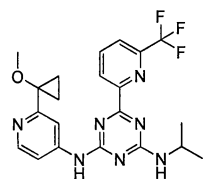
^1H NMR (MeOH- d_4) δ 9,36-9,42 (m, 1H), 8,50-8,69 (m, 2H), 8,20-8,21 (m, 1H), 7,93-8,13 (m, 1H), 3,64-3,98 (m, 6H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 1H). LC-MS: m/z 487,3 (M+H) $^+$.

Hợp chất 558 - N 2 -(1-metoxypropan-2-yl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



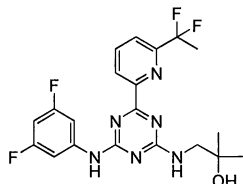
^1H NMR (MeOH- d_4) δ 9,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30-8,66 (m, 2H), 7,87-8,21 (m, 2H), 4,36-4,67 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,28-1,34 (m, 3H). LC-MS: m/z 475,3 (M+H) $^+$.

Hợp chất 559 - N-Isopropyl-N'-[2-(1-metoxy-xyclopropyl)-pyridin-4-yl]-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



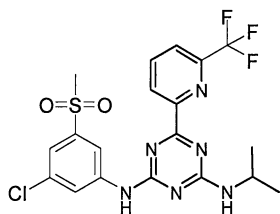
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,69-8,71 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,18-8,31 (m, 3 H), 7,93-7,98 (m, 1,3 H), 7,58-7,59 (d, $J = 3,6$ Hz, 0,7 H), 4,34-4,62 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 1,33-1,34 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 1,23-1,28 (m, 4 H). LC-MS : m/z 446,2 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 560 - 1-[4-[6-(1,1-điflo-etyl)-pyridin-2-yl]-6-(3,5-điflo-phenylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol



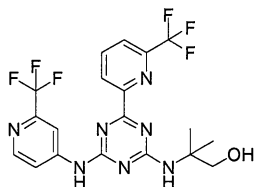
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,65-8,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,30-8,35 (d, $J = 20$ Hz, 1 H), 8,10-8,12 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 6,86-6,90 (m, 1 H), 3,58-3,64 (d, $J = 24$ Hz, 1 H), 2,13-2,25 (m, 3 H), 1,35-1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H). LC-MS : m/z 437,1 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 561 - N-(3-clo-5-metansulfonyl-phenyl)-N'-isopropyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



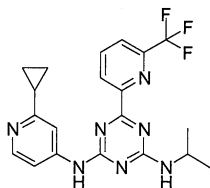
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70-8,67 (m, 2H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,58-7,55 (s., 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,33-1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). LC-MS : m/z 487,2 ($M+H$) $^+$

Hợp chất 562 - 2-Metyl-2-[4-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-propan-1-ol



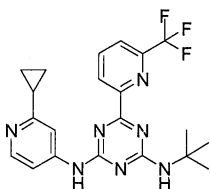
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, $J = 8$ Hz 1H), 8,64-7,88 (m, 5H), 8,53-8,52 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,523-1,496 (d, $J = 10,8$ Hz 6H). LC-MS : m/z 474,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 563 - N-(2-xyclopropyl-pyridin-4-yl)-N'-isopropyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



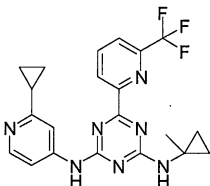
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,78-8,76 (m, 1H), 8,48-8,35 (m, 2H), 8,17-8,06 (m, 3H), 4,39-4,36 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 8H), 1,21-1,19 (m, 2H). LC-MS : m/z 416,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 564 - N-tert-butyl-N'-(2-cyclopropylpyridin-4-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



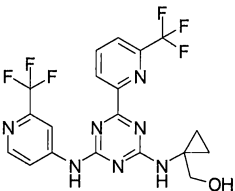
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,68-8,66 (m, 1H), 8,21-8,19 (m, 2H), 7,98-7,64 (m, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,11-1,01 (m, 4H). LC-MS : m/z 430,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 565 - N-(2-cyclopropylpyridin-4-yl)-N'-(1-methylcyclopropyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



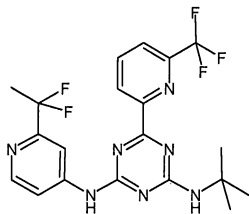
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,01-7,86 (m, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,57-1,56 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,87-0,85 (m, 2H). LC-MS : m/z 428,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 566 - {1-[4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-6-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-cyclopropyl}-metanol



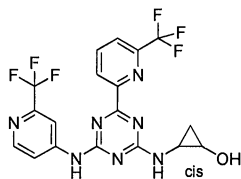
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,74-8,69 (m, 2H), 8,52-8,48 (m, 1H), 8,25-7,58 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 1,02-0,95 (m, 4H). LC-MS : m/z 494,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 567 - N-tert-butyl-N'-[2-(1,1-difluoro-ethyl)-pyridin-4-yl]-6-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



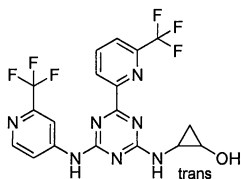
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,72-8,44 (m, 3H), 8,25-7,77 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,58 (s, 9 H).
LC-MS : m/z 454,1 (M+H) $^+$.

Hợp chất 568 - 2-[4-(6-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6-(2-trifluoromethyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-xyclopropanol



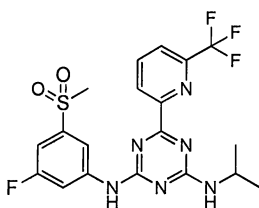
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,31-8,90 (m, 3H), 8,15-8,30 (m, 2H), 7,93-8,05 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 0,89-0,99 (m, 1H). LC-MS : m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 569 - 2-[4-(6-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6-(2-trifluoromethyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-xyclopropanol



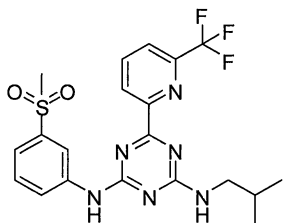
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,35-8,90 (m, 3H), 8,13-8,34 (m, 2H), 7,97-8,05 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,72-3,01 (m, 1H), 1,08-1,25 (m, 1H), 0,90-0,99 (m, 1H). LC-MS : m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 570 - N2-(3-fluoro-5-(metylsulfonyl)phenyl)-N4-isopropyl-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



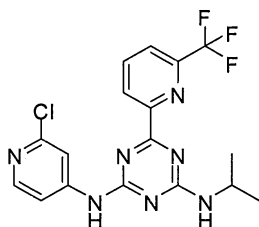
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70-8,62 (m, 2 H), 8,21-7,84 (m, 3 H), 7,35-7,33 (m, 1 H), 4,34-4,31 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 1,31 (dd, 6 H). LC-MS: m/z 470,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 571 - N2-isobutyl-N4-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



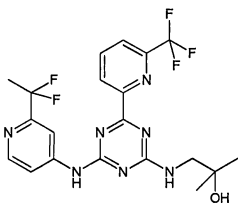
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 8,7-8,9 (m, 2 H), 8,3-8,5 (m, 1 H), 8,0-8,2 (m, 1 H), 7,6-7,86 (m, 3 H), 3,5 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 1,0-1,1 (d, $J = 16$ Hz, 6 H). LC-MS : m/z 467,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 572 - N2-(2-clopyridin-4-yl)-N4-isopropyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



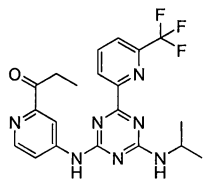
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,2-10,5 (m, 1,0H), 8,85-8,65 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,25-8,45 (m, 3 H), 8,1 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 4,1-4,4 (m, 1 H), 1,2 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H). LC-MS : m/z 410,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 573 - 1-[4-[2-(1,1-điflo-etyl)-pyridin-4-ylamino]-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol



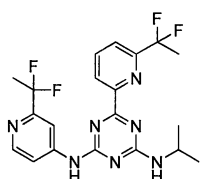
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,72-8,42 (m, 3H), 8,24-7,74 (m, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 3H), 2,34-1,91 (m, 4H), 1,30-1,29 (m, 6 H). LC-MS : m/z 492,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Hợp chất 574 - 1-{4-[4-Isopropylamino-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-yl}-propan-1-on



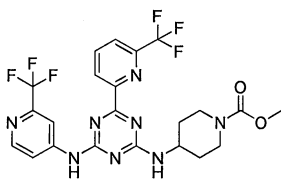
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,69 (s, 0,7 H), 8,63-8,64 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,38-8,40 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz, 1 H), 8,13-8,18 (q, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,78-8,03 (m, 2 H), 4,22-4,36 (m, 1 H), 3,12-3,16 (m, 2 H), 1,25-1,29 (m, 6 H), 1,11-1,14 (m, 3 H). LC-MS : m/z 375,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 576 - 6-[6-(1,1-điflo-etyl)-pyridin-2-yl]-N-[2-(1,1-điflo-etyl)-pyridin-4-yl]-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



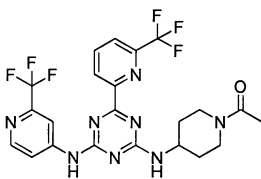
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,78-8,80 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8,69-8,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 8,26-8,53 (m, 1 H), 8,05-8,19 (m, 2 H), 4,39-4,60 (m, 1 H), 2,10-2,24 (m, 6 H), 1,40-1,46 (m, 6 H). LC-MS : m/z 436,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 577 - metyl este của axit 4-[4-(6-Triflometyl-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-yl-amino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-piperidin-1-carboxylic



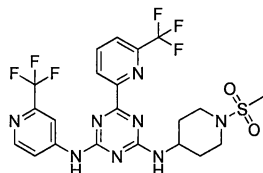
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,30-8,78 (m, 3H), 7,82-8,29 (m, 3H), 4,10-4,39 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,99-3,18 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H). LC-MS : m/z 543,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 578 - 1-{4-[4-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-piperidin-1-yl}-etanon



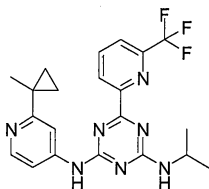
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,62-8,87 (m, 2H), 8,30-8,60 (m, 2H), 7,88-8,29 (m, 2H), 4,31-4,60 (m, 2H), 3,95-4,10 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 2,90-3,19 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 5H), 1,58-1,83 (m, 2H). LC-MS : m/z 527,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 580 - N-(1-Metansulfonyl-piperidin-4-yl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



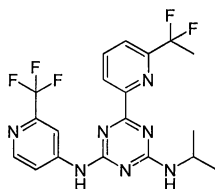
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,67-8,93 (m, 2H), 8,38-8,59 (m, 2H), 7,92-8,31 (m, 2H), 4,19-4,52 (m, 1H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,08 (t, $J = 10,4$ Hz, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,77-1,98 (m, 2H). LC-MS : m/z 563,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 581 - N-Isopropyl-N'-[2-(1-metyl-xyclopropyl)-pyridin-4-yl]-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



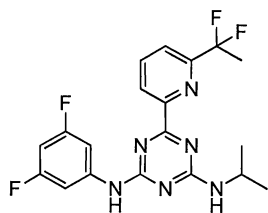
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,73-8,69 (d, $J = 17,6$ Hz 1H), 8,26-8,16 (m, 3H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 1,54-1,52 (s, 3H), 1,35-1,26 (m, 6H), 1,18-1,16 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H). LC-MS : m/z 430,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 582 - 6-[6-(1,1-điflo-etyl)-pyridin-2-yl]-N-isopropyl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



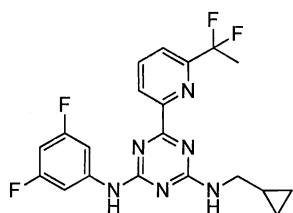
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,63-8,50 (m, 3H), 8,26-8,09 (m, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 4,50-4,29 (m, 1H), 2,14 (t, $J = 13,2$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 6H). LC-MS : m/z 440,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 583 - 6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-N2-(3,5-điflophenyl)-N4-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



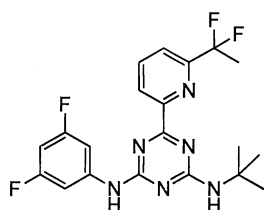
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,53 (t, 1 H), 8,09 (t, 1 H), 7,86-7,84 (m, 1 H), 7,58-7,56 (m, 1 H), 6,60-6,56 (m, 1 H), 4,28-4,25 (m, 1 H), 2,17-2,04 (m, 3 H), 1,33-1,29 (m, 6 H). LC-MS: m/z 407,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 584 - N2-(xyclopropylmetyl)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-N4-(3,5-điflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



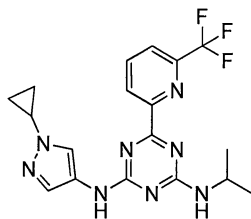
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,51 (t, 1 H), 8,01 (t, 1 H), 7,84 (t, 1 H), 7,56-7,54 (m, 1 H), 6,56 (t, 1 H), 3,42-3,36 (1 H), 2,10 (t, 3 H), 1,18-1,16 (m, 1 H), 0,57-0,51 (m, 2 H), 0,33-0,29 (m, 2 H). LC-MS: m/z 419,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 585 - N2-(tert-butyl)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-N4-(3,5-điflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



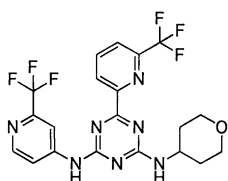
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,85-8,49 (m, 1 H), 8,09-8,06 (m, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,52-7,48 (m, 2 H), 6,61-6,56 (m, 1 H), 2,10 (t, 3 H), 1,53 (s, 9 H). LC-MS: m/z 421,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 586 -1-(4-((4-((xyclopropylmetyl)amino)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



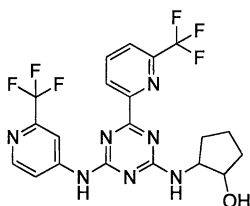
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,62 (d, 1 H), 8,16-7,56 (m, 4 H), 4,47-4,23 (m, 1 H), 3,62-3,61 (m, 1 H), 1,34-1,04 (m, 10 H). LC-MS: m/z 405,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 587 - N2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,7-8,25 (m, 3 H), 8,25-7,7 (m, 3 H), 4,4-4,1 (m, 1 H), 4,0 (m, 2 H), 3,65-3,5 (m, 2 H), 2,1-2,0 (m, 2 H), 1,8-1,6 (m, 2 H). LC-MS : m/z 486,3 (M+H) $^+$.

Hợp chất 588 - 2-(((4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)xylopentanol



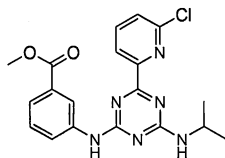
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,85-8,6 (m, 2,0 H), 8,5-8,0 (m, 4 H), 4,4-4,15 (m, 2 H), 2,4-1,6 (m, 6 H). LC-MS : m/z 486,0 (M+H) $^+$.

Điều chế 3-[4-(6-clo-pyridin-2-yl)-6-isopropylamino-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-N-cyclopentylbenzamid

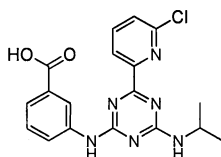
Bước 1: Điều chế methyl 3-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl-amino)benzoat

Metyl 3-aminobenzoat (85,6mg, 0,57mmol), Cs_2CO_3 (306,9mg, 0,94mmol), BINAP (29,33mg, 0,047mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43,13mg, 0,047mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-6-(6-clopyridin-2-yl)-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin (134mg, 0,47mmol) trong toluen (4ml). Hỗn hợp này được sục nitơ ba lần và khuấy ở 110°C trong thời gian 40 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng.

TLC (PE: EA = 1:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được phân bố giữa H₂O (150ml) và EA (50ml). Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp nhanh kết hợp để tạo ra metyl 3-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl amino)benzoat ở dạng rắn màu vàng.

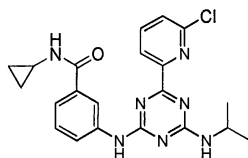


Bước 2: Điều chế axit 3-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)benzoic
Dung dịch NaOH (0,28ml, 3N) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl amino)benzoat (112mg, 0,28mmol) trong MeOH (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. TLC (PE: EA = 1:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH= 6 và chiết bằng CH₂Cl₂ (50ml * 3). Các chiết phẩm kết hợp được cô để tạo ra axit 3-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino) benzoic ở dạng rắn màu vàng.



Bước 3: 3-[4-(6-clo-pyridin-2-yl)-6-isopropylamino-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-N-xyclopropyl-benzamit

HATU (205mg, 0,54mmol), NMM (81,93mg, 0,81mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(4-(6-clopyridin-2-yl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino) benzoic (104mg, 0,27mmol) trong DMF (4ml). Hỗn hợp này được sục nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được rót vào nước muối (150ml) và chiết bằng EA (50ml * 2). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

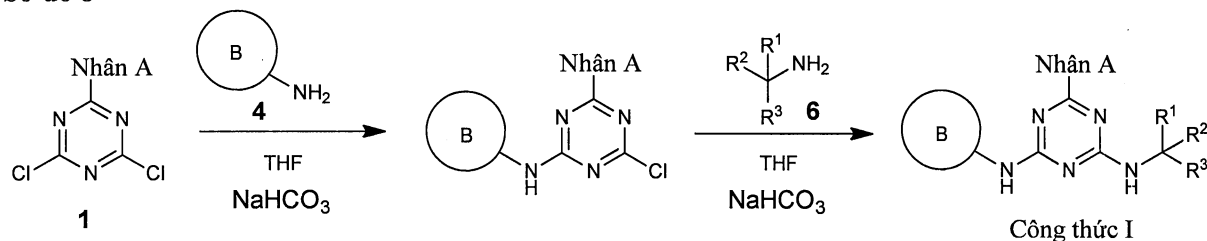


^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,57-8,40 (m, 2H), 8,01 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H). LC-MS : m/z 424,2 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 8. Điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó vòng A là aryl hoặc heteroaryl được thế.

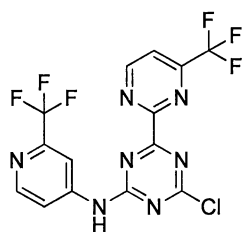
Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo phương pháp chung trên sơ đồ 8, nêu dưới đây.

Sơ đồ 8



Điều chế 2-Metyl-1-[4-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-propan-2-ol

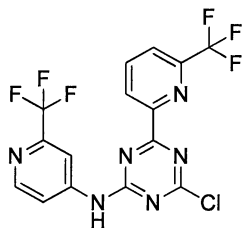
Ví dụ 8, bước 1: Điều chế 4-clo-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl)-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-amin. 2-(triflometyl)pyridin-4-amin (4) (590mg, 3,64mmol) và NaHCO_3 (556mg, 6,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,4-điclo-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin (1) (981mg, 3,31mmol) trong THF (80ml). Hỗn hợp này được khuấy khi hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được cô và được rót vào nước, chiết bằng etylaxetat, làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô để tạo ra cặn, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký SiO_2 để tạo ra 4-clo-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl)-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-amin (0,45g, 32%) ở dạng rắn màu vàng.



LCMS: m/z 422,2 ($M+H$) $^+$

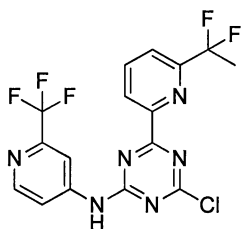
Chất trung gian dưới đây được điều chế tương tự theo ví dụ 8, bước 1:

4-clo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin



LCMS: m/z 421,2 ($M+H$)⁺

4-clo-6-(6-(1,1-difluoetyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin

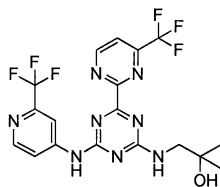


LCMS: m/z 416,3 ($M+H$)⁺

Ví dụ 8, bước 2: 2-Metyl-1-[4-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-propan-2-ol

1-amino-2-metyl-propan-2-ol(28,5mg, 0,32mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [4-clo-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl)-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-amin(90mg, 0,21mmol) trong THF khan (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 4 giờ. Sau khi cô, cặn được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 2-metyl-1-[4-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-propan-2-ol.

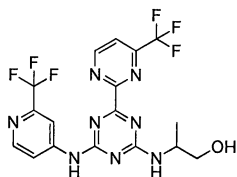
Hợp chất 589 - 2-metyl-1-((4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propan-2-ol



¹H NMR (MeOH-d₄) δ 9,41-9,48 (m, 1H), 8,49-8,72 (m, 2H), 7,92-8,27 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 2H), 1,37 (s, 6H). LC-MS: m/z 475,3 ($M+H$)⁺.

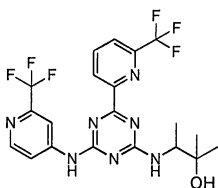
Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự quy trình tổng hợp trên sơ đồ 8, các bước 1 và 2, bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp và các chất trung gian tổng hợp:

Hợp chất 590 - 2-((4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propan-1-ol



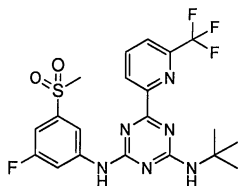
^1H NMR (MeOH- d_4) δ 9,35-9,41 (m, 1H), 8,39-8,64 (m, 2H), 8,18-8,21 (m, 1H), 7,93-8,13 (m, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 3,67-3,80 (m, 2H), 1,31-1,39 (m, 3H). LC-MS: m/z 461,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 591 - 2-Metyl-3-[4-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-butan-2-ol



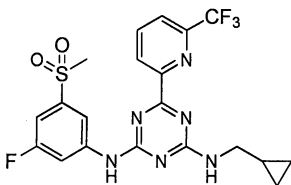
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71-8,66 (m, 2H), 8,25-8,61 (m, 1H), 8,24-7,84 (m, 3H), 4,24-4,22 (m, 1H), 1,31-1,28 (s, 3 H). LC-MS: m/z 488,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 592 - N-tert-butyl-N'-(3-flo-5-metansulfonyl-phenyl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



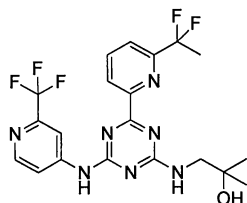
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,75-8,73 (m, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,57 (s, 9H). LC-MS: m/z 485,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 593 - N-xyclopropylmetyl-N'-(3-flo-5-metansulfonyl-phenyl)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



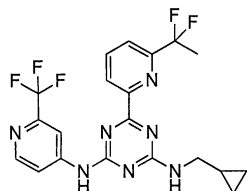
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71-8,60 (m, 2H), 8,22-7,95 (m, 3H), 7,34-7,33 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,23 (m, 1H), 0,36-0,10 (m, 2H). LC-MS: m/z 483,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 594 - 1-((4-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



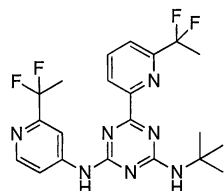
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,61-8,21 (m, 3 H), 8,15-7,85 (m, 3 H), 3,59 (d, 2 H), 2,11 (t, 3 H), 1,27 (d, 6 H). LC-MS: m/z 470,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 595 - N2-(xyclopropylmetyl)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



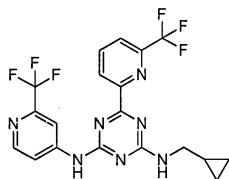
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,66-8,28 (m, 3 H), 8,22-7,85 (m, 3 H), 3,42 (dd, 2 H), 2,11 (t, 3 H), 1,21 (br, 1 H), 0,59-0,55 (m, 2 H), 0,36-0,31 (m, 2 H). LC-MS: m/z 452,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 596 - N2-(tert-butyl)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(1,1-đifloetyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



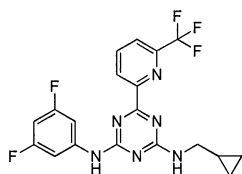
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,55-8,41 (m, 3 H), 8,11-8,07 (m, 1 H), 7,86-7,76 (m, 2 H), 2,14-1,93 (m, 6 H), 1,56 (s, 9 H). LC-MS: m/z 450,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 597 - N2-(xyclopropylmetyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



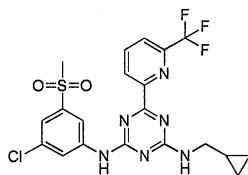
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,75-8,73 (d, 2 H), 8,55-8,38 (m, 1 H), 8,28-8,22 (m, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,88 (br, 1 H), 3,53-3,41 (dd, 2 H), 1,21 (br, 1 H), 0,64-0,58 (m, 2 H), 0,46-0,33 (m, 2 H). LC-MS: m/z 456,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 598 - N2-(cyclopropylmethyl)-N4-(3,5-difluorophenyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



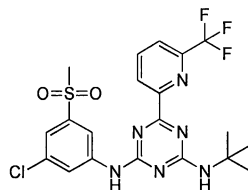
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,68-8,65 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 6,61-6,56 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 1H), 0,57-0,55 (m, 2H), 0,34-0,33 (m, 2H). LC-MS: m/z 423,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 599 - N2-(3-clo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-N4-(cyclopropylmethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



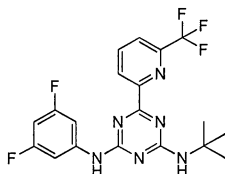
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,73-8,71 (m, 2H), 8,24-8,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 1,23-1,19 (m, 1H), 0,58-0,55 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H). LC-MS: m/z 499,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 600 - N2-(tert-butyl)-N4-(3-clo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



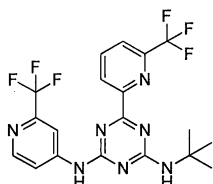
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,68-8,66 (m, 2H), 8,43-8,28 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,94-7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). LC-MS: m/z 501,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 601 - N2-(tert-butyl)-N4-(3,5-điflophenyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



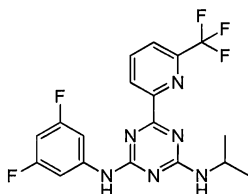
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,64-8,62 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 6,60-6,53 (m, 1H), 1,53 (s, 9H). LC-MS: m/z 425,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 602 - N2-(tert-butyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



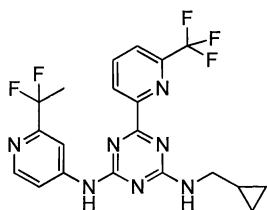
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,67-8,64 (m, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,81 (br.s., 1H), 1,55 (s, 9H). LC-MS: m/z 458,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 603 - N2-(3,5-điflophenyl)-N4-isopropyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



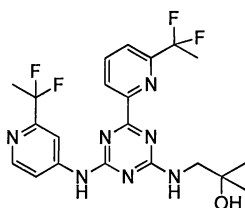
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,35-8,16 (d, 1H), 7,79-7,65 (m, 1H), 7,58-7,56 (s, 2H), 7,30-7,20 (d, 1H), 6,10-6,0 (s, 1H), 4,50-4,27 (m, 1H), 1,33-1,31 (d, 6H). LC-MS: m/z 411,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 604 - N2-(xyclopropylmetyl)-N4-(2-(1,1-đifloetyl)pyridin-4-yl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



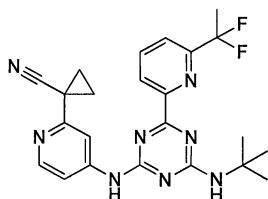
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,68 (d, 1 H), 8,50-8,18 (m, 3 H), 8,02-7,73 (m, 2 H), 3,42 (dd, 2 H), 2,01 (t, 2 H), 1,24-1,16 (m, 1 H), 0,58-0,55 (m, 2 H), 0,35-0,33 (m, 2 H). LC-MS: m/z 452,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 605 - 1-((4-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-6-((2-(1,1-đifloetyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol



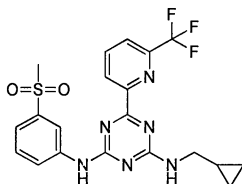
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,58-8,13 (m 3 H), 8,11-7,76 (m, 3 H), 3,60 (d, 2 H), 2,17-1,93 (m, 6 H), 1,28 (d, 6 H). LC-MS: m/z 466,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 606 - 1-(4-((4-(tert-butylamino)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)-amino)pyridin-2-yl)xyclopropanecarbonitril



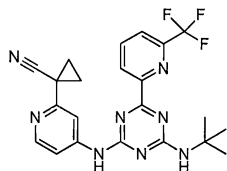
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,71-8,5 (m, 1 H), 8,4-8,2 (m, 1 H), 8,1 (m, 1 H), 7,9 (m, H), 7,6 (m, 1 H), 2,15-2,06 (t, $J = 18$ Hz, 3 H), 1,78-1,74 (d, $J = 16$ Hz, 4 H), 1,55 (s, 9 H). LC-MS: m/z 450,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 607 - N2-(xyclopropylmetyl)-N4-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



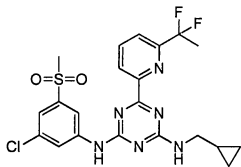
^1H NMR (DMSO, T=273+80K) δ 10,03 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,59-7,84 (m, 3H), 3,35 (br.s., 2H), 3,17 (s, 3H), 1,15-1,14 (m, 1H), 0,48-0,46 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 465,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 608 - 1-(4-((4-(tert-butylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)-amino)pyridin-2-yl)cyclopropanecarbonitril



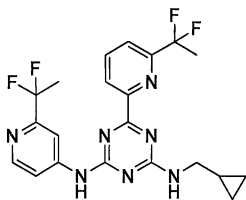
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,87-8,85 (m, 1H), 8,7-8,11 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,585-7,583 (m, 1H), 1,8-1,70 (d, 4H), 1,59-1,54 (m, 6H). LC-MS: m/z 455,1 (M+H)⁺.

Hợp chất 609 - N2-(3-chloro-5-(methylsulfonyl)phenyl)-N4-(cyclopropylmethyl)-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



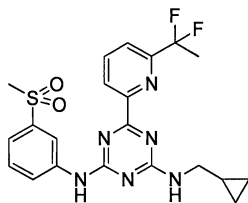
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,06-8,04 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,84-7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,13-2,03 (t, J = 19,2 Hz, 1H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 501,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 610 - N2-(cyclopropylmethyl)-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(1,1-difluoroethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



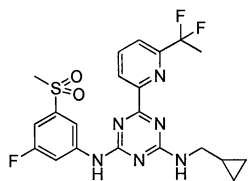
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,56-8,13 (m, 3H), 8,11-7,77 (m, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,15-1,94 (m, 6H), 1,22-1,18 (m, 1H), 0,58-1,19 (m, 1H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,36-0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 448,2 (M+H)⁺.

Hợp chất 611 - N2-(cyclopropylmethyl)-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-N4-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



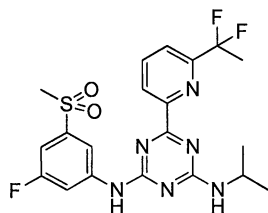
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,96 (s, 1 H), 8,58-8,55 (m, 1 H), 8,10-7,78 (m, 3 H), 7,62-7,55 (m, 2 H), 3,44-3,41 (m, 2 H), 3,14 (d, 3 H), 2,11 (t, 3 H), 1,20-1,17 (m, 1 H), 0,57-0,52 (m, 2 H), 0,36-0,33 (m, 2 H). LC-MS: m/z 461,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 612 - N2-(cyclopropylmethyl)-6-(6-(1,1-difluoetyl)pyridin-2-yl)-N4-(3-flo-5-(metylsulfon-yl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



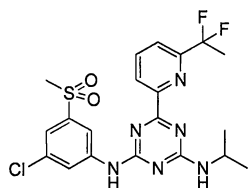
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,58-8,13 (m, 2 H), 8,12-7,86 (m, 2 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 3,46-3,41 (m, 2 H), 3,19 (d, 3 H), 2,13 (t, 3 H), 1,24-1,18 (m, 1 H), 0,59-0,56 (m, 2 H), 0,37-0,35 (m, 2 H). LC-MS: m/z 479,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 613 - 6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-N2-(3-flo-5-(metylsulfon-yl)phenyl)-N4-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



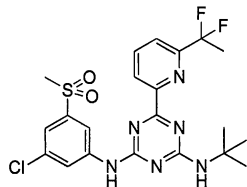
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,57 (d, 2 H), 8,13-7,86 (m, 3 H), 7,37-7,32 (m, 1 H), 4,37-4,34 (m, 1 H), 3,19 (d, 3 H), 2,18-2,06 (m, 3 H), 1,35-1,32 (m, 6 H). LC-MS: m/z 467,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 614 - N2-(3-clo-5-(metylsulfon-yl)phenyl)-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-N4-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



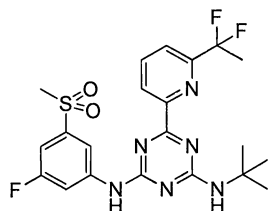
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,73-8,33 (m, 2 H), 8,11 (t, 2 H), 7,87 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 4,48-4,28 (m, 1 H), 3,20 (d, 3 H), 2,13 (t, 3 H), 1,34 (t, 6 H). LC-MS: m/z 488,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 615 - N2-(tert-butyl)-N4-(3-clo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



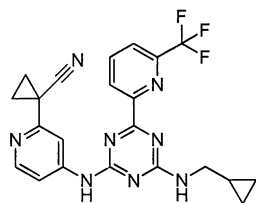
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,57-8,56 (m, 1 H), 8,43-8,25 (m, 2 H), 8,12-8,06 (m, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,11 (t, 3 H), 1,56 (s, 9 H). LC-MS: m/z 497,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 616 - N2-(tert-butyl)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-N4-(3-flo-5-(metylsulfonyl)-phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



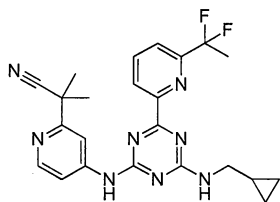
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,59-8,42, 8,13-8,05 (m, 2 H), 7,87 (d, 1 H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,18-2,06 (m, 3 H), 1,57 (s, 9 H). LC-MS: m/z 481,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 617 - 1-(4-((4-((xyclopropylmetyl)amino)-6-(6-(trifloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)xyclopropancarbonitril



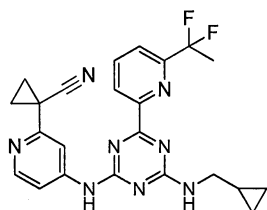
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,87-8,85 (m, 1H), 8,7-8,11 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,585-7,583 (m, 1H), 3,35 (br.s., 2H), 1,15-1,14 (m, 1H), 0,48-0,46 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 453,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 618 - 4-((4-((xyclopropylmetyl)amino)-6-(6-(1,1-đifloetyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-2-metylpropannitrit



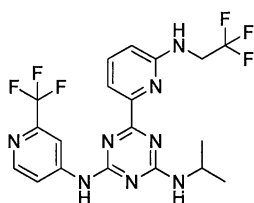
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,60-8,56 (m, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,45-3,43 (d, 2H), 2,15-2,06 (t, 3H), 1,78 (s, 6H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,57-0,54 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H). LC-MS: m/z 451,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 619 - 1-(4-((4-((cyclopropylmethyl)amino)-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)cyclopropanecarbonitril



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,64-8,57 (t, 1H), 8,54-8,53 (d, 1H), 8,26-8,25 (d, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 3,46-3,44 (d, 2H), 2,16-2,06 (q, 3H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,56-0,53 (m, 2H), 0,37-0,34 (m, 2H). LC-MS: m/z 449,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N2-isopropyl-6-(6-(2,2,2-trifluoroethylamino)pyridin-2-yl)-N4-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



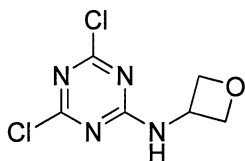
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,6-10,2 (m, 1 H), 8,7-8,4 (m, 2 H), 8,4-7,8 (m, 2 H), 7,8-7,5 (m, 2 H), 7,4-7,2 (m, 1 H), 6,8 (m, 1 H), 4,5-4,0 (m, 3 H), 1,2 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H). LC-MS: m/z 473,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình chung được thể hiện trên sơ đồ 4:

Các chất trung gian dưới đây được điều chế theo ví dụ 4, bước 1, bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp:

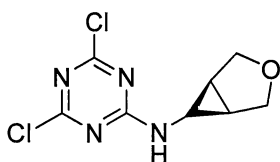
Điều chế (4,6-diclo-[1,3,5]triazin-2-yl)-oxetan-3-yl-amin

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này mà được dùng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo.



Điều chế (4,6-điclo-[1,3,5]triazin-2-yl)-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-amin

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên, trừ DIPEA (1 đương lượng) được bổ sung vào, để tạo ra (4,6-điclo-[1,3,5]triazin-2-yl)-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-amin ở dạng rắn màu trắng.

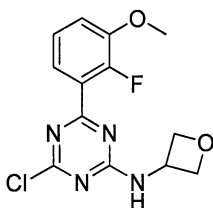


LCMS: m/z 247,1 (M+H)⁺.

Các chất trung gian dưới đây được điều chế theo ví dụ 4, bước 2:

Điều chế 4-clo-6-(2-flo-3-metoxyphenyl)-N-(oxetan-3-yl)-1,3,5-triazin-2-amin

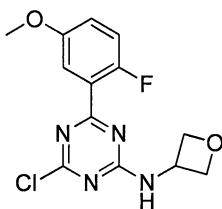
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



LCMS: m/z 311,0 (M+H)⁺.

Bước 2-9: Điều chế 4-clo-6-(2-flo-5-metoxyphenyl)-N-(oxetan-3-yl)-1,3,5-triazin-2-amin

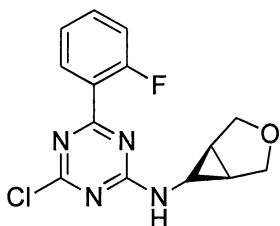
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.



LCMS: m/z 311,1 (M+H)⁺.

Điều chế N-((1R,5S,6r)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-4-clo-6-(2-flo phenyl)-1,3,5-triazin-2-amin

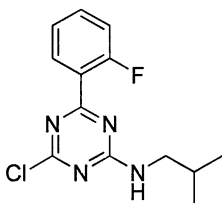
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này



LCMS: m/z 306,9 ($M+H$)⁺.

Điều chế 4-clo-6-(2-flophenyl)-N-isobutyl-1,3,5-triazin-2-amin

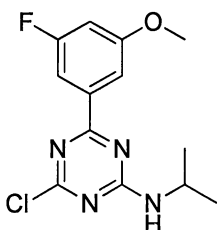
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn đã được bộc lộ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này



LCMS: m/z 281,1 ($M+H$)⁺.

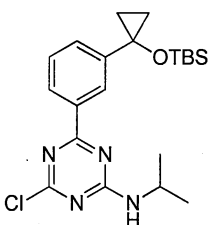
Điều chế 4-clo-6-(6-flo-5-metoxypheyl)-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin.

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.



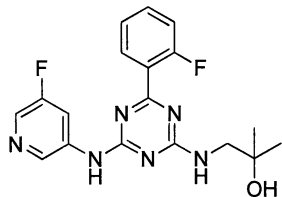
LCMS: m/z 297,1 ($M+H$)⁺.

Điều chế 4-(3-(1-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)cyclopropyl)phenyl)-6-clo-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin. Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn nêu trên tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.



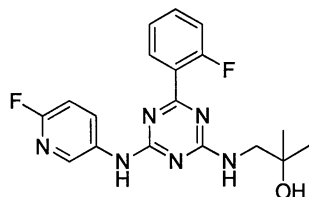
Các hợp chất sau được tổng hợp bằng cách áp dụng ví dụ 4, bước 3 (quy trình C), sử dụng các chất trung gian và các chất phản ứng thích hợp:

Hợp chất 621 - 1-(4-(2-flophenyl)-6-(5-flopyridin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



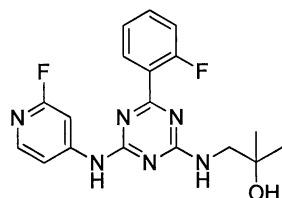
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,68-9,01 (m, 1H), 8,44-8,51 (m, 2H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,76-8,77 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 6H). LC-MS: m/z 373,3 (M+H) $^+$.

Hợp chất 622 - 1-(4-(2-flophenyl)-6-(6-flopyridin-3-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



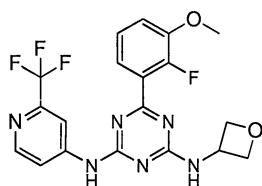
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,08-8,15 (m, 1H), 7,96-7,97 (m, 2H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 2H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 1,25-1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z 373,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 623 - 1-(4-(2-flophenyl)-6-(2-flopyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



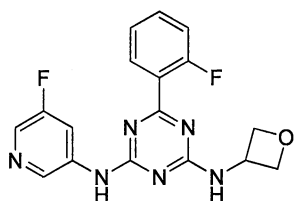
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,27-8,55 (m, 1H), 8,25-8,27 (m, 2H), 7,77-7,78 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 3,51-3,53 (m, 2H), 1,28 (m, 6H). LC-MS: m/z 373,2 (M+H) $^+$.

Hợp chất 624 - 6-(2-Flo-3-metoxi-phenyl)-N-oxetan-3-yl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



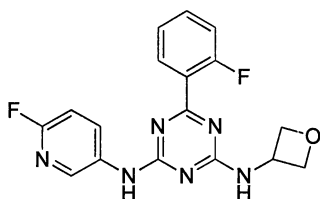
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,53-10,43 (m, 1H), 8,89-7,92 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,25 (t, $J = 8,25$ Hz, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,61 (t, $J = 6,18$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H). LC-MS: m/z 437,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 625 - 6-(2-Flo-phenyl)-N-(5-flo-pyridin-3-yl)-N'-oxetan-3-yl-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



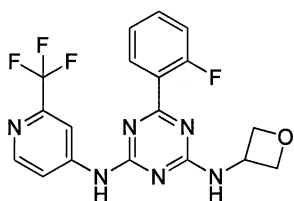
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,17-10,12 (m, 1H), 8,77-7,98 (m, 5H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,81-4,80 (m, 2H), 4,62-4,61 (m, 2H). LC-MS: m/z 357,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 626 - 6-(2-Flo-phenyl)-N-(6-flo-pyridin-3-yl)-N'-oxetan-3-yl-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



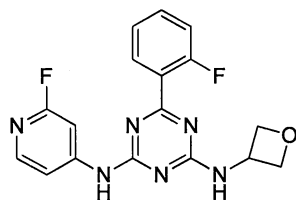
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,06-9,59 (m, 1H), 8,71-8,29 (m, 3H), 8,07-7,95 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H). LC-MS: m/z 357,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 627 - 6-(2-Flo-phenyl)-N-oxetan-3-yl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



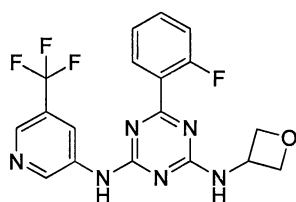
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,56-8,47 (m, 2H), 8,17-7,89 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 5,34-5,24 (m, 1H), 5,01-4,99 (m, 2H), 4,80-4,73 (m, 2H). LC-MS: m/z 407,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 628 - 6-(2-Flo-phenyl)-N-(2-flo-pyridin-4-yl)-N'-oxetan-3-yl-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



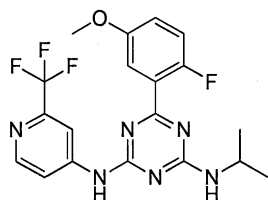
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,45-10,39 (m, 1H), 8,86-8,68 (m, 1H), 8,08-7,69 (m, 5H), 7,37-7,33 (m, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,64-4,59 (m, 2H). LC-MS: m/z 357,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 629 - 6-(2-Flo-phenyl)-N-oxetan-3-yl-N'-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



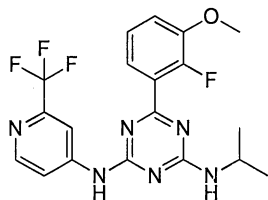
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,34-10,20 (m, 1H), 9,25-8,50 (m, 3H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 1H), 4,79-4,56 (m, 2H), 4,59-4,52 (m, 2H). LC-MS: m/z 407,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 630 - 6-(2-Flo-5-metoxy-phenyl)-N-isopropyl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



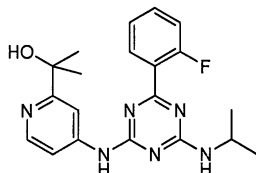
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70-7,82 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 1,317-1,279 (d, $J = 15,2$ MHz, 3H). LC-MS: m/z 422,9 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 631 - 6-(2-Flo-3-metoxy-phenyl)-N-isopropyl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-diamin



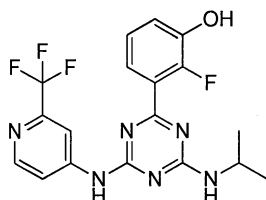
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,65-7,83 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,28-4,25 (m., 1H), 3,92 (s, 3H), 1,315-1,272 (d, $J = 17,2$ MHz, 3H). LC-MS: m/z 423,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 632 - 2-(4-((4-(2-florophenyl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)propan-2-ol



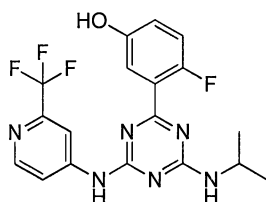
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,30-8,08 (m, 3 H), 7,70-7,51 (m, 2 H), 7,29 (t, 1 H), 7,24-7,19 (dd, 1 H), 4,36-4,34 (m, 1 H), 1,57 (s, 6 H), 1,32-1,28 (m, 6 H). LC-MS: m/z 383,3($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 633 - 2-Flo-3-[4-isopropylamino-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-yl]-phenol



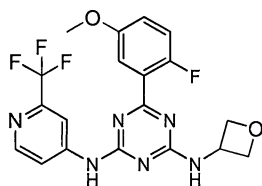
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,59-7,57 (m., 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 1,407-1,391 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 409,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 634 - 4-Flo-3-[4-isopropylamino-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-yl]-phenol



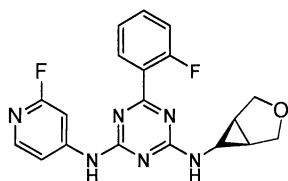
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, $J = 5,6$ MHz, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,58-7,55 (m., 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 4,40-4,35 (m, 1H), 1,40-1,39 (d, $J = 6,4$ MHz, 3H). LC-MS: m/z 409,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 635 - 6-(2-Flo-5-metoxi-phenyl)-N-oxetan-3-yl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]-triazin-2,4-di-amin



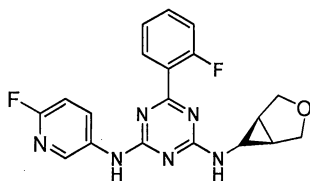
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,73-10,63 (m, 1H), 9,11-8,11 (m, 4H), 7,82-7,69 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 9,62$ Hz, 1H), 7,35 (brs., 1H), 5,34-5,20 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,83-4,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H). LC-MS: m/z 437,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 636 - 6-(2-Flo-phenyl)-N-(2-flo-pyridin-4-yl)-N'-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-[1,3,5]-triazin-2,4-di-amin



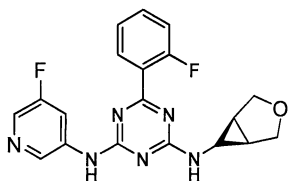
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,50-10,21 (m, 1H), 8,35-7,85 (m, 4H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 3,96-3,88 (m., 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 2,66-2,49 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H). LC-MS: m/z 383,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 637 - 6-(2-Flo-phenyl)-N-(6-flo-pyridin-3-yl)-N'-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-[1,3,5]-triazin-2,4-di-amin



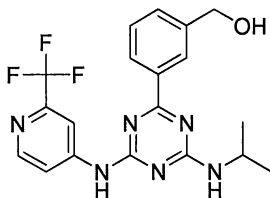
^1H NMR ($\text{METANOL}-d_4$) δ 8,71-8,57 (m, 1H), 8,30 (brs. 1H), 8,18 (brs. 1H), 7,81 (brs. 1H), 7,50-7,43 (m., 2H), 7,21 (brs. 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 2H). LC-MS: m/z 383,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 638 - 6-(2-Flo-phenyl)-N-(5-flo-pyridin-3-yl)-N'-(3-oxa-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



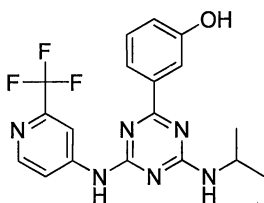
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,67 (brs., 2H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,56 (brs., 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 4,14-4,05 (m., 2H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H). LC-MS: m/z 383,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 639 - {3-[4-Isopropylamino-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-yl]-phenyl}-metanol



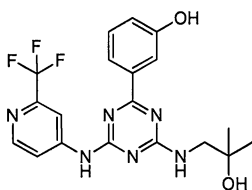
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,37-8,41 (m, 3H), 8,31-8,28 (m, 2H), 7,53-7,53 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,46-7,45 (m, 1H), 4,685 (s, 2H), 4,52-4,18 (m, 1H), 1,31-1,30 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 405,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 640 - 3-[4-Isopropylamino-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-yl]-phenol



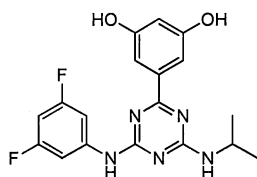
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,679-8,245 (m, 2H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,32-7,282 (m, 1H), 7,00-6,98 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 391,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 641 - 3-(4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol



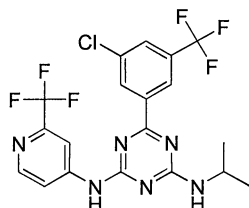
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,72-8,70 (m, 1 H), 8,68-8,38 (m, 1 H), 8,28-7,96 (m, 1 H), 7,79-7,70 (m, 2 H), 7,51-7,44 (m, 1 H), 7,23-7,17 (m, 1 H), 3,65 (d, 2 H), 1,36 (d, 6 H). LC-MS: m/z 421,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 642 - 5-(4-((3,5-điflophenyl)amino)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)benzen-1,3-di-ol



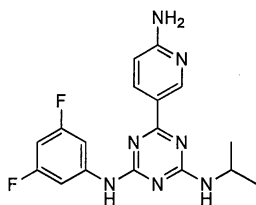
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 7,51-7,48 (m, 2 H), 7,30 (d, 2 H), 6,52-6,41 (m, 2 H), 4,23-4,21 (m, 1 H), 1,35-1,27 (m, 6 H). LC-MS: m/z 374,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 644 - 6-(3-clo-5-triflometyl-phenyl)-N-isopropyl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin



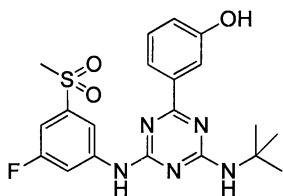
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,79-8,50 (m, 3H), 8,49-7,86 (m, 2H), 7,77-7,76 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 1,32-1,30 (d, 6H). LC-MS: m/z 477,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 645 - 6-(6-aminopyridin-3-yl)-N2-(3,5-diflophenyl)-N4-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



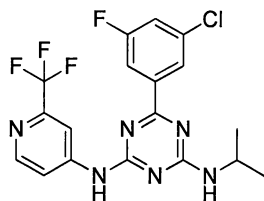
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,80 (d, 1 H), 8,87 (d, 1H), 8,52-7,29 (m, 5 H), 6,78-6,50 (m, 3 H), 4,29-4,11 (m, 1 H), 1,20 (d, 6 H). LC-MS: m/z 358,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 646 - 3-(4-(tert-butylamino)-6-((3-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol



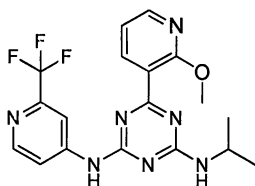
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,37-7,74 (m, 4 H), 7,25 (br, 2 H), 6,92 (br, 1 H), 3,13 (s, 3 H), 1,51 (s, 6 H). LC-MS: m/z 432,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 647 - 6-(3-clo-5-flophenyl)-N2-isopropyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,39-10,56 (m, 1H), 8,16-8,70 (m, 4H), 7,71-8,00 (m, 3H), 4,16-4,35 (m, 1H), 1,25 (dd, $J = 6,4$, 6H). LC-MS: m/z 427,1 ($M+H$) $^+$.

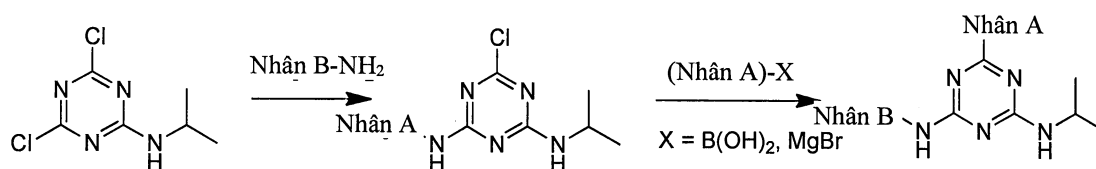
Hợp chất 648 - N2-isopropyl-6-(2-metoxypyridin-3-yl)-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



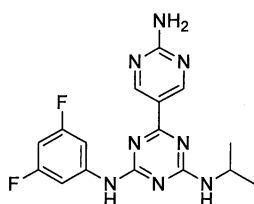
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,61-8,27 (m, 3 H), 8,23-7,88 (m, 2 H), 7,09-7,06 (m, 1 H), 4,28-4,25 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 1,31-1,28 (m, 6 H). LC-MS: m/z 406,1 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 9. Điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó vòng A là aryl hoặc heteroaryl được thế. Các hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo phương pháp chung trên Sơ đồ 9, nêu dưới đây.

Sơ đồ 9



Hợp chất 649 - 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N2-(3,5-điflophenyl)-N4-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



Ví dụ 9, bước 1:

Điều chế 6-clo-N²-(3,5-điflophenyl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin

3,5-điflo anilin (0,62g, 4,83mmol), ^tBuONa (0,93g, 9,66mol) và Pd(dppf)Cl₂ (0,35g, 0,48mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,6-điclo-N-isopropyl-1,3,5-triazin-2-amin (1g, 4,83mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện bảo vệ bằng khí quyển N₂ trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, cô và tinh chế để tạo ra 6-clo-N²-(3,5-điflophenyl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin ở dạng rắn màu trắng.

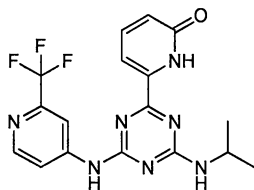
Ví dụ 9, bước 2:

Pd(PPh₃)₄ (19mg, 0,017mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-clo-N¹-(3,5-điflophenyl)-N³-isopropylbenzen-1,3-điamin (50mg, 0,17mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-amin (37mg, 0,17mmol) và Cs₂CO₃ (108mg, 0,34mmol) trong đioxan/nước (0,8ml/0,16ml). Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N²-(3,5-điflo-phenyl)-N⁴-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-điamin.

¹H NMR (METANOL-d₄): δ 9,11-9,17 (m, 2H), 7,49-7,50 (m, 2H), 6,51-6,55 (m, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 359,2 (M+H)⁺.

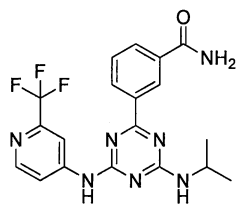
Các hợp chất sau được điều chế theo ví dụ 8, phương pháp B, bằng cách sử dụng các chất trung gian và các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất 650 - 6-(4-(isopropylamino)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-pyridin-2(1H)-on

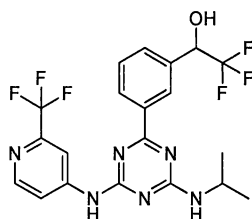


¹H NMR (METANOL-d₄) δ 8,70-8,25 (m, 2H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,81-7,50 (m, 1H), 6,89 (br, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 6H). LC-MS: m/z 392,1 (M+H)⁺.

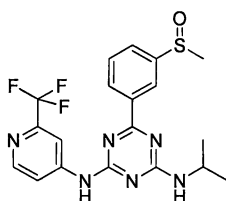
Hợp chất 651 - 6-(4-(isopropylamino)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-picolinamit



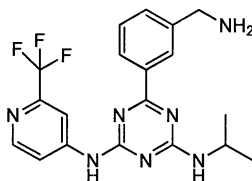
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,56 (br, 1 H), 8,87-8,85 (m, 1H), 8,68-8,04 (m, 6H), 7,92-7,96 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 1,25 (d, 6H). LC-MS: m/z 418,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 Hợp chất 652 - 2,2,2-triflo-1-(3-(4-(isopropylamino)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)etanol



^1H NMR ($\text{METANOL}-d_4$) δ 8,76-8,40 (m, 4H), 8,32-7,52 (m, 3H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,51-4,28 (m, 1H), 1,34 (d, 6H). LC-MS: m/z 473,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 Hợp chất 653 - N-Isopropyl-6-(3-metansulfinyl-phenyl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]-triazin-2,4-diamin

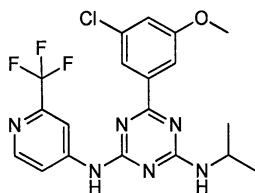


^1H NMR ($\text{METANOL}-d_4$) δ 8,81-8,28 (m, 4H), 7,91-7,71 (m, 3H), 4,51-4,28 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,36-1,33 (m, 6 H). LC-MS: m/z 437,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 Hợp chất 654 - 6-(3-(aminometyl)phenyl)-N2-isopropyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



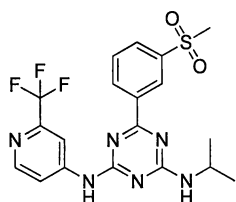
^1H NMR ($\text{METANOL}-d_4$) δ 8,66-8,40 (m, 4H), 7,96 (br, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 4,52-4,31 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 1,34 (d, 6H). LC-MS: m/z 404,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 655 - 6-(3-clo-5-metoxypheyl)-N2-isopropyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



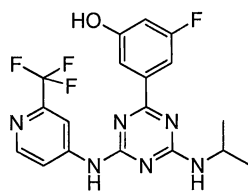
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,44 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,30-8,08 (m, 1H), 7,92-7,79 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LC-MS: m/z 439,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 657 - N-Isopropyl-6-(3-metansulfonyl-phenyl)-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]-triazin-2,4-diamin



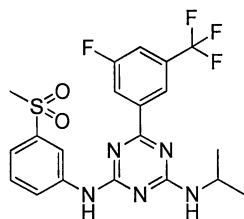
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,95 (s, 1H), 8,76-7,98 (m, 5H), 7,80-7,76 (m, 1H), 4,49-4,22 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,34-1,27 (m, 6 H). LC-MS: m/z 453,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 658 - 3-Flo-5-[4-isopropylamino-6-(2-triflometyl-pyridin-4-ylamino)-[1,3,5]triazin-2-yl]-phenol



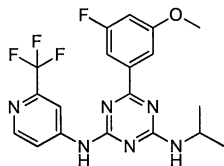
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,63-8,63 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 6,80-6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 1,36-1,34 (d, J = 6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 409,1 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 660 - 6-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)-N2-isopropyl-N4-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



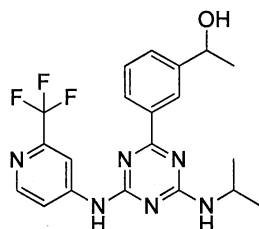
^1H NMR (Metanol- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,99-7,75 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,15 (d, 3H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: m/z 470,0 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 662 - 6-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-N²-isopropyl-N⁴-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



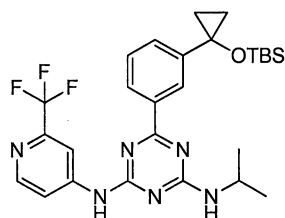
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,30 (d, 1H), 8,67-8,04 (m, 3H), 8,04-7,58 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 1H), 4,35-4,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,21 (d, 3H). LC-MS: m/z 423,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 663-1-(3-(4-(isopropylamino)-6-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)etanol

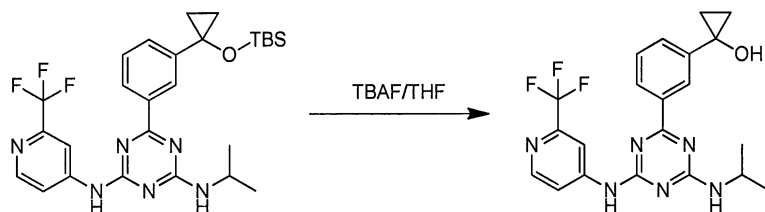


^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,74-8,29 (m, 4H), 8,28-7,80 (m, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 4,48-4,26 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,31 (d, 6H). LC-MS: m/z 419,2 ($M+H$) $^+$.

6-(3-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclopropyl)phenyl)-N²-isopropyl-N⁴-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin

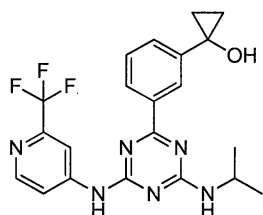


LCMS: m/z 545,3 ($M+H$) $^+$.



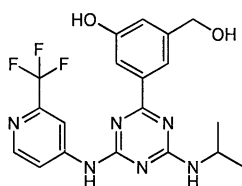
TBAF (490mg, 1,872mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(3-(1-((tert-butylđimetylsilyl)-oxy)xcyclopropyl) phenyl)-N2-isopropyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin (510mg, 0,936mmol) trong THF khan (15ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , sau đó được cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 1-(3-(4-(isopropylamino)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)xcyclopropanol.

Hợp chất 664 - 1-(3-(4-(isopropylamino)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)xcyclopropanol



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,67-8,46 (m, 2H), 8,31-8,21 (m, 2H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 4,45-4,23 (m, 1H), 1,32-1,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,23-1,22 (m, 2H), 1,09-1,06 (m, 2H). LC-MS : m/z 431,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

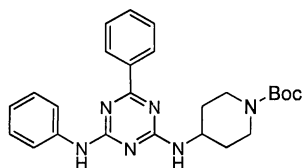
Hợp chất 665 - 3-(hydroxymetyl)-5-(4-(isopropylamino)-6-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol



^1H NMR (CDCl_3) δ 10,40-10,24 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,68-8,26 (m, 2H), 7,93-7,59 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,50-4,49 (d, $J=5,6$, 2H), 4,20-4,12 (m, 1H) 1,26-1,23 (m, 6H). LC-MS : m/z 421,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo sơ đồ 5 bằng cách sử dụng các chất trung gian và các chất phản ứng thích hợp:

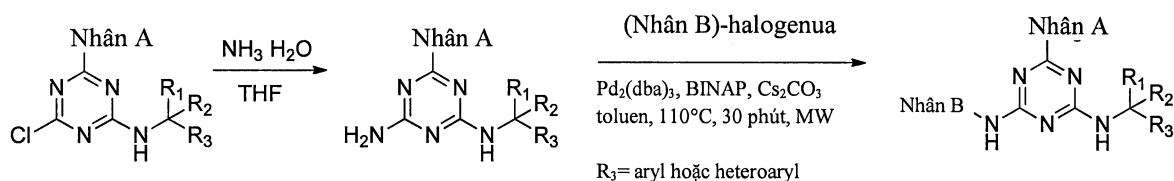
Hợp chất 667 - tert-butyl este của axit 4-(4-phenyl-6-phenylamino-[1,3,5]triazin-2-ylamino)-piperidin-1-carboxylic



^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,23-8,82 (m, 2H), 8,53-7,66 (m., 2H), 7,33-7,48 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,98-7,09 (m., 2H), 5,05-5,29 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 3H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,03 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1,37-1,42 (m, 11H). LC-MS: m/z 447,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

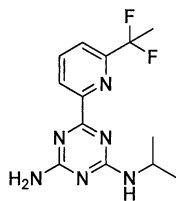
Ví dụ 10: Điều chế các hợp chất có công thức 1 thông qua quy trình N-aryl hóa triazin-amin liên hợp chéo.

Sơ đồ 10



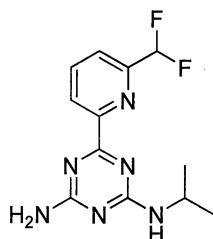
Ví dụ 10, bước 1: Điều chế N2-isopropyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin. $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (8ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-N-isopropyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amin (300mg, 0,94mmol) trong THF (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C qua đêm. TLC (PE: EA = 1:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được rửa bằng H_2O và etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, cô để tạo ra N2-isopropyl-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin ở dạng rắn màu vàng mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LC-MS : m/z 299,8($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng quy trình trong ví dụ 10, bước 1: 6-[6-(1,1-điflo-etyl)-pyridin-2-yl]-N-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



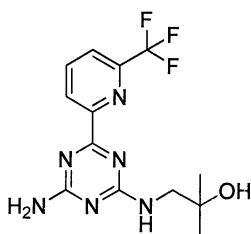
LC-MS : m/z 295,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

6-(6-điflometyl-pyridin-2-yl)-N-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-điamin



LC-MS : m/z 281,1 (M+H)⁺.

1-(4-amino-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-methylpropan-2-ol

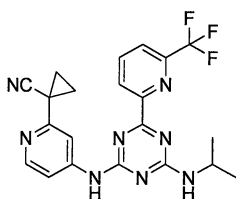


LC-MS : m/z 329,0 (M+H)⁺.

Bước 2: Điều chế 1-(4-(4-(isopropylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyridin-2-yl)xyclopropanecarbonitril. 1-(4-clo-pyridin-2-yl)xyclopropanecarbonitril (89mg, 0,48mmol), Cs₂CO₃ (262mg, 0,8mmol), BINAP (24,9mg, 0,04mmol), và Pd₂(dba)₃ (36,6mg, 0,04mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N2-isopropyl-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin (120mg, 0,4mmol) trong toluen khan (5ml) trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước và chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 1-(4-(4-(isopropylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyridin-2-yl)xyclopropanecarbonitril.

Các hợp chất dưới đây được điều chế từ các chất trung gian thích hợp bằng cách áp dụng quy trình trong ví dụ 10, bước 2:

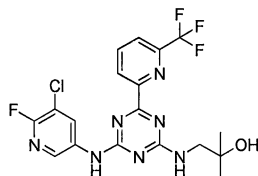
Hợp chất 669 - 1-{4-[4-Isopropylamino-6-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-yl}-xyclopropanecarbonitril



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,79-8,78 (m, 2H), 8,27(d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,20 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 3,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,31 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 441,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

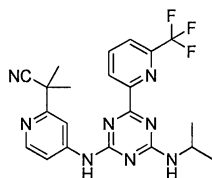
Hợp chất 670 - 1-[4-(5-clo-6-flo-pyridin-3-ylamino)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-metyl-propan-2-ol

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn đã được bộc lộ trong, trừ thay BINAP bằng X-Phos và Cs_2CO_3 bằng $t\text{-BuONa}$ để tạo ra hợp chất 670.



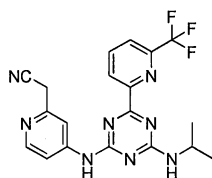
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,82-8,63 (m, 2H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,22 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 1,30 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 458,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 671 - 2-{4-[4-Isopropylamino-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-yl}-2-metyl-propionitril



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,77-8,73 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,23 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 3,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 1,74 (s, 6H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 443,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

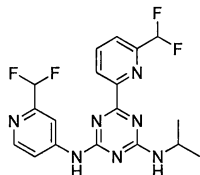
Hợp chất 672 - {4-[4-Isopropylamino-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-yl}-axetonitril



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 10,41 (s, 1H), 8,62 (dd, $J = 9,6$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,9 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,97-7,67 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 415,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

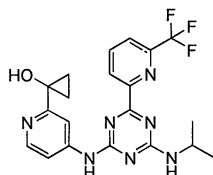
Hợp chất 673 - 6-(6-diflometyl-pyridin-2-yl)-N-(2-diflometyl-pyridin-4-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn được bộc lộ trong ví dụ 10 bước 2, trừ thay Cs_2CO_3 bằng t-BuONa tạo ra hợp chất 673.



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,64-7,77 (m, 6H), 6,98-6,58 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 408,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

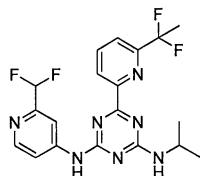
Hợp chất 674 - 1-{4-[4-Isopropylamino-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-pyridin-2-yl}-xyclopropanol



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,61-8,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,09-8,16 (m, 2 H), 7,86-7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,44-7,62 (m, 1 H), 4,26-4,30 (m, 1 H), 1,76-1,23 (m, 8 H), 1,10-1,12 (q, $J = 4$ Hz, 2 H). LC-MS: m/z 432,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 675 - 6-[6-(1,1-diflo-etyl)-pyridin-2-yl]-N-(2-diflometyl-pyridin-4-yl)-N'-isopropyl-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin

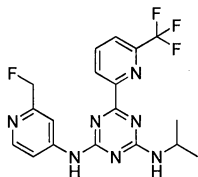
Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn được bộc lộ trong ví dụ 10 bước 2, trừ thay Cs_2CO_3 bằng t-BuONa tạo ra hợp chất 675.



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,58-8,46 (m, 2H), 8,18-8,11 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 6,86-6,58 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 422,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

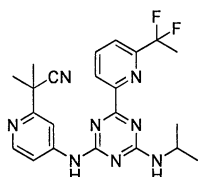
Hợp chất 676 - N-(2-flometyl-pyridin-4-yl)-N'-isopropyl-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]-triazin-2,4-di-amin

Bằng cách áp dụng quy trình chuẩn được bộc lộ trong ví dụ 10 bước 2, trừ thay Cs_2CO_3 bằng t-BuONa tạo ra hợp chất 676.



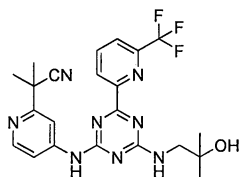
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,72-8,70 (m, 1H), 8,40-7,98 (m, 5H), 5,55 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,52-4,33 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 408,1(M+H) $^+$.

Hợp chất 677 - 2-(4-{4-[6-(1,1-điflo-etyl)-pyridin-2-yl]-6-isopropylamino-[1,3,5]triazin-2-ylamino}-pyridin-2-yl)-2-metyl-propionitril



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 2,12 (t, $J = 19,2$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 439,2(M+H) $^+$.

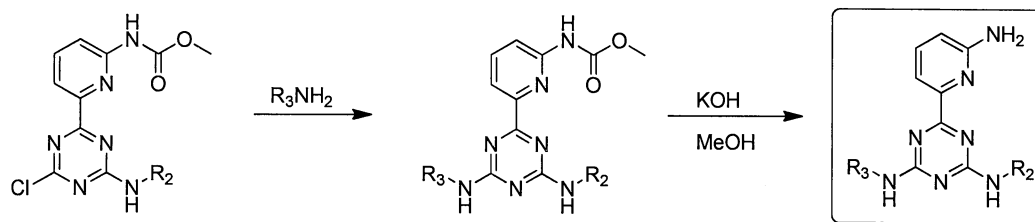
Hợp chất 678 - 2-{4-[4-(2-Hydroxy-2-metyl-propylamino)-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]-triazin-2-ylamino]-pyridin-2-yl}-2-metyl-propionitril



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,80-8,78 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 3,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 473,2(M+H) $^+$.

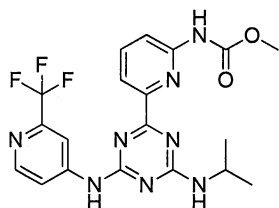
Ví dụ 11: Điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó vòng A là 6-aminopyridyl.

Sơ đồ 11



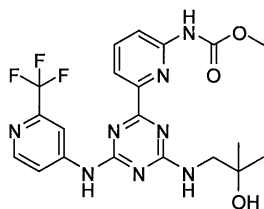
Ví dụ 11, bước 1: Việc điều chế các chất trung gian dưới đây tương tự quy trình trên sơ đồ 3, bước 4, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu và các chất trung gian thích hợp:

Hợp chất 679 - Metyl 6-(4-(isopropylamino)-6-((2-(triflormetyl)pyridin-4-yl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-yl)carbamát



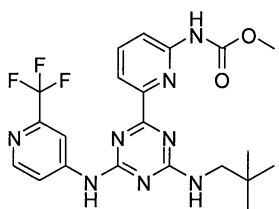
LCMS: m/z 449,3 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 680 - Metyl 6-(4-(2-hydroxy-2-metyl-propylamino)-6-(2-(triflormetyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-yl-carbamát



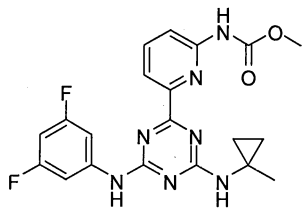
LCMS: m/z 479,3 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 681 - Metyl 6-(4-(neopentylamino)-6-(2-(triflormetyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-ylcarbamát



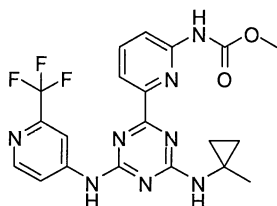
LCMS: m/z 477,3 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 682 - Metyl 6-(4-(3,5-diflophenylamino)-6-(1-metylxcyclopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-ylcarbamát



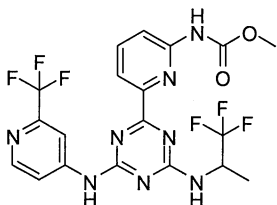
LCMS: m/z 428,2 (M+H)⁺.

Metyl 6-(4-(1-metylxcyclopropylamino)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-ylcarbamát



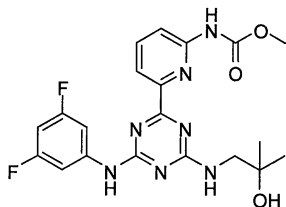
LCMS: m/z 461,3 (M+H)⁺.

Hợp chất 683 - Metyl 6-(4-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-6-(1,1,1-triflo-propan-2-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-ylcarbamát



LCMS: m/z 503,2 (M+H)⁺.

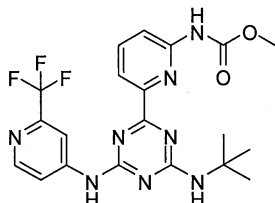
Hợp chất 684 - Metyl 6-(4-(3,5-diflophenylamino)-6-(2-hydroxy-2-metylpropyl-amino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-ylcarbamát



LCMS: m/z 446,1 (M+H)⁺.

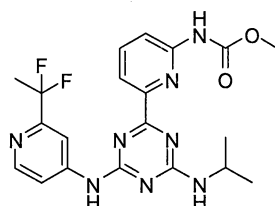
Điều chế methyl 6-(4-(tert-butylamino)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-pyridin-2-ylcarbamate

Áp dụng quy trình chuẩn nêu trên để tạo ra hợp chất 685 - methyl 6-(4-(tert-butylamino)-6-(2-(triflometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl) pyridin-2-ylcarbamate



LCMS: m/z 463,3 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 686 - Methyl 6-(4-(2-(1,1-difloetyl)pyridin-4-ylamino)-6-(isopropyl-amino)-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-ylcarbamate



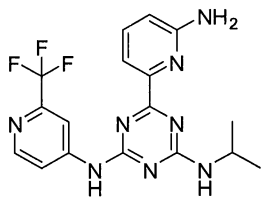
LCMS: m/z 445,1 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 11, bước 2: Điều chế 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-isopropyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin.

5 viên KOH được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(6-clo-pyridin-2-yl)-N-oxetan-3-yl-N'-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-[1,3,5]triazin-2,4-di-amin (170mg, 0,38mmol) trong metanol (6ml). Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 12 giờ. TLC (etylaxetat) cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được điều chỉnh pH đến 7 và lọc, dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp chuẩn để tạo ra 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-isopropyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin.

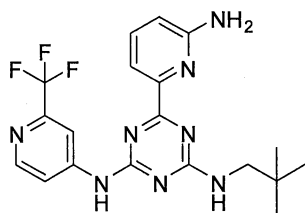
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 11, bước 2, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng thích hợp:

Hợp chất 687 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-isopropyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-di-amin



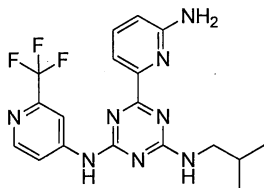
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 8,5-8,65 (m, 1,5 H), 7,8-8,3 (m, 3,5 H), 7,2 (m, 1 H), 4,2-4,6 (m, 1 H), 1,25-1,4 (m, 6 H). LC-MS: m/z 391,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 689 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-neopentyl-N4-(2-(trifluorometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin

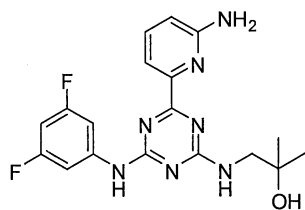


^1H NMR (METANOL- d_4): δ 8,75 (m, 1 H), 8,1-8,6 (m, 2 H), 7,6-7,8 (m, 2 H), 6,85 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 2 H), 1,0 (s, 9 H). LC-MS: m/z 419,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 690 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-isobutyl-N4-(2-(trifluorometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin

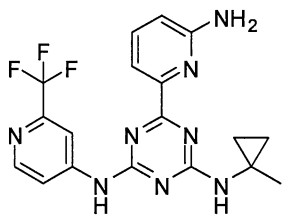


Hợp chất 691 - 1-(4-(6-aminopyridin-2-yl)-6-(3,5-điflophenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-metylpropan-2-ol



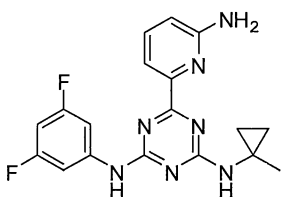
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 8,6-7,6 (m, 3 H), 7,55-6,5 (m, 3 H), 3,5-3,7 (m, 2 H), 1,1-1,4 (m, 6 H). LC-MS: m/z 338,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 692 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-(1-metylxcyclopropyl)-N4-(2-(trifluorometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-điamin



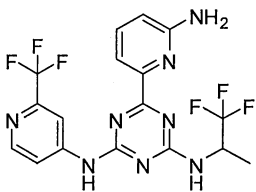
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 8,88 (m, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 1,52 (s, 3 H), 0,75-0,95 (m, 4 H). LC-MS: m/z 403,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 693 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-(3,5-diflophenyl)-N4-(1-metylxcyclopropyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



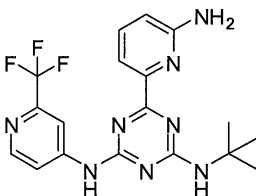
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 7,5-7,58 (m, 4 H), 6,5-6,8 (m, 2 H), 1,5 (s, 3 H), 0,75-0,95 (m, 4 H). LC-MS: m/z 370,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 694 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-N4-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



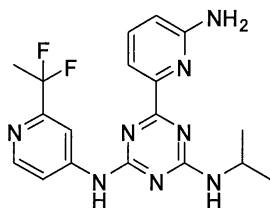
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 7,8,63-7,75 (m, 4 H), 7,6 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 5,5-5,0 (m, 1 H), 1,48 (m, 3 H). LC-MS: m/z 445,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 695 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-tert-butyl-N4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



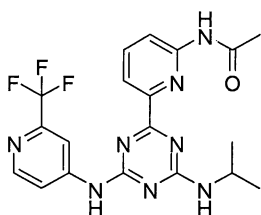
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 8,55-8,65 (m, 2 H), 7,9-8,25 (m, 2 H), 7,8-7,9 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 1,55 (m, 9 H). LC-MS: m/z 405,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 696 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-(2-(1,1-difluoetyl)pyridin-4-yl)-N4-isopropyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin



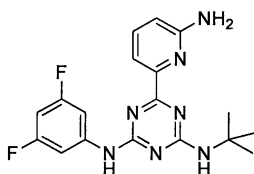
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 8,55-8,2 (m, 2 H), 8,0-7,55 (m, 3 H), 6,75 (m, 1 H), 4,55-4,2 (m, 1 H), 2,0 (t, 3 H), 1,3 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z 387,3 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 697 - N-(6-(4-(isopropylamino)-6-(2-(trifluometyl)pyridin-4-ylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-pyridin-2-yl)axetamit



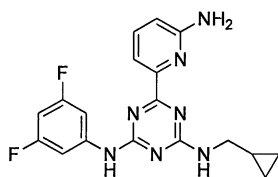
^1H NMR (METANOL- d_4): δ 8,7-8,5 (m, 2 H), 8,3-7,8 (m, 4 H), 4,5-4,2 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,25-1,35 (m, 6 H). LC-MS: m/z 433,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 698 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-(tert-butyl)-N4-(3,5-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^1H NMR (METANOL- d_4): δ 7,68-7,48 (m, 4 H), 6,73-6,55 (m, 2 H), 1,58 (s, 9 H). LC-MS: m/z 372,2 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất 699 - 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2-(xyclopropylmetyl)-N4-(3,5-diflophenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin



^1H NMR (METANOL- d_4): δ 7,71-7,50 (m, 4 H), 6,74-6,72 (m, 1 H), 6,56-6,54 (m, 1 H), 3,43-3,36 (m, 2 H), 1,18-1,72 (m, 1 H), 0,56-0,54 (m, 2 H), 0,32-0,31 (m, 2 H). LC-MS: m/z 370,1 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 12. Thử nghiệm enzym và thử nghiệm tế bào

Thử nghiệm enzym. Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính ức chế IDH2 R172K thông qua thử nghiệm làm nghèo yếu tố hỗ trợ. Các hợp chất được ủ sơ bộ với enzym, sau đó phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung NADPH và α -KG, và được để thực hiện trong thời gian 60 phút trong các điều kiện đã được chứng tỏ là tuyến tính theo thời gian tiêu thụ cả yếu tố hỗ trợ và cơ chất. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung enzym thứ hai, diaphoraza, và cơ chất tương ứng, resazurin. Diaphoraza khử resazurin thành resorufin huỳnh quang cao cùng với việc oxy hóa đồng phát NADPH thành NADP, cả hai đều làm dừng phản ứng IDH2 bằng cách làm kiệt vốn yếu tố hỗ trợ sẵn có và tạo điều kiện thuận lợi cho việc định lượng yếu tố hỗ trợ còn lại sau một khoảng thời gian cụ thể thông qua việc tạo ra một cách định lượng nhóm huỳnh quang dễ phát hiện.

Cụ thể, 1 μl dịch pha loãng hợp chất 100 lần (100x) được đưa vào từng lỗ trong số 12 lỗ của đĩa loại 384 lỗ, tiếp theo là bổ sung 40 μl dung dịch đệm (50mM kali phosphat (K_2HPO_4), độ pH=7,5; 150mM NaCl; 10mM MgCl_2 , 10% glyxerol, 0,05% albumin huyết thanh bò, 2mM beta-mercaptoetanol) chứa 1,25 $\mu\text{g/ml}$ IDH2 R172K. Sau đó, hợp chất thử nghiệm được ủ trong thời gian một giờ ở nhiệt độ trong phòng với enzym; trước khi bắt đầu phản ứng của IDH2 với thêm 10 μl hỗn hợp cơ chất chứa 50 μM NADPH và 6,3mM α -KG trong dung dịch đệm nêu trên. Sau khi ủ thêm một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được dừng và NADPH còn lại đo được thông qua mức độ chuyển đổi resazurin thành resorufin bằng cách bổ sung 25 μl Stop Mix (36 $\mu\text{g/ml}$ diaphoraza enzym và 60 μM resazurin; trong dung dịch đệm) vào. Sau khi ủ trong thời gian một phút, đĩa này được đọc trên đầu đọc đĩa ở Ex544/Em590.

Để xác định hiệu lực ức chế của các hợp chất đối với IDH2 R140Q trong định dạng thử nghiệm tương tự như trên, quy trình tương tự được thực hiện, chỉ khác nồng độ thử nghiệm cuối cùng bằng 0,25 μg protein IDH2 R140Q/ml, 4 μM NADPH và 1,6mM α -KG.

Để xác định hiệu lực ức chế của các hợp chất đối với IDH2 R140Q theo định dạng sàng lọc hiệu suất cao, quy trình tương tự được thực hiện, chỉ khác 0,25 μg protein IDH2 R140Q/ml được sử dụng trong bước ủ sơ bộ, và phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 4 μM NADPH và 8 μM α -KG vào.

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo. Các tế bào U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo được cho sinh trưởng trong bình T125 trong DMEM chứa 10% FBS, 1x penixilin/streptomycin và 500µg/mlG418. Chúng được thu gom bằng trypsin và được cấy vào các đĩa đáy trắng loại 96 lỗ ở mật độ 5000 tế bào/lỗ trong 100µl/lỗ trong DMEM với 10% FBS. Không cấy tế bào vào cột 1 và cột 12. Các tế bào được ủ qua đêm ở 37°C trong 5% CO₂. Ngày tiếp theo, các hợp chất được xử lý ở nồng độ gấp đôi (2x) và 100ul được bổ sung vào từng lỗ có tế bào. Nồng độ DMSO cuối cùng bằng 0,2% và lỗ đối chứng DMSO được cấy vào hàng G. Sau đó, các đĩa này được đặt trong buồng ủ trong thời gian 48 giờ. Tại thời điểm 48 giờ, 100ul môi trường được lấy ra khỏi từng lỗ và phân tích theo phương pháp LC-MS về nồng độ 2-HG. Đĩa tế bào được đặt trở lại vào thiết bị ủ trong thời gian 24 giờ nữa. Tại thời điểm 72 giờ sau khi bổ sung hợp chất vào, 10ml/đĩa chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được rửa bằng và được trộn. Đĩa tế bào được lấy ra khỏi buồng ủ và để cân bằng đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, 100ul chất phản ứng được bổ sung vào từng lỗ chứa môi trường. Sau đó, đĩa tế bào được đặt lên máy lắc theo quỹ đạo trong thời gian 10 phút và sau đó được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, đĩa này được đọc độ phát quang với thời gian tích hợp 500 phần nghìn giây (ms) để xác định tác động của hợp chất đến mức độ ức chế sinh trưởng.

Các dữ liệu về các hợp chất khác nhau theo một khía cạnh của sáng chế trong thử nghiệm enzym R140Q, thử nghiệm trên cơ sở tế bào R140Q và thử nghiệm enzym R172K như nêu trên hoặc tương tự chúng được bộc lộ dưới đây trong bảng 2. Đối với mỗi thử nghiệm, các trị số được biểu thị là “A” thể hiện IC₅₀ nhỏ hơn 100nM; các trị số được biểu thị là “B” thể hiện IC₅₀ nằm trong khoảng từ 100nM đến 1µM; các trị số được biểu thị là “C” thể hiện IC₅₀ lớn hơn trong khoảng từ 1µM đến 10µM; các trị số được biểu thị là “D” biểu thị IC₅₀ lớn hơn 10µM; các trị số được biểu thị là “không khớp” là không có hoạt tính và các trị số trống thể hiện rằng hợp chất này hoặc là không có hoạt tính hoặc là không được thử trong thử nghiệm cụ thể này.

Bảng 2. Hoạt tính enzym và hoạt tính tế bào của các hợp chất.

Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bào R140Q	Enzym R172K	Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bào R140Q	Enzym R172K
100	A	A	A	109	B	C	C
103	B	C	C	110	A	A	B
108	B			111	A	A	A

Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K	Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K
112	A	B	B	170	B	C	B
113	A	A	B	172	A	B	B
114	B	C	C	173	A	A	A
115	A	B	B	174	A	A	B
116	B		C	175	A	A	B
117	B		C	176	A	B	B
118	A	B	B	177	A	A	B
119	B	C	D	178	A	A	A
120	A	A	B	179	A	A	A
121	A	A	A	181	A	A	B
122	B	C	C	182	B		
123	A	B	B	183	A	A	B
126	A	A	B	184	A	B	C
128	B	C	C	185	A	B	B
129	A	B	C	186	A	A	B
130	A	A	B	187	A	A	B
132	A	A	B	188	A	A	B
133	B		D	189	A	B	C
135	B	C	D	190	A	A	B
137	B		C	191	A	A	B
139	A	B	C	193	A	A	B
140	A	B	C	194	A	A	A
141	A	B	B	195	A	A	B
143	A	B	B	196	A	A	B
145	B	C	D	197	A	A	B
146	A	A	B	198	A	A	B
147	B	B	C	199	A	A	A
148	B	B	C	200	A	A	B
149	A	A	A	201	A	B	C
150	B	B	C	202	A	A	A
151	B	B	B	203	A	B	C
154	A	B	C	204	A	B	C
155	B	Không khớp	D	205	A	A	B
156	B	B	C	206	A	B	B
158	A	B	B	207	B		
159	B	B	C	208	A	B	B
160	A	B	B	209	A	B	B
162	B	C	C	210	A	A	B
165	B		C	211	A	B	B
167	A	A	B	212	A	A	B
168	A	A	B	213	A	A	B
169	A	B	B	214	A	B	B

Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K	Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K
215	A	B	C	257	A	B	B
216	A	B	B	258	C		
217	A		C	259	B	B	D
218	A	B	C	260	A	A	A
219	A	A	B	261	A	A	B
220	A	A	B	262	B	B	C
221	B	B	C	263	A	B	C
222	B			264	C		
223	A	A	A	265	B	C	
224	A	B	B	266	A	B	C
225	A	B	C	267	A	B	C
226	A	B	B	268	A	B	B
227	A	A	B	269	A	A	B
228	A	B	B	270	A	B	B
229	A	A	A	271	Không khớp		
230	B	B	B	272	B	B	
231	B			273	D		
232	A	B	B	274	D		
233	A	A	B	275	B	B	
234	Không khớp			276	B		
235	B	B	C	277	A	B	
236	B	B	C	278	Không khớp		
237	B	B	C	279	D		
238	B	B	C	280	D		
239	A	A	B	281	A	B	
240	A	B	C	282	Không khớp		
241	A	B	C	283	Không khớp		
242	B	B	C	284	B	B	
243	B		C	285	C		
244	B	C	B	286	D		
245	A	B	B	287	B		
246	B	A	B	288	A	A	
247	A	A	A	289	A	B	
248	A	B	C	290	B	A	
249	A	B	B	291	Không khớp	Không khớp	
250	A	B	B	292	Không khớp	Không khớp	
251	B			293	A	A	
252	B		C	294	Không khớp	Không khớp	
253	A	A	B	295	A	A	
254	A	B	B	296	B	A	
255	A	A	B	297	A	A	
256	C			298	A	A	

Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K	Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K
299	A	B		345	B	B	B
300	B	B		346	A	B	
301	B	A		347	B		
302	A	B		348	D		
303	C	Không khớp		350	B	B	C
304	C	Không khớp		351	A	B	
305	D	Không khớp		352	A	A	
306	B	A		353	B	A	
308	A	B		354	B	A	
309	A	A		355	B	A	
310	B	A		356	B	A	
311	B	B		358	B	A	B
312	B	C		359	B	B	
313	A	A		360	B	B	
314	C	Không khớp		361	B	B	
315	A	A		362	B	B	
316	B	B		363	B	A	
317	A	A		364	C	B	
318	A	A		365	C		
319	B	A		366	B	A	
320	A	A		367	B	A	
321	A	A		368	C	A	
322	B	A		369	A	A	
323	B	A		370	A	A	
324	B	C		371	A	A	
325	A	A		372	A	A	A
326	B	A		374	A	A	A
327	B	B		376	B	A	
328	A	A		377	B	A	
329	A	A		378	B	A	
330	B	A		379	B	A	
331	B	A		380	B	B	
332	D	Không khớp		381	B	A	
334	B	A	A	382	B	A	
335	B	A	A	383	B	A	
336	B	A	B	384	B	A	
337	B	B	C	385	C	B	
340	A	A	A	386	B	A	A
341	A	A	B	387	A	A	
342	B	C	C	388	C	B	
343	B	B		389	C	A	
344	B	A	A	390	C	B	

Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K	Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K
391	B	A		468	B	A	A
392	B	A		469	A	A	A
393	B	A		470	B	A	B
394	A	A		471	B	A	B
395	B	A		472	A	A	B
396	B	A		473	A	A	A
397	B	B		474	B	A	A
398	A	A		475	A	A	A
399	B	A		476	A	A	B
400	B	A		477	B	A	A
401	B	A		478	B	A	A
402	B	A		479	B	A	B
403	B	A		480	B	A	B
404	B	A		481	B	A	A
405	C	B		482	B	A	A
406	B	A		483	B	B	C
407	B	B		484	B	A	B
408	B	A		485	B	A	B
409	B	A	B	486		B	B
410	D	B		491	B	A	A
411	C	A		492	B	A	A
412	C			493		A	A
413	D			495	B	A	A
414	B	B		496	B	A	A
415	D			497	B	A	B
416	A	A	B	498	B	B	C
450	B	A		499	B	A	A
451	B	A		500	B	A	A
452	B	C	D	501	B	B	C
454	B	B	C	502	B	B	C
455	B	A	A	503	C	A	A
456	B	A	B	504	B	A	A
458	B	A	B	505	B	A	B
459	A	A	A	508	B	A	B
460	A	A	A	509	B	A	B
461	A	A	A	510	B	A	A
462	B	B	B	511	B	A	B
463	B	A	A	512	B	A	B
464	B	A	A	513	C	A	B
465	B	A	A	514	B	A	A
466	B	A	B	516	B	A	A
467	B	B	B	517	B	A	A

Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K	Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K
518	B	A	A	567	B	A	A
519	B	A	B	568	B	A	B
521	B	A	A	569	B	B	B
522	B	A	B	570	B	A	A
523	B	A	A	571	B	A	B
524	B	A	A	572	B	A	B
526	B	A	A	574	B	A	A
527	B	A	A	576	B	A	B
528	B	A	B	577	C	A	B
529	B	A	A	581	B	A	A
530	B	A	B	582	B	A	A
531	B	A	A	583	B	A	A
532	B	A	A	584	B	A	A
533	B	A	A	585	B	A	A
534	B	A	A	587	B	A	A
535	B	A	B	588	B	A	B
536	C	A	B	592	B	A	B
537	B	A	A	593	B	A	A
538	C	A	B	594	B	A	B
540	B	A	B	595	B	A	A
541	B	A	B	596	B	A	A
542	B	A	A	597	B	A	A
543	B	A	B	598	B	A	A
544	B	A	B	599	B	A	A
545	B	A	B	600	B	A	A
546	B	A	B	601	B	A	A
547	B	A	A	602	B	A	A
548	B	A	B	603	B	A	A
549	B	A	A	604	B	A	A
550	B	A	A	605	B	A	B
551	B	A	A	606	B	A	A
552	B	A	B	607	B	A	B
554	B	A	B	608	B	A	A
555	B	A	C	609	B	A	A
556	B	A	A	610	B	A	A
559	B	A	A	611	B	A	B
560	B	A	A	612	B	A	A
561	B	A	A	613	B	A	A
562	B	A	A	614	B	A	A
563	B	A	A	615	B	A	B
564	B	A	A	616	B	A	A
565	B	A	A	617	B	A	A

Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K	Hợp chất số	Enzym R140Q	Tế bàoR1 40Q	Enzym R172K
618	B	A	A	653	B	A	B
619	B	A	A	654	B	A	D
621	B	B	C	655	B	B	B
622	B	B	B	657	B	A	B
623	B	B	C	658	B	A	A
624	B	A	B	660	B	C	
625	A	A	B	662		B	C
626	B	B	C	663		A	A
627	A	A	A	665		A	A
628	A	A	B	667	B	B	B
629	A	A	A	669	B	A	A
630	A	A	A	670	B	A	B
631	A	A	A	671	B	A	A
632	B	A	B	672	B	A	B
633	B	A	A	673	B	A	A
634	B	A	A	674	B	A	B
635	B	B	B	675	B	A	A
636	A	A	B	676	B	A	A
637	B	A	B	677	B	A	A
638	B	A	B	678	C	A	B
639	B	A	A	679	B	B	D
640	A	A	A	687	B	A	A
641	B	A	A	689	B	A	A
642	B	A	A	690	B	A	A
644	B		C	691	B	A	B
645	B	A	B	692	B	A	A
646	B	A	A	693	B	A	A
647	B	A	B	694	B	A	A
648	B	A	B	695	B	A	A
649	A	B	B	696	B	A	B
650	B	B	C	697	B	B	C
651	B	A	B	698	B	A	A
652	B	B	B	699	B	A	A

Theo một số phương án, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất số 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198,

199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 455, 456, 458, 459, 460, 461, 463, 464, 465, 466, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 484, 485, 491, 492, 493, 495, 496, 497, 499, 500, 504, 505, 508, 509, 510, 511, 512, 514, 516, 517, 518, 519, 521, 522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 537, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 554, 555, 556, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 570, 571, 572, 574, 576, 581, 582, 583, 584, 585, 587, 588, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 645, 646, 647, 648, 649, 651, 653, 654, 657, 658, 663, 665, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 687, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698 và 699. Theo khía cạnh cụ thể hơn của phương án này, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất số 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 246, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 290, 293, 295, 297, 298, 301, 306, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 336, 340, 341, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 451, 456, 458, 459, 460, 461, 466, 469, 470, 471, 472, 473, 475, 476, 479, 480, 484, 485, 493, 497, 505, 508, 509, 511, 512, 519, 522, 528, 530, 535, 540, 541, 543, 544, 545, 546, 548, 552, 554, 555, 568, 571, 572, 576, 588, 592, 594, 605, 607, 611, 615, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 636, 637, 638, 640, 645, 647, 648, 651, 653, 654, 657, 663, 665, 670, 672, 674, 691 và 696.

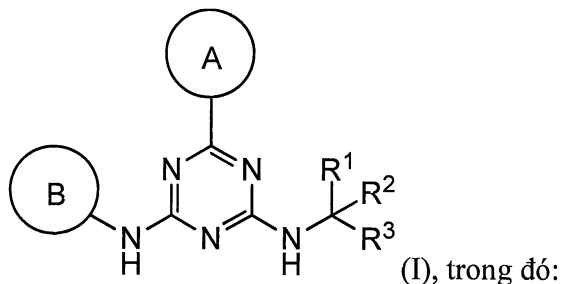
Theo một số phương án, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này số 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126,

129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, và 416. Theo khía cạnh cụ thể hơn của phương án này, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất số 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 293, 295, 297, 298, 309, 313, 315, 317, 318, 320, 321, 325, 328, 329, 340, 341, 352, 369, 370, 371, 372, 374, 387, 394, 398, và 416.

Với các khía cạnh của các phương án đã được bộc lộ, cần phải hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng thực hiện các thay đổi, cải biến, cải tiến. Các thay đổi, cải biến, và cải tiến này được dự tính là một phần của nội dung bản mô tả này. Do đó, phần mô tả trên đây và các hình vẽ chỉ nhằm mục đích làm ví dụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



vòng A là heteroaryl một vòng tùy ý được thể được chọn từ oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và thiazolyl, trong đó vòng A tùy ý được thể bằng nhiều nhất đến hai phần tử thể độc lập được chọn từ halo, -C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ haloalkyl, -C₁-C₄ hydroxyalkyl, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkyl), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), C₁-C₄ alkoxy, -NH(C₁-C₄ alkyl), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ alkyl), -C(O)-N(C₁-C₄ alkyl)₂, và xyclopropyl tùy ý được thể bằng OH;

vòng B là aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng có 6 cạnh tùy ý được thể;

R¹ và R³ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, -O-C₁-C₄ alkyl, và CN, trong đó phần alkyl bất kỳ của R¹ tùy ý được thể bằng -OH, NH₂, NH(C₁-C₄ alkyl), hoặc N(C₁-C₄ alkyl)₂;

R² được chọn từ: -(C₁-C₆ alkyl), -(C₂-C₆ alkenyl hoặc alkynyl), -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)-(C₀-C₆ alkylen)-Q, -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆ alkyl)-Q, -(C₁-C₆ alkylen)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄ alkylen)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkylen)-Q, -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkylen)-C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-O--(C₁-C₆ alkyl), -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkylen)-C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-O-(C₀-C₆ alkylen)-Q, -(C₁-C₆ alkylen)-O-C(O)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkylen)-O-C(O)-(C₀-C₆ alkyl)-Q, -(C₁-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkylen)-Q, -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkylen)-Q, -(C₁-C₆ alkylen)-O-C(O)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₆ alkylen)-O-C(O)-(C₀-C₆ alkylen)-Q, -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkyl), -(C₀-C₆ alkylen)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆ alkylen)-Q, -(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆

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

gốc alkyl hoặc gốc alkylen bất kỳ có mặt trong R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc halo;

gốc methyl cuối mạch bất kỳ có mặt trong R^2 tùy ý được thế bằng $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN , hoặc CO_2H ;

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ hydro và $C_1-C_6 \text{ alkyl}$; và

Q được chọn từ aryl, heteroaryl, carboxycyl và heteroxycyl, nhóm bất kỳ trong số này tùy ý được thế; hoặc

R^1 và R^3 tùy ý cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra $C(=O)$, hoặc

R^1 và R^2 tùy ý cùng nhau tạo ra carboxycyl đã được thế, hoặc heteroxycyl tùy ý được thế;

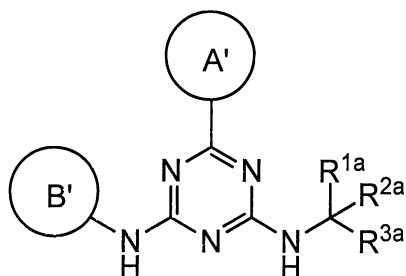
- nếu vòng A là pyridyl tùy ý được thế, và vòng B là phenyl được thế tùy ý; thì phần của hợp chất này có công thức $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ không là $-NH(CH_2)\text{-aryl}$;
- nếu vòng A là pyridin-3-yl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, methyl hoặc CF_3 , và vòng B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, methyl, CF_3 , metoxy, hoặc $CH=C(\text{phenyl})CN$; thì phần của hợp chất này có công thức $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ không là $-NH(C_1-C_8\text{alkylen})-N(R^a)(R^a)$, $-NH\text{-}1\text{-(aminometyl)xclopentylmetyl}$, $-NH\text{-}4\text{-(aminometyl)xclohexylmetyl}$, trong đó mỗi nhóm R^a là hydro, $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ hoặc hai R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng cùng liên kết vào tạo ra morpholin-4-yl hoặc piperidin-1-yl;
- hợp chất này không là:

4-(((4-((furan-2-ylmetyl)amino)-6-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)phenol, và
2-clo-4-(metylsulfonyl)-N-[4-(phenylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamid.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 độc lập được chọn từ hydro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, CN, hoặc R^1 và R^3 cùng nhau tạo ra $=O$, hoặc trong đó R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, nhóm bất kỳ trong số này tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $-CN$, $=O$, $-OH$, và $-C(O)C_1$ - C_4 alkyl.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 được chọn từ: $-(C_1$ - C_4 alkyl) tùy ý được thế bằng flo hoặc $-OH$; $-(C_0$ - C_4 alkylen)- O -(C_1 - C_4 alkyl), $-(C_0$ - C_2 alkylen)- $N(R^6)$ -(C_1 - C_6 alkyl), $-(C_0$ - C_2 alkylen)- Q , và $-O$ -(C_0 - C_2 alkylen)- Q , trong đó Q tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $=O$, $-C(O)$ - C_1 - C_4 alkyl, $-CN$, và halo.
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó Q được chọn từ tetrahydrofuranyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, pyrazolyl, morpholiny và oxetanyl, trong đó Q tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, $=O$, flo, clo, và bromo.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, bixyclo[2,2,1]heptanyl, azetidiny, phenyl nhóm bất kỳ trong số này tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-OH$, $-C(O)CH_3$, flo, và clo, hoặc
 trong đó vòng A tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, $-C_1$ - C_4 alkyl, $-C_1$ - C_4 haloalkyl, $-C_1$ - C_4 hydroxyalkyl, $-NH-S(O)_2$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-S(O)_2NH$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-CN$, $-S(O)_2$ -(C_1 - C_4 alkyl), C_1 - C_4 alkoxy, $-NH$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-OH$, $-CN$, và $-NH_2$, hoặc
 trong đó vòng B được chọn từ phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl, trong đó vòng B tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo, $-C_1$ - C_4 alkyl, $-C_2$ - C_4 alkynyl, $-C_1$ - C_4 haloalkyl, $-C_1$ - C_4 hydroxyalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-(C_0$ - C_2 alkylen)- O - C_1 - C_4 alkyl, $-O$ -(C_1 - C_4 alkylen)- C_3 - C_6 xycloalkyl, $-NH-S(O)_2$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-S(O)_2NH$ -(C_1 - C_4 alkyl), $-S(O)_2$ - NH -(C_3 - C_6

xycloalkyl), $-S(O)_2$ -(heteroxyclyl no), -CN, $-S(O)_2$ -(C₁-C₄ alkyl), $-NH$ (C₁-C₄ alkyl), $-N$ (C₁-C₄ alkyl)₂, -OH, C(O)-O-(C₁-C₄ alkyl), heteroxyclyl no, và -NH₂.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo II:



(II), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

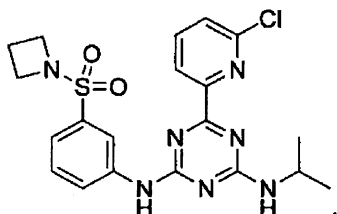
Vòng A' là pyridin-2-yl, trong đó tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, flo, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), và -N(CH₃)₂;

Vòng B' được chọn từ pyridin-3-yl, pyridin-4-yl và pyrimidin-5-yl, trong đó vòng B' tùy ý được thế bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ halo; -CN; -OH; C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc -OH; $-S(O)_2$ -C₁-C₄ alkyl; $-S(O)$ -C₁-C₄ alkyl; $-S(O)_2$ -NH-C₁-C₄ alkyl; $-S(O)_2$ -N(C₁-C₄ alkyl)₂; $-S(O)_2$ -azetidin-1-yl; -O-C₁-C₄ alkyl; -CH₂-O-CH₃, morpholin-4-yl, xyclopropyl, $-S(O)_2$ -NH-xyclopropyl; -C(O)-O-CH₃; và

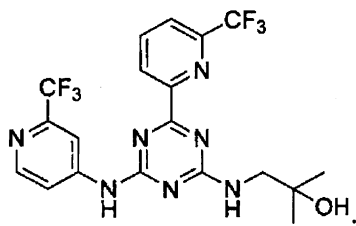
$-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ được chọn từ C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halo hoặc -OH; -(C₀-C₁ alkyl)-xycloalkyl, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng metyl và xycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, -OCH₃ hoặc metyl; heteroxyclyl no tùy ý được thế bằng halo hoặc metyl; -C(O)-O-C₁-C₆ alkyl; -C(O)-(C₀-C₁ alkyl)-xyclopropyl; và C(O)-benzyl.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó vòng A' được chọn từ 6-aminopyridin-2-yl, 6-clopyridin-2-yl và 6-triflometylpyridin-2-yl.

8. Hợp chất theo điểm 6, trong đó vòng B' được chọn từ 2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl, 2-dimethylaminopyridin-4-yl, 3-(2-methoxyethyl)phenyl, 3,5-điflophenyl, 3-clophenyl, 3-xyanomethylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-xyclopropylaminosulfonylphenyl, 3-dimethylaminosulfonylphenyl, 3-ethylsulfonylphenyl, 3-flophenyl, 3-methylsulfonylphenyl, 4-flophenyl, 5-clopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-4-yl, 5-flopyridin-3-yl, 5-triflomethypyridin-3-yl, 6-clopyridin-4-yl, 6-xyanopyridin-4-yl, 6-xyclopropylpyridin-4-yl, 6-etoxypyridin-4-yl, 6-flopyridin-3-yl, 6-flopyridin-4-yl, 6-methylpyridin-4-yl, 6-triflomethylpyridin-4-yl, phenyl và pyridin-4-yl, và trong đó gốc được có công thức $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ được chọn từ 2-hydroxyxyclopentyl, 2-methylxyclopropyl, 3,3-đifloxyclobutyl, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)-xyclopropyl$, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-xyclopropyl$, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclopropyl, isopropyl, oxetan-3-yl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, tetrahydropyran-4-yl, và tetrahydropyran-3-yl.
9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang dược dụng.
10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm này còn chứa tác nhân điều trị bệnh thứ hai có thể dùng để điều trị bệnh ung thư.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

