



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129118** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)

C07D 251/48 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 35/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

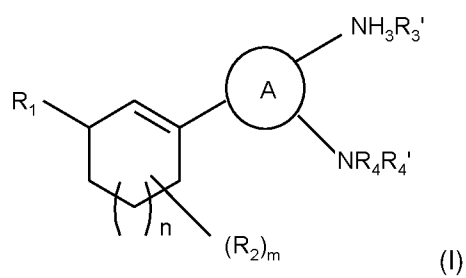
(21) Номер заявки: а 2020 02089 (22) Дата подання заявки: 07.09.2018 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 23.01.2025 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 201710801364.3 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.09.2017 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN (41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2020, Бюл.№ 12 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 22.01.2025, Бюл.№ 4 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/CN2018/104531, 07.09.2018	(72) Винахідник(и): Сю Вей-Го (CN), Дай Гуансю (CN), Сяо Кун (CN) (73) Володілець (володільці): ХАТЧІСОН МЕДІФАРМА ЛІМІТЕД, Building 4, 720 Cailun Road, Pilot Free Trade Zone Shanghai 201203, China (CN) (74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/003355 A2, 15.01.2015 WO 2015/006592 A1, 15.01.2015 WO 2012/003283 A1, 05.01.2012 WO 2010/151791 A1, 29.12.2010 BESSIÈRE-CHRÉTIEN Y. et al.: "Ene syntheses in the s-triazine series", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 11, no. 3, 1 June 1974 (1974-06-01), pages 317 – 319 WO 2008/122378 A1, 16.10.2008 WO 2008/031556 A2, 20.03.2008 CN 103044469 A, 17.04.2013 MARTINEZ A.G. et al.: "Fragmentation of vinyl triflates by electron impact. Mechanism of an unusual double hydrogen atom transfer reaction", RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY, vol. 8, 31 December 1994 (1994-12-31), pages 427-431 BAIRD Mark S. et al.: "A simple route to 3-(dihalomethelene)cyclo-alkenes" RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY, vol. 23, 31 December 1982 (1982-12-31), pages 3795-3796
---	--

(54) ЦИКЛООЛЕФІНОЗАМІЩЕНІ ГЕТЕРОАРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ**(57) Реферат:**

Даний винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі i/або сольватів, рацемічних сумішей, енантіомерів, діастеромерів та таутомерів, де A, R₁, R₂, R₃, R₃'

UA 129118 C2

R_4 , R_4' , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , m і n є такими, як визначено в детальному описі винаходу.



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до циклоолефінозаміщених гетероароматичних сполук та їх використання при лікуванні захворювань, спричинених мутаціями IDH.

Передумови винаходу

Життєдіяльність пухлинних клітин відрізняється від такої нормальних клітин, так само, як і споживання енергії та її використання. Загальний метаболічний шлях у аеробних організмів - це цикл трикарбонової кислоти, в якому ізоцитрат дегідрогеназа (IDH), що каталізує перетворення ізоцитрату на α -кетоглутанову кислоту (α -KG), є фактором обмеження швидкості. Відома родина IDH включає три ізоформи IDH1, IDH2 і IDH3, які розташовані в різних органелах і виконують однакові біологічні функції, тобто каталізують утворення α -KG. Останні дослідження показали, що певний відсоток гетерозиготних мутацій IDH1/2 були присутні у таких різноманітних пухлинах, як гліома (60-80 %), хондросаркома (55 %), гостра мієлоїдна лейкемія (15-25 %) тощо. Мутантні IDH1 або IDH2 втрачають здатність каталізувати перетворення ізоцитрату на α -KG, тоді як він має здатність каталізувати реакцію α -KG до α -гідроксиглутарової кислоти (2-HG). Оскільки структура 2-HG є подібною до структури α -KG, 2-HG може конкурентно інгібувати активність багатьох ферментів, залежних від α -KG (наприклад: гістондеметилази та метилцитозин гідроксилази родини TET тощо), коли накопичується певна її кількість і, таким чином, вона впливає на деметилування гістонів та ДНК, перешкоджає нормальному диференціюванню клітин та призводить до проліферації незрілих клітин.

Компанія Agios Pharmaceuticals опублікувала результати досліджень у журналі Science за 2013 рік: мутантний інгібітор ферменту IDH1 AGI-5198 (Science, 2013, 340, 626-630) та мутантний інгібітор ферменту IDH2 AGI-6780 (Science, 2013, 340, 622-626), розроблені компанією, можуть ефективно пригнічувати генерацію 2HG, опосередковану мутантними IDH1/IDH2 в клітинах, і може викликати диференціацію ракових клітин з аномальною проліферацією. Обробка AGI-5198 тих клітин гліоми, які мають мутантний ген IDH1, як і обробка AG-6780 тих клітин лейкемії, які несуть мутантний ген IDH2, призводить до посилення експресії зрілих маркерів у клітинах.

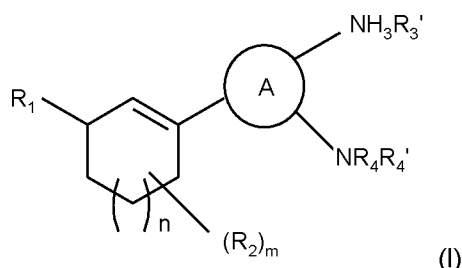
Фаза I клінічних випробувань розробленого Agios Pharmaceuticals AG-120, який є інгібітором мутантного IDH1, продемонструвала, що серед пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (AML) або мієлодиспластичним синдромом (MDS), які мають мутантний IDH1, 98 % мають знижений рівень α -гідроксиглутарової кислоти (2HG).

Гостра мієлоїдна лейкемія (AML) - є одним з найскладніших захворювань серед поширених гематологічних злоякісних захворювань, які підлягають лікуванню. Для неї характерна висока частота рецидивів. Повільна розробка нових препаратів для боротьби з хворобою зумовлює відсутність ефективної медикаментозної терапії. Деякі дослідження показали, що близько 15 % пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією мають мутації генів IDH2. Енасиденіб (колишня назва AG-221), мутантний інгібітор IDH2, розроблений Agios Pharmaceuticals та Celgene, у клінічному дослідженні проявляв суттєвий вплив на рецидивуючі та рефрактерні гострі мієлоїдні лейкемії з мутацією гена IDH2.

Для задоволення потреби в лікуванні пацієнтів з гематологічними пухлинами, зокрема гострою мієлоїдною лейкемією, гліомами та іншими пухлинами, пов'язаними з мутацією IDH, необхідно розробити нові інгібітори мутантів IDH. Даний винахід задовольняє ці потреби.

Короткий зміст винаходу

Даний винахід пропонує сполуку формули (I):



і/або її фармацевтично прийнятну сіль і/або сольвати, рацемічні суміші, енантіомери, діастеромери та таутомери, де A, R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₆, R₇, R₈, m, i n є такими, як визначено в детальному описі винаходу.

Також пропонується фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) (наприклад, будь-яку з поміж описаних тут сполук) і/або її фармацевтично прийнятну сіль, і необов'язково містить щонайменше один фармацевтично прийнятний

ексципієнт (наприклад, фармацевтично прийнятний носій).

Також пропонується спосіб лікування захворювання, спричиненого мутацією IDH, який передбачає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I) (наприклад, будь-якої з поміж описаних тут сполук) і/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі.

Також передбачено використання щонайменше однієї сполуки формули (I) (наприклад, будь-якої з поміж описаних тут сполук) і/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі для лікування захворювання, спричиненого мутацією IDH.

Також передбачено використання щонайменше однієї сполуки формули (I) (наприклад, будь-якої з поміж описаних тут сполук) і/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для лікування захворювання, спричиненого мутацією IDH.

Короткий опис креслень

На Фіг. 1 показаний загальний спосіб синтезу I для отримання описаних тут сполук.

На Фіг. 2 показаний загальний спосіб синтезу II для отримання описаних тут сполук.

На Фіг. 3 показаний загальний спосіб синтезу III для отримання описаних тут сполук.

На Фіг. 4 показаний загальний спосіб синтезу IV для отримання описаних тут сполук.

На Фіг. 5 показаний загальний спосіб синтезу V для отримання описаних тут сполук.

На Фіг. 6 показаний загальний спосіб синтезу VI для отримання описаних тут сполук.

Детальний опис винаходу

Визначення

Наступні слова, фрази та символи, які використовуються в даній заявці, як правило, мають вказані нижче значення, за винятком випадків, коли контекст, в якому вони використовуються, передбачає інакше.

Тире ("-"), яке не знаходиться між двома літерами або символами, використовується для позначення місця приєднання для замісника. Наприклад, $-OR_4$ приєднується через кисень. Однак, коли точка приєднання групи очевидна для фахівців у даній галузі, наприклад, для галогенозамісників, знак "-" може бути опущений.

Якщо чітко не зазначено іншого, форма однини охоплює і однину і множину.

Термін "алкіл", як він тут використовується, відноситься до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, який містить 1-18 атомів вуглецю, бажано 1-10 атомів вуглецю, ще краще 1-6 атомів вуглецю і навіть ще краще 1-4 атоми вуглецю. Наприклад, "C₁₋₆ алкіл" відноситься до алкілу, що містить 1-6 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають, але не обмежуючись названими, метил ("Me"), етил ("Et"), n-пропіл ("n-Pr"), i-пропіл ("i-Pr"), n-бутил ("n-Bu"), i-бутил ("i-Bu"), s-бутил ("s-Bu") і трет-бутил ("t-Bu").

Термін "алкеніл", як він тут використовується, відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого радикала, який містить один або кілька, наприклад, 1, 2 або 3 вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків (C = C) і 2-10 атомів вуглецю, переважно 2-6 атомів вуглецю, ще краще 2-4 атоми вуглецю. Наприклад, "C₂₋₆ алкеніл" відноситься до алкенілу, що містить 2-6 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються названими, вініл, 2-пропеніл та 2-бутеніл. Точка приєднання у алкенілу може перебувати на подвійному зв'язку або ні.

Термін "алкініл", як він тут використовується, відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого радикала, який містить один або кілька, наприклад, 1, 2 або 3, вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків (C≡C) і 2-10 атомів вуглецю, бажано 2-6 атоми вуглецю, ще краще 2-4 атоми вуглецю. Наприклад, "C₂₋₆ алкініл" відноситься до алкінілу, який містить 2-6 атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються названими, етиніл, 2-пропеніл та 2-бутиніл. Точка приєднання для алкінілу може перебувати на потрійному зв'язку або ні.

Термін "галоген" або "гало", як він тут використовується, позначає фтор, хлор, бром та йод, головним чином фтор, хлор і бром, ще краще фтор і хлор.

Термін "галоалкіл", як він тут використовується, відноситься до алкільного радикалу, визначеного в даному описі, в якому один або кілька, наприклад 1, 2, 3, 4 або 5, атомів водню замінені атомом галогену і якщо атомом галогену замінений більше ніж один атом водню, то такі атоми галогену можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного. У певному варіанті здійснення, термін "галогеналкіл", як він тут використовується, відноситься до визначеного тут алкільного радикалу, в якому два або більше, наприклад, 2, 3, 4 або 5 атомів водню замінені атомами галогену, і в якому атоми галогену однакові. В іншому варіанті здійснення, термін "галогеналкіл", як він тут використовується, відноситься до визначеного тут алкільного радикалу, в якому два або більше атомів водню, наприклад, 2, 3, 4 або 5 атомів водню замінені атомами галогену, і де атоми галогену відрізняються один від одного. Приклади галоалкільних

груп включають, але не обмежуються названими, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ тощо.

Термін "алкокси", як він тут використовується, відноситься до групи $-\text{O}$ -алкіл, де алкіл є таким, як визначено вище. Приклади алкоксигруп включають, але не обмежуючись названими, C_{1-6} алкокси, такі як метокси, етокси, *n*-пропілокси, *i*-пропілокси, *n*-бутилокси, *i*-бутилокси, трет-бутилокси, пентилокси та гексилокси, включаючи їх ізомери.

Термін "циклоалкіл", як він тут використовується, відноситься до насиченого або частково ненасиченого циклічного вуглеводневого радикала, який містить 3-12 кільцевих атомів вуглецю, наприклад, 3-8 кільцевих атомів вуглецю, 5-7 кільцевих атомів вуглецю, 4-7 кільцевих атомів вуглецю або від 3 до 6 кільцевих атомів вуглецю, які можуть формувати одне або кілька кілець, наприклад 1, 2 або 3 кільця, переважно 1 або 2 кільця. Наприклад, " C_{3-12} циклоалкіл" відноситься до циклоалкілу, який містить 3-12 атомів вуглецю в кільці. "Циклоалкіл" також включає злисте або зв'язане кільце або спіроциклічне кільце. Кільця циклічної групи можуть бути насиченими або мати один або кілька, наприклад, один або два подвійних зв'язки (тобто є частково ненасиченими), але не повністю кон'юговані і не є арилом, як визначено в даному документі. Приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються названими, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[4.1.0]гептил, біцикло[3.1.1]гептил, спіро[3.3]гептил, спіро[2.2]пентил, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклопентадієніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл та біцикло[3.1.1]гепта-2-ен.

Термін "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероциклік", як він тут використовується, відноситься до моноциклічних, біциклічних або трициклічних насичених або частково ненасичених циклічних радикалів, які мають 3-12 атомів кільця, як от 3-8 атомів кільця, 5-7 атомів кільця, 4-7 атомів кільця або 3-6 атомів кільця і містять у кільцях один або кілька, наприклад, 1, 2 або 3, бажано 1 або 2 гетероатоми, незалежно обрані з поміж N, O і S, при цьому решта атомів кільця є вуглецем. Гетероциклічні групи також включають ті, в яких гетероатоми S або N необов'язково мають різні ступені окислення. Точки прикріплення гетероциклу може бути на гетероатомі N або вуглеці. Наприклад, "3-8-членний гетероцикл" відноситься до гетероциклу, який містить 3-8-атомні кільця і містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний з поміж N, O та S.

Гетероциклічна група також включає злисте або зв'язане кільце або спіроциклічне кільце, де, щонайменше, одне кільце містить щонайменше один гетероатом, обирають з поміж O, S і N, і жодне з інших кілець не є арилом або гетероарилом, як визначено тут. Кільця гетероциклічних груп можуть бути насиченими або мати один або більше, наприклад, один або два подвійних зв'язки (тобто є частково ненасиченими), але не повністю кон'юговані і не є гетероарилом, як визначено в даному документі. Приклади гетероциклічних груп включають, але не обмежуються названими, оксетаніл, азетидиніл, піролідиніл, тетрагідрофурил, діоксоланейл, морфолініл, тіоморфолініл, піперідил, піперазиніл, піразолідиніл та оксаспіро[3.3]гептаніл.

Термін "арил", як він тут використовується, відноситься до карбоциклічного вуглеводневого радикала з 6-14 атомами вуглецю, який складається з одного кільця або кількох зрощених кілець, де щонайменше одне кільце є ароматичним кільцем. Приклади арильних груп включають, але не обмежуючись ними, феніл, нафталеніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, інденіл, інданіл, азуленіл, бажано феніл та нафталеніл.

Термін "гетероарил", як він тут використовується, відноситься до:

моноциклічного ароматичного вуглеводневого радикалу, який містить 5, 6 або 7-атомне кільце, переважно, 6-атомне кільце і містить один або кілька, наприклад 1, 2 або 3, бажано 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибраних з поміж N, O і S (бажано N) у кільці, причому інші атоми кільця є вуглецем; і

біциклічного ароматичного вуглеводневого радикалу, який має 8-12 циклічних атомів, переважно, 9 або 10 циклічних атомів, і містить один або більше, наприклад, 1, 2, 3 або 4, переважно 2, 3 або 4 гетероатомів, незалежно вибраних з поміж N, O, і S (бажано N) у кільцях, причому решта атомів кільця є вуглецем, при цьому щонайменше одне з кілець є ароматичним. Наприклад, біциклічний гетероарил включає 5-6-членне гетероциклічне ароматичне кільце, злисте з 5-6-членним циклоалкільним кільцем.

Коли загальна кількість атомів S і O в гетероарильній групі перевищує 1, зазначені S і O гетероатоми не примикають один до одного.

Гетероарильні групи включають також такі, в яких гетероатом N зустрічається у вигляді N-оксиду, такого як піридиловий N-оксид.

Приклади гетероарильної групи включають, але не обмежуються названими, піридил, піридил N-оксид, піразиніл, примідиніл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, тріазоліл, тієніл, фурил, піраніл, піроліл, піридазиніл,

бензодіоксоліл, бензооксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотієніл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, імідазопіридил (такий як імідазо[1,2-а]піридил), піролопіридил, піролопиримідиніл, піразолопіридиніл (такий як піразоло[1,5-а]піридил), піразолопиримідиніл, тріазолопіридиніл (такий як [1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридил), тетразолопіридиніл, тетрагідропіразолопіридил (такий як 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридил, бензофурил, бензоімідазолініл, індоліл, індазоліл, піриніл, хінолініл та ізохінолініл.

"Гідроксил", як він тут використовується, відноситься до -ОН-радикалу.

"Меркапто", як він тут використовується, відноситься до -SH-радикалу.

"Оксо", як він тут використовується, відноситься до =О-радикалу.

Коли структура в даному описі позначена зірочкою "*", то це означає, що хіральний центр сполуки, позначеної "*" має або R- або S-конфігурацію, і вміст сполуки позначеної "*", з цією конфігурацією, становить щонайменше 90 % (наприклад, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 %, 100 % або будь-яке значення між вказаними значеннями). Конфігурацію сполук можна визначити, використовуючи різні аналітичні методи, наприклад, монокристалічну рентгенівську кристалографію і/або оптичну поляриметрию згідно з рутинними протоколами фахівців в даній галузі.

Коли структура в даному описі позначена "(RS)", це означає, що хіральний центр сполуки, позначеної "(RS)" має як R-конфігурацію, так і S-конфігурацію.

Термін "необов'язково", як він тут використовується, означає, що описана згодом подія чи обставина можуть відбутися або можуть не відбутися, і опис включає випадки, коли події або обставини відбувається і випадки, коли вони не відбуваються. Наприклад, "необов'язково заміщений алкіл" охоплює, як визначено тут, як "незаміщений алкіл", так і "заміщений алкіл". Фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміло, що стосовно будь-якої групи, яка містить один або більше замісників, такі групи не передбачають введення будь-яких форм заміщення або замінів, які б були стерильно недоцільними, хімічно неправильними, синтетично недоцільними і/або власне нестабільними.

Термін "заміщений" або "заміщений.....", як він тут використовується, означає, що один або більше водень на зазначеному атомі або групі замінені одним або декількома виділеннями із зазначеної групи замісниками, за умови, що нормальна валентність позначеного атома не перевищується. Коли замісником є оксо (тобто = О), то 2 водні біля одного атома замінюються оксо-групою. Поєднання замісників і/або змінних допустимі лише в тому випадку, якщо такі комбінації призводять до хімічно правильної та стабільної сполуки. Під хімічно правильною і стабільною сполукою слід розуміти сполуку, яка є достатньо міцною, щоб бути виділеною з реакційної суміші, щоб можна було ідентифікувати хімічну структуру сполуки, а також достатньо міцною, щоб дозволити таку рецептуру як агент, який має принаймні одну практично корисну функцію.

Якщо не вказано іншого, замісники називаються в основній структурі. Наприклад, слід розуміти, що коли (циклоалкіл) алкіл вказаний як можливий замісник, то точка приєднання цього замісника до основної структури знаходиться в алкільній частині.

Термін "заміщений одним або декількома замісниками", як він тут використовується, означає, що один або більше воднів на зазначеному атомі або групі незалежно замінюються одним або декількома виділеними із зазначеної групи замісниками. У деяких варіантах "заміщений одним або декількома замісниками" означає, що позначений атом або група заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з зазначеної групи замісників.

Фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що деякі сполуки формули (I) можуть містити один або кілька хіральних центрів і, отже, існувати у вигляді двох або кількох стереоізомерних форм. Рацемати цих ізомерів, окремі ізомери та суміші, збагачені одним енантіомером, а також діастереомери, коли присутні два хіральні центри, і суміші, частково збагачені специфічними діастереомерами, охоплюються даним винаходом. Фахівцем у даній галузі техніки буде додатково оцінено, що даний винахід включає всі окремі стереоізомери (наприклад, енантіомери), рацемічні суміші або частково розчинені суміші сполук формули (I) та, де це доречно, окремі їх таутомерні форми.

Іншими словами, у деяких варіантах здійснення, даний винахід відноситься до сполук різної стереоізомерної чистоти, тобто, діастереомерної або енантіомерної чистоти, вираженої в різних одиницях "ee" або "de". У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) (наприклад, описана тут) має енантіомерну чистоту, щонайменше, 60 % ee (наприклад, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 % ee, або будь-яке значення між перерахованими значеннями). У деяких варіантах здійснення, сполука формули (I) (наприклад, описана тут) має енантіомерну чистоту більше 99,9 % ee, яка наближається до 100 % ee. У деяких варіантах здійснення, сполука формули (I) (наприклад,

описана тут) має діастереомерну чистоту щонайменше 60 % de (наприклад, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 % de, або будь-яке значення між перерахованими значеннями). У деяких варіантах здійснення сполука формули (I) (наприклад, описана тут) має діастереомерну чистоту більше 99,9 % de.

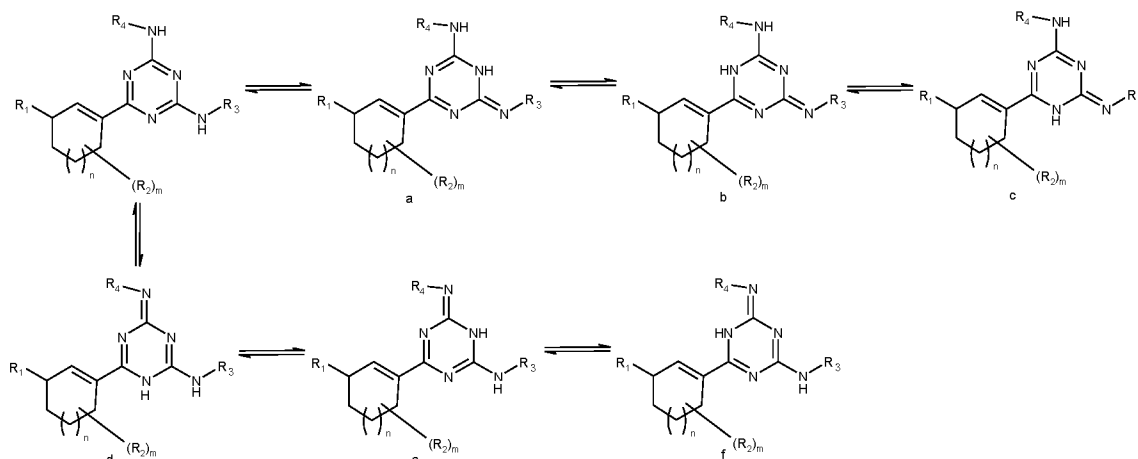
Термін "енантіомерний надлишок" або "ee" позначає наявну кількість одного енантіомеру відносно іншого. Для суміші R та S енантіомерів відсотковий енантіомерний надлишок визначається як $|R - S| \cdot 100$, де R і S - відповідні мольні або вагові частки енантіомерів у суміші, така що $R + S = 1$. Знаючи оптичне обертання хіральної речовини, можна визначити відсотковий енантіомерний надлишок як $([a]_{\text{obs}}/[a]_{\text{max}}) \cdot 100$, де $[a]_{\text{obs}}$ - оптичне обертання суміші енантіомерів і $[a]_{\text{max}}$ є оптичне обертання чистого енантіомеру.

Термін "діастереомерний надлишок" або "de" позначає наявну кількість одного діастереомеру відносно іншого і визначається за аналогією з енантіомерним надлишком. Таким чином, для суміші діастереомерів D1 і D2 відсотковий діастереомерний надлишок визначається як $|D1 - D2| \cdot 100$, де D1 і D2 - відповідні мольні або вагові частки діастереомерів у суміші, так що $D1 + D2 = 1$.

Визначення діастереомерного і/або енантіомерного надлишку може бути здійснене за допомогою різних методів аналізу, включаючи ЯМР-спектроскопію, хіральну колонкову хроматографію і/або оптичну поляриметрію згідно з рутинними протоколами, відомими фахівцям у даній галузі.

Рацемати можуть використовуватись як такі або можуть бути розділені на їх окремі ізомери. Розділення може забезпечити стереохімічно чисті сполуки або суміші, збагачені одним або декількома ізомерами. Способи розділення ізомерів добре відомі (пор. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) і включають фізичні методи, такі як хроматографія з використанням хірального адсорбенту. Окремі ізомери можуть бути отримані в хіральній формі з хіральних попередників. Альтернативно, окремі ізомери можуть бути хімічно відокремлені від суміші, шляхом утворення діастереомерних солей з хіральною кислотою, такої як окремі енантіомери 10-камфорсульфонової кислоти, камфорної кислоти, альфа-бромокамфорної кислоти, винної кислоти, діацетилтарної кислоти, яблучної кислоти, піролідон-5-карбонової кислоти тощо, фракційної кристалізації солей, а потім виділення однієї або обох розчинених основ, необов'язково повторюючи процес, щоб отримати одну або обидві з них, власне вільними від іншої; тобто у формі, яка має оптичну чистоту, наприклад, щонайменше 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 99,5 % від потрібної маси стереоізомеру. Альтернативно, рацемати можуть бути ковалентно зв'язані з хіральною сполукою (допоміжною) для отримання діастереомерів, які можуть бути відокремлені хроматографією або фракційною кристалізацією, після чого хіральний допоміжний засіб хімічно видаляється для отримання чистих енантіомерів, як це відомо фахівцям у даній галузі техніки.

Термін "таутомер", як він тут використовується, відноситься до конституційних ізомерів сполук, які утворюються при швидкому переміщенні атома в двох положеннях молекули. Таутомери легко перетворюються один на одного, наприклад, Форма енолу та кетона є типовими таутомерами. Наприклад, деякі сполуки, описані в даному документі, можуть існувати у Формах a, b, c, d, e, f тощо, як показано на малюнку нижче, тобто сполуки у формах a, b, c, d, e, f є можливими таутомерами сполуки формули (I). Сигнальний таутомер та суміш цих таутомерів у будь-якому співвідношенні включені до описаних тут сполук.



"Фармацевтично прийнятна сіль" означає вільну сіль кислоти або основи сполуки формули (I), яка є нетоксичною, здатною біологічно переноситись або є в інший спосіб біологічно придатною для введення суб'єкту. Див. наприклад, передусім S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002.

Крім того, якщо описану тут сполуку отримують у вигляді кислотно-адитивної солі, вільна основа може бути отримана шляхом підлучування розчину кислотно-адитивної солі. І навпаки, якщо продукт є вільною основою, кислотно-адитивна сіль, зокрема фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль, може бути отримана шляхом розчинення вільної основи у відповідному розчиннику та оброблення розчину кислотою, згідно з загальноприйнятими процедурами приготування кислотно-адитивних солей із базових сполук. Фахівець у даній галузі техніки знає різні методи синтезу, які можуть бути використані без додаткових експериментів для приготування нетоксичних фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей.

Термін "сольвати" означає форми додавання розчинника, які містять стехіометричні або нестехіометричні кількості розчинника. Деякі сполуки мають тенденцію до уловлювання фіксованого мольного співвідношення молекул розчинника у твердому стані, утворюючи, таким чином, сольват. Якщо розчинником є вода, то утворений сольват є гідратом, коли розчинником є спирт, утворений сольват є алкоголятом. Гідрати утворюються шляхом поєднання однієї або декількох молекул води з однією молекулою речовин, у яких вода зберігає свій молекулярний стан як H₂O, при цьому така комбінація здатна утворювати один або кілька гідратів, наприклад, напівгідратів, моногідратів і дигідратів, а також зміних гідратів.

Терміни "група", "радикал" і "фрагмент", які тут використовуються, є синонімами і призначені позначати функціональні групи або фрагменти молекул, які приєднані до інших фрагментів молекул.

Термін "діюча речовина" використовується для позначення хімічної речовини, яка має біологічну активність. У деяких варіантах "активний інгредієнт" є хімічною речовиною, що має фармацевтичну корисність. В Сполучених Штатах практична фармацевтична активність може бути визначена шляхом відповідних доклінічних аналізів, будь то *in vitro* чи *in vivo*. Фармацевтична активність, достатня для прийняття регуляторним агентством, таким як FDA в США, є вищим стандартом, ніж доклінічний аналіз. Такий більш високий стандарт фармацевтичної активності, успіх якого загалом не варто резонно очікувати від доклінічних результатів, може бути встановлений відповідними та успішними рандомізованими, подвійними сліпими, контрольованими клінічними випробуваннями на людях.

Терміни "лікувати", "лікування" або "терапія" захворювання або розладу для досягнення терапевтичної користі стосуються введення однієї або декількох фармацевтичних речовин, зокрема сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі, описаної в даному документі, суб'єкту, який страждає на захворювання або розлад, який має симптоми захворювання або розладу або який схильний до розвитку захворювання або розладу, з метоювилікувати, покращити стан, полегшити перебіг, зупинити розвиток або вплинути на хворобу чи розлад, симптоми захворювання чи розладу, або схильність до захворювання чи розладу. У деяких варіантах захворювання або розлад є раком.

Терміни "обробка", "контакт" та "реагування" в контексті хімічної реакції означають додавання або змішування двох або кількох реагентів за відповідних умов для отримання зазначеного і/або бажаного продукту. Слід враховувати, що реакція, в ході якої утворюється значений і/або бажаний продукт, необов'язково може бути результатом безпосереднього поєднання двох початково доданих реагентів, тобто можуть бути присутніми один або більше проміжних продуктів, які утворюються в суміші, які врешті-решт призводять до утворення зазначеного і/або бажаного продукту.

Термін "ефективна кількість", як він тут використовується, відноситься до кількості або дози агента, що інгібує мутацію IDH, яка є достатньою для досягнення загальної терапевтичної користі для пацієнтів, які потребують лікування захворювання або розладу, спричиненого мутацією IDH. Ефективні кількості або дози активного інгредієнта запропонованого в даному винаході можуть бути визначені такими методами, як моделювання, дослідження зростання дози або клінічні випробування та з урахуванням таких факторів, наприклад, як режим або спосіб введення або доставки лікарських засобів, фармакокінетика агента, тяжкість перебігу захворювання або розладу, попередня або триваюча терапія у суб'єкта, стан здоров'я суб'єкта і реакції на ліки та думка лікуючого лікаря. У Сполучених Штатах визначення ефективних доз, як правило, важко встановити виходячи з доклінічних випробувань. Фактично доза є абсолютно непередбачуваною, а також доза передбачає новий непередбачуваний режим дозування після первинного застосування в ході рандомізованого, подвійно сліпого, контрольованого клінічного

випробування.

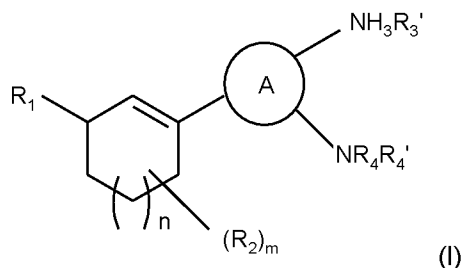
Приблизна доза знаходиться в діапазоні приблизно від 0,0001 до приблизно 200 мг активного агента на кг маси тіла суб'єкта на день, наприклад, приблизно від 0,001 до 100 мг/кг/добу, або приблизно від 0,01 до 35 мг/кг/добу або приблизно від 0,1 до 10 мг/кг/добу в одиничних або розділених дозованих одиницях (наприклад, BID, TID, QID). Для людини масою 70 кг ілюстративний діапазон для відповідної дозованої кількості становить приблизно від 0,05 до приблизно 7 г/добу, або приблизно від 0,2 до приблизно 5 г/добу. Після того, як відбулося полегшення перебігу хвороби або розладу пацієнта, доза може бути скоригована для підтримуючого лікування. Наприклад, дозування або частота введення, або і те і те, можуть бути зменшені залежно від симптомів, до рівня, на якому підтримується бажаний терапевтичний ефект. Звичайно, якщо симптоми були полегшені на належному рівні, лікування може бути припинене. Однак, при будь-якому рецидиві симптомів пацієнти можуть вимагати періодичного лікування протягом тривалого терміну.

Термін "суб'єкт", як він тут використовується, означає ссавців і не ссавців. Ссавці включають будь-якого представника класу ссавців, включаючи, але не обмежуючись ними, людей; приматів крім людини, таких як шимпанзе та інші види людиноподібних та інших мавп; сільськогосподарські тварини, такі як велика рогата худоба, коні, вівці, кози та свині; домашні тварини, такі як кролики, собаки та коти; лабораторні тварини, включаючи гризунів, таких як щури, миші та морські свинки тощо. Приклади не ссавців включають, але не обмежуються названими, птахів тощо. Термін "суб'єкт" не позначає конкретний вік чи стать. У деяких варіантах реалізації, суб'єктом є людина.

Загалом, термін "приблизно" використовується тут для зміни числового значення на більше чи менше відносно зазначеного значення з відхиленням у 20 %.

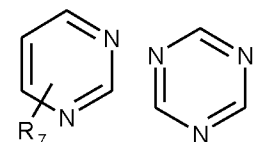
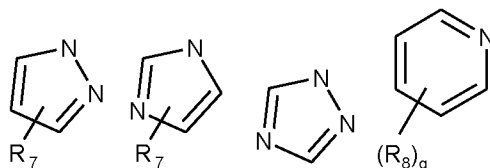
Технічні та наукові терміни, які використовуються в даному документі та не визначені спеціально, мають значення, що їх зазвичай розуміє фахівець у даній галузі техніки, до якого відноситься це розкриття.

Пропонується сполука формули (I):



і/або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольвати, рацемічні суміші, енантіомери,

діастеромери та їх таутомери, де А обирають з поміж



, де R₇ обирають з поміж H, галогену, -CN, -OH або -NH₂; R₈ обирають з поміж галогену, -CN, -OH або -NH₂; q дорівнює 1 або 2;

R₁ обирають з поміж H, -OH, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄-алкілу), -N(C₁₋₄-алкілу)₂, оксо або C₃₋₈ циклоалкілу;

кожен з R₂ незалежно обирають з поміж H, дейтерію, галогену, -OH, -NH₂, -CN, -SH, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галоалкілу, C₃₋₈ циклоалкіл, оксо, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅) (C₁₋₄ алкілу), -COR₅, -NHCOR₅ або 3-8-членного гетероциклілу; в якому кожен з поміж зазначеного C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₃₋₈ -циклоалкілу або 3-8-членного гетероциклілу необов'язково заміщений однією або кількома групами, вибраними з поміж галогену, дейтерію, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁₋₄-алкілу), -N(C₁₋₄-алкілу)₂ або C₁₋₆ алкокси; або два R₂, які приєднані до одного атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані,

утворюють 3-5-членний циклоалкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або дейтерієм;

R_3 , R_3' , R_4 і R_4' незалежно обирають з поміж H , C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, фенілу, 5-12-членного гетероарилу, $-C(O)R_5$, $-OR_5$ або $-NHR_5$, в якому кожен з поміж зазначеного C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, фенілу, або 5-12-членного гетероарилу необов'язково заміщений одним або більше R_6 ; де R_3 , R_3' , R_4 і R_4' одночасно не є H ; за умови, що коли один з поміж R_3 і R_4 необов'язково заміщений фенілом або необов'язково заміщений 5-6-членним гетероариллом, інший є $-OR_5$ або $-NHR_5$;

або R_3 , і R_3' незалежно обирають з поміж H , C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, фенілу, 5-12-членного гетероарилу, $-C(O)R_5$, $-OR_5$ або $-NHR_5$, в якому кожен з поміж зазначеного C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, фенілу або 5-12 членного гетероарилу необов'язково заміщений одним або декількома R_6 ; R_4 і R_4' разом з атомом N , до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома R_6 ;

R_5 обраний із поміж C_{1-6} алкілу або C_{3-8} циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, незалежно обраними з поміж галогену, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$ або C_{1-6} алкоксилу;

кожен з R_6 незалежно вибирається з поміж дейтерію, галогену, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкоксилу, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галоалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, фенілу або 5-6-членного гетероарилу, в якому кожен з поміж зазначеного C_{1-6} алкоксилу, C_{1-6} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, фенілу або 5-6-членного гетероарилу необов'язково заміщений однією або декількома групами незалежно обраними з поміж галогену, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкоксилу, C_{2-6} алкінілу або C_{1-6} алкілу;

m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

n дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_1 обирають з поміж H , $-OH$ або галогену.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_1 обирають з поміж $-OH$ або галогену.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_1 є $-OH$.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_1 галоген обирають з поміж F , Cl або Br .
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_1 є F .

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), два R_2 , які приєднані до одного атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-5-членний циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома F .

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), два R_2 , які приєднані до одного атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропіл.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), кожен R_2 незалежно обирають з поміж H , дейтерію, галогену, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-SH$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галоалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, оксо, $-OR_5$, $-OCOR_5$, $-NHR_5$, $-N(R_5)(C_{1-4}$ алкілу), $-NHCOR_5$ або 3-8-членного гетероциклілу.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), кожен R_2 незалежно обирають з поміж H , дейтерію, галогену, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галоалкілу, оксо, $-OR_5$, $-NHR_5$ або $-N(R_5)(C_{1-4}$ алкілу).

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), кожен R_2 незалежно обирають з поміж H , дейтерію, галогену, C_{1-6} алкілу або C_{1-6} галогеналкілу.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), кожен R_2 незалежно обирають з поміж галогену, такого як F , Cl або Br .

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_2 є F .

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), m дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), m дорівнює 1. У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), m дорівнює 2. У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), m дорівнює 3. У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), m дорівнює 4.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_3 і R_4 незалежно обирають з поміж C_{1-6} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, фенілу, 5-12-членного гетероарилу, $-C(O)R_5$, $-OR_5$ або $-NHR_5$, в якому кожен з поміж зазначеного C_{1-6} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, фенілу або 5-12-членного гетероарилу необов'язково заміщений одним або декількома R_6 ; R_3 і R_4 незалежно обирають з поміж H або C_{1-6} алкілу.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_3 і R_4 обидва є H .

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R_3 і R_4 незалежно обирають з поміж C_{1-6}

алкілу, C₃₋₁₂ циклоалкілу або 3-12-членного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщений одним або декількома R₆; R_{3'} і R_{4'} обидва є H.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₃ і R₄ незалежно обирають з поміж C₁₋₆ алкілу, заміщеного одним або кількома атомами галогену, 5-12-членного гетероарилу, заміщеного C₁₋₆ галоалкілом або -OR₅; R_{3'} і R_{4'} обидва є H.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₃ і R₄ незалежно обирають з поміж C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома атомами галогену; R_{3'} і R_{4'} обидва є H.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₃ є 5-12-членним гетероарилом, заміщеним C₁₋₆ галоалкілом, R₄ є C₁₋₆ алкоксилем; R_{3'} і R_{4'} обидва є H.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₃ є 5-7-членним гетероарилом, заміщеним CF₃, R₄ є C₁₋₆ алкоксилем; R_{3'} і R_{4'} обидва є H.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₃ обирають з поміж H, C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщеного C₁₋₆ галоалкілом або 5-12-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного C₁₋₆ галоалкілом; R₃ 'H'; R₄ і R_{4'} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з поміж галогену, -OH або C₁₋₆ галогеналкілу.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₅ є C₁₋₆ алкілом або C₃₋₈ циклоалкілом.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₅ є C₁₋₆ алкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома галогенами.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), кожен з R₆ незалежно обирають з поміж дейтерію, галогену, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкоксилу, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галоалкілу, C₃₋₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, фенілу або 5-6-членного гетероарилу, в якому кожен з поміж зазначеного C₁₋₆ алкоксилу, C₁₋₆ алкілу, C₃₋₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, фенілу або 5-6-членного гетероарилу необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), кожен з R₆ незалежно обирають з поміж дейтерію, галогену, -OH, C₁₋₆ алкоксилу, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галоалкілу, C₃₋₈ циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, фенілу або 5-6-членного гетероарилу.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), кожен з R₆ незалежно обирають з поміж дейтерію, галогену, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкоксилу, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галоалкілу або C₃₋₈ циклоалкілу.

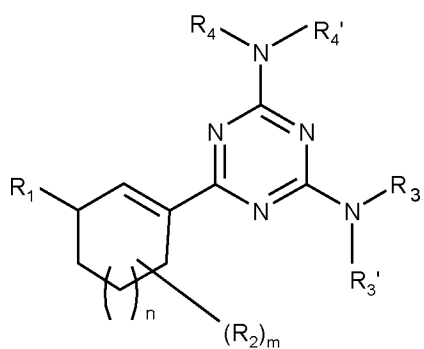
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), кожен R₆ незалежно обирають з поміж дейтерію, галогену або C₁₋₆ галоалкілу.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), n дорівнює 1.

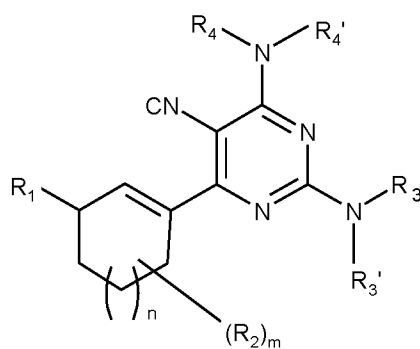
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₇ і R₈ незалежно обирають з поміж галогену або -CN.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), R₇ і R₈ незалежно обирають з поміж F або -CN.

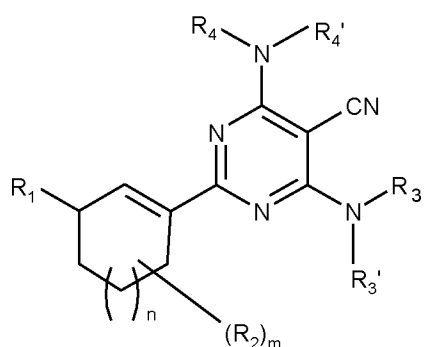
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) сполуку формули (I) вибирають із



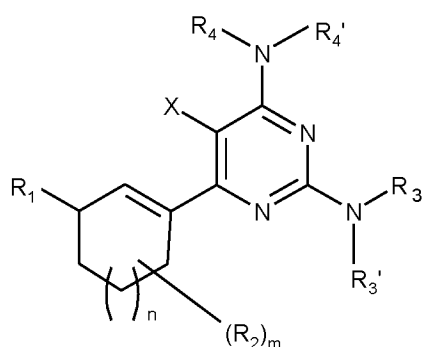
(I-1),



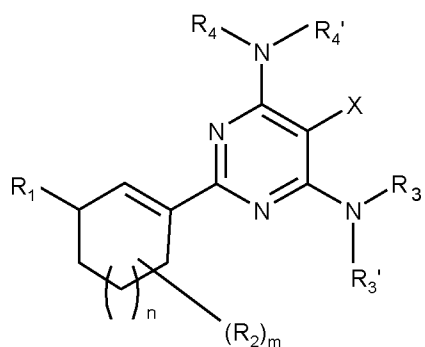
(I-2),



(I-3),



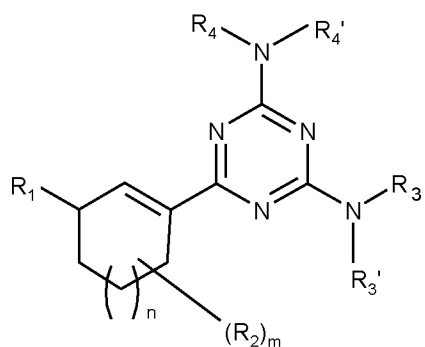
(I-4),



(I-5).

5 де X є галогеном; R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I).

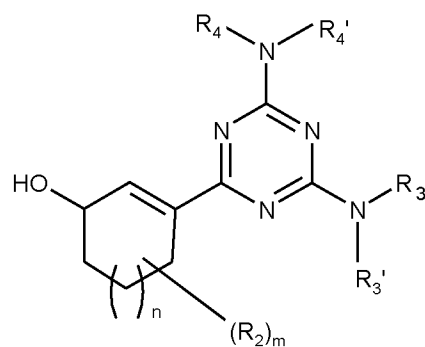
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), формула (I) є формулою (I-1), де R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I),



(I-1)

10

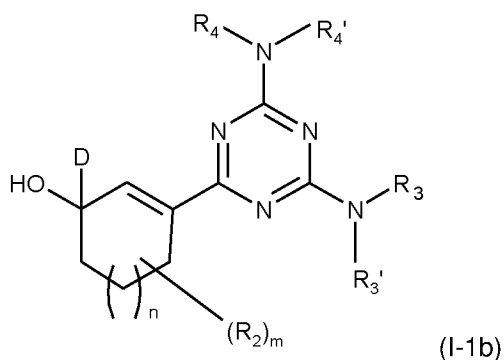
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) формула (I) є формулою (I-1a), де R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I),



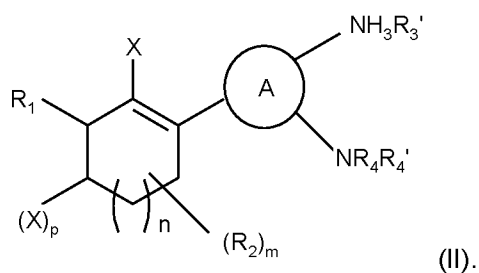
(I-1a)

15

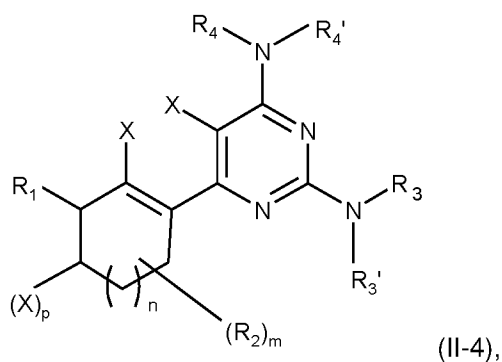
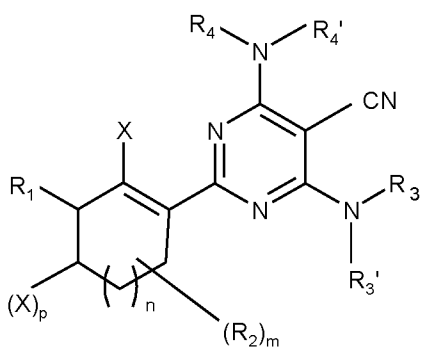
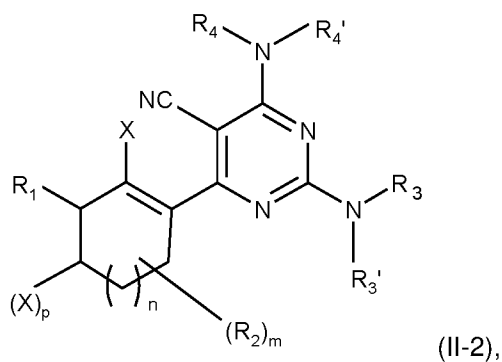
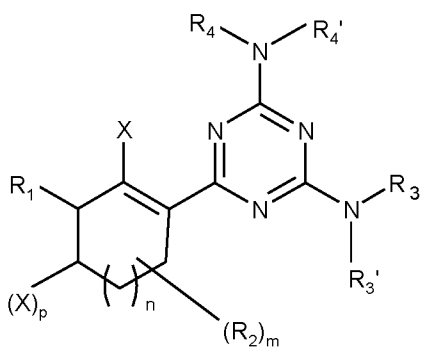
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), формула (I) є формулою (I-1b), де R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I),

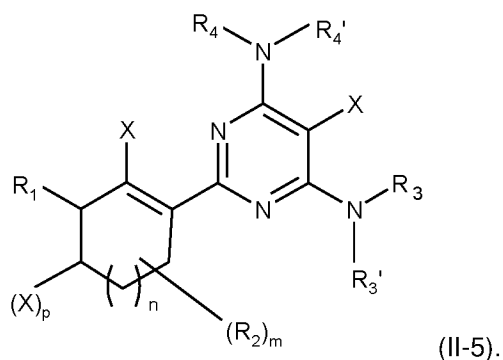


У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) формула (I) є формулою (II), де R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , n і A є такими, як визначено для сполуки формули (I); X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2,



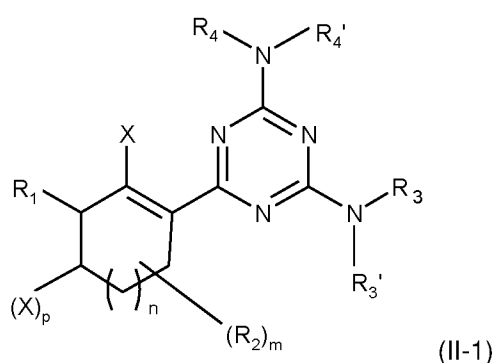
- У деяких варіантах сполуки формули (II) X є F.
 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (II), R_1 є F.
 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (II), R_1 є -OH.
 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (II), p дорівнює 0.
 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (II), p дорівнює 1.
 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (II), p дорівнює 2.
 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) формула (II) вибирається з



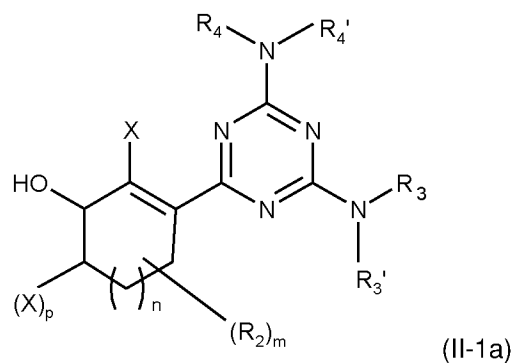


де R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n такими, як визначено для сполуки формули (I); X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2.

5 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) формула (II) є формулою (II-1), де R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I); X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2,

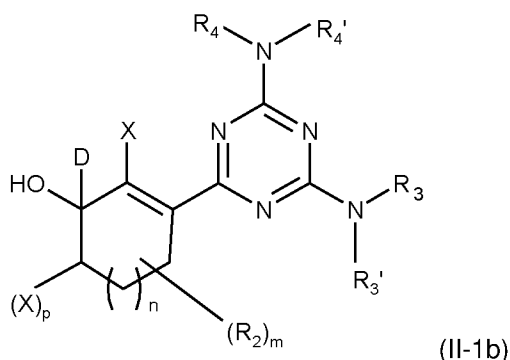


10 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) формула (II) є формулою (II-1a), де R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I); X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2,



15 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I), формула (II) є формулою (II-1b), де R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I); X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2,

20



У деяких варіантах реалізації сполук формули (II-1) - формули (II-5), X є F.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (II-1) - формули (II-5), R₁ є F.

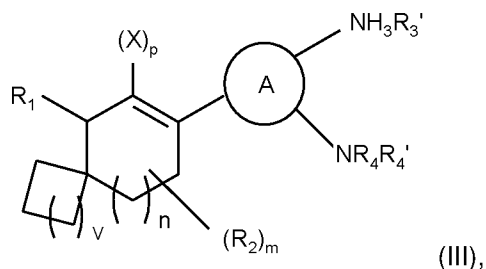
5 У деяких варіантах реалізації сполук формули (II-1) - формули (II-5), R₁ є -OH.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (II-1) - формули (II-5), р дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (II-1) - формули (II-5), р дорівнює 1.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (II-1) - формули (II-5), р дорівнює 2.

10 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) формула (I) є формулою (III), де R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', n і A є такими, як визначено для сполуки формули (I); X є галогеном; р дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2; v дорівнює 0, 1 або 2,



15 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), X є F.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), R₁ є F.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), R₁ є -OH.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), р дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), р дорівнює 1.

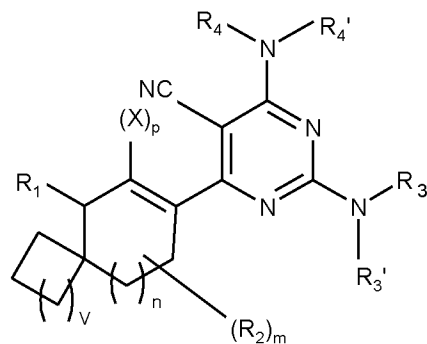
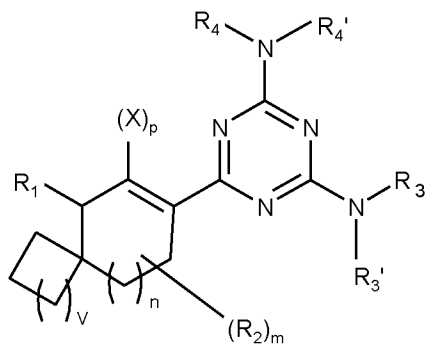
20 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), р дорівнює 2.

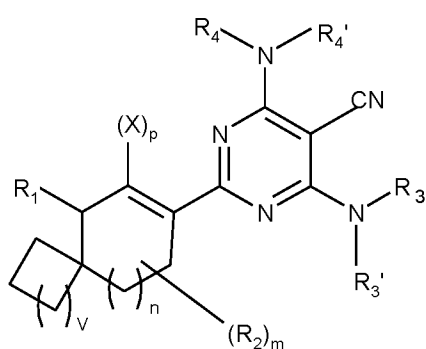
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), v дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), v дорівнює 1.

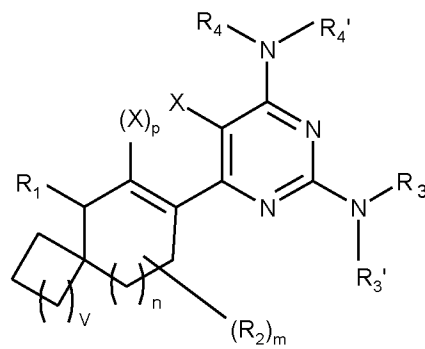
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (III), v дорівнює 2.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) і формули (III) обираються з поміж:

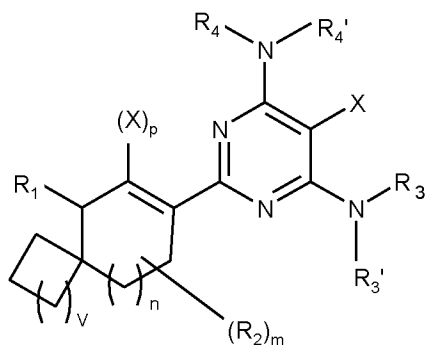




(III-3),



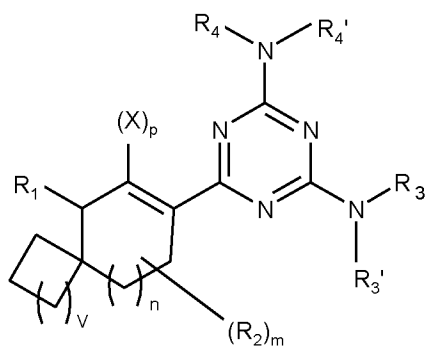
(III-4),



(III-5).

де R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I); X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2; v дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (I) формула (III) є формулою (III-1), де R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I); X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2; v дорівнює 0, 1 або 2,



(II)

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), X є F.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), R_1 є F.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), R_1 є -OH.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), p дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), p дорівнює 1.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), p дорівнює 2.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), v дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), v дорівнює 1.

У деяких варіантах реалізації сполук формули (III-1) - формули (III-5), v дорівнює 2.

Також пропонується сполука, обрана із сполук 1-87, 89-184, 186-301, пронумерованих в експериментальному розділі і/або їх фармацевтично прийнятних солей.

В іншому аспекті пропонується фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (I) (наприклад, будь-яку з поміж описаних тут сполук) і/або її фармацевтично прийнятну сіль, і необов'язково містить щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт (наприклад, фармацевтично прийнятний носій).

В іншому аспекті пропонується спосіб лікування захворювання, спричиненого мутацією IDH у суб'єкта, який передбачає введення суб'єкту, який цього потребує, певної кількості сполуки формули (I) (наприклад, будь-якої з поміж описаних тут сполук) і/або її фармацевтично

прийнятної солі, ефективною для інгібування підвищення α -гідроксиглутарової кислоти (2HG), індукованого мутацією IDH у зазначеного суб'єкта.

В іншому аспекті пропонується спосіб лікування захворювання, спричиненого мутацією IDH у суб'єкта, який передбачає введення суб'єкту, який цього потребує, певної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) (наприклад, будь-яку з описаних тут сполук) і/або її фармацевтично прийнятної солі та щонайменше одого фармацевтично прийнятного ексципієнта (наприклад, фармацевтично прийнятного носія), ефективного для інгібування підвищення α -гідроксиглутарової кислоти (2HG), індукованого мутацією IDH у зазначеного суб'єкта.

В іншому аспекті передбачене використання сполуки формули (I) (наприклад, будь-якої з поміж описаних тут сполук) і/або її фармацевтично прийнятної солі, описаної в цьому документі, для лікування захворювання, спричиненого мутацією IDH шляхом інгібування збільшення α -гідроксиглутарової кислоти (2HG), індукованого мутацією IDH у суб'єкта.

В іншому аспекті передбачено використання сполуки формули (I) (наприклад, будь-якої з поміж описаних тут сполук) і/або її фармацевтично прийнятної солі, описаної тут для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання, спричиненого мутацією IDH.

У деяких варіантах мутація IDH є мутацією гена IDH1.

У деяких варіантах мутація IDH є мутацією гена IDH2.

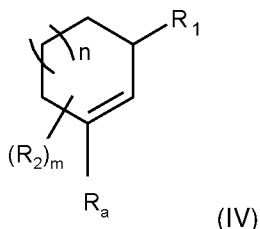
У деяких варіантах мутація IDH є мутацією гена IDH1-R132H або IDH2-R140Q.

У деяких варіантах захворювання, спричинене мутацією IDH, є раком.

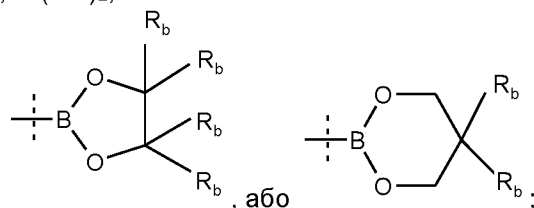
У деяких варіантах рак обирають з поміж солідного раку, нейрогліоцитоми або гематологічної злоякісної пухлини, такої як лейкемія, лімфома або мієлома.

У деяких варіантах рак обирають з поміж гострої мієлоїдної лейкемії (AML), гострої промієлоцитарної лейкемії (APL), гліобластоми (GBM), мієлодиспластичного синдрому (MDS), мієлопролітеративних новоутворень (MPN), холангіокарциноми, наприклад, внутрішньопечінкової холангіокарциноми (IH) хондросаркоми, гігантської клітинної пухлини, рака кишківника, меланоми, рака легень або неходжкінської лімфоми (NHL).

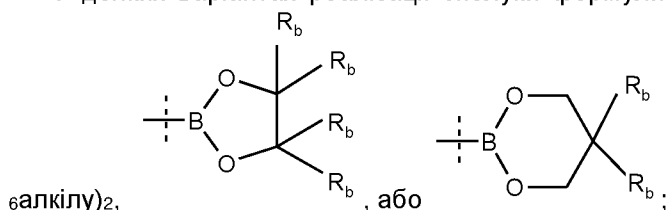
В іншому аспекті запропоновано сполуку формули (IV) і/або її сіль, і/або рацемічні суміші або її енантіомери, які можуть бути використані в багатьох сполуках формули (I) (наприклад, в будь-якій із описаних тут сполук),



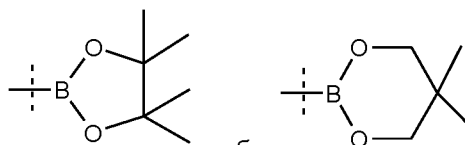
де R_1 , R_2 , m і n є такими, як визначено для сполуки формули (I); R_a обирають з поміж галогену, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{B}(\text{OH})_2$,



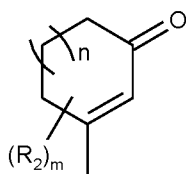
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV) R_a обирають з поміж $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OC}_{1-6} \text{ алкілу})_2$,



У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), R_a обирають з поміж

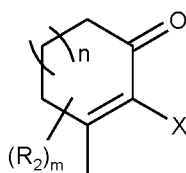


$-B(OH)_2$, $-B(OCH_3)_2$, $-B[OCH(CH_3)_2]_2$,
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), формула (IV) є формулою (IV-1), де m дорівнює 0, 1 або 2;



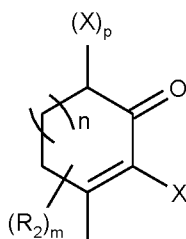
5 (IV-1).

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), формула (IV) є формулою (IV-2), де X є галогеном; m дорівнює 0, 1 або 2;



10 (IV-2)

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), формула (IV) є формулою (IV-3), де X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2;



15 (IV-3)

У деяких варіантах реалізації, сполуки формули (IV) R_1 є $-OH$ або оксо.

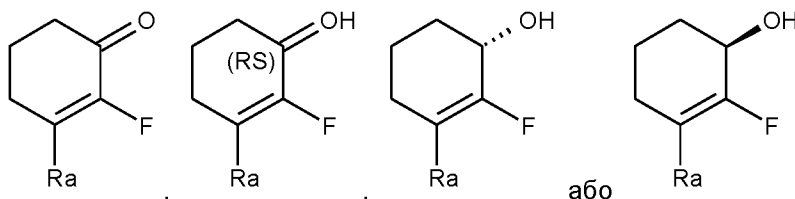
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), X є F .

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), p дорівнює 0.

20 У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), p дорівнює 1.

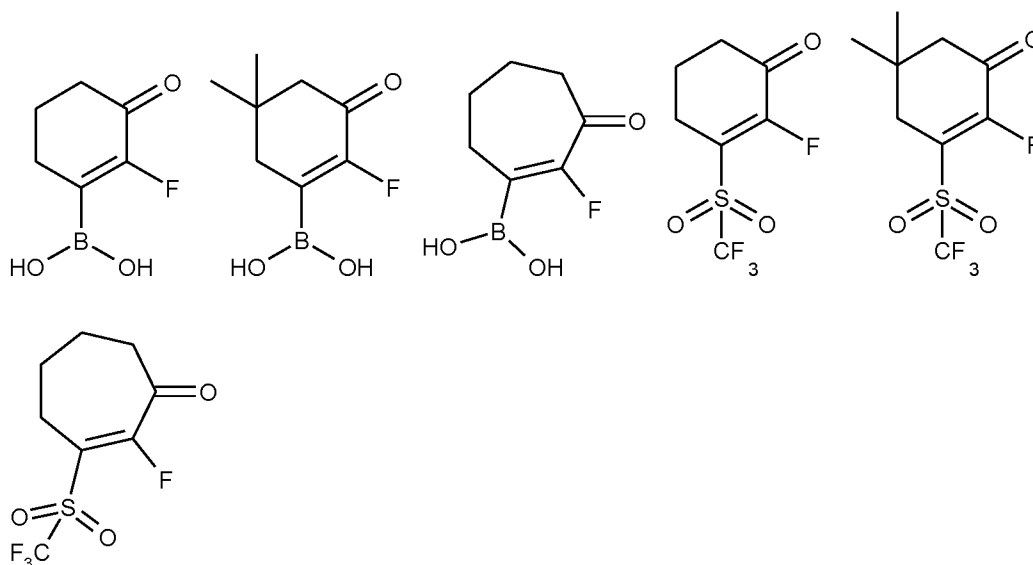
У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), p дорівнює 2.

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), сполуку формули (IV) обирають з поміж



25

У деяких варіантах реалізації сполуки формули (IV), сполуку формули (IV) обирають з поміж



5 Загальні методи синтезу для описаних варіантів здійснення

Сполука формули (I) і/або її фармацевтично прийнятну сіль, описана в цьому документі, може бути синтезована з комерційно доступних вихідних матеріалів способами, добре відомими в даній галузі техніки, додатково до опису у даній заявці на патент. Фіг. 1-6 ілюструють загальні способи одержання описаних тут сполук.

10 Як показано на Фіг. 1, реакція заміщення 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину аміном, заміщеним R_3 і R_3' , забезпечує сполуку формули 1-1. Реакція заміщення сполуки формули 1-1 аміном, зміщени R_4 і R_4' забезпечує сполуку формули 1-2. Реакція зв'язування Сузукі сполуки формули 1-2 з інтермедіатом, представленим формулою (IV), в присутності відповідного паладієвого каталізатора дає описану тут сполуку формули (I-1), де R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_a , m і n є такими, як визначено тут. Каталізована Pd реакція зв'язування C-C може проводитися за відповідних умов, і використаний розчинник може бути обирають з поміж полярних розчинників, таких як 1,4-діоксан, DMF, THF, суміш 1,4-діоксану та води тощо, використана основа може бути обраною з поміж Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 тощо, і використовують каталізатор, який можна обрати з поміж $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ тощо.

20 Як показано на схемі 2, реакція зв'язування Сузукі сполуки формули 1-1 з проміжною сполукою, представленою формулою (IV) в присутності відповідного паладієвого каталізатора, дає сполуку формули 2-1. Реакція заміщення сполуки формули 2-1 аміном, заміщеним R_4 і R_4' дають описану в даному описі сполуку формули (I-1), в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_a , m і n є такими, як визначено тут.

25 Як показано на схемі 3, в результаті реакції зв'язування Сузукі сполуки формули 1-2 з проміжною сполукою, представленою формулою (IV-1) в присутності відповідного паладієвого каталізатора, отримують сполуку формули 3-1. Реакція зв'язування C-C в присутності Pd-каталізатора може проводитися за відповідних умов, при цьому обирають полярний розчинник, такий як 1,4-діоксан, DMF, THF, суміш 1,4-діоксану та води тощо, і використовують основу обрану з поміж Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 тощо, і використовують каталізатор, який можна обрати з поміж $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ тощо. Відновлення сполуки формули 3-1 забезпечує описану тут сполуку формули (I-1a).

30 Як показано на схемі 4, в результаті реакції зв'язування Сузукі сполуки формули 1-1 з проміжною сполукою, представленою формулою (IV-1) в присутності відповідного паладієвого каталізатора, отримують сполуку формули 4-1. Відновлення сполуки формули 4-1 дає сполуку формули 4-2. В результаті реакції заміщення сполуки формули 4-2 аміном, заміщеним R_4 і R_4' утворюється описана тут сполука формули (I-1a).

35 Як показано на схемі 5, в результаті реакції зв'язування Сузукі сполуки формули 1-2 з проміжною сполукою, представленою формулою (IV-2) в присутності відповідного паладієвого каталізатора, отримують сполуку формули 5-1. Галогенування сполуки формули 5-1 з використанням галогенізуючого реагенту, такого як NFSI тощо, у присутності основи, такої як LiHMDS, KHMDS, LDA тощо, та у відповідних полярних розчинниках, таких як THF, DCM тощо дають сполуку формули 5-2. Відновлення сполуки формули 5-2 забезпечує описану тут сполуку формули (II-1a).

Як показано на схемі 6, сполука формули 3-1 реагує з дейтеруючим реагентом, таким як NaBD_4 , дейтерований боран тощо, з утворенням описаної тут сполуки формули (I-1b).

Отримані таким чином замісники сполук можуть бути додатково модифіковані, для отримання інших бажаних сполук. Синтетичні хімічні перетворення описані, наприклад, у Р. Ларок, Комплексні органічні перетворення, видавництво VCH (1989); Л. Фізер та М. Фізер, реагенти Фієзера та Фієзера для органічного синтезу, Джон Вілі та сини (1994); та Л. Пакетт, ред., Енциклопедія реагентів для органічного синтезу, Джон Вілей та сини (1995) та наступні їх видання.

Перед застосуванням описана тут сполука формули (I) і/або її фармацевтично прийнятна сіль може бути очищена колонковою хроматографією, високоефективною рідинною хроматографією, кристалізацією або іншими відповідними способами.

Фармацевтичні композиції та практична корисність

Сполука формули (I) (наприклад, будь-яка із описаних тут) і/або описана тут її фармацевтично прийнятна сіль, використовується окремо або в поєднанні з одним або декількома додатковими активними інгредієнтами для формування фармацевтичних композицій. Фармацевтична композиція містить: (a) ефективну кількість сполуки формули (I) і/або описаної тут її фармацевтично прийнятної солі; і (b) фармацевтично прийнятний ексципієнт (наприклад, фармацевтично прийнятний носій).

Фармацевтично прийнятним носієм є носій, сумісний з активними інгредієнтами композиції (і у деяких варіантах, здатний стабілізувати активні інгредієнти), який не є шкідливим для суб'єкта, що підлягає лікуванню. Наприклад, солюбілізуючі агенти, такі як циклодекстрини (які утворюють специфічні, більш розчинні комплекси із сполукою формули (I) і/або її фармацевтично прийнятною сіллю, описаними тут), можуть бути використані як фармацевтичні допоміжні речовини для доставки активних інгредієнтів. Приклади інших носіїв включають колоїдний діоксид кремнію, магнію стеарат, целюлозу, лаурилсульфат натрію та пігменти, такі як D&C Yellow № 10. Відповідні фармацевтично прийнятні носії розкриті в стандартному довіднику Remington's Pharmaceutical Science, A. Osol.

Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) (наприклад, будь-яку з описаних тут) і/або її фармацевтично прийнятну сіль, описану в цьому документі, можна вводити різними відомими способами, такими як перорально, місцево, ректально, парентерально, шляхом інгаляції розпилювачем або через імплантований резервуар. Термін "парентеральний", як він тут використовується, включає підшкірні, внутрішньошкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньосуглобові, внутрішньоартеріальні, внутрішньоочні, внутрішньочеревні, внутрішньотрахіальні, внутрішньолезіальні та внутрішньочерепні ін'єкції або вливання.

Описана тут фармацевтична композиція, може бути виготовлена у формі таблетки, капсули, саше, драже, порошка, гранул, пастилки, порошка для відновлення, рідкого препарату або суппозиторію. У деяких варіантах фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) і/або її фармацевтично прийнятну сіль, формується для внутрішньовенної інфузії, місцевого або перорального введення введення.

Пероральна композиція може бути будь-якою перорально прийнятною лікарською формою, включаючи, але не обмежуючись названими, таблетки, капсули, емульсії та водні суспензії, дисперсії та розчини. Носії, які найчастіше використовуються для таблеток, включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Також зазвичай додають у таблетки змашувальні речовини, такі як стеарат магнію. Для перорального прийому у формі капсул корисними розріджувачами є лактоза та сухий кукурудзяний крохмаль. Якщо водні суспензії або емульсії вводяться перорально, активний інгредієнт можна суспендувати або розчиняти в олійній фазі в поєднанні з емульгуючими або суспендуючими агентами. За бажанням можна додавати певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) і/або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути присутніми в кількості 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 і 500 мг у таблетці. У деяких варіантах реалізації сполука формули (I) і/або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути присутніми в кількості 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 і 500 мг у капсулі.

Стерильна ін'єкційна композиція (наприклад, водна або олійна суспензія) може бути сформована відповідно до методик, відомих в даній галузі техніки, з використанням відповідних диспергуючих або змочувальних агентів (такі як, наприклад, Tween 80) і суспендуючих агентів. Стерильний ін'єкційний проміжний продукт також може бути стерильним розчином для ін'єкції або суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розбавнику або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину у 1,3-бутандіолі. Фармацевтично прийнятними носіями та

розчинниками, що їх можна використовувати, є манітол, вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин натрію хлориду. Крім того, як розчинник або суспендує середовище зазвичай використовують стерильні жирні олії (наприклад, синтетичні моно- або дігліцериди). Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні похідні, є придатними як проміжні сполуки для ін'єкцій, як і природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або касторова олія, особливо їх поліоксиетильовані варіанти. Ці олійні розчини або суспензії можуть також містити спиртовий розчинник або диспергатори з довгими ланцюгами або карбоксиметилцелюлозу або подібні диспергатори.

Інгаляційну композицію можна приготувати відповідно до методик, добре відомих в галузі фармацевтичної рецептури, а також їх можна приготувати у вигляді розчинів у сольовому розчині, використовуючи бензиловий спирт або інші відповідні консерванти, промотори абсорбції для підвищення біодоступності, фторвуглеводні і/або інші солубілізуючі або диспергуючі агенти відомі у даній галузі.

Композиція для місцевого застосування може бути сформована у вигляді олії, крему, лосьйону, мазі тощо. Придатні носії для композиції включають рослинні або мінеральні олії, вазелін білого кольору (білий м'який парафін), жири або олії з розгалуженим ланцюгом, тваринні жири та спирти з високою молекулярною масою (більше C12). У деяких варіантах фармацевтично прийнятний носій є розчином, в якому активний інгредієнт є розчинним. Також можуть бути включені емульгатори, стабілізатори, зволожуючі речовини та антиоксиданти, а також, за бажанням, агенти, які надають колір або аромат. Крім того, в цих окремих препаратах можуть застосовуватися підсилювачі трансдермального проникнення. Приклади таких підсилювачів можна знайти в патентах США 3,989,816 та 4,444,762.

Креми можна приготувати із суміші мінеральної олії, самоемульгованого бджолиного воску та води, до якої домішують діючу речовину, розчинену у невеликій кількості олії, наприклад, мигдалевої олії. Прикладом такого крему є такий, що містить близько 40 вагових частин води, приблизно 20 частин бджолиного воску, приблизно 40 частин мінеральної олії і приблизно 1 частину мигдалевої олії. Мазі можуть бути виготовлені шляхом змішування розчину діючої речовини з рослинною олією, такою як мигдалева олія, з теплим м'яким парафіном, після чого дають суміші охолонути. Прикладом такої мазі є та, яка за масою включає близько 30 мас. % мигдалевої олії та близько 70 % білого м'якого парафіну.

Для оцінки практичної корисності описаної тут сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі для інгібування мутації IDH можуть бути використані відповідні аналізи *in vitro*. Описана тут сполука формули (I) і/або її фармацевтично прийнятна сіль може бути додатково досліджена на предмет додаткової практичної корисності при лікуванні раку методами *in vivo*. Наприклад, сполуку формули (I) і/або її фармацевтично прийнятну сіль, описану в даному документі, можна вводити тварині (наприклад, мишачій моделі), яка має рак, і досліджувати її терапевтичний вплив. Якщо доклінічні результати будуть успішними, можна передбачити діапазон дозування та спосіб введення для таких савців, як людина.

Показано, що описана тут сполука формули (I) і/або її фармацевтично прийнятна сіль можуть мати достатню доклінічну практичну корисність під час клінічних випробувань і можуть демонструвати достатній терапевтичний або профілактичний ефект, наприклад, для суб'єктів, хворих на рак.

Термін "рак", як він використовується тут, відноситься до клітинного розладу, який характеризується неконтрольованою або нерегульованою проліферацією клітин, зниженою клітинною диференціацією, аномальною здатністю до вторгнення в навколишні тканини і/або здатністю відновлювати ріст на нових ділянках за межами первинного вогнища. Термін "рак" включає, але не обмежується ними, солідні пухлини та гематологічні злоякісні новоутворення. Термін "рак" охоплює захворювання шкіри, тканин, органів, кісток, хрящів, крові та судин. Термін "рак" додатково охоплює первинний та метастатичний рак.

Необмежуючі приклади солідних пухлин включають рак підшлункової залози; рак сечового міхура; колоректальний рак; рак молочної залози, включаючи метастатичний рак молочної залози; рак передміхурової залози, включаючи андрогензалежний та андроген-незалежний рак передміхурової залози; рак нирок, включаючи, наприклад, метастази ракових клітин у нирки; гепатоцелюлярний рак; рак легень, включаючи, наприклад, недрібноклітинний рак легень (NSCLC), бронхіолоальвеолярну карциному (BAC) та аденокарциному легень; рак яєчників, включаючи, наприклад, прогресуючий епітеліальний або первинний рак очеревини; рак шийки матки; рак шлунка; рак стравоходу; рак голови та шиї, включаючи, наприклад, плоскоклітинний рак голови та шиї; рак шкіри, включаючи, наприклад, злоякісну меланому; нейроендокринний рак, включаючи метастатичні нейроендокринні пухлини; пухлини головного мозку, включаючи, наприклад, гліому, анапластичну олігодендрогліому, мультиформу гліобластоми у дорослих та

анапластичну астроцитому дорослої людини; рак кісток; саркому м'яких тканин; карциному щитовидної залози.

Необмежуючі приклади гематологічних злоякісних новоутворень включають гостру мієлоїдну лейкемію (AML); хронічну мієлолейкемію (CML), включаючи фази акселерації CML та бластного кризу CML (CML-BP); гостру лімфобластну лейкемію (ALL); хронічну лімфолейкемію (CLL); лімфому Ходжкіна; неходжкінську лімфому (NHL), включаючи фолікулярну лімфому та мантийну клітинну лімфому; В-клітинну лімфому; Т-клітинну лімфому; множинну мієлому (MM); макроглобулінемію Вальденстрома; мієлодиспластичні синдроми (MDS), включаючи рефрактерну анемію (RA), рефрактерну анемію з кільцевими сидеробластами (RARS), рефрактерну анемію з надлишком бластів (RAEB) та RAEB в трансформації (RAEB-T); і мієлопроліферативні синдроми.

У деяких варіантах приклади гематологічних злоякісних новоутворень включають лейкемію, таку як гостру лімфоцитарну лейкемію (ALL), гостру мієлоїдну лейкемію (AML), хронічну лімфоцитарну лейкемію (CLL) та хронічну мієлолейкемію (CML); множинну мієлому (MM); та лімфому, такі як лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома (NHL), лімфома мантийних клітин (MCL), фолікулярна лімфома, В-клітинна лімфома, Т-клітинна лімфома та дифузна велика В-клітинна лімфома (DLBCL).

Описана тут сполука формули (I) і/або її фармацевтично прийнятна сіль, може бути використана для досягнення сприятливого терапевтичного або профілактичного ефекту, наприклад, у суб'єктів, хворих на рак.

Крім того, сполука формули (I) (наприклад, будь-яка з описаних тут) і/або її фармацевтично прийнятна сіль, описана в цьому документі, може використовуватися в поєднанні з додатковими активними інгредієнтами при лікуванні раку. Додаткові активні інгредієнти можуть бути одночасно введені разом із сполукою формули (I) і/або їх фармацевтично прийнятною сіллю, описаною тут, або включені з такими інгредієнтами до фармацевтичної композиції запропонованої у описі, такої як комбінований лікарський засіб з фіксованою дозою. У типовому прикладі втілення додатковими активними інгредієнтами є ті, щодо яких відомо або встановлено їх ефективність при лікуванні захворювань, індукованих мутацією IDH, наприклад інший мутантний інгібітор IDH або сполука, активна проти іншої мішені, пов'язаної з конкретним захворюванням. Комбінація може служити для підвищення ефективності (наприклад, шляхом включення до комбінації сполуки, яка посилює активність або ефективність сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі, описаної тут), усунення одного або кількох побічних ефектів або зменшення необхідної дози сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі, описаної тут.

У деяких варіантах реалізації, описану тут сполуку формули (I) (наприклад, будь-яку з описаних тут) і/або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять разом з антинеопластичним агентом. Термін "антинеопластичний агент", як він використовується тут, відноситься до будь-якого агента, який вводиться суб'єкту з раком з метою лікування раку. Необмежуючі приклади антинеопластичних засобів включають: променеву терапію; імунотерапію; хіміотерапевтичні засоби, що пошкоджують ДНК; і хіміотерапевтичні засоби, які порушують реплікацію клітин.

Необмежуючі приклади хіміотерапевтичних засобів, які пошкоджують ДНК, включають інгібітори топоізомерази I (наприклад, іринотекан, топотекан, камптотецин та його аналоги або метаболіти та доксорубіцин); інгібітори топоізомерази II (наприклад, етопозид, теніпозид, мітоксантрон, ідарубіцин та даунорубіцин); алкілюючі агенти (наприклад, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тіотепа, іфосфамід, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, мітоміцин С та циклофосфамід); інтеркалятори ДНК (наприклад, цисплатин, оксаліплатин та карбоплатин); інтеркалятори ДНК та генератори вільних радикалів, такі як блеоміцин; і нуклеозидні міметики (наприклад, 5-фторурацил, капецитидин, гемцитабін, флударабін, цитарабін, азацитидин (VIDAZA®); меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин та гідроксисечовина).

Хіміотерапевтичні засоби, які порушують реплікацію клітин, включають: паклітаксел, доцетаксел та споріднені аналоги; аналоги вінкристину, вінбластину та супутні аналоги; талідомід та споріднені аналоги (наприклад, CC-5013 та CC-4047); інгібітори білкової тирозинкінази (наприклад, іматиніб мезилат та гефітініб); інгібітори протеасоми (наприклад, бортезоміб); інгібітори NF-каппа В, включаючи інгібітори I кіппа В кінази; антитіла, які зв'язуються з білками, що надмірно експресуються при ракових захворюваннях і тим самим знижують реплікацію клітин (наприклад, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб та бевацизумаб); та інші інгібітори білків або ферментів, щодо яких відомо, що вони є регульованими, надмірно експресованими або активованими при ракових захворюваннях, інгібування яких знижує реплікацію клітин.

ПРИКЛАДИ

Наведені нижче приклади мають бути типовими і не повинні жодним чином вважатися обмежувачими. Докладаються зусилля для забезпечення точності щодо наведених чисел (наприклад, кількості, температури тощо), але слід враховувати деякі похибки експериментів та відхилення. Якщо не зазначено іншого, частини є вагомими частинами, температура наводиться в градусах Цельсія, а тиск знаходиться на рівні атмосферного або є близьким до такого. Всі дані МС визначалися за Agilent 6120 або Agilent 1100. Усі дані ЯМР отримували за допомогою установки Varian 400-MR. Всі реагенти, крім проміжних продуктів, які використовуються у даному винаході, є комерційно доступними. Всі назви сполук, крім реагентів, були згенеровані Chemdraw 12.0.

Якщо в будь-якій із розкритих тут структур є будь-який атом з порожньою валентністю(-ями), порожня(-ні) валентність(-ті) є атомом(-ами) водню, який (які) пропущено для зручності.

У цій заявці, у випадку невідповідності структури і назви сполуки, коли вони обидві наведені для сполуки, визначальною є структура сполуки, якщо тільки контекст не показує, що структура сполука невірна, а назва - правильна.

У наступних прикладах використовуються наведені нижче аббревіатури:

AcOK	ацетат калію
BAST	трифторид біс(2-метоксиетил)аміносульфуру
BINAP	(±)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін
t-BuONa	натрій трет-бутоксид
(n-Bu ₃ Sn) ₂	1,1,1,2,2,2-гексабутилдістананан
(S)-CBS	(S)-3,3-дифеніл-1-метилпіролідино[1,2-с]-1,3,2-оксазаборол
CD ₃ OD	метанол-d ₄
DAST	діетиламіносульфур трифторид
DCM	дихлорметан
DIEA	N,N-диізопропілетиламін
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO-d ₆	диметил сульфоксид-d ₆
EA/ EtOAc	етил ацетат
Et ₃ N	триетиламін
EtOH	етанол
Et ₂ Zn	диетил цинку
g	грам
HC(OMe) ₃	триметил ортоформат
L	літр
LiHMDS	біс(триметилсиліл)амід літію
M	моль/л
MeOH	метанол
MeCN	ацетонітрил
Mg	міліграм
mL	мілілітр
mmol	мілімоль
Mol	моль
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборогідрид натрію
NaOMe	метоксид натрію
NaOEt	етоксид натрію
NCS	N-хлоросукцинімід
NFSI	N-фторбензолсульфонімід
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензиліденацетон)дипаладію(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладію(II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладію(II) дихлорметан
CH ₂ Cl ₂	комплекс
Pd(PPh ₃) ₄	тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0)
PE	нафтовий ефір
Selectfluor®	1-хлорометил-4-фтор-1,4- діазоніабіцикло [2.2.2]октан біс(тетрафторборат),
TBAF	тетрабутиламонію фторид
TBSOTf	трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат

TFA	трифтороцтова кислота
Tf ₂ O	трифторметансульфоновий ангідрид
THF	тетрагідрофуран
TsOH·H ₂ O	моногідрат 4-метилбензолсульфонової кислоти

Приклад 1

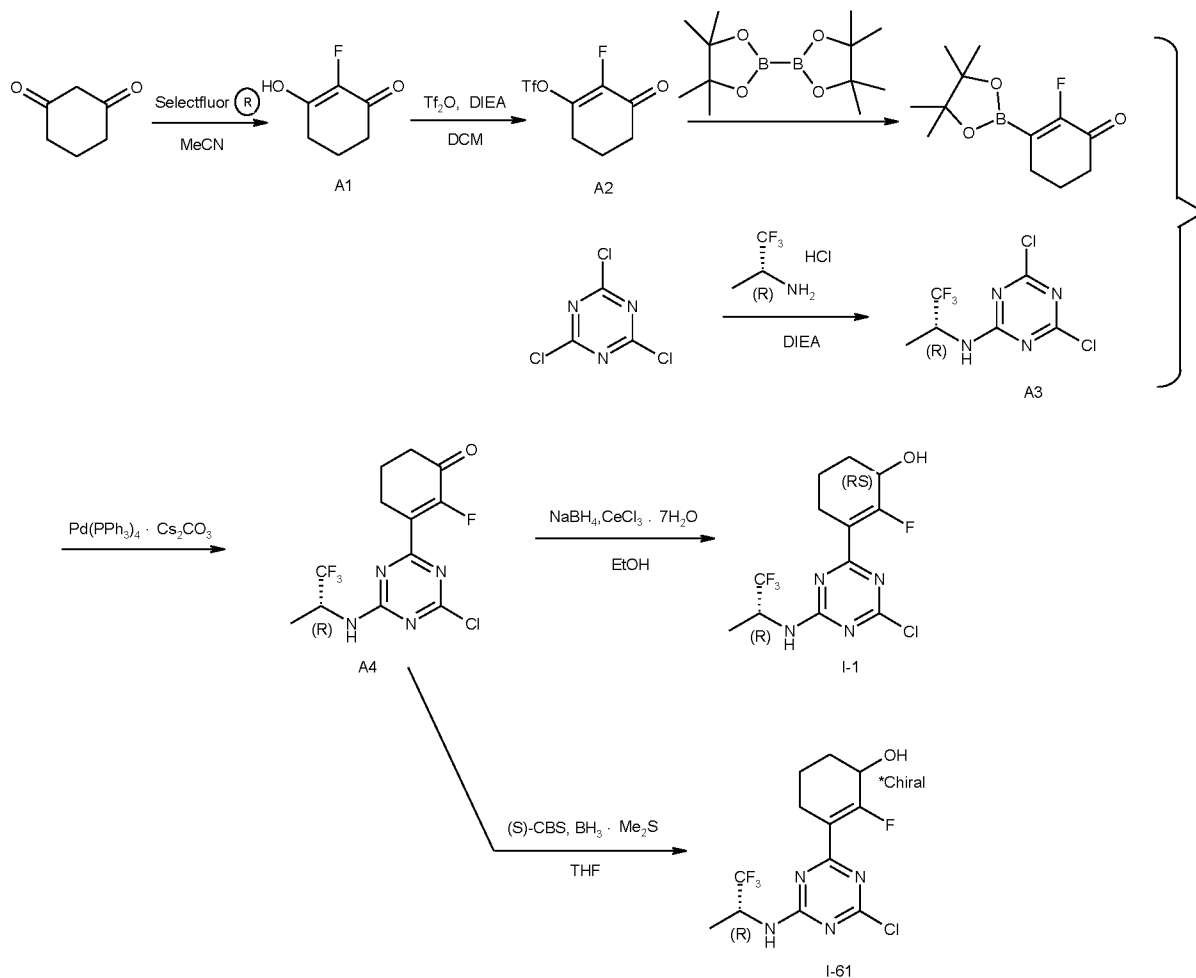
Приготування проміжних сполук

Проміжна сполука I-1

5 3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ол і

Проміжна сполука I-61

(*)3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ол



10

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

15 Суміш циклогексану-1,3-діону (30 г, 268 ммоль) і Селефлюору® (94,8 г, 268 ммоль) в MeCN (1,2 л) перемішували при 70 °С протягом 96 годин в атмосфері азоту. Потім суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в DCM (1,2 л) і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищували флеш-колонковою хроматографією (елюючи градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи сполуку A1 у вигляді білої твердої речовини (7,7 г, вихід: 22 %). МС (m/z): 131,1 [M+H]⁺

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

20 В атмосфері азоту сполуку A1 (208 мг, 1,6 ммоль) розчиняли в DCM і охолоджували до 0 °С. Потім при 0 °С додавали DIEA (415 мг, 3,2 ммоль) і Tf₂O (540 мг, 1,92 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 годин при 0 °С в атмосфері азоту. Після завершення реакції її гасили додаванням води та екстрагували DCM. Органічний шар збирали, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи сполуку A2 у вигляді жовтої олії (220 мг, вихід: 52,5 %). МС (m/z): 263,0 [M+H]⁺

25

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

Розчин 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (9,1 г, 49,3 ммоль) у сухому THF охолоджували до 0 °C та (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амін додавали гідрохлорид (7,37 г, 49,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Після завершення реакції суміш доводять до pH = 7 додаванням насиченого водного розчину NaHCO₃ і екстрагують EtOAc. Органічний шар збирали, конденсували та очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи сполуку A3 у вигляді безбарвної олії (7,8 г, вихід: 60,6 %). МС (m/z): 260,9 [M+H]⁺

(D) (R)-3-(4-хлор-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-он (A4)

В атмосфері азоту суміш сполуки A2 (4,0 г, 15,3 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксaborolan) (4,3 г, 16,8 ммоль), AcOK (3,8 г, 38,3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,63 г, 0,77 ммоль) у 1,4-діоксані (40 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали сполуку A3 (4,0 г, 15,3 ммоль), Cs₂CO₃ (14,4 г, 38,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,89 г, 0,77 ммоль) і вода (8 мл) послідовно. Реакційну суміш перемішували при 80 °C ще 2 години. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи сполуку A4 у вигляді білої твердої речовини (0,8 г, вихід: 15,4 %). МС (m/z): 339,0 [M+H]⁺

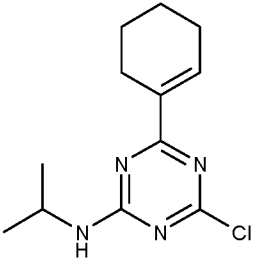
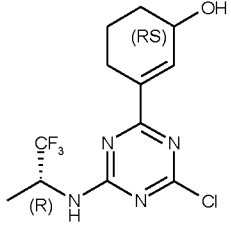
(E) 3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ол (I-1)

Для отримання додавали сполуку A4 (1150 мг, 3,41 ммоль), SeCl₃·7H₂O (1269 мг, 3,41 ммоль) та EtOH (20 мл). Суміш охолоджували до 0 °C, додавали NaBH₄ (130 мг, 3,41 ммоль) і суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl (10 мл) та води (50 мл) та екстрагували EtOAc. Органічний шар збирали, конденсували та очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи I-1 у вигляді білої твердої речовини (800 мг, вихід: 68,9 %). МС (m/z): 341,2 [M+H]⁺

(F) (*)3-(4-хлор-6-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ол (I-61)

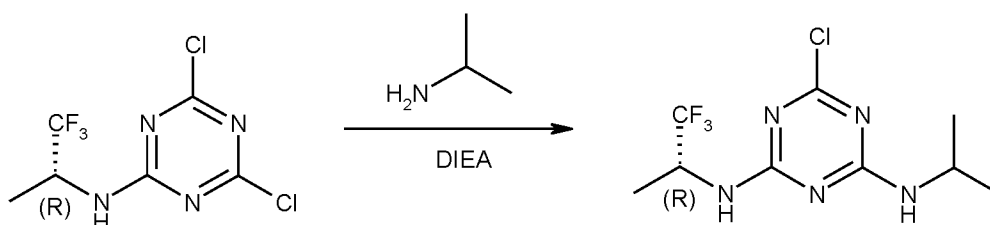
В атмосфері азоту до сухого THF (5 мл) додавали 1 моль/л (S) -CBS/THF розчин (2,4 мл, 2,4 ммоль) при охолодженні крижаною банею 0 °C, потім 2 моль/л розчину BH₃·Me₂S/THF (2,4 мл, 4,8 ммоль) додавали в одній порції. Після перемішування в протягом 2-х хвилин, до зазначеного вище розчину додавали сполуку A4 (800 мг, 2,4 ммоль) в THF (3 мл) dropwis e. Після перемішування охолодженої 0 °C протягом 1 години охолоджують крижану баню, до реакційної суміші додають MeOH (0,5 мл), EtOAc (10 мл) і воду (20 мл). Органічний шар збирали. Водну фазу екстрагували EtOAc (10 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи проміжну сполуку I-61 у вигляді білої твердої речовини (360 мг). МС (m/z): 341,2 [M+H]⁺

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для проміжної сполуки I-1, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺
I-22		314.0	I-25		323.0

I-23		279.1	I-80		285.0
I-24		265.1			

Проміжна сполука I-2

(R)-6-хлор-N²-ізопропіл-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

A3

I-2

5

В герметично закриту пробірку послідовно додавали сполуку A3 (3,5 г, 13,4 ммоль), пропан-2-амін (872 мг, 14,7 ммоль), DIEA (3,5 г, 26,8 ммоль) і THF (20 мл), і суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи проміжну сполуку I-2 у вигляді білої твердої речовини (3,8 г, вихід: 100 %). MS (m/z): 284,0 [M+H]⁺

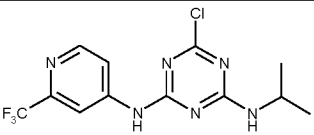
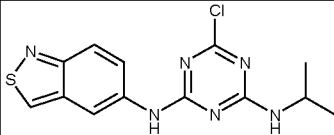
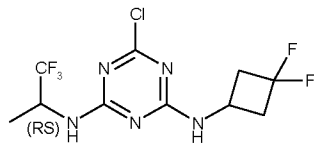
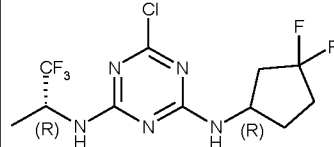
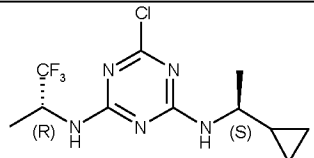
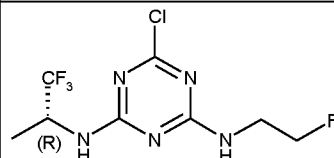
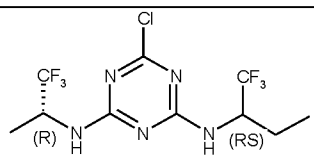
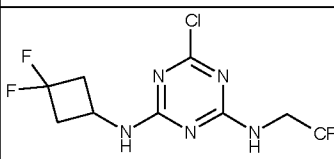
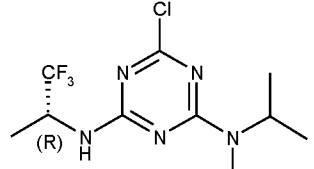
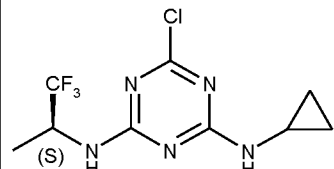
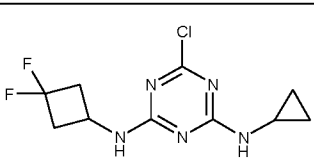
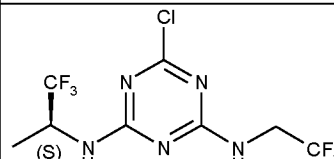
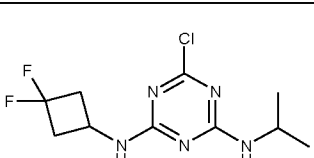
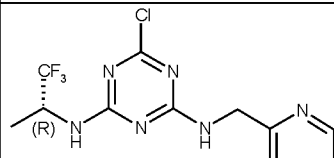
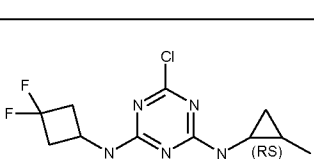
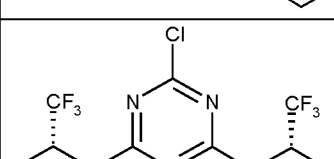
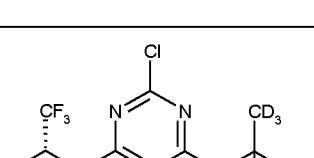
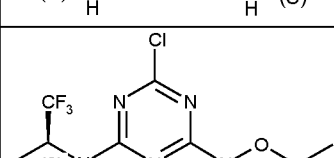
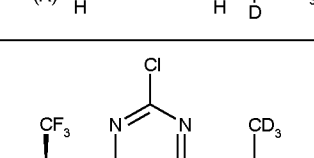
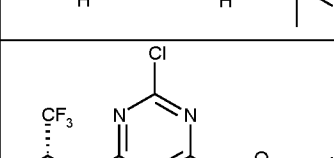
10

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для проміжної сполуки I-2, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

15

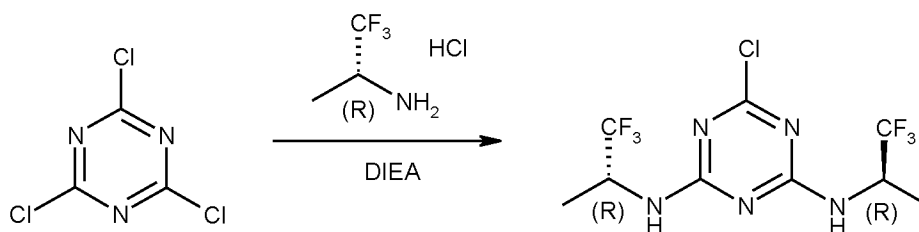
Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺
I-7		314.0	I-50		318.0
I-8		312.0	I-51		321.0
I-9		332.0	I-54		332.0

I-11		346.0	I-55		362.1
I-12		310.0	I-71		284.0
I-13		298.1	I-72		320.4
I-14		346.0	I-73		308.1
I-15		296.0	I-74		296.1
I-16		282.0	I-75		350.9
I-17		300.0	I-76		323.9
I-18		284.0	I-77		296.0
I-19		270.0	I-78		284.0
I-20		324.1	I-79		351.0

I-21		333.0	I-81		321.0
I-30		332.0	I-82		346.0
I-31		310.0	I-83		288.0
I-33		352.2	I-84		318.0
I-35		298.1	I-85		282.2
I-36		276.0	I-86		324.0
I-37		278.0	I-87		333.0
I-38		290.0	I-89		338.0
I-39		291.1	I-90		314.1
I-40		291.1	I-91		314.1

I-42		285.1	I-101		318.0
I-49		318.0	I-102		318.1

Проміжна сполука I-3

6-хлор-N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

I-3

5

При 0 °C в колбу додавали 1,4-діоксан (50 мл), 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (1,84 г, 10 ммоль), (R)-1,1,1-трифторпропану-2-амін гідрохлорид (2,99 г, 20 ммоль) та DIEA (5,17 г, 40 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 4 годин. Після завершення реакції суміш конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом вода/MeOH = 100:0-0:100), отримуючи проміжну сполуку I-3 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,50 г, вихід: 74 %). МС (m/z): 338,0 [M+H]⁺

10

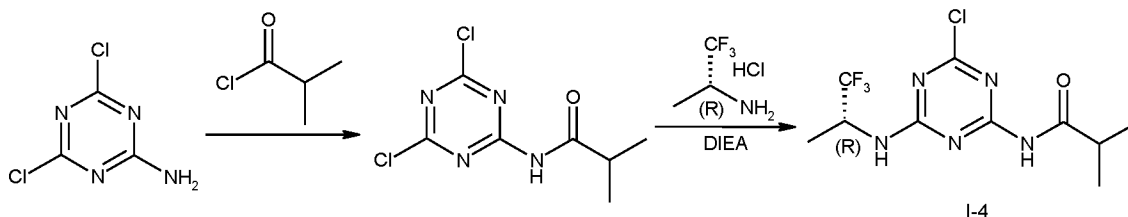
Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для проміжної сполуки I-3, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

15

Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺
I-6		254.1	I-34		230.1
I-10		326.0	I-106		446.0
I-32		338.0			

Проміжна сполука I-4

(R)-N-(4-хлор-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)ізобутирамід

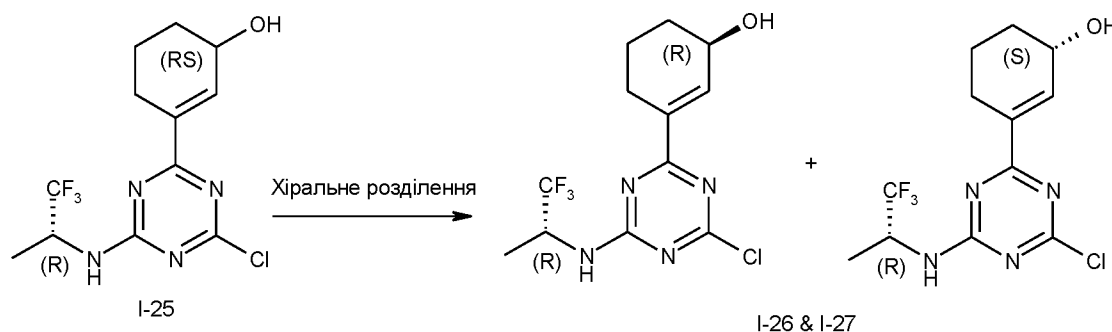


5

Суміш 4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-аміну (1 г, 6,06 ммоль) в ізобутирилхлориді (5 мл) перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували насухо у вакуумі, отримуючи N-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)ізобутирамід у вигляді жовтої твердої речовини. Потім до 1,4-діоксану (10 мл) додавали N-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл) ізобутирамід, отриманий вище, (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амін гідрохлорид (900 мг, 6,06 ммоль) і DIEA (2,34 г, 18,18 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником і перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш гасять додаванням води, екстрагованої EtOAc (20 мл). Органічний шар збирали, концентрували за зниженого тиску і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи проміжну сполуку I-4 (80 мг). MS (m/z): 312,1 [M+H]⁺

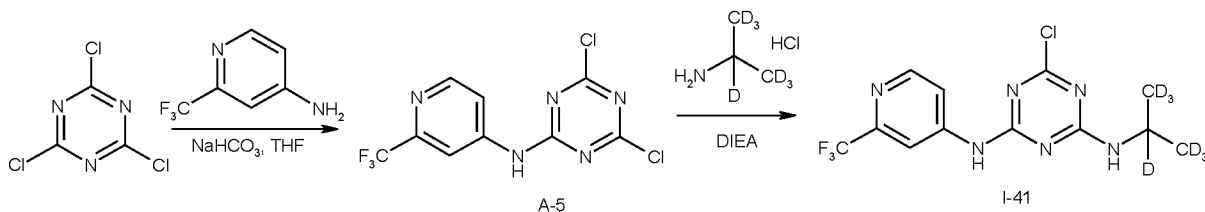
Проміжні сполуки I-26 і I-27

3-(4-хлор-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол оптично чисті діастереоізомери



Проміжні сполуки I-26 і I-27 були отримані розділенням проміжної сполуки I-25 з використанням хіральної ВЕРХ (умови хіральної HPLC: колонка: AS-H; рухома фаза: н-гептан/ізопропанол = 80:20; швидкість потоку: 0,5 мл/хв.; довжина хвилі детектування: УФ 254 нм). Ізомер, отриманий з першого елюенту (RT = 1,770 хв.), був названий I-26, de% = 100 %, MS (m/z): 400,1 [M+H]⁺. Ізомер, отриманий з другого елюенту (RT = 2,067 хв.), був названий I-27, de% = 99,4 %, MS (m/z): 400,1 [M + H]⁺.

Проміжна сполука I-41

6-хлор-N²-(пропан-2-іл-d₇)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

(A) 4,6-дихлор-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-амін (A5)

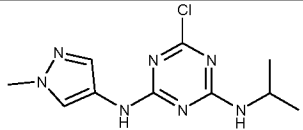
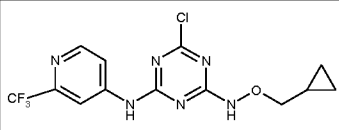
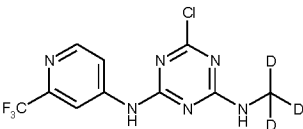
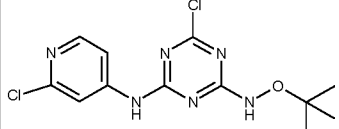
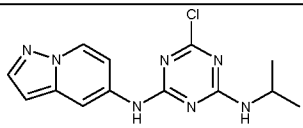
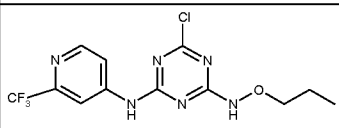
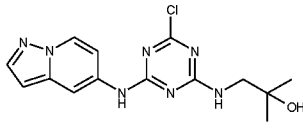
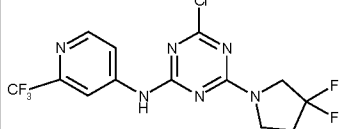
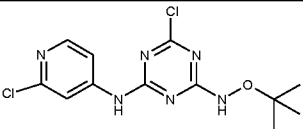
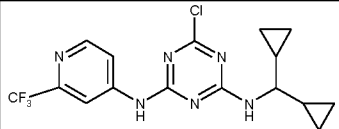
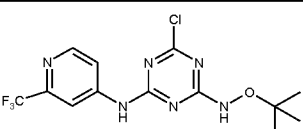
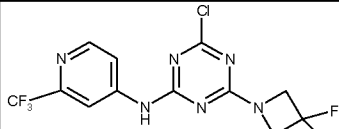
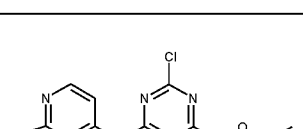
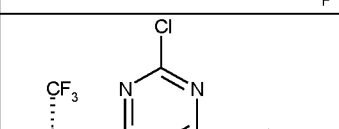
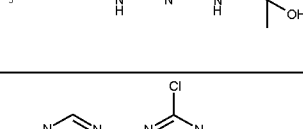
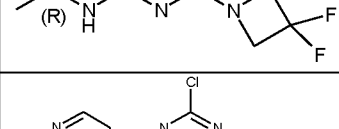
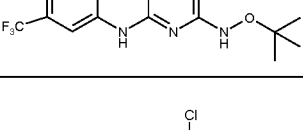
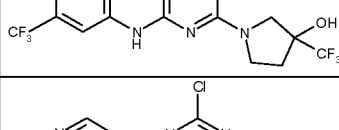
До розчину 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (1,84 г, 10 ммоль) та 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (1,62 г, 10 ммоль) у сухому THF (20 мл) додавали NaHCO₃ (1,68 г, 20 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Після завершення реакції суміш фільтрували. Фільтрат конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією

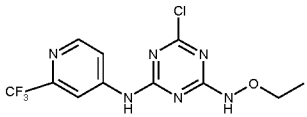
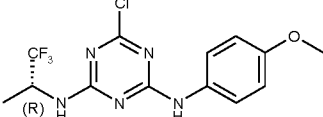
(елюювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи сполуку A5 у вигляді білої твердої речовини (2,68 г, вихід: 86%). МС (m/z): 309,9 [M+H]⁺

(В) 6-хлор-N²-(пропан-2-іл-d₇)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

До герметичної пробірки додавали сполуку A5 (465 мг, 1,5 ммоль), пропан-d₇-2-амін гідрохлорид (154 мг, 1,5 ммоль), DIEA (388 мг, 3,0 ммоль) і 1,4-діоксан (20 мл) послідовно. Суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 5 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елюювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи проміжну сполуку I-41 у вигляді білої твердої речовини (485 мг, вихід: 95%). МС (m/z): 340,0 [M+H]⁺

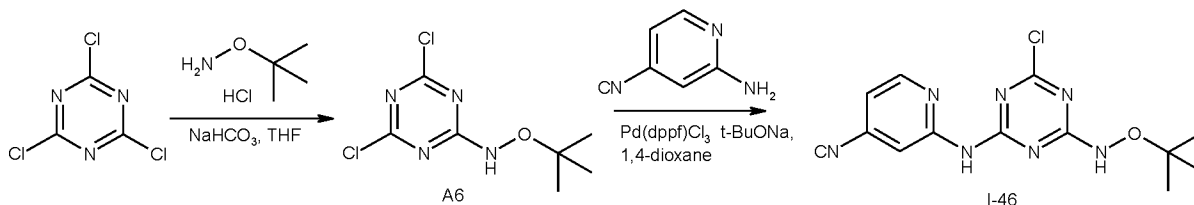
Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для проміжної сполуки I-3, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺
I-43		268.0	I-94		361.1
I-44		308.0	I-96		329.0
I-45		304.0	I-97		349.1
I-53		334.0	I-98		381.1
I-59		329.0	I-99		385.0
I-63		363.0	I-100		366.9
I-66		363.0	I-101		318.0
I-68		364.0	I-103		428.9
I-92		321.1	I-104		416.9

I-93		335.1	I-105		362.1
------	---	-------	-------	--	-------

Проміжна сполука I-46

2-((4-(трет-бутоксамін)-6-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)амін)ізонікотинонітрил



5

(A) О-(трет-бутил)-N-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)гідроксиамін (A6)

До розчину 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (0,92 г, 5 ммоль) та О-(трет-бутил) гідроксиаміну гідрохлориду (0,63 г, 5 ммоль) у сухому THF (50 мл) додавали NaHCO₃ (1,26 г, 15 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш фільтрували. Фільтрат конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елюючи градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи сполуку A6 у вигляді безбарвної олії (0,83 г, вихід: 80 %). MS (m/z): 237,0 [M+H]⁺

10

(B) 2-((4-(трет-бутоксамін)-6-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)амін)ізонікотинонітрил

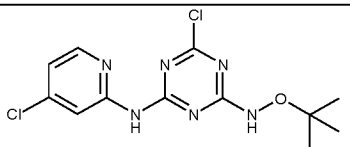
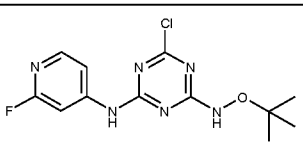
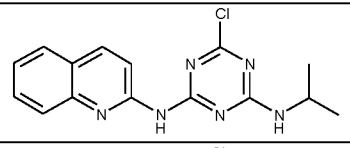
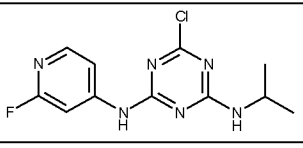
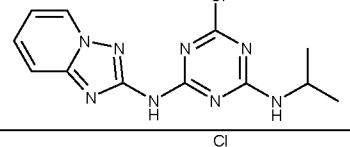
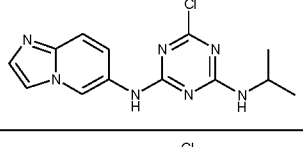
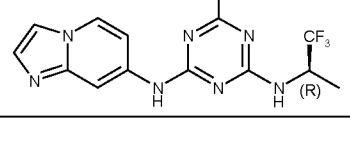
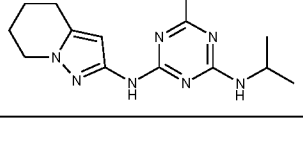
До герметичної пробірки послідовно додавали сполуку A6 (0,83 г, 4,0 ммоль), 2-аміноізонікотинонітрил (0,48 г, 4,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 г, 0,2 ммоль), t-BuONa (0,77 г, 8,0 ммоль) та 1,4-діоксан (10 мл). Суміш нагрівали до 90 °С і перемішували протягом 3 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи проміжну сполуку I-46 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (109 мг, вихід: 8 %). MS (m/z): 320,0 [M+H]⁺

15

20

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для проміжної сполуки I-46, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

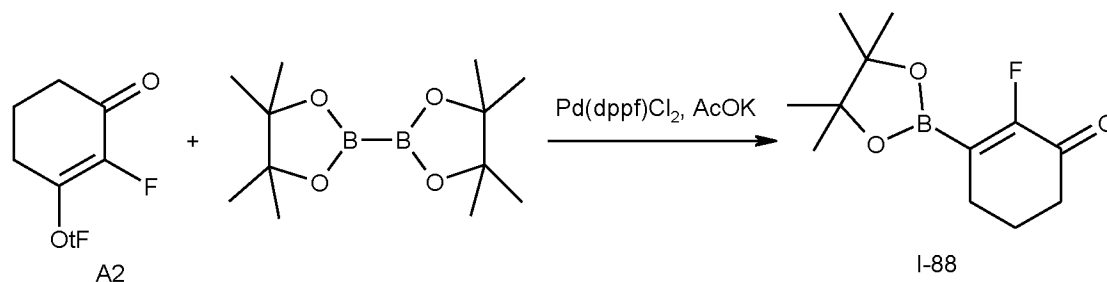
25

Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	Проміжна сполука	Будова	MS (M+H) ⁺
I-47		329.0	I-65		313.0
I-48		315.0	I-67		283.0
I-52		305.0	I-69		304.0
I-56		358.0	I-70		308.0

I-57		304.1	I-5		304.0
I-58		295.0	I-28		309.0
I-60		295.1	I-29		310.0
I-62		369.0	I-95		363.9
I-64		385.0			

Проміжна сполука I-88

2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-ен-1-он



5

В атмосфері азоту до колби послідовно додавали сполуку A2 (80 г, 305 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (80 г, 315 ммоль), AcOK (74,8 г, 763 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (12,4 г, 15,3 ммоль) і 1,4-діоксан (1,4 л). Суміш перемішували при 90 °C протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA = 4/1), отримуючи проміжну сполуку I-88 у вигляді жовтої твердої речовини (76 г, вихід 100 %). MS (m/z): 159,0 [M+H]⁺

10

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

15

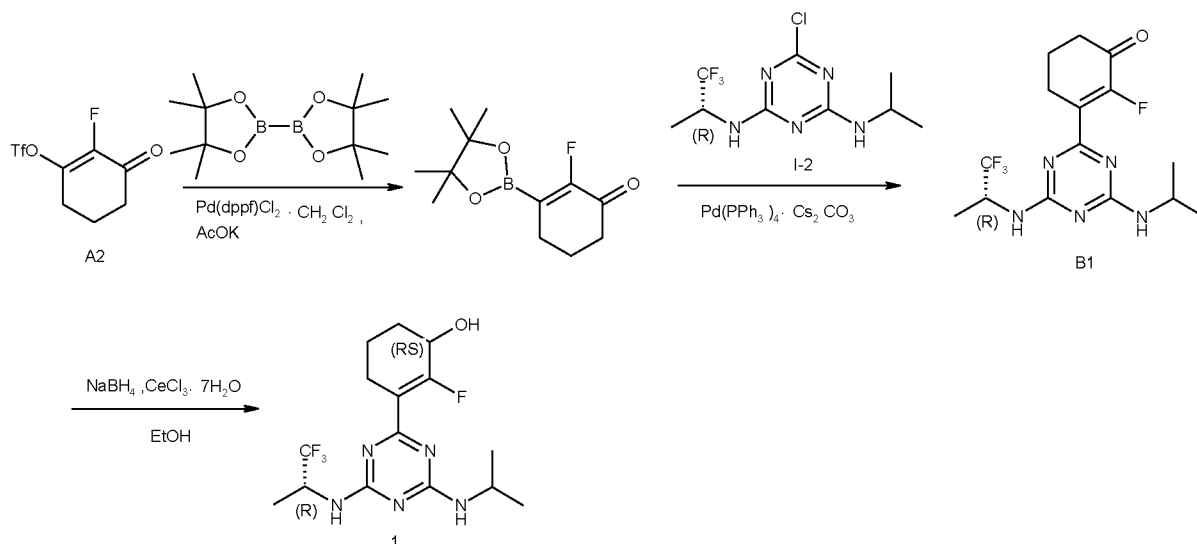
Приклад 2

Синтез сполук 1-87, 89-184, 186-301

Сполука 1

2-фтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол

20



(A) (R)-2-фтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-он(B1)

В атмосфері азоту до колби додавали сполуку A2 (220 мг, 0,84 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (234 мг, 0,92 ммоль), AcOK (206 мг, 2,10 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (32 мг, 0,04 ммоль) і 1,4-діоксан (20 мл) послідовно і перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і послідовно додавали проміжну сполуку I-2 (238 мг, 0,84 ммоль), Cs₂CO₃ (682 мг, 2,1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (46,2 мг, 0,04 ммоль л) і води (4 мл) і перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи сполуку B1 у вигляді білої твердої речовини (160 мг, вихід: 52,8 %). МС (m/z): 362,1 [M+H]⁺

(B) 2-фтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол

До колби додавали сполуку B1 (80 мг, 0,22 ммоль), CeCl₃·7H₂O (107 мг, 0,29 ммоль) та EtOH (5 мл). Суміш охолоджували до 0 °С. Потім додавали NaBH₄ (11 мг, 0,29 ммоль) і суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl (2 мл) і води (20 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний шар збирали, конденсували та очищували за допомогою флеш-колонкової хроматографії (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи сполуку 1 у вигляді білої твердої речовини (61 мг, вихід: 76,3 %). МС (m/z): 364,1 [M+H]⁺

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

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для сполуки 1, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
2		418.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.01-4.88 (м, 2H), 4.36-4.24 (м, 1H), 2.66-2.50 (м, 1H), 2.41-2.31 (м, 1H), 1.97-1.60 (м, 4H), 1.38-1.30 (м, 6H).	I-3

3		392.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.06-4.90 (м, 1H), 4.61-4.46 (м, 1H), 4.37-4.21 (м, 1H), 4.04-3.87 (м, 2H), 3.85-3.76 (м, 1H), 3.73-3.60 (м, 1H), 2.66-2.49 (м, 1H), 2.44-2.14 (м, 2H), 2.01-1.60 (м, 5H), 1.45-1.30 (м, 3H).	I-8
4		412.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.01-4.87 (м, 1H), 4.37-4.15 (м, 2H), 3.05-2.84 (м, 2H), 2.77-2.49 (м, 3H), 2.42-2.24 (м, 1H), 1.96-1.56 (м, 4H), 1.44-1.31 (м, 3H).	I-30
5		406.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.37-4.22 (м, 3H), 3.02-2.86 (м, 4H), 2.73-2.50 (м, 5H), 2.41-2.25 (м, 1H), 1.91-1.72 (м, 3H), 1.72-1.62 (м, 1H).	I-10
6		426.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.00-4.90 (м, 1H), 4.51-4.41 (м, 1H), 4.34-4.25 (м, 1H), 2.62-2.47 (м, 2H), 2.38-2.17 (м, 3H), 2.14-1.96 (м, 2H), 1.90-1.75 (м, 4H), 1.70-1.61 (м, 1H), 1.40-1.31 (м, 3H).	I-11
7		376.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.02-4.89 (м, 1H), 4.33-4.24 (м, 1H), 4.19-4.06 (м, 1H), 2.63-2.47 (м, 1H), 2.40-2.25 (м, 1H), 1.92-1.60 (м, 4H), 1.40-1.30 (м, 3H), 1.23-1.15 (м, 6H).	I-15
8		390.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.99-4.87 (м, 1H), 4.36-4.22 (м, 1H), 3.60-3.40 (м, 1H), 2.66-2.47 (м, 1H), 2.40-2.26 (м, 1H), 1.91-1.62 (м, 4H), 1.37-1.31 (м, 3H), 1.27-1.21 (м, 3H), 1.01-0.85 (м, 1H), 0.55-0.15 (м, 4H).	I-31
9		392.3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.99-4.88 (м, 1H), 4.42-4.34 (м, 1H), 4.18-4.07 (м, 1H), 2.40-2.17 (м, 2H), 1.91-1.80 (м, 1H), 1.62-1.53 (м, 1H), 1.38-1.31 (м, 3H), 1.22-1.15 (м, 6H), 1.06 (с, 3H), 1.00 (с, 3H).	I-2
10		390.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.03-4.89 (м, 1H), 4.37-4.16 (м, 2H), 2.64-2.47 (м, 1H), 2.40-2.24 (м, 1H), 2.04-1.44 (м, 12H), 1.39-1.31 (м, 3H).	I-12

11		418.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.04-4.90 (м, 2H), 4.35-4.24 (м, 1H), 2.66-2.52 (м, 1H), 2.43-2.27 (м, 1H), 1.95-1.60 (м, 4H), 1.43-1.31 (м, 6H).	I-3
12		378.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.00-4.89 (м, 1H), 4.35-4.23 (м, 1H), 3.26-3.05 (м, 2H), 2.66-2.48 (м, 1H), 2.42-2.25 (м, 1H), 1.97-1.59 (м, 5H), 1.41-1.30 (м, 3H), 0.96-0.88 (м, 6H).	I-13
13		426.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.02-4.89 (м, 1H), 4.35-4.23 (м, 1H), 3.63-3.40 (м, 2H), 2.65-2.51 (м, 3H), 2.47-2.21 (м, 4H), 1.89-1.61 (м, 4H), 1.39-1.31 (м, 3H).	I-14
14		418.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.03-4.90 (м, 2H), 4.36-4.23 (м, 1H), 2.67-2.49 (м, 1H), 2.42-2.26 (м, 1H), 1.94-1.61 (м, 4H), 1.40-1.31 (м, 6H).	I-32
15		432.3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.04-4.93 (м, 1H), 4.82-4.70 (м, 1H), 4.34-4.23 (м, 1H), 2.65-2.51 (м, 1H), 2.43-2.28 (м, 1H), 1.91-1.74 (м, 4H), 1.71-1.61 (br, 2H), 1.40-1.31 (м, 3H), 1.04-0.93 (м, 3H).	I-33
16		380.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.12-4.92 (м, 1H), 4.80-4.53 (м, 1H), 4.37-4.26 (м, 1H), 2.87-2.77 (м, 1H), 2.68-2.51 (м, 1H), 2.46-2.27 (м, 1H), 1.97-1.60 (м, 4H), 1.43-1.31 (м, 3H), 1.2-1.06 (м, 1H), 1.02-0.87 (м, 1H).	I-1
17		380.4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.00-4.92 (м, 1H), 4.22-4.07 (м, 2H), 2.50-2.27 (м, 2H), 1.95-1.81 (м, 3H), 1.76-1.66 (м, 1H), 1.41-1.32 (м, 3H), 1.23-1.18 (м, 6H).	I-2
18		419.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.02-4.87 (м, 2H), 2.68-2.51 (м, 1H), 2.44-2.28 (м, 1H), 1.92-1.63 (м, 4H), 1.42-1.30 (м, 6H).	I-3

19		407.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.38-4.15 (м, 2H), 3.05-2.85 (м, 4H), 2.72-2.48 (м, 5H), 2.40-2.26 (м, 1H), 1.90-1.61 (м, 4H).	I-10
20		420.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.52-4.38 (м, 1H), 4.33-4.17 (м, 2H), 2.99-2.84 (м, 4H), 2.71-2.48 (м, 5H), 2.37-2.23 (м, 1H), 2.01-1.82 (м, 3H), 1.74-1.60 (м, 3H).	I-10
21		432.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.89 (м, 2H), 4.53-4.41 (м, 1H), 2.77-2.62 (м, 1H), 2.40-2.27 (м, 1H), 2.02-1.83 (м, 3H), 1.74-1.61 (м, 3H), 1.39-1.32 (м, 6H).	I-3
22		421.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.16 (м, 2H), 3.00-2.84 (м, 4H), 2.73-2.50 (м, 5H), 2.39-2.21 (м, 1H), 2.01-1.82 (м, 3H), 1.75-1.59 (м, 3H).	I-10
23		365.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.99-4.86 (м, 1H), 4.20-4.07 (м, 1H), 2.61-2.47 (м, 1H), 2.37-2.25 (м, 1H), 1.88-1.62 (м, 4H), 1.37-1.29 (м, 3H), 1.20-1.17 (м, 6H).	I-2
24		427.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.99-4.86 (м, 1H), 4.34-4.15 (м, 1H), 2.97-2.83 (м, 2H), 2.73-2.51 (м, 3H), 2.37-2.25 (м, 1H), 2.01-1.82 (м, 3H), 1.72-1.60 (м, 3H), 1.39-1.13 (м, 3H).	I-9
25		310.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.24 (м, 1H), 4.24-4.00 (м, 2H), 2.62-2.43 (м, 1H), 2.39-2.22 (м, 1H), 1.91-1.82 (м, 2H), 1.82-1.72 (м, 1H), 1.70-1.60 (м, 1H), 1.19 (с, 12H).	I-34
26		378.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.19-4.88 (м, 2H), 4.38-4.22 (м, 1H), 2.96 (с, 3H), 2.68-2.49 (м, 1H), 2.43-2.28 (м, 1H), 1.91-1.83 (м, 2H), 1.83-1.70 (м, 1H), 1.70-1.59 (м, 1H), 1.35 (d, J = 5.3 Гц, 3H), 1.16 (d, J = 6.5 Гц, 6H).	I-35

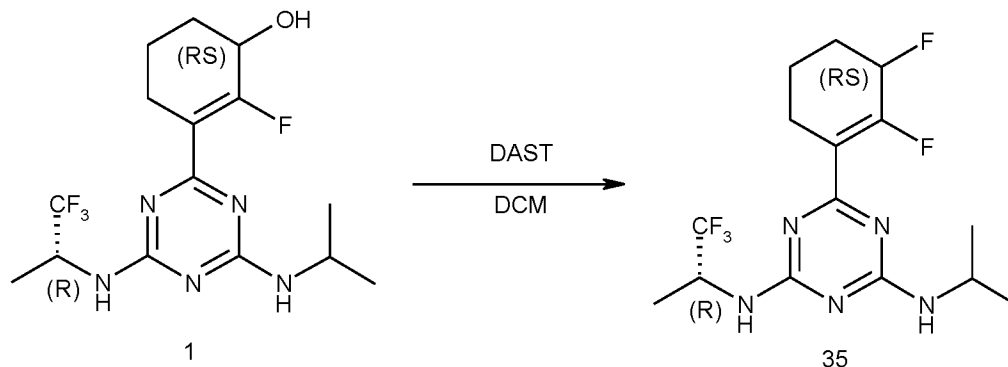
27		356.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.42-4.13 (м, 2H), 3.02-2.86 (м, 2H), 2.83-2.46 (м, 4H), 2.44-2.21 (м, 1H), 1.92-1.83 (м, 2H), 1.83-1.60 (м, 2H), 0.82-0.67 (м, 2H), 0.60-0.45 (м, 2H).	I-36
28		358.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.20 (м, 2H), 4.20-4.04 (м, 1H), 3.01-2.84 (м, 2H), 2.71-2.45 (м, 3H), 2.40-2.23 (м, 1H), 1.90-1.83 (м, 2H), 1.83-1.60 (м, 2H), 1.20 (с, 6H).	I-37
29		372.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.88 (м, 1H), 2.65-2.43 (м, 1H), 2.41-2.23 (м, 1H), 1.92-1.70 (м, 3H), 1.70-1.59 (м, 1H), 1.37-1.29 (м, 3H).	I-39
30		372.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.97-4.89 (м, 1H), 2.70-2.42 (м, 1H), 2.41-2.21 (м, 1H), 1.90-1.72 (м, 3H), 1.69-1.59 (м, 1H), 1.37-1.29 (м, 3H).	I-40
31		412.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.89 (м, 1H), 4.38-4.14 (м, 2H), 3.03-2.86 (м, 2H), 2.80-2.49 (м, 3H), 2.44-2.26 (м, 1H), 1.95-1.59 (м, 4H), 1.41-1.31 (м, 3H).	I-9
32		412.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.90 (м, 1H), 4.38-4.16 (м, 2H), 3.02-2.86 (м, 2H), 2.82-2.50 (м, 3H), 2.43-2.25 (м, 1H), 1.94-1.60 (м, 4H), 1.42-1.32 (м, 3H).	I-54
33		364.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.90 (м, 1H), 4.38-4.22 (м, 1H), 4.18-4.04 (м, 1H), 2.66-2.49 (м, 1H), 2.39-2.20 (м, 1H), 2.03-1.58 (м, 4H), 1.42-1.29 (м, 3H), 1.23-1.10 (м, 6H).	I-71
34		431.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.93-8.75 (м, 2H), 7.98-7.93 (м, 1H), 7.83-8.77 (м, 1H), 4.37-4.29 (м, 1H), 2.72-2.60 (м, 1H), 2.47-2.35 (м, 341H), 1.92-1.85 (м, 2H), 1.84-1.75 (м, 1H), 1.73-1.65 (м, 1H), 1.32 (с, 9H).	I-75
200		384.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.55 (с, 1H), 7.91-7.78 (м, 1H), 7.64-7.48 (м, 1H), 7.33-7.13 (м, 1H), 6.62-6.47 (м, 1H), 4.41-4.14 (м, 2H), 2.72-2.32 (м, 2H), 1.91-1.63 (м, 4H), 1.29-1.20 (м, 6H).	I-5

205		390.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.59-8.34 (м, 2H), 4.39-4.28 (м, 1H), 2.74-2.61 (м, 1H), 2.55 (с, 3H), 2.51-2.37 (м, 1H), 1.98-1.66 (м, 4H), 1.31 (с, 9H).	I-29
219		444.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.05-4.86 (м, 2H), 3.49-3.39 (м, 1H), 2.73-2.58 (м, 1H), 2.53-2.38 (м, 1H), 2.22-2.09 (м, 1H), 1.39-1.32 (м, 6H), 1.03-0.94 (м, 1H), 0.78-0.68 (м, 1H), 0.51-0.40 (м, 3H).	I-3
229		401.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9.34-9.19 (м, 1H), 8.60-8.36 (м, 1H), 7.73-7.54 (м, 2H), 4.39-4.30 (м, 1H), 4.26-4.15 (м, 1H), 2.72-2.56 (м, 1H), 2.48-2.33 (м, 1H), 1.93-1.63 (м, 4H), 1.29-1.21 (м, 6H).	I-81

Сполука 35

6-(2,3-дифтор-циклогекс-1-ен-1-іл)-N²-ізопропіл-N⁴-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

5



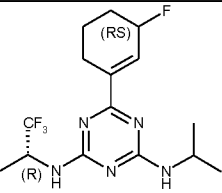
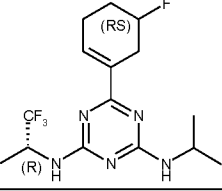
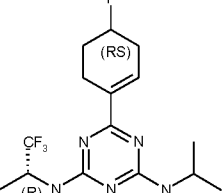
При 0 °С сполуку 1 (20 мг, 0,06 ммоль) розчиняли в DCM (3 мл) і додавали DAST (17 мг, 0,12 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2,5 годин. Після завершення реакції суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (5 мл) і води (5 мл) і екстрагували EtOAc . Органічний шар збирали, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання з градієнтом $\text{PE/EA} = 100:0-0:100$), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (14 мг, вихід: 70 %). МС (m/z): 366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,15-4,86 (м, 2H), 4,21-4,08 (м, 1H), 2,70-2,51 (м, 1H), 2,42-2,26 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,92-1,67 (м, 3H), 1,37-1,31 (м, 3H), 1,21-1,16 (м, 6H).

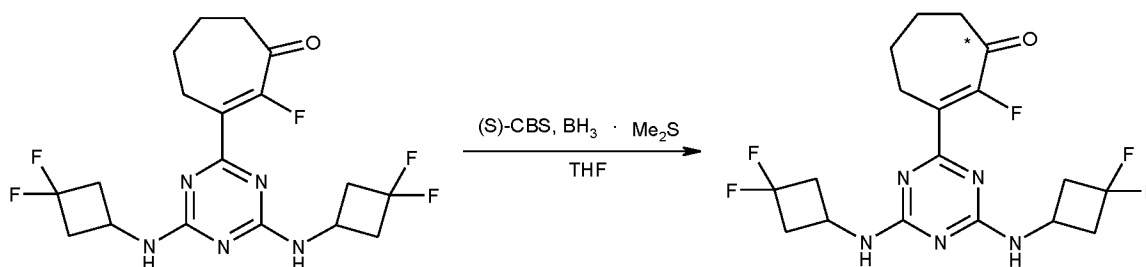
15

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для сполуки 35, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
36		348.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.16-6.94 (м, 1H), 5.25-5.06 (м, 1H), 5.05-4.89 (м, 1H), 4.27-4.06 (м, 1H), 2.63-2.26 (м, 2H), 1.95-1.63 (м, 4H), 1.39-1.30 (d, J = 5.2 Гц, 3H), 1.24-1.16 (м, 6H).	Сполука 124
37		348.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.26-7.00 (м, 1H), 5.08-4.85 (м, 2H), 4.26-4.07 (м, 1H), 2.87-2.70 (м, 1H), 2.68-2.53 (м, 1H), 2.44-2.26 (м, 2H), 1.95-1.80 (м, 2H), 1.36-1.30 (м, 3H), 1.20-1.16 (м, 6H).	Сполука 144
38		348.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.13-6.85 (м, 1H), 5.03-4.85 (м, 2H), 4.24-4.07 (м, 1H), 2.63-2.35 (м, 4H), 2.01-1.82 (м, 2H), 1.36-1.31 (м, 3H), 1.20-1.16 (м, 6H).	Сполука 145

Сполука 39

5 (*)3-(4,6-біс((3,3-дифторциклобутил)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фторциклогепт-2-ен-1-ол



В атмосфері азоту 1 моль/л розчину (S)-CBS/THF (1,4 мл, 1,4 ммоль) додавали до сухого THF (5 мл) при охолодженні крижаної бані, потім до розчину однією порцією додавали 2 моль/л розчину BH₃·Me₂S/THF (1,4 мл, 2,8 ммоль). Після перемішування протягом 2 хвилин 3-(4,6-біс((3,3-дифторциклобутил)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фторциклогепт-2-ен-1-он (отриманого за процедурою для сполуки 1, використовуючи проміжну сполуку I-10, 600 мг, 1,4 ммоль) краплями додавали в THF (3 мл) і отриману суміш перемішували в крижаній бані протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали MeOH (0,5 мл), EtOAc (10 мл) і воду (20 мл). Органічний шар збирали. Екстрагували водним EtOAc (10 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (60 мг, вихід: 10 %). МС (m/z): 420,1 [M+H]⁺

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

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для сполуки 39, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
40		426.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.87 (м, 1H), 4.51-4.41 (м, 1H), 4.31-4.16 (м, 1H), 2.97-2.84 (м, 2H), 2.73-2.49 (м, 3H), 2.37-2.23 (м, 1H), 2.00-1.81 (м, 3H), 1.72-1.58 (м, 3H), 1.39-1.30 (м, 3H).	I-9
41		400.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.89 (м, 1H), 4.69-4.44 (м, 5H), 4.34-4.22 (м, 1H), 2.65-2.50 (м, 1H), 2.40-2.25 (м, 1H), 1.89-1.57 (м, 4H), 1.38-1.29 (м, 3H).	I-72
42		388.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.89 (м, 1H), 4.33-4.21 (м, 1H), 3.13-2.99 (м, 1H), 2.62-2.47 (м, 1H), 2.37-2.18 (м, 1H), 1.87-1.61 (м, 4H), 1.37-1.30 (м, 3H), 1.25-1.19 (м, 1H), 1.00-0.71 (м, 5H).	I-73
43		376.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.51-4.18 (м, 5H), 3.01-2.82 (м, 2H), 2.71-2.45 (м, 3H), 2.38-2.20 (м, 1H), 1.87-1.59 (м, 4H), 1.27-1.19 (м, 3H).	I-74
44		438.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.47-8.11 (м, 2H), 7.66 (с, 1H), 7.49-7.37 (м, 1H), 7.18-7.05 (м, 1H), 5.08-4.94 (м, 1H), 4.40-4.27 (м, 1H), 2.75-2.61 (м, 1H), 2.51-2.37 (м, 1H), 1.92-1.66 (м, 4H), 1.43-1.37 (м, 3H).	I-56
45		384.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.37-8.29 (br, 1H), 8.29-8.16 (м, 1H), 7.65 (с, 1H), 7.47-7.38 (м, 1H), 7.15-6.99 (м, 1H), 4.37-4.18 (м, 2H), 2.74-2.56 (м, 1H), 2.51-2.34 (м, 1H), 1.90-1.64 (м, 4H), 1.29-1.22 (м, 6H).	I-57
46		375.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.63-8.10 (м, 1H), 7.69-7.53 (м, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.36-4.24 (м, 1H), 4.22-4.04 (м, 1H), 3.57 (с, 3H), 2.68-2.50 (м, 1H), 2.43-2.28 (м, 1H), 1.89-1.61 (м, 4H), 1.23-1.16 (м, 6H).	I-58
47		409.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.48-8.19 (м, 1H), 8.14-8.04 (м, 1H), 7.65-7.46 (м, 1H), 4.38-4.26 (м, 1H), 2.73-2.58 (м, 1H), 2.49-2.34 (м, 1H), 1.91-1.64 (м, 4H), 1.32 (с, 9H).	I-59

48		375.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.50-7.42 (м, 1H), 7.26-7.20 (м, 1H), 6.81-6.68 (м, 1H), 4.36-4.13 (м, 2H), 3.48 (с, 3H), 2.74-2.55 (м, 1H), 2.46-2.32 (м, 1H), 1.89-1.62 (м, 4H), 1.27-1.17 (м, 6H).	I-60
49		356.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.39-4.18 (м, 2H), 2.99-2.86 (м, 2H), 2.80-2.46 (м, 4H), 2.39-2.23 (м, 1H), 1.89-1.82 (м, 2H), 1.81-1.62 (м, 2H), 0.79-0.67 (м, 2H), 0.55-0.48 (м, 2H).	I-36
50		370.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.45-4.14 (м, 2H), 3.05-2.82 (м, 2H), 2.79-2.23 (м, 5H), 1.91-1.61 (м, 4H), 1.18-0.45 (м, 6H).	I-38
51		358.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.35-4.20 (м, 2H), 4.20-4.06 (м, 1H), 2.98-2.86 (м, 2H), 2.70-2.45 (м, 3H), 2.38-2.23 (м, 1H), 1.89-1.82 (м, 2H), 1.81-1.60 (м, 2H), 1.19 (с, 6H).	I-37
52		371.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.99-4.87 (м, 1H), 4.33-4.23 (м, 1H), 2.64-2.45 (м, 1H), 2.40-2.21 (м, 1H), 1.89-1.71 (м, 3H), 1.70-1.58 (м, 1H), 1.36-1.30 (м, 3H).	I-39
53		371.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.98-4.88 (м, 1H), 4.35-4.19 (м, 1H), 2.63-2.44 (м, 1H), 2.44-2.21 (м, 1H), 1.93-1.70 (м, 3H), 1.70-1.53 (м, 1H), 1.39-1.29 (м, 3H).	I-40
54		420.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.60-8.22 (м, 2H), 8.09-7.74 (м, 1H), 4.38-4.27 (м, 1H), 2.75-2.58 (м, 1H), 2.48-2.33 (м, 1H), 1.91-1.75 (м, 3H), 1.73-1.64 (м, 1H).	I-41
55		365.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.36-4.15 (м, 2H), 3.02-2.81 (м, 2H), 2.73-2.41 (м, 3H), 2.40-2.19 (м, 1H), 1.89-1.71 (м, 3H), 1.70-1.59 (м, 1H).	I-42

56		360.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.32-4.19 (м, 2H), 4.19-4.04 (м, 1H), 2.98-2.83 (м, 2H), 2.72-2.43 (м, 3H), 2.39-2.21 (м, 1H), 1.80-1.70 (м, 1H), 1.68-1.58 (м, 1H), 1.25-1.11 (br, 6H).	I-37
57		348.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.16-7.44 (м, 2H), 4.38-4.24 (м, 1H), 4.24-4.10 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.69-2.49 (м, 1H), 2.47-2.27 (м, 1H), 1.91-1.74 (м, 3H), 1.72-1.61 (м, 1H), 1.29-1.18 (м, 6H).	I-43
58		388.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.61-8.24 (м, 2H), 8.04-7.81 (м, 1H), 4.39-4.27 (м, 1H), 2.75-2.58 (м, 1H), 2.51-2.31 (м, 1H), 1.92-1.75 (м, 3H), 1.73-1.64 (м, 1H).	I-44
59		348.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.39-8.25 (м, 2H), 7.86-7.79 (м, 1H), 7.13-7.02 (м, 1H), 6.42-6.36 (м, 1H), 4.37-4.28 (м, 1H), 4.26-4.15 (м, 1H), 2.72-2.55 (м, 1H), 2.47-2.34 (м, 1H), 1.91-1.85 (м, 2H), 1.85-1.74 (м, 1H), 1.73-1.64 (м, 1H), 1.28-1.21 (м, 6H).	I-45
60		400.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.07-8.95 (м, 1H), 8.49-8.43 (м, 1H), 7.68-7.57 (м, 2H), 7.57-7.52 (м, 1H), 7.30-7.25 (м, 1H), 4.39-4.28 (м, 1H), 2.75-2.59 (м, 1H), 2.48-2.35 (м, 1H), 1.92-1.84 (м, 2H), 1.84-1.76 (м, 1H), 1.74-1.65 (м, 1H), 1.33 (с, 9H).	I-46
61		409.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.91-8.64 (м, 1H), 8.27-8.16 (м, 1H), 7.11-6.99 (м, 1H), 4.38-4.28 (м, 1H), 2.74-2.56 (м, 1H), 2.48-2.33 (м, 1H), 1.92-1.84 (м, 2H), 1.84-1.76 (м, 1H), 1.73-1.64 (м, 1H), 1.33 (с, 9H).	I-47
62		395.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.75-8.53 (м, 1H), 8.25-8.15 (м, 1H), 7.83-7.73 (м, 2H), 7.66-7.59 (м, 1H), 7.45-7.36 (м, 1H), 4.39-4.28 (м, 1H), 4.26-4.15 (м, 1H), 2.73-2.56 (м, 1H), 2.48-2.33 (м, 1H), 1.92-1.85 (м, 2H), 1.85-1.75 (м, 1H), 1.72-1.63 (м, 1H), 1.27-1.20 (м, 6H).	I-48
63		398.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.18-8.11 (м, 1H), 8.09-8.01 (м, 1H), 7.52-7.46 (м, 1H), 7.46-7.32 (м, 1H), 4.35-4.26 (м, 1H), 4.22-4.16 (м, 1H), 4.15 (с, 3H), 2.70-2.29 (м, 2H), 1.90-1.84 (м, 2H), 1.84-1.74 (м, 1H), 1.71-1.63 (м, 1H), 1.25-1.18 (м, 6H).	I-49

64		398.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.25-8.10 (м, 1H), 7.94-7.86 (м, 1H), 7.66-7.39 (м, 2H), 4.35-4.25 (br, 1H), 4.23-4.11 (м, 1H), 4.02 (с, 3H), 2.70-2.51 (м, 1H), 2.45-4.28 (м, 1H), 1.91-1.83 (м, 2H), 1.83-1.74 (м, 1H), 1.71-1.62 (м, 1H), 1.26-1.17 (м, 6H).	I-50
65		401.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.89-8.84 (м, 1H), 8.83-8.66 (м, 1H), 7.98-7.91 (м, 1H), 7.82-7.70 (м, 1H), 4.36-4.28 (м, 1H), 4.25-4.18 (м, 1H), 2.71-2.56 (м, 1H), 2.47-2.34 (м, 1H), 1.91-1.85 м, 2H), 1.85-1.77 (м, 1H), 1.72-1.64 (м, 1H), 1.28-1.22 (м, 6H).	I-51
66		385.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃ = 2/1): δ 8.63-8.54 (м, 1H), 7.62-7.57 (м, 2H), 7.13-7.04 (м, 1H), 4.38-4.12 (м, 2H), 2.70-2.32 (м, 2H), 1.91-1.84 (м, 2H), 1.84-1.74 (м, 1H), 1.73-1.63 (м, 1H), 1.25-1.20 (м, 6H).	I-52
67		414.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.38-8.22 (м, 2H), 7.89-7.76 (м, 1H), 7.12-7.01 (м, 1H), 6.45-6.34 (м, 1H), 4.38-4.27 (м, 1H), 3.51-3.42 (м, 2H), 2.70-2.56 (м, 1H), 2.46-2.34 (м, 1H), 1.91-1.84 (м, 2H), 1.83-1.74 (м, 1H), 1.72-1.64 (м, 1H), 1.26-1.18 (м, 6H).	I-53
68		449.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.86-7.07 (м, 6H), 5.19-4.97 (м, 1H), 4.41-4.27 (м, 1H), 2.78-2.60 (м, 1H), 2.53-2.37 (м, 1H), 1.94-1.78 (м, 3H), 1.76-1.65 (м, 1H), 1.45-1.36 (м, 3H).	I-62
69		418.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.87 (м, 2H), 4.36-4.22 (м, 1H), 2.65-2.51 (м, 1H), 2.43-2.29 (м, 1H), 1.89-1.60 (м, 4H), 1.38-1.29 (м, 6H).	I-32
70		443.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.64-7.73 (м, 3H), 4.43-4.27 (м, 1H), 3.53-3.43 (м, 2H), 2.79-2.61 (м, 1H), 2.52-2.36 (м, 1H), 1.92-1.67 (м, 4H), 1.24-1.16 (м, 6H).	I-66
71		443.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.55-8.36 (м, 2H), 8.01-7.90 (м, 1H), 4.41-4.30 (м, 1H), 2.77-2.62 (м, 1H), 2.52-2.32 (м, 1H), 1.96-1.64 (м, 4H), 1.31 (с, 9H).	I-63
72		65.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.58-7.52 (м, 5H), 7.14-6.94 (м, 2H), 4.42-4.27 (м, 1H), 2.80-2.65 (м, 1H), 2.56-2.37 (м, 1H), 1.94-1.66 (м, 4H).	I-64

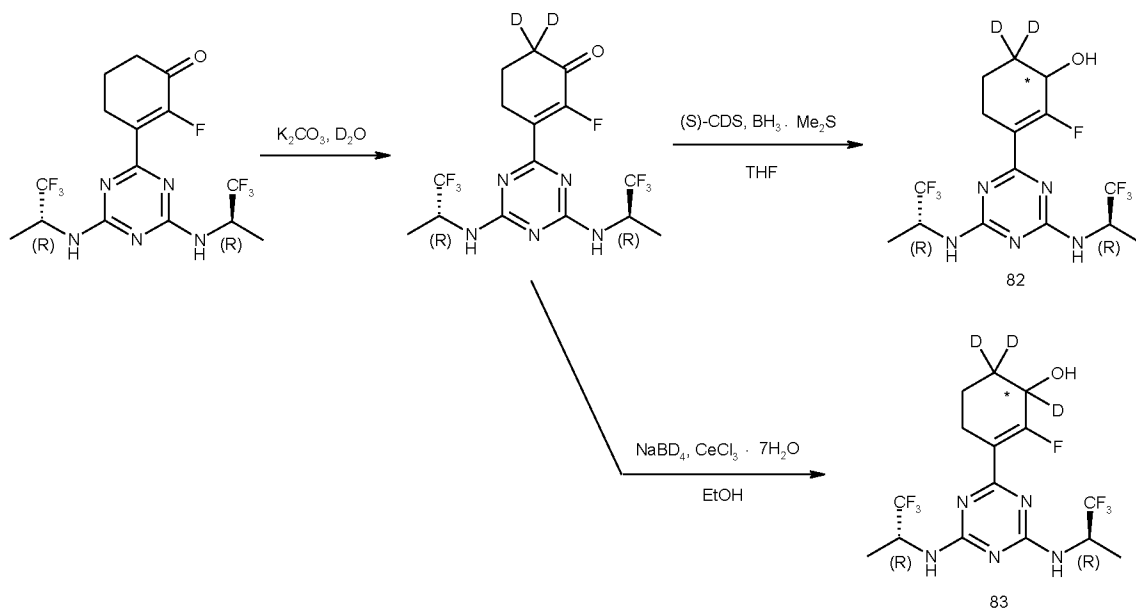
73		393.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.09-7.85 (м, 2H), 7.51-7.39 (м, 1H), 4.41-4.26 (м, 1H), 2.74-2.57 (м, 1H), 2.49-2.32 (м, 1H), 1.96-1.64 (м, 4H), 1.32-1.29 (м, 9H).	I-65
74		363.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.02-7.88 (м, 1H), 7.85-7.72 (м, 1H), 7.52-7.39 (м, 1H), 4.39-4.29 (м, 1H), 4.26-4.12 (м, 1H), 2.76-2.56 (м, 1H), 2.49-2.32 (м, 1H), 1.99-1.61 (м, 4H), 1.28-1.20 (м, 6H).	I-67
75		444.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18-8.77 (м, 2H), 4.45-4.24 (м, 1H), 2.81-2.64 (м, 1H), 2.53-2.34 (м, 1H), 2.00-1.66 (м, 4H), 1.37-1.26 (м, 9H).	I-68
76		384.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.63-9.01 (м, 1H), 7.74 (с, 1H), 7.54-7.48 (м, 1H), 7.47-7.40 (м, 1H), 7.38-7.22 (м, 1H), 4.39-4.29 (м, 1H), 4.25-4.12 (м, 1H), 2.73-2.55 (м, 1H), 2.50-2.31 (м, 1H), 1.96-1.63 (м, 4H), 1.29-1.18 (м, 6H).	I-69
77		388.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6.59-6.32 (м, 1H), 4.36-4.27 (м, 1H), 4.23-4.10 (м, 1H), 4.03-3.90 (м, 2H), 2.82-2.72 (м, 2H), 2.65-2.51 (м, 1H), 2.46-2.29 (м, 1H), 2.09-1.97 (м, 2H), 1.90-1.63 (м, 6H), 1.25-1.16 (м, 6H).	I-70
78		378.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.04-4.89 (м, 1H), 4.34-4.24 (м, 1H), 3.25-3.07 (м, 2H), 2.65-2.48 (м, 1H), 2.40-2.20 (м, 1H), 1.96-1.59 (м, 5H), 1.38-1.30 (м, 3H), 0.95-0.87 (м, 6H).	I-13
79		404.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.90 (м, 1H), 4.35-4.26 (м, 1H), 4.21-4.00 (м, 2H), 2.65-2.49 (м, 1H), 2.43-2.24 (м, 1H), 1.93-1.59 (м, 4H), 1.42-1.30 (м, 3H).	I-76
80		376.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.50-4.87 (м, 1H), 4.34-4.23 (м, 1H), 3.26-3.14 (м, 2H), 2.62-2.47 (м, 1H), 2.39-2.22 (м, 1H), 1.89-1.82 (м, 2H), 1.82-1.73 (м, 1H), 1.71-1.63 (br, 1H), 1.37-1.31 (м, 3H), 1.14-0.99 (м, 1H), 0.51-0.42 (м, 2H), 0.26-0.19 (м, 2H).	I-77

81		364.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.01-4.87 (м, 1H), 4.34-4.22 (м, 1H), 3.37-3.30 (м, 1H), 3.28-3.23 (м, 1H), 2.62-2.48 (м, 1H), 2.38-2.22 (м, 1H), 1.88-1.82 (м, 2H), 1.82-1.72 (м, 1H), 1.69-1.62 (м, 1H), 1.62-1.53 (м, 2H), 1.37-1.30 (м, 3H), 0.96-0.89 (м, 3H).	I-78
199		431.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.91-8.85 (м, 1H), 8.80-8.66 (м, 1H), 7.99-7.91 (м, 1H), 7.82-7.72 (м, 1H), 4.38-4.28 (м, 1H), 3.53-3.40 (м, 2H), 2.72-2.58 (м, 1H), 2.48-4.34 (м, 1H), 1.93-1.85 (м, 2H), 1.84-1.76 (м, 1H), 1.73-1.65 (м, 1H), 1.25-1.19 (м, 6H).	I-79
204		389.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.30-8.09 (м, 1H), 7.93-7.58 (м, 2H), 4.40-4.28 (м, 1H), 2.75-2.60 (м, 1H), 2.52-2.36 (м, 4H), 1.95-1.65 (м, 4H), 1.32 (с, 9H).	I-28
224		362.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.12-4.89 (м, 1H), 4.36-4.21 (м, 1H), 2.81-2.66 (м, 1H), 2.65-2.46 (м, 1H), 2.41-2.21 (м, 1H), 1.90-1.82 (м, 2H), 1.82-1.72 (м, 1H), 1.70-1.59 (м, 1H), 1.39-1.29 (м, 3H), 0.77-0.68 (м, 2H), 0.55-0.47 (м, 2H).	I-16
240		368.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.90 (м, 1H), 4.60-4.52 (м, 1H), 4.49-4.40 (м, 1H), 4.35-4.20 (м, 1H), 3.74-3.54 (м, 2H), 2.68-2.45 (м, 1H), 2.43-2.22 (м, 1H), 1.91-1.81 (м, 2H), 1.81-1.72 (м, 1H), 1.70-1.60 (м, 1H), 1.34 (с, 3H).	I-83
241		398.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.35-4.17 (м, 2H), 4.16-4.04 (м, 2H), 3.00-2.84 (м, 2H), 2.71-2.48 (м, 3H), 2.42-2.26 (м, 1H), 1.91-1.82 (м, 2H), 1.82-1.73 (м, 1H), 1.70-1.60 (м, 1H).	I-84

Сполуки 82 і 83

(*)3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-6,6-D₂-1-ол та

5 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1,6,6-D₃-1-ол



(A) 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-он-6,6-D₂

5 До розчину 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ону (отриманого відповідно за процедурою для сполуки 1 за допомогою проміжної сполуки I-3, 114 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) додавали D₂O (2 мл) і K₂CO₃ (75 мг, 0,54 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 4,5 годин. Потім розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії (64 мг, вихід: 56 %). МС (m/z): 418,0 [M+H]⁺

10 (B) (*)3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-6,6-D₂-1-ол

15 Сполука 82 було готове АККО відеозапис до процедури для сполуки 39. МС (m/z): 420,1 [M+H]⁺

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

(C) 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1,6,6-D₃-1-ол

20 Сполуку 83 отримували за процедурою стадії (B) для Сполуки 1, використовуючи NaBD₄. МС (m/z): 421,1 [M+H]⁺

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

25 Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполуки 82, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	МС (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
84		414.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.89 (м, 1H), 4.35-4.13 (м, 2H), 3.02-2.81 (м, 2H), 2.75-2.46 (м, 3H), 2.44-2.24 (м, 1H), 1.82-1.71 (м, 1H), 1.69-1.58 (м, 1H), 1.38-1.28 (м, 3H).	I-54

85		408.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.14 (м, 3H), 2.98-2.85 (м, 4H), 2.67-2.46 (м, 5H), 2.39-2.22 (м, 1H), 1.82-1.71 (м, 1H), 1.68-1.57 (м, 1H).	I-10
86		422.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.60-8.23 (м, 2H), 8.10-7.75 (м, 1H), 4.36-4.28 (м, 1H), 2.72-2.56 (м, 1H), 2.48-2.33 (м, 1H), 1.83-1.73 (м, 1H), 1.71-1.63 (м, 1H).	I-41
87		420.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.88 (м, 2H), 4.34-4.24 (м, 1H), 2.60-2.48 (м, 1H), 2.42-2.30 (м, 1H), 1.88-1.72 (м, 1H), 1.70-1.58 (м, 1H), 1.36-1.31 (м, 6H).	I-32
89		445.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.54-8.35 (м, 2H), 8.03-7.83 (м, 1H), 4.40-4.24 (м, 1H), 2.74-2.60 (м, 1H), 2.48-2.32 (м, 1H), 1.85-1.74 (м, 1H), 1.71-1.60 (м, 1H), 1.31 (с, 9H).	I-63

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполуки 83, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

5

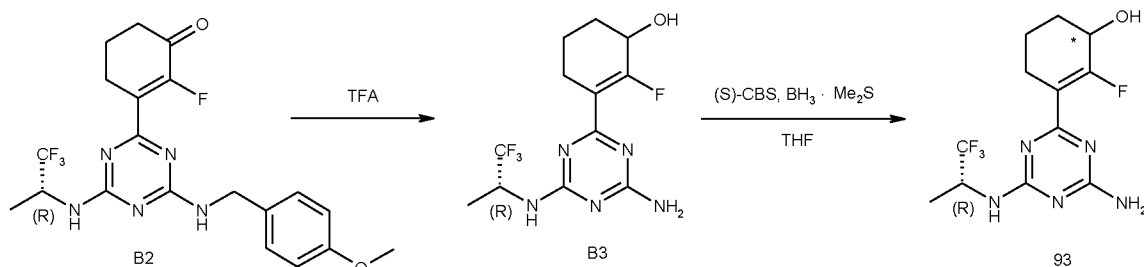
Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
90		415.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.89 (м, 1H), 4.35-4.13 (м, 1H), 3.02-2.81 (м, 2H), 2.75-2.46 (м, 3H), 2.44-2.24 (м, 1H), 1.82-1.71 (м, 1H), 1.69-1.58 (м, 1H), 1.38-1.28 (м, 3H).	I-54
91		409.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.14 (м, 2H), 2.98-2.85 (м, 4H), 2.67-2.46 (м, 5H), 2.39-2.22 (м, 1H), 1.82-1.71 (м, 1H), 1.68-1.57 (м, 1H).	I-10

92		361.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.34-4.18 (м, 1H), 4.18-4.00 (м, 1H), 3.01-2.81 (м, 2H), 2.72-2.41 (м, 3H), 2.41-2.18 (м, 1H), 1.80-1.70 (м, 1H), 1.69-1.58 (м, 1H), 1.25-1.11 (br, 6H).	I-37
----	--	-------	--	------

Сполука 93

(*)3-(4-Амін-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ол

5



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

10 Вказану в заголовку Сполуку B2 отримували за процедурою для Сполуки 1, за допомогою проміжної сполуки I-55. МС (m/z): 440,1 [M+H]⁺

(B) (R)-3-(4-амін-6-(((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-он(B3)

15 Розчин Сполуки B2 (1,1 г, 2,5 ммоль) у TFA (10 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник видаляли. Залишок промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи Сполуку B3 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 320,0 [M+H]⁺

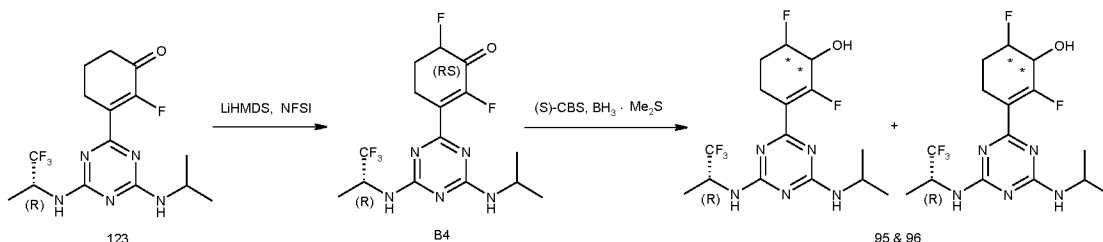
20 (C) (*)3-(4-Амін-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ол

Сполуку 93 отримували за процедурою для Сполуки 39. МС (m/z): 322,0 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,01-4,89 (м, 1H), 4,38-4,19 (м, 1H), 2,62-2,47 (м, 1H), 2,38-2,24 (м, 1H), 1,89- 1,61 (м, 4H), 1,36-1,29 (м, 3H).

Сполуки 95 і 96

25 2,6-дифтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол, оптично чисті діастереоізомери



30 2,6-дифтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-он (B4)

35 В атмосфері азоту до 1 моль/л розчину LiHMDS/THF (14,85 мл, 14,85 ммоль) краплями додавали розчин Сполуки 123 (1,2 г, 3,30 ммоль) в THF (20 мл) при -78 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Краплями додавали повільно розчин NFSI (3,12 г, 9,90 ммоль) в THF, потім суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Після завершення реакції суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (30 мл). Органічний шар збирали і екстрагували водним EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над

безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат конденсували у вакуумі та очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання з градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи Сполуку В4 у вигляді білої твердої речовини (190 мг, вихід: 15,2 %). МС (m/z): 380,2 [M+H]⁺

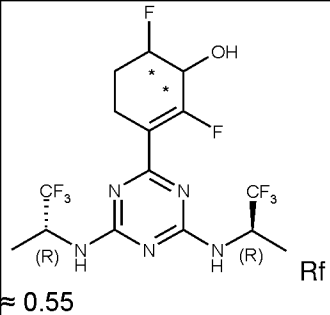
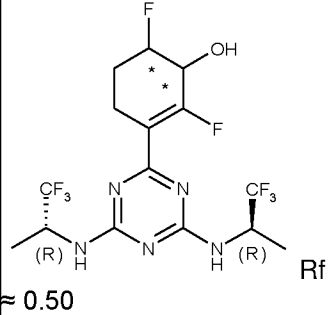
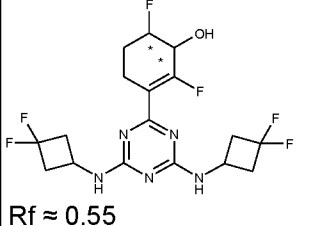
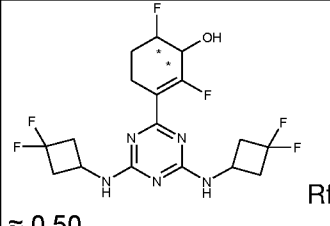
5 (В) 2,6-дифтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол

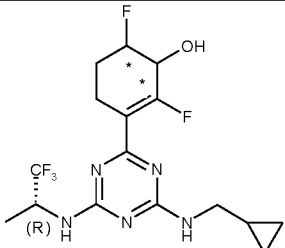
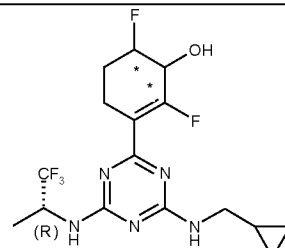
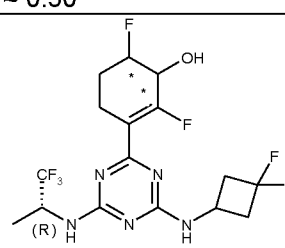
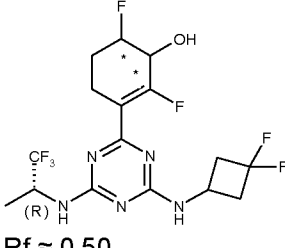
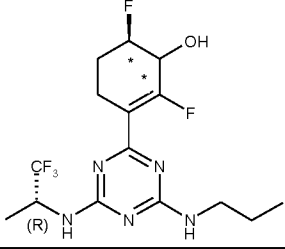
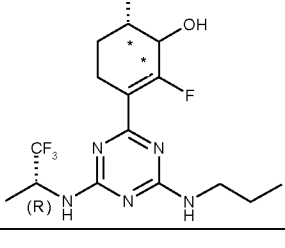
Сполуки 95 і 96 готували за процедурою для Сполуки 39, і очищували з допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (TLC) (елюент: PE/EA = 2/1).

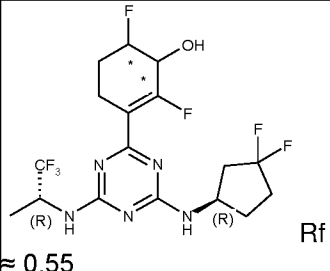
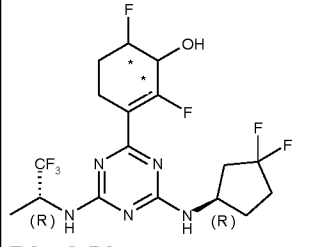
10 Сполука 95, R_f ≈ 0,55, MS (m/z): 382,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,97-4,90 (м, 1H), 4,72-4,55 (м, 1H), 4,38-4,03 (м, 2H), 2,63-2,46 (м, 2H), 2,06-1,90 (м, 2H), 1,38-1,31 (м, 3H), 1,23-1,13 (с, 6H).

Сполука 96, R_f ≈ 0,50, MS (m/z): 382,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,97-4,90 (м, 1H), 4,71-4,55 (м, 1H), 4,51-4,40 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 2,76-2,58 (м, 1H), 2,48-2,31 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 1H), 1,98-1,81 (м, 1H), 1,40-1,30 (м, 3H), 1,22-1,12 (м, 6H).

15 Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполук 95 та 96, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
97	 R _f ≈ 0.55	436.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.88 (м, 2H), 4.82-4.63 (м, 1H), 4.35-4.18 (м, 1H), 2.64-2.49 (м, 2H), 2.06-1.90 (м, 2H), 1.37-1.31 (м, 6H).	I-3
98	 R _f ≈ 0.50	436.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.89 (м, 2H), 4.80-4.65 (м, 1H), 4.55-4.38 (м, 1H), 2.80-2.62 (м, 1H), 2.52-2.34 (м, 1H), 2.17-2.02 (м, 1H), 1.98-1.84 (м, 1H), 1.40-1.29 (м, 6H).	I-3
201	 R _f ≈ 0.55	424.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.79-4.64 (м, 1H), 4.37-4.15 (м, 3H), 2.99-2.83 (м, 4H), 2.70-2.47 (м, 6H), 2.06-1.88 (м, 2H).	I-10
202	 R _f ≈ 0.50	424.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.81-4.64 (м, 1H), 4.52-4.38 (м, 1H), 4.34-4.17 (м, 2H), 2.99-2.83 (м, 4H), 2.70-2.32 (м, 6H), 2.13-2.01 (м, 1H), 1.96-1.81 (м, 1H).	I-10

225	 Rf $\approx$ 0.55	394.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.01-4.90 (м, 1H), 4.79-4.62 (м, 1H), 4.35-4.19 (м, 1H), 3.27-3.11 (м, 2H), 2.65-2.43 (м, 2H), 2.07-1.87 (м, 2H), 1.40-1.29 (м, 3H), 1.13-1.00 (м, 1H), 0.55-0.40 (м, 2H), 0.31-0.15 (м, 2H).	I-77
226	 Rf $\approx$ 0.50	394.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.00-4.89 (м, 1H), 4.80-4.64 (м, 1H), 4.51-4.37 (м, 1H), 3.27-3.09 (м, 2H), 2.78-2.57 (м, 1H), 2.52-2.30 (м, 1H), 2.15-2.01 (м, 1H), 1.97-1.80 (м, 1H), 1.40-1.27 (м, 3H), 1.13-0.98 (м, 1H), 0.55-0.40 (м, 2H), 0.30-0.14 (м, 2H).	I-77
227	 Rf $\approx$ 0.55	430.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.01-4.90 (м, 1H), 4.80-4.63 (м, 1H), 4.35-4.11 (м, 2H), 3.01-2.86 (м, 2H), 2.55 (с, 4H), 2.09-1.92 (м, 2H), 1.42-1.31 (м, 3H).	I-9
228	 Rf $\approx$ 0.50	430.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.05-4.88 (м, 1H), 4.82-4.64 (м, 1H), 4.54-4.40 (м, 1H), 4.36-4.17 (м, 1H), 3.00-2.84 (м, 2H), 2.77-2.34 (м, 4H), 2.16-2.02 (м, 1H), 1.96-1.83 (м, 1H), 1.41-1.30 (м, 3H).	I-9
230&231		382.1	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.89-7.69 (м, 1H), 7.54-7.36 (м, 1H), 5.82-5.56 (м, 1H), 4.93-4.59 (м, 2H), 4.39-4.28 (м, 1H), 3.22-3.10 (м, 2H), 2.56-2.39 (м, 1H), 2.38-2.20 (м, 1H), 1.98-1.88 (м, 1H), 1.86-1.73 (м, 1H), 1.50-1.41 (м, 2H), 1.29-1.23 (м, 3H), 0.86-0.79 (м, 3H).	I-18
		382.0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.92-7.69 (м, 1H), 7.60-7.34 (м, 1H), 6.11-5.82 (м, 1H), 4.96-4.59 (м, 2H), 4.24-4.08 (м, 1H), 3.22-3.09 (м, 2H), 2.45-2.29 (м, 2H), 1.97-1.89 (м, 2H), 1.52-1.40 (м, 2H), 1.29-1.22 (м, 3H), 0.86-0.78 (м, 3H).	I-18

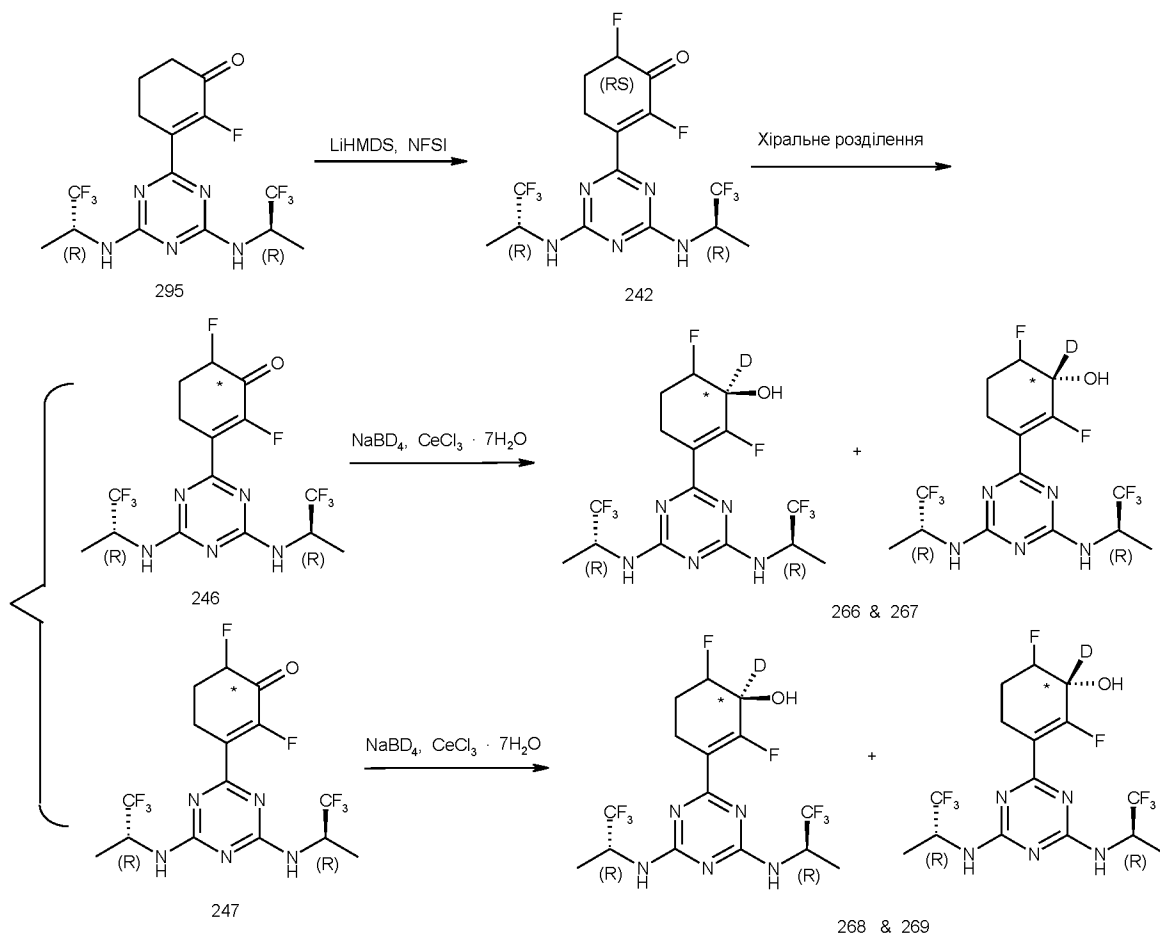
232	 Rf ≈ 0.55	444.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.00-4.89 (м, 1H), 4.81-4.63 (м, 1H), 4.52-4.37 (м, 1H), 4.36-4.19 (м, 1H), 2.65-2.46 (м, 3H), 2.28-2.14 (м, 2H), 2.13-1.91 (м, 4H), 1.85-1.70 (м, 1H), 1.39-1.29 (м, 3H).	I-82
233	 Rf ≈ 0.50	444.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.01-4.89 (м, 1H), 4.80-4.62 (м, 1H), 4.57-4.29 (м, 2H), 2.74-2.34 (м, 3H), 2.29-1.71 (м, 7H), 1.41-1.27 (м, 3H).	I-82

Примітка: Сполуки 230 і 231 отримували за допомогою флеш-колонкової хроматографії (елювання з градієнтом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} = 100:0-0:100$). Сполука отримана при першому елюванні отримала назву Сполуки 230, а сполуку отриману при другому елюванні було названо Сполукою 231.

Сполуки 242, 266-269

3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6-дифторциклогекс-2-ен-1-D-1-ол, оптично чисті діастереоізомери

5



(A) 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6-дифтор-циклогекс-2-

ен-1-он

Сполуку 242 отримували за процедурою стадії А для сполук 95 і 96, використовуючи сполуку 295 і відповідні реагенти. МС (m/z): 434,0 [M+H]⁺;

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

(В) 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6-дифтор-циклогекс-2-ен-1-он, оптично чисті діастереоізомери

Сполуку 242 відокремлюють хіральною ВЕРХ для отримання пари оптичних чистих діастереоізомерів, Сполук 246 і 247 (умови хіральної НМPL: колонка: AD-H (0,46 см ID × 15 см L); рухома фаза: н-гептан/ізопропанол = 80/20; швидкість потоку: 0,5 мл/хв.; довжина хвилі детектування: УФ 254 нм). Перше елюювання (Сполука 246: RT = 2,025 хв., de% = 100 %, МС (m/z): 434,0 [M+H]⁺). Друге елюювання (Сполука 247: RT = 2,083 хв., de% = 100 %, МС (m/z): 434,0 [M+H]⁺).

(С) 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6-дифтор-циклогекс-2-ен-1-D-1-ол, оптично чисті діастереоізомери

Сполуки 266 і 267 були отримані, відповідно, за процедурою для Сполуки 1, з використання Сполук 246 і NaBD₄, і очищувались за допомогою колонкової флеш-хроматографії (елюювання сумішшю РЕ/ЕА).

Сполука 266: R_f ≈ 0,55, MS (m/z): 437,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,93-4,80 (м, 2H), 4,71-4,55 (м, 1H), 2,54-2,40 (м, 2H), 1,97-1,83 (м, 2H), 1,30-1,22 (м, 6H).

Сполука 267: R_f ≈ 0,50, MS (m/z): 437,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,95-4,79 (м, 2H), 4,75-4,57 (м, 1H), 2,68-2,52 (м, 1H), 2,45-2,27 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H), 1,31-1,21 (м, 6H).

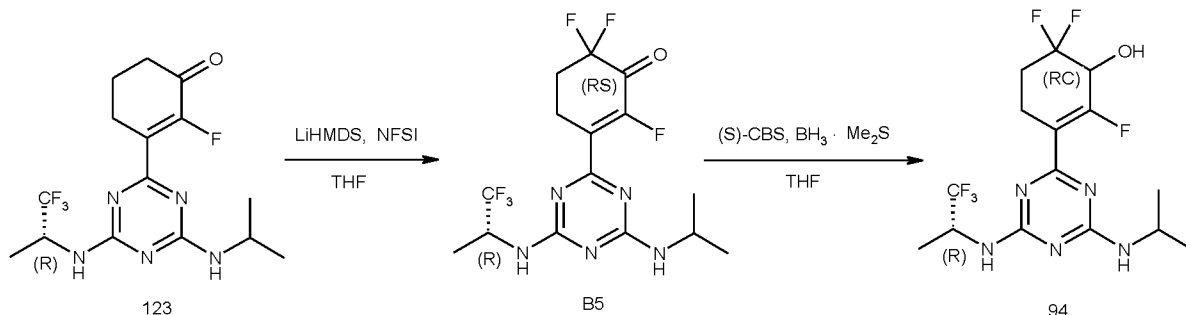
Сполуки 268 і 269 були отримані, відповідно, за процедурою для Сполуки 1, з використання Сполуки 247 і NaBD₄, і очищувались за допомогою колонкової флеш-хроматографії (елюювання сумішшю РЕ/ЕА).

Сполука 268: R_f ≈ 0,55, MS (m/z): 437,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,93-4,80 (м, 2H), 4,71-4,55 (м, 1H), 2,54-2,40 (м, 2H), 1,97-1,83 (м, 2H), 1,30-1,22 (м, 6H).

Сполука 269: R_f ≈ 0,50, MS (m/z): 437,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,95-4,79 (м, 2H), 4,75-4,57 (м, 1H), 2,68-2,52 (м, 1H), 2,45-2,27 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H), 1,31-1,21 (м, 6H).

Сполука 94

2,6,6-трифтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол



35

(А) (R)-2,6,6-трифтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-он(B5)

В атмосфері азоту до розчину 1 моль/л LiHMDS в THF (14,85 мл, 14,85 ммоль) краплями додавали розчин сполуки 123 (1,2 г, 3,30 ммоль) в THF (20 мл) при -78 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Потім до суміші краплями додавали розчин NFSI (3,12 г, 9,90 ммоль) в THF, потім реакцію нагрівали повільно до кімнатної температури і перемішували ще 3 години. Після завершення реакції суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl (30 мл). Органічний шар збирали і водний шар екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат конденсували у вакуумі і очищували флеш-колонковою хроматографією (елюювання градієнтом РЕ/ЕА = 100:0-0:100), отримуючи сполуку B5 у вигляді білої твердої речовини (25 мг, вихід: 1,9 %). МС (m/z): 398,1 [M+H]⁺

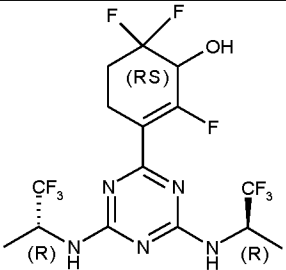
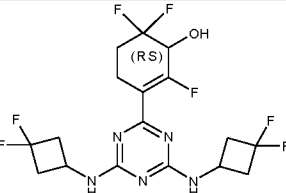
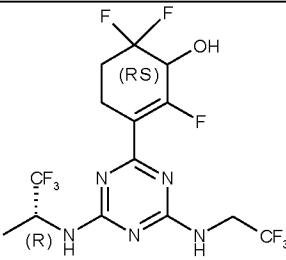
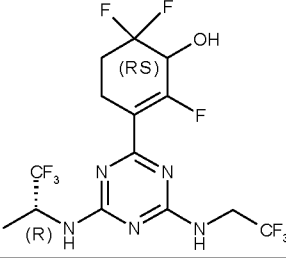
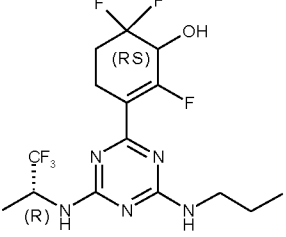
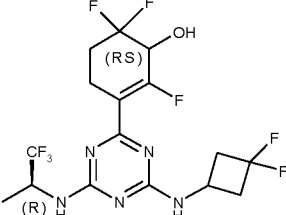
(В) 2,6,6-Трифтор-3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол

Сполуку 94 отримували за процедурою для Сполуки 39, використовуючи Сполуку B5 та відповідні реагенти. МС (m/z): 400,2 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,97-4,88 (м, 1H), 4,33-4,19 (м, 1H), 4,19-4,07 (м, 1H), 2,78-2,61 (м, 1H), 2,59-2,40 (м, 1H), 2,21-2,00 (м, 2H), 1,37-1,30 (м, 3H), 1,21-1,12 (м, 6H).

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполуки 94, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

5

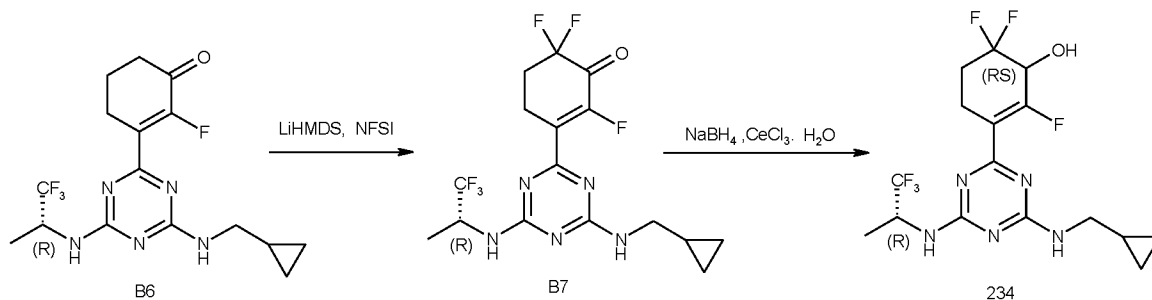
Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	^1H ЯМР	Проміжна сполука
196		454.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.00-4.86 (м, 2H), 4.36-4.17 (м, 1H), 2.80-2.65 (м, 1H), 2.58-2.42 (м, 1H), 2.25-2.05 (м, 2H), 1.37-1.31 (м, 6H).	I-3
203		442.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.37-4.14 (м, 3H), 3.00-2.85 (м, 4H), 2.74-2.44 (м, 6H), 2.24-2.02 (м, 2H).	I-10
208		440.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.01-4.92 (м, 1H), 4.35-4.01 (м, 3H), 2.77-2.67 (br, 1H), 2.63-2.46 (м, 1H), 2.33-2.01 (м, 2H), 1.41-1.32 (м, 3H).	I-76
209		412.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.99-4.90 (м, 1H), 4.31-4.20 (м, 1H), 3.25-3.16 (м, 2H), 2.79-2.63 (м, 1H), 2.59-2.44 (м, 1H), 2.23-2.03 (м, 2H), 1.37-1.31 (м, 3H), 1.13-0.99 (м, 1H), 0.53-0.41 (м, 2H), 0.28-0.17 (м, 2H).	I-78
210		400.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.03-4.89 (м, 1H), 4.55-4.37 (м, 1H), 4.02-3.77 (м, 2H), 2.81-2.61 (м, 1H), 2.58-2.37 (м, 1H), 2.17-2.05 (м, 1H), 2.04-1.84 (м, 1H), 1.81-1.51 (м, 2H), 1.43-1.31 (м, 3H), 1.05-0.90 (м, 3H).	I-18
239		448.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.02-4.89 (м, 1H), 4.38-4.14 (м, 2H), 3.03-2.86 (м, 2H), 2.78-2.44 (м, 4H), 2.30-2.01 (м, 2H), 1.42-1.30 (м, 3H).	I-54

245		440.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.01-4.92 (м, 1H), 4.35-4.01 (м, 3H), 2.77-2.67 (br, 1H), 2.63-2.46 (м, 1H), 2.33-2.01 (м, 2H), 1.41-1.32 (м, 3H).	I-76
-----	--	-------	--	------

Сполука 234

3-(4-((Циклопропілметил)амін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

5



(A) (R)-3-(4-((циклопропілметил)амін)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он(B7)

10 Вказану в заголовку Сполуку B7 отримували, відповідно, за процедурою стадії А для Сполуки 94 з використанням Сполуки B6 (яку готували за процедурою для Сполуки 1 з використанням проміжної Сполуки I-77) та відповідних реагентів.

(B) 3-(4-((Циклопропілметил)амін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

15 Сполуку 234 отримували за процедурою для Сполуки 1, використовуючи Сполуку B7 та відповідні реагенти. МС (m/z): 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4.99-4.90 (м, 1H), 4.31-4.20 (м, 1H), 3.25-3.16 (м, 2H), 2.79-2.63 (м, 1H), 2.59-2.44 (м, 1H), 2.23-2.03 (м, 2H), 1.37-1.31 (м, 3H), 1.13-0.99 (м, 1H), 0.53-0.41 (м, 2H), 0.28-0.17 (м, 2H).

20 Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполуки 234, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

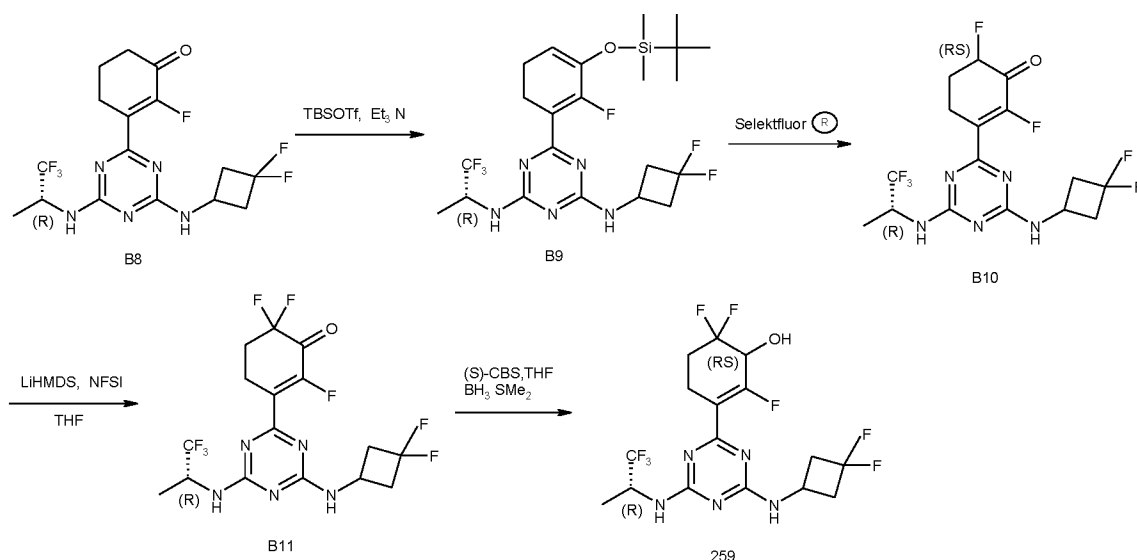
Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	^1H ЯМР	Проміжна сполука
211		455.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.03-4.87 (м, 2H), 2.82-2.66 (м, 1H), 2.62-2.45 (м, 1H), 2.27-2.02 (м, 2H), 1.40-1.29 (м, 6H).	I-3
235		462.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.02-4.88 (м, 1H), 4.54-4.39 (м, 1H), 4.33-4.17 (м, 1H), 2.79-2.64 (м, 1H), 2.61-2.44 (м, 2H), 2.29-2.00 (м, 6H), 1.90-1.67 (м, 1H), 1.39-1.31 (м, 3H).	I-82

238		398.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.05-4.91 (м, 1H), 4.31-4.20 (м, 1H), 2.86-2.60 (м, 2H), 2.59-2.43 (м, 1H), 2.24-2.04 (м, 2H), 1.38-1.31 (м, 3H), 0.78-0.66 (м, 2H), 0.57-0.44 (м, 2H).	I-16
248		400.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.90 (м, 1H), 4.32-4.19 (м, 1H), 3.38-3.23 (м, 2H), 2.80-2.61 (м, 1H), 2.60-2.41 (м, 1H), 2.28-2.02 (м, 2H), 1.64-1.52 (м, 2H), 1.38-1.30 (м, 3H), 0.99-0.87 (м, 3H).	I-18

Сполука 259

3-(4-((3,3-Дифторциклобутил)амін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

5



(A) (R)-6-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-фторциклогекс-1,3-дієн-1-іл)-N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін (B9)

В атмосфері азоту до суміші Сполуки B8 (яку готували за процедурою для Сполуки 39 з використанням проміжної Сполуки I-9: 750 мг, 1,83 ммоль) та Et₃N (371 мг, 3,66 ммоль) у сухому DCM (15 мл) додавали розчин з TBSOTf (726 мг, 2,75 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 ~ 5 °C. Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім її виливали у воду і екстрагували DCM. Органічний шар збирали, сушили над безводним Na₂SO₄, конденсували за зниженого тиску і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи Сполуку B9 у вигляді жовтої олії (958 мг, вихід 100 %). МС (m/z): 524,1 [M+H]⁺

(B) 3-(4-((3,3-Дифторциклобутил)амін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-дифторциклогекс-2-ен-1-он(B10)

В атмосфері азоту розчин Сполуки B9 (958 мг, 1,83 ммоль) у сухому MeCN (20 мл) краплями додавали до суспензії Selektfluor® (778 мг, 2,20 ммоль) у сухому ацетонітрилі (20 мл) при 0 ~ 5 °C і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували EtOAc. Органічний шар збирали, конденсували за зниженого тиску та очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи Сполуку B10 у вигляді білої твердої речовини (512 мг, вихід: 66 %). МС (m/z): 428,0 [M+H]⁺.

(C) (R)-3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амін)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он (B11)

В атмосфері азоту до розчину Сполуки B10 (512 мг, 1,12 ммоль) в 1M LiHMDS/THF сухого THF (10 мл) краплями додавали розчин (3,47 мл, 3,47 ммоль) при -78 °C і перемішували

протягом 30 хвилин. Потім до суміші краплями додавали розчин NFSI (388 мг, 1,23 ммоль)/THF (10 мл) при -78 °C і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакції додавали насичений водний розчин NH₄Cl для гасіння реакції. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар збирали, конденсували за зниженого тиску і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи Сполуку В11 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (230 мг, вихід: 46 %). МС (m/z): 446,2 [M+H]⁺

(D) 3-(4-((3,3-Дифторциклобутил)амін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

Сполуку 259 отримували за процедурою для Сполуки 39, використовуючи Сполуку В11 та відповідні реагенти. МС (m/z): 448,0 [M+H]⁺

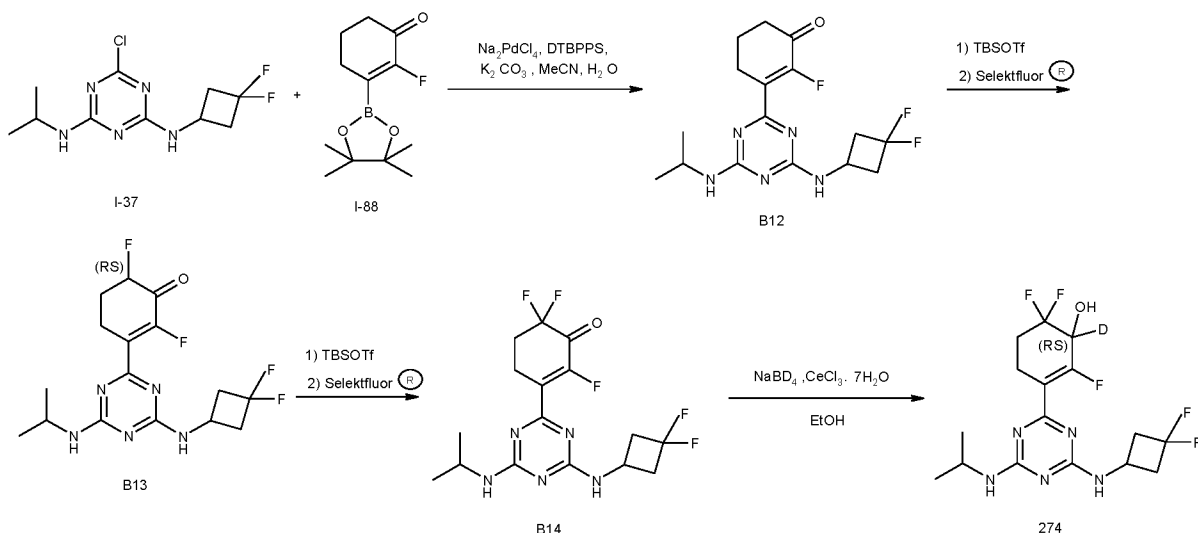
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 4,91-4,81 (с, 1H), 4,26-4,09 (м, 2H), 2,92-2,76 (м, 2H), 2,72-2,33 (м, 4H), 2,18-1,96 (м, 2H), 1,30-1,22 (м, 3H).

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполуки 259, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
260		398.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.99-4.83 (м, 1H), 4.26-4.09 (м, 1H), 2.76-2.53 (м, 2H), 2.51-2.34 (м, 1H), 2.17-1.95 (м, 2H), 1.31-1.23 (м, 3H), 0.69-0.59 (м, 2H), 0.48-0.38 (м, 2H).	I-85
261		394.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.09 (м, 3H), 3.02-2.87 (м, 2H), 2.79-2.43 (м, 4H), 2.26-2.04 (м, 2H), 1.28-1.15 (м, 6H).	I-37
270		440.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4.92-4.82 (м, 1H), 4.28-3.90 (м, 3H), 2.72-2.38 (м, 2H), 2.20-1.96 (м, 2H), 1.33-1.21 (м, 3H).	I-86
271		449.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.31-8.20 (м, 1H), 7.63-7.50 (м, 1H), 7.25-7.14 (м, 1H), 7.13-7.01 (м, 1H), 4.83-4.68 (м, 1H), 4.52-4.39 (м, 2H), 4.13-3.98 (м, 1H), 2.57-2.18 (м, 2H), 2.08-1.78 (м, 2H), 1.18-1.00 (м, 3H).	I-87

Сполука 274

3-(4-((3,3-дифторциклобутил)амін)-6-(ізопропіламін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-D-1-ол



(A) 3-(4-((3,3-Дифторциклобутил)амін)-6-(ізопропіламін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-он(B12)

В атмосфері азоту суміш проміжної Сполуки I-37 (4,17 г, 15,0 ммоль), проміжної Сполуки I-88 (4,32 г, 18,0 ммоль), Na_2PdCl_4 (221 мг, 0,75 ммоль), DTBPPS (402 мг, 1,5 ммоль), K_2CO_3 (5,18 г, 37,5 ммоль), MeCN (40 мл) і H_2O (10 мл) перемішували при 60 °C протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш виливали у воду і екстрагували DCM. Органічний шар збирали, конденсували та очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи Сполуку B12 у вигляді жовтої твердої речовини (4,98 г, вихід: 93 %). МС (m/z): 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(B) 3-(4-((3,3-Дифторциклобутил)амін)-6-(ізопропіламін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6-дифторциклогекс-2-ен-1-он(B13)

Вказану в заголовку Сполуку B13 отримували за процедурою стадій А і В для Сполуки 259, використовуючи Сполуку B12 та відповідні реагенти. МС (m/z): 374,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(C) 3-(4-((3,3-Дифторциклобутил)амін)-6-(ізопропіламін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он(B14)

Вказану в заголовку Сполуку B14 отримували за процедурою стадій А і В для Сполуки 259, використовуючи Сполуку B13 і відповідні реагенти. МС (m/z): 392,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(D) 3-(4-((3,3-Дифторциклобутил)амін)-6-(ізопропіламін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-D-1-ол

Сполуку 274 отримували за процедурою стадії В для Сполуки 1, використовуючи Сполуку B14, NaBD_4 та відповідні реагенти. МС (m/z): 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполуки 274, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	^1H ЯМР	Проміжна сполука
275		479.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.67-8.30 (м, 2H), 8.06-7.80 (м, 1H), 4.45-4.23 (м, 1H), 2.93-2.75 (м, 1H), 2.69-2.50 (м, 1H), 2.33-2.06 (м, 2H), 1.42-1.20 (м, 9H).	I-63

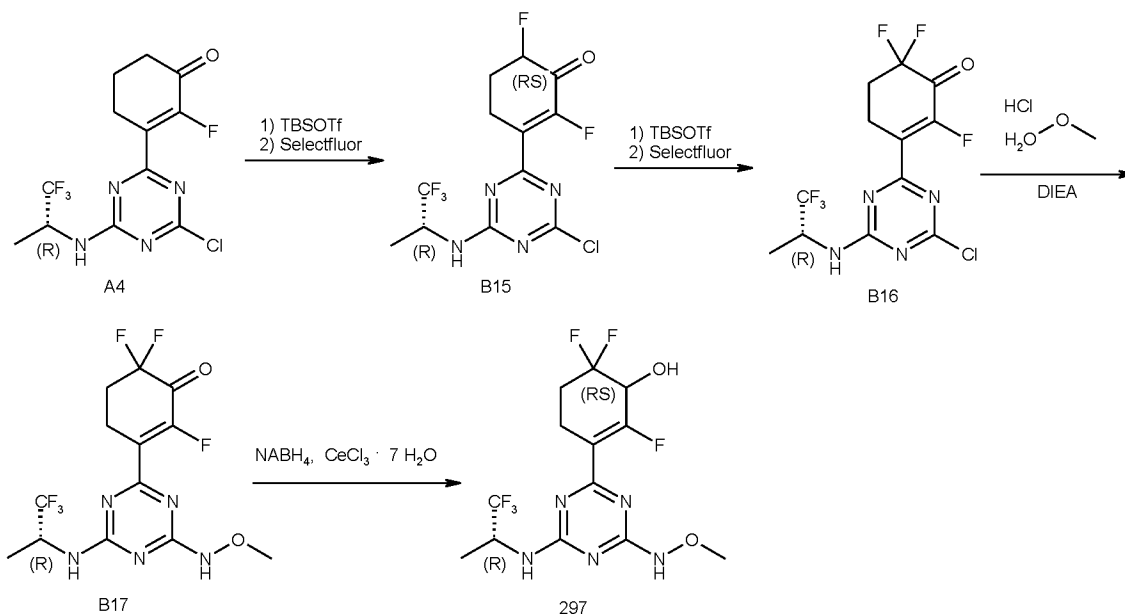
276		480.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.67-8.32 (м, 2H), 8.08-7.80 (м, 1H), 2.91-2.75 (м, 1H), 2.69-2.52 (м, 1H), 2.32-2.08 (м, 2H), 1.42-1.26 (м, 9H).	I-63
277		454.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.05-4.91 (м, 2H), 4.38-4.16 (м, 1H), 2.83-2.66 (м, 1H), 2.62-2.45 (м, 1H), 2.29-2.03 (м, 2H), 1.44-1.26 (м, 6H).	I-89
278		399.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.14-4.92 (м, 1H), 2.88-2.64 (м, 2H), 2.59-2.43 (м, 1H), 2.32-1.99 (м, 2H), 1.45-1.28 (м, 3H), 0.82-0.66 (м, 2H), 0.58-0.45 (м, 2H).	I-85
279		399.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.13-4.93 (м, 1H), 2.90-2.64 (м, 2H), 2.61-2.41 (м, 1H), 2.33-1.99 (м, 2H), 1.49-1.24 (м, 3H), 0.86-0.67 (м, 2H), 0.62-0.46 (м, 2H).	I-16
281		436.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.22-6.87 (м, 1H), 5.10-4.91 (м, 2H), 4.49-4.21 (м, 1H), 2.90-2.54 (м, 2H), 2.34-1.98 (м, 2H), 1.50-1.20 (м, 6H).	I-3
282		437.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.22-6.87 (м, 1H), 5.10-4.91 (м, 2H), 2.90-2.54 (м, 2H), 2.34-1.98 (м, 2H), 1.50-1.20 (м, 6H).	I-3
283		454.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.05-4.90 (м, 2H), 4.40-4.19 (м, 1H), 2.84-2.66 (м, 1H), 2.62-2.45 (м, 1H), 2.30-2.03 (м, 2H), 1.42-1.27 (м, 6H).	I-32

293		430.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.09-4.91 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.29-1.26 (m, 9H).	I-90
294		430.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.09-4.91 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.29-1.26 (m, 9H).	I-91
296		452.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.01-4.88 (m, 2H), 3.07-2.09 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 6H).	I-3
298		437.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.77-8.34 (m, 2H), 8.01-7.69 (m, 1H), 4.47-4.17 (m, 1H), 3.81 (c, 3H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.30-2.06 (m, 2H).	I-92

Сполука 297

2,6,6-Трифтор-3-(4-(метоксиамін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол

5



(A) (R)-3-(4-хлор-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифтор-циклогекс-2-ен-1-он(B16)

Вказану в заголовку Сполуку В16 отримували за процедурою стадій В і С для Сполуки 274, використовуючи проміжну Сполуку А4 та відповідні реагенти. МС (m/z): 375,1 [M+H]⁺

(В) (R)-2,6,6-трифтор-3-(4-(метоксиамін)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-он(В17)

5 Вказану в заголовку Сполуку В17 отримували за процедурою для Сполуки 190, використовуючи Сполуку В16 і відповідні реагенти. МС (m/z): 386,1 [M+H]⁺

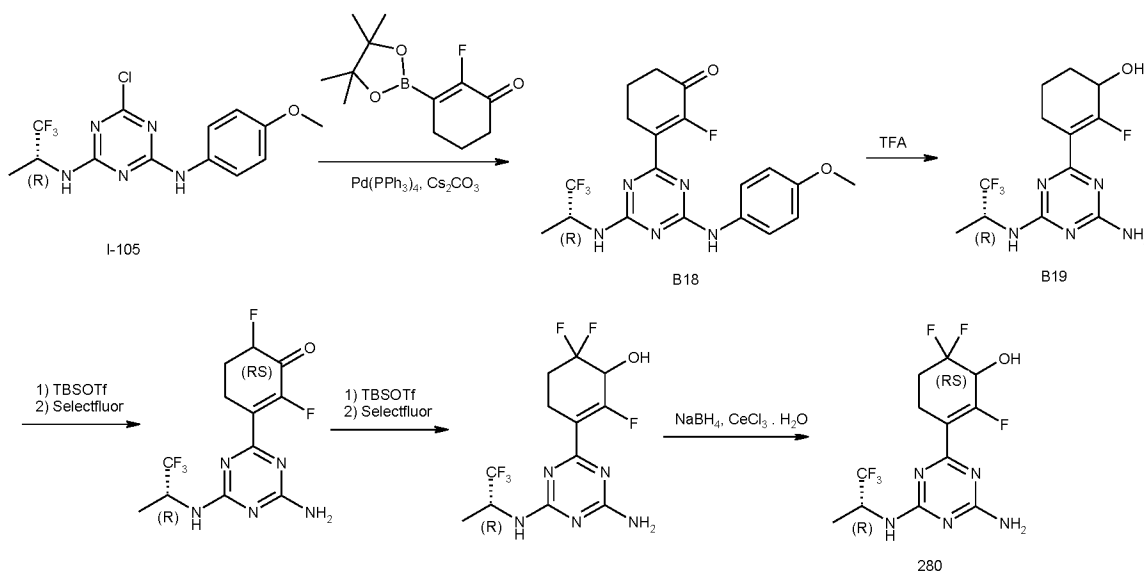
(С) 2,6,6-Трифтор-3-(4-(метоксиамін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол

10 Сполуку 297 отримували за процедурою стадії В для Сполуки 1, використовуючи Сполуку В17 та відповідні реагенти. МС (m/z): 388,2 [M+H]⁺

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

Сполука 280

15 3-(4-амін-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифтор-циклогекс-2-ен-1-ол



20 (А) (R)-2-фтор-3-(4-((4-метоксифеніл)амін)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-он(В18)

Вказану в заголовку Сполуку В18 отримували за процедурою для Сполуки 1, використовуючи проміжну Сполуку I-105 та відповідні реагенти. МС (m/z): 440,2 [M+H]⁺

(В) (R)-3-(4-амін-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-он (В19)

25 Суміш Сполуки В18 (1,4 г, 3,19 ммоль) і TFA (10 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар збирали, конденсували за зниженого тиску, отримуючи вказану в заголовку Сполуку В19 у вигляді жовтої твердої речовини (800 мг, вихід 79 %), яку використовували для наступної стадії без очищення.

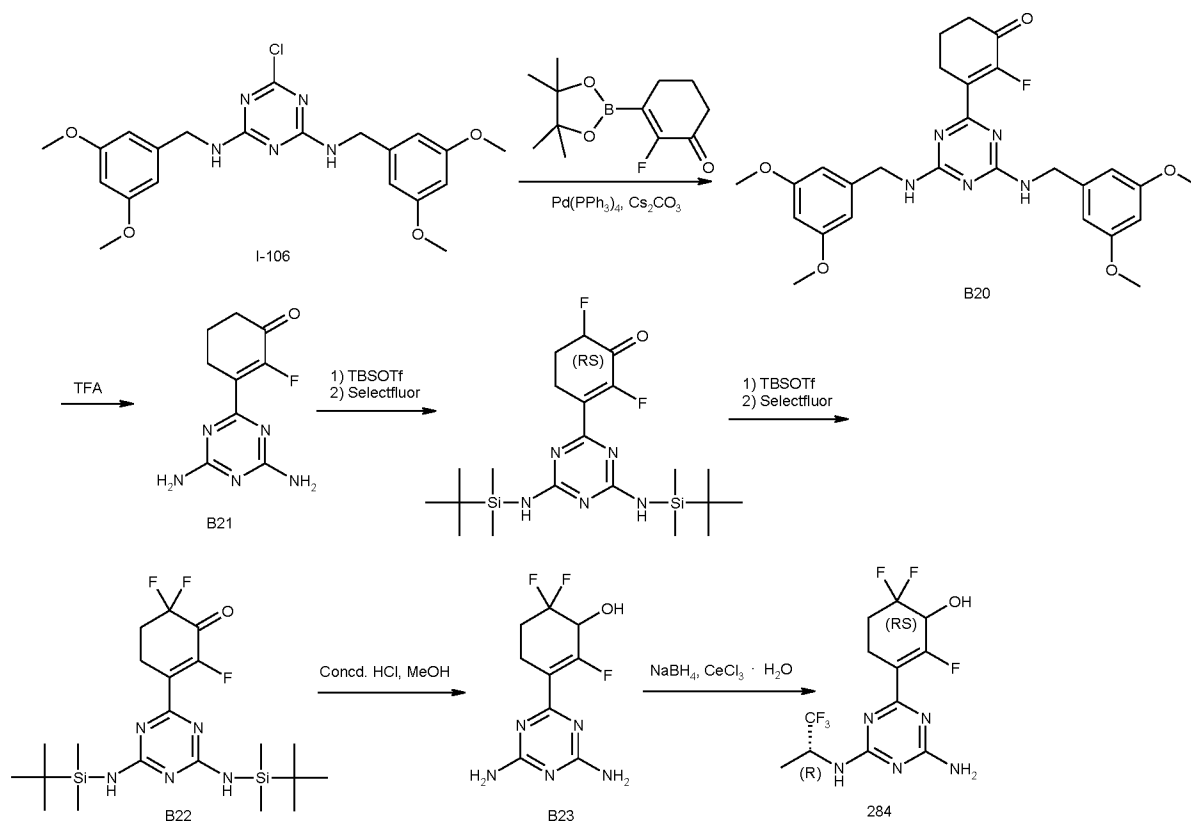
30 (С) 3-(4-амін-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

Сполуку 280 отримували за процедурою для Сполуки 274, використовуючи Сполуку В19 і відповідні реагенти. МС (m/z): 358,1 [M+H]⁺;

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

Сполука 284

3-(4,6-діаміно-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол



(A) 3-(4,6-біс((3,5-диметоксибензил)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он(B20)

Вказану в заголовку Сполуку B20 отримували за процедурою для Сполуки 1, використовуючи проміжну Сполуку I-106 та відповідні реагенти. МС (m/z): 542,1 [M+H]⁺

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

Вказану в заголовку Сполуку B21 отримували за процедурою стадії В для Сполуки 280, використовуючи Сполуку B20 та відповідні реагенти. МС (m/z): 224,0 [M+H]⁺

(C) 3-(4,6-біс((трет-бутилдиметилсиліл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-он(B22)

Вказану в заголовку Сполуку B22 отримували за процедурою стадій В і С для Сполуки 274, використовуючи Сполуку B21 та відповідні реагенти. МС (m/z): 488,1 [M+H]⁺

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

Розчин Сполуки B22 (410 мг, 0,84 ммоль) у концентрованому водному розчині HCl (1 мл) та MeOH (5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли EtOAc і доводили рН до 8 насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар збирали, концентрували насухо під вакуумом і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання з MeOH та водою), отримуючи вказану в заголовку Сполуку B23 у вигляді білої твердої речовини (150 мг, вихід: 69 %). МС (m/z): 260,0 [M+H]⁺

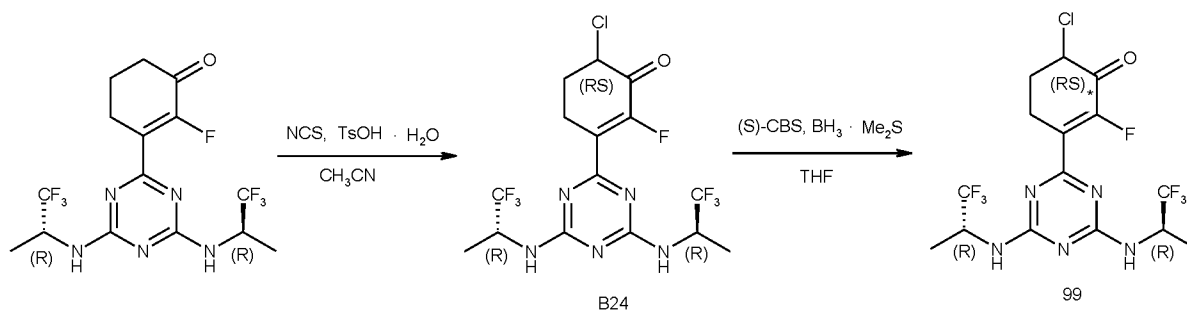
(E) 3-(4,6-діаміно-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол

Сполуку 284 отримували за процедурою стадії В для Сполуки 1, використовуючи Сполуку B23 та відповідні реагенти. МС (m/z): 262,0 [M+H]⁺

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

Сполука 99

3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-6-хлор-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ол



(A) 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-6-хлор-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-он(B24)

В герметичну пробірку послідовно додавали 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2-фторциклогекс-2-ен-1-он (який готували за процедурою для Сполуки 1 з використанням проміжної Сполуки I-3, 700 мг, 1,69 ммоль), NCS (224 мг, 1,69 ммоль), TsOH·H₂O (321 мг, 1,69 ммоль) і MeCN (10 мл). Суміш нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 16 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували та очищували флеш-хроматографією на колонці (елюючи градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи вказану в заголовку Сполуку B24 у вигляді білої твердої речовини (320 мг, вихід 42,2 %). МС (m/z): 450,1, 452,1 [M+H]⁺

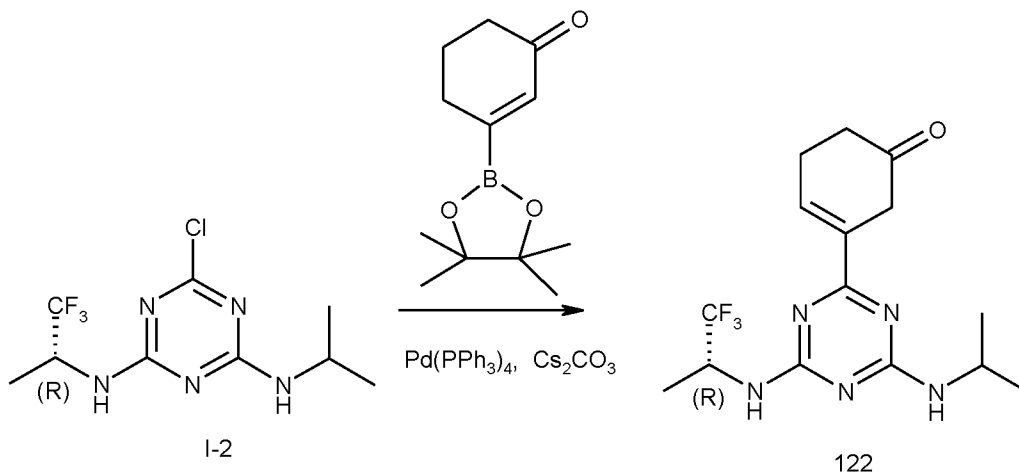
(B) 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-6-хлор-2-фтор-циклогекс-2-ен-1-ол

Сполуку 99 отримували за процедурою для Сполуки 39, використовуючи Сполуку B24 і відповідні реагенти. МС (m/z): 452,1 [M+H]⁺

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

Сполука 122

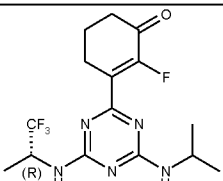
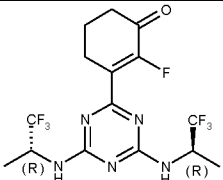
(R)-3-(4-(ізопропіламін)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-он



В колбу додавали проміжну Сполуку I-2 (500 мг, 1,76 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл) циклогекс-2-ен-1-он (391 мг, 1,76 ммоль), Cs₂CO₃ (1144 мг, 3,52 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (101 мг, 0,09 ммоль), 1,4-діоксан (20 мл) і воду (4 мл). Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин в атмосфері азоту. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (350 мг, вихід 57,9 %). МС (m/z): 344,1 [M+H]⁺

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

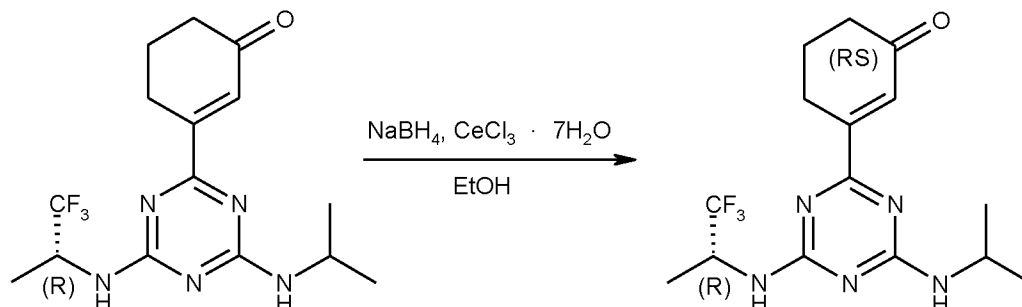
Наведені нижче сполуки отримували за процедурою для Сполуки 122, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
123		362.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.01-4.90 (м, 1H), 4.22-4.10 (м, 1H), 2.89-2.77 (м, 2H), 2.64-2.55 (м, 2H), 2.12-2.02 (м, 2H), 1.39-1.32 (м, 3H), 1.23-1.17 (м, 6H).	I-2
295		416.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.88 (м, 2H), 2.91-2.78 (м, 2H), 2.62-2.53 (м, 2H), 2.11-2.00 (м, 2H), 1.40-1.30 (м, 6H).	I-3

Сполука 124

3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол

5

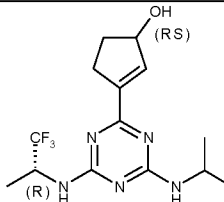
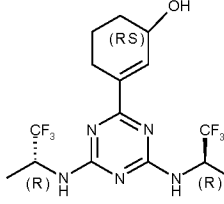


До колби додавали Сполуку 122 (250 мг, 0,73 ммоль), CeCl₃·7H₂O (353 мг, 0,95 ммоль) та EtOH (10 мл). Суміш охолоджували до 0 °С, додавали NaBH₄ (36 мг, 0,95 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш гасили додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl (3 мл) і води (20 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний шар збирали, конденсували і очищували за допомогою флеш-колонкової хроматографії (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи вказану заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (210 мг, вихід 83,3 %). MS (m/z): 346,0 [M+H]⁺

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

Наведені нижче сполуки отримували за процедурою для Сполуки 124, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

20

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
125		332.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6.88-6.70 (м, 1H), 5.07-4.87 (м, 2H), 4.23-4.08 (м, 1H), 2.90-2.77 (м, 1H), 2.63-2.49 (м, 1H), 2.43-2.30 (м, 1H), 1.85-1.69 (м, 1H), 1.39-1.31 (м, 3H), 1.22-1.17 (м, 6H).	I-2
126		400.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.23-7.01 (м, 1H), 5.08-4.87 (м, 2H), 4.37-4.27 (м, 1H), 2.49-2.35 (м, 2H), 1.98-1.82 (м, 2H), 1.68-1.53 (м, 2H), 1.39-1.32 (м, 6H).	I-3

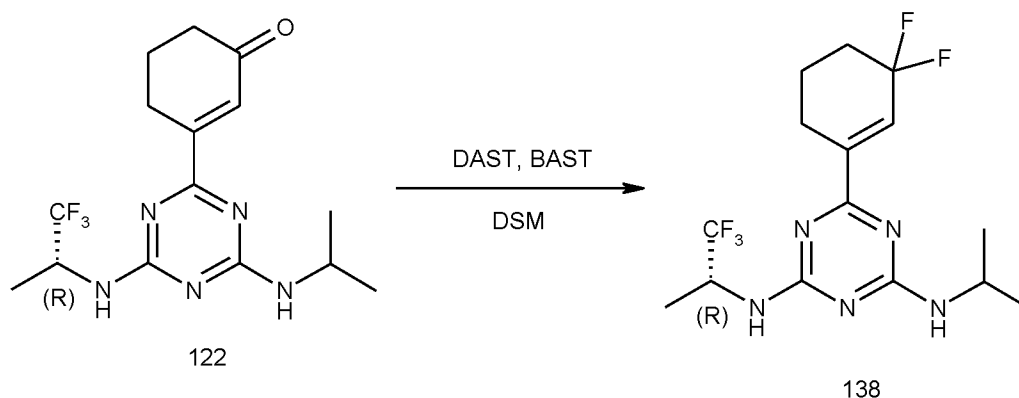
127		388.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-6.93 (м, 1H), 4.36-4.19 (м, 3H), 2.97-2.87 (м, 4H), 2.69-2.50 (м, 4H), 2.45-2.34 (м, 2H), 1.97-1.80 (м, 2H), 1.67-1.51 (м, 2H).	I-10
128		358.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.26-6.90 (м, 1H), 5.10-4.92 (м, 1H), 4.60-4.26 (м, 2H), 2.56-2.23 (м, 4H), 2.11-1.81 (м, 4H), 1.79-1.49 (м, 4H), 1.42-1.28 (м, 3H).	I-15
129		344.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.27-6.85 (м, 1H), 5.17-4.95 (м, 1H), 4.45-4.20 (м, 1H), 2.84-2.63 (м, 1H), 2.53-2.27 (м, 2H), 2.00-1.82 (м, 2H), 1.74-1.51 (м, 2H), 1.43-1.29 (м, 3H), 0.84-0.67 (м, 2H), 0.58-0.46 (м, 2H).	I-16
130		372.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-6.89 (м, 1H), 5.09-4.92 (м, 1H), 4.41-4.18 (м, 2H), 2.54-2.31 (м, 2H), 2.09-1.82 (м, 4H), 1.80-1.69 (м, 2H), 1.67-1.44 (м, 6H), 1.40-1.31 (м, 3H).	I-12
131		376.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.24-6.95 (м, 1H), 5.12-4.90 (м, 1H), 4.43-4.25 (м, 1H), 3.53-3.37 (м, 2H), 2.47-2.33 (м, 2H), 2.01-1.81 (м, 2H), 1.69-1.52 (м, 2H), 1.38-1.33 (м, 3H), 1.19 (с, 6H).	I-7
132		362.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.23-6.91 (м, 1H), 5.12-4.91 (м, 1H), 4.43-4.25 (м, 1H), 3.65-3.46 (м, 4H), 3.36 (с, 3H), 2.53-2.32 (м, 2H), 2.01-1.83 (м, 2H), 1.69-1.52 (м, 2H), 1.40-1.31 (м, 3H).	I-17
133		346.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.02-6.87 (м, 1H), 5.11-4.90 (м, 1H), 4.40-4.23 (м, 1H), 3.40-3.30 (м, 2H), 2.55-2.28 (м, 2H), 1.98-1.81 (м, 2H), 1.68-1.53 (м, 4H), 1.39-1.31 (м, 3H), 0.97- 0.89 (м, 3H).	I-18
134		360.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.23-6.90 (м, 1H), 5.14-4.89 (м, 1H), 4.45-4.21 (м, 1H), 3.25-3.07 (м, 2H), 2.50-2.33 (м, 2H), 1.97-1.80 (м, 3H), 1.74-1.51 (м, 2H), 1.38-1.31 (м, 3H), 0.95-0.89 (м, 6H).	I-13
135		332.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.28-6.88 (м, 1H), 5.14-4.93 (м, 1H), 4.40-4.22 (м, 1H), 3.48-3.35 (м, 2H), 2.57-2.27 (м, 2H), 1.98-1.83 (м, 2H), 1.70-1.52 (м, 2H), 1.40-1.31 (м, 3H), 1.20-1.13 (м, 3H).	I-19
136		386.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-6.92 (м, 1H), 5.11-4.88 (м, 1H), 4.41-4.26 (м, 1H), 3.95-3.72 (м, 1H), 2.53-2.31 (м, 2H), 2.08-1.86 (м, 4H), 1.79-1.70 (м, 2H), 1.68-1.53 (м, 3H), 1.41-1.20 (м, 8H).	I-20

137		374.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.31-7.215 (м, 1H), 5.09-4.95 (м, 1H), 4.39-4.30 (м, 1H), 3.16-2.81 (м, 1H), 2.51-2.37 (м, 2H), 2.01-1.84 (м, 2H), 1.71-1.51 (м, 2H), 1.40-1.34 (м, 3H), 1.22-1.11 (м, 6H).	I-4
-----	--	-------	---	-----

Сполука 138

(R)-6-(3,3-дифторциклогекс-1-ен-1-іл)-N²-ізопропіл-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

5



У герметичну пробірку додавали Сполуку 122 (100 мг, 0,29 ммоль), DAST (1 мл), BAST (1 мл) і DCM (10 мл). Суміш перемішували при 80 °С протягом 48 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (40 мг, вихід 38,1 %). МС (m/z): 366,1 [M+H]⁺

10

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

15

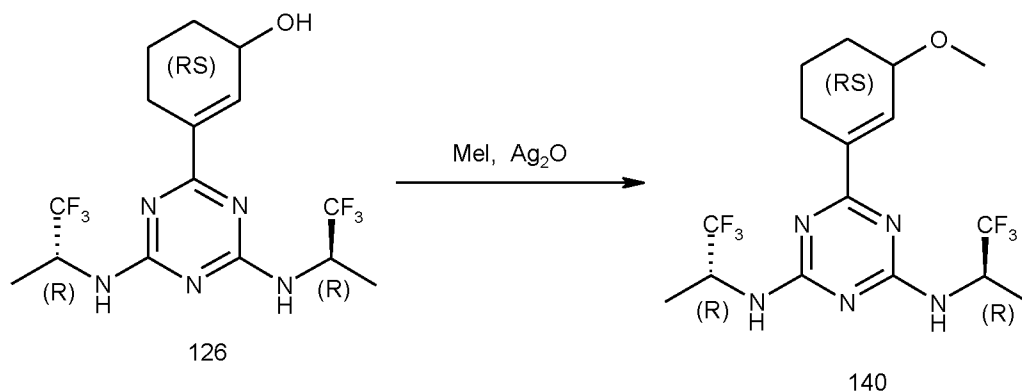
Сполуку 139 в наведеній нижче таблиці готували за процедурою, описаної для Сполуки 138 з використанням відповідних проміжних сполук і реагентів за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
139		394.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.12-6.83 (м, 1H), 5.07-4.92 (м, 1H), 4.64-4.41 (м, 1H), 4.03-3.88 (м, 2H), 3.87-3.76 (м, 1H), 3.72-3.60 (м, 1H), 2.64-2.46 (м, 2H), 2.34-2.18 (м, 1H), 2.13-2.00 (м, 2H), 1.95-1.82 (м, 3H), 1.42-1.30 (м, 3H).	I-8

20

Сполука 140

6-(3-метоксициклогекс-1-ен-1-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

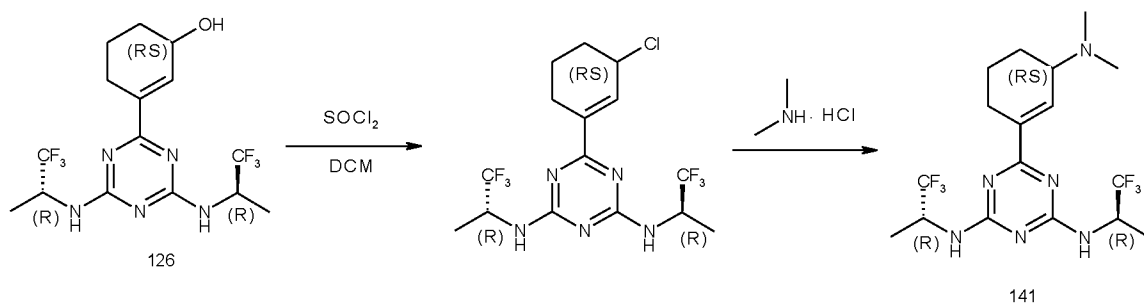


Суміш сполуки 126 (100 мг, 0,25 ммоль) та Ag_2O (115 мг, 0,5 ммоль) у CH_3I (4 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою РЕ/ЕА), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (60 мг, вихід: 58,3 %). МС (m/z): 414,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

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

Сполука 141

6-(3-(Диметиламін)циклогекс-1-ен-1-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



До розчину Сполуки 126 (50 мг, 0,125 ммоль) в сухому DCM (3 мл) додавали SOCl_2 (16 мг, 0,137 ммоль) при охолодженні крижаною банею і суміш перемішували на крижаній бані протягом 30 хвилин. Потім розчин завантажували в герметичну пробірку, додавали диметиламін гідрохлорид (20 мг, 0,25 ммоль) і перемішували суміш зі зворотним холодильником протягом ночі. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар збирали, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою РЕ/ЕА), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10 мг, вихід: 18,9 %). МС (m/z): 427,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

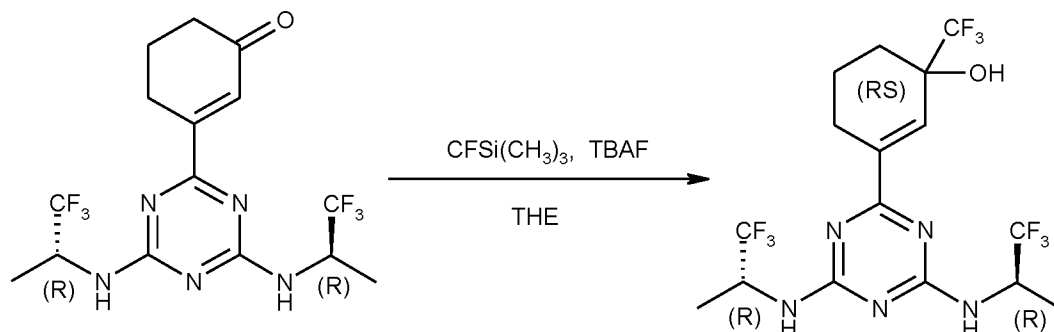
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,27-7,11 (м, 1H), 5,06-4,89 (м, 2H), 3,58-3,44 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 6H), 2,38-2,25 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 2H), 1,39-1,31 (м, 6H).

Сполуку 142 у наведеній нижче таблиці готували за процедурою для Сполуки 141, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	^1H ЯМР	Проміжна сполука
142		413.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.26-7.06 (м, 1H), 5.08-4.91 (м, 2H), 3.89-3.73 (м, 1H), 2.74-2.66 (м, 3H), 2.63-2.44 (м, 2H), 2.19-2.07 (м, 1H), 2.02-1.92 (м, 1H), 1.76-1.57 (м, 2H), 1.38-1.33 (м, 6H).	Сполука 126

Сполука 143

3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-1-(трифторметил)-циклогекс-2-ен-1-ол



5

До розчину 3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ону (який готували за процедурою для Сполуки 122 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів, 100 мг, 0,25 ммоль) та триметил(трифторметил)силану (142 мг, 1,25 ммоль) у сухому THF (10 мл) додавали TBAF (1M, 1,25 мл) використовуючи крижану баню. Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин, гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагували EtOAc. Органічний шар збирали, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10 мг, вихід: 8,6 %). МС (m/z): 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

10

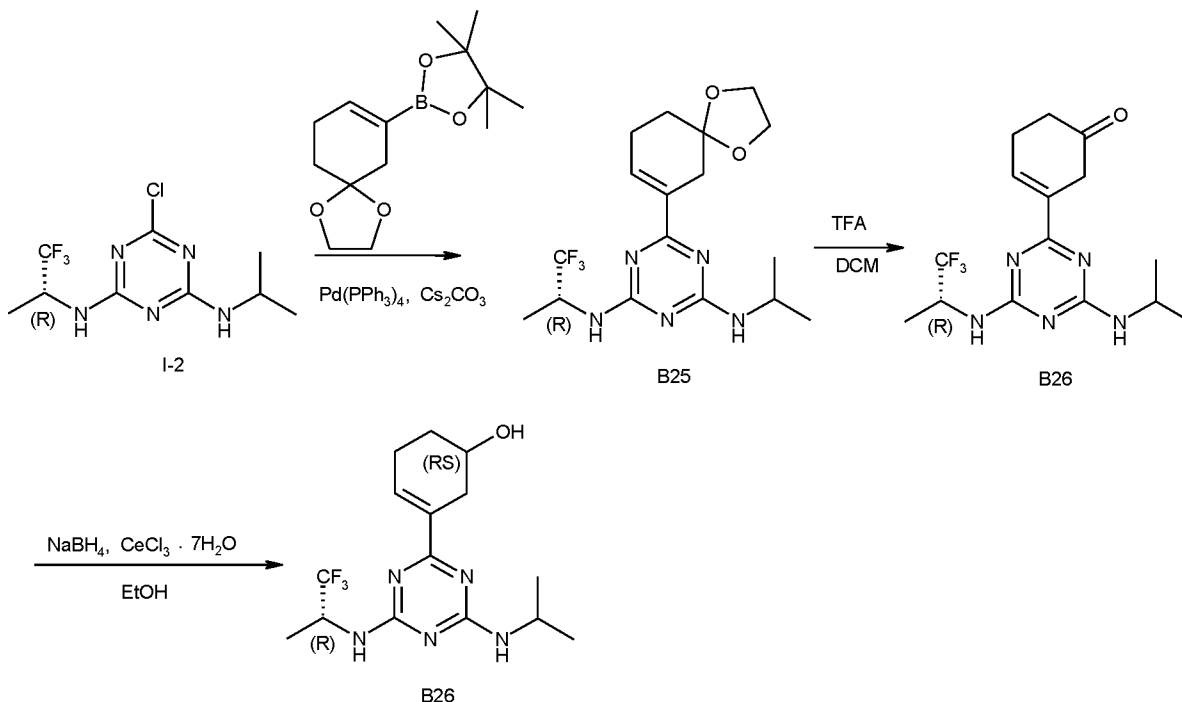
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,10 (с, 1H), 5,05-4,88 (м, 2H), 2,81-2,63 (м, 1H), 2,35-2,21 (м, 1H), 1,92-1,77 (м, 4H), 1,39-1,31 (м, 6H).

15

Сполука 144

3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-3-ен-1-ол

20



(A) (R)-N²-ізопропіл-6-(1,4-диоксаспіро[4.5]дек-7-ен-7-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін (B25)

25

В атмосфері азоту до колби додавали проміжну сполуку I-2 (320 мг, 1,13 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспіро[4.5]дек-7-ен-7-іл)-1,3,2-діоксаборолан (300 мг, 1,13 ммоль), Cs_2CO_3 (734 мг, 2,26 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69 мг, 0,06 ммоль), 1,4-діоксан (10 мл) і воду (2 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш

охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою РЕ/ЕА), отримуючи вказану в заголовку Сполуку В25 у вигляді білої твердої речовини.

5 (В) (R)-3-(4-(ізопропіламін)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-3-ен-1-он (В26)

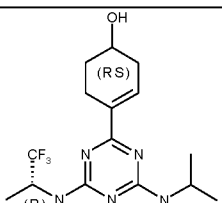
До розчину Сполуки В25 в сухому DCM (3 мл) додавали TFA (3 мл) і перемішували суміш протягом ночі за кімнатної температури. Після завершення реакції її гасять додаванням насиченого водного розчину NaHCO₃ і екстрагують EtOAc. Органічний шар збирали, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою РЕ/ЕА), отримуючи вказану в заголовку Сполуку В26 у вигляді жовтої твердої речовини (200 мг, вихід: 51,5 %). МС (m/z): 344,3 [M+H]⁺

(С) 3-(4-(ізопропіламін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-3-ен-1-ол

Сполуку 144 отримували за процедурою для Сполуки 124, використовуючи Сполуку В26 та відповідні реагенти. МС (m/z): 346,3 [M+H]⁺

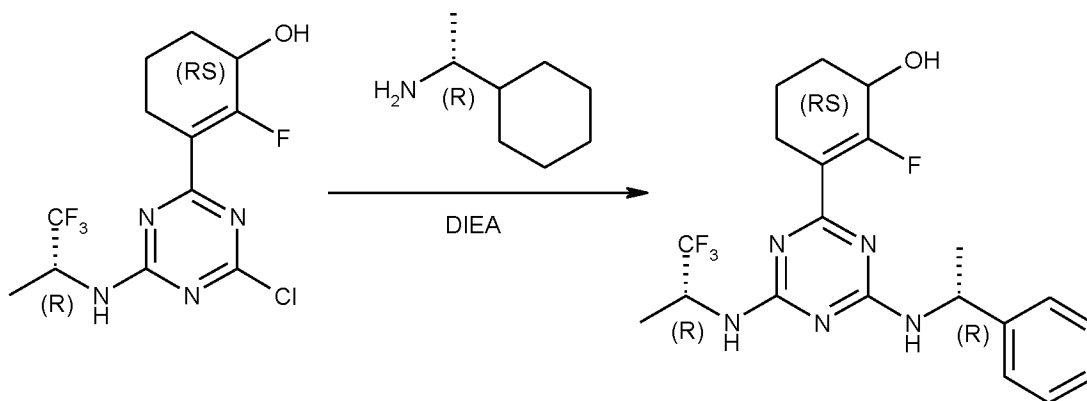
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,27-6,96 (м, 1H), 5,08-4,89 (м, 1H), 4,28-4,07 (м, 1H), 4,02-3,83 (м, 1H), 2,91-2,72 (м, 1H), 2,47-2,20 (м, 3H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H), 1,38-1,28 (м, 3H), 1,24-1,13 (м, 6H).

Сполуку 145 у наведеній нижче таблиці готували за процедурою для Сполуки 144, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
145		346.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.1-6.90 (м, 1H), 5.04-4.88 (м, 1H), 4.25-4.07 (м, 1H), 3.97-3.85 (м, 1H), 2.74-2.60 (м, 1H), 2.57-2.48 (м, 1H), 2.46-2.33 (м, 1H), 2.21-2.09 (м, 1H), 1.97-1.87 (м, 1H), 1.70-1.58 (м, 1H), 1.36-1.29 (м, 3H), 1.21-1.14 (м, 6H).	I-2

Сполука 152

2-фтор-3-(4-(((R)-1-фенілетил)амін)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол



До герметичної пробірки послідовно додавали проміжну Сполуку I-1 (50 мг, 0,15 ммоль) (R)-1-фенілетан-1-амін (36 мг, 0,30 ммоль), DIEA (77 мг, 0,60 ммоль) і 1,4-діоксан (3 мл). Суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою РЕ/ЕА), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (15 мг, вихід: 23,4 %). МС (m/z): 426,3 [M+H]⁺

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

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для сполуки 152

використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
153		394.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.21-6.96 (м, 1H), 5.09-4.88 (м, 1H), 4.39-4.13 (м, 2H), 2.99-2.87 (м, 2H), 2.71-2.50 (м, 2H), 2.47-2.32 (м, 2H), 1.99-1.81 (м, 2H), 1.67-1.52 (м, 2H), 1.39-1.31 (м, 3H).	I-25
154		386.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.26-7.03 (м, 1H), 5.07-4.90 (м, 1H), 4.38-4.26 (м, 1H), 4.21-4.02 (м, 2H), 2.49-2.33 (м, 2H), 1.97-1.82 (м, 2H), 1.67-1.52 (м, 2H), 1.39-1.31 (м, 3H).	I-25
155		360.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.21-6.89 (м, 1H), 5.07-4.87 (м, 1H), 4.36-4.24 (м, 1H), 2.48-2.33 (м, 2H), 1.97-1.83 (м, 2H), 1.68-1.52 (м, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.38-1.32 (м, 3H).	I-25
156		358.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.25-6.90 (м, 1H), 5.13-4.93 (м, 1H), 4.38-4.23 (м, 1H), 2.54-2.31 (м, 2H), 1.97-1.81 (м, 2H), 1.69-1.51 (м, 2H), 1.42-1.31 (м, 6H), 0.80-0.72 (м, 2H), 0.66-0.58 (м, 2H).	I-25
157		426.4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.40-7.15 (м, 5H), 5.23-4.62 (м, 2H), 4.34-4.18 (м, 1H), 2.62-2.24 (м, 2H), 1.88-1.60 (м, 4H), 1.53-1.44 (м, 3H), 1.35-1.29 (м, 2H), 1.18-1.07 (м, 1H).	I-1
158		390.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.99-4.88 (м, 1H), 4.33-4.22 (м, 1H), 3.61-3.40 (м, 1H), 2.65-2.47 (м, 1H), 2.43-2.25 (м, 1H), 1.91-1.72 (м, 3H), 1.70-1.59 (м, 1H), 1.36-1.31 (м, 3H), 1.27-1.21 (м, 3H), 1.03-0.86 (м, 1H), 0.56-0.30 (м, 3H), 0.26-0.15 (м, 1H).	I-1
159		416.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.97-4.88 (м, 1H), 4.35-4.13 (м, 2H), 2.60-2.47 (м, 1H), 2.44-2.26 (м, 3H), 2.10-2.02 (м, 2H), 1.97-1.76 (м, 9H), 1.70-1.60 (м, 1H), 1.38-1.29 (м, 3H).	I-1

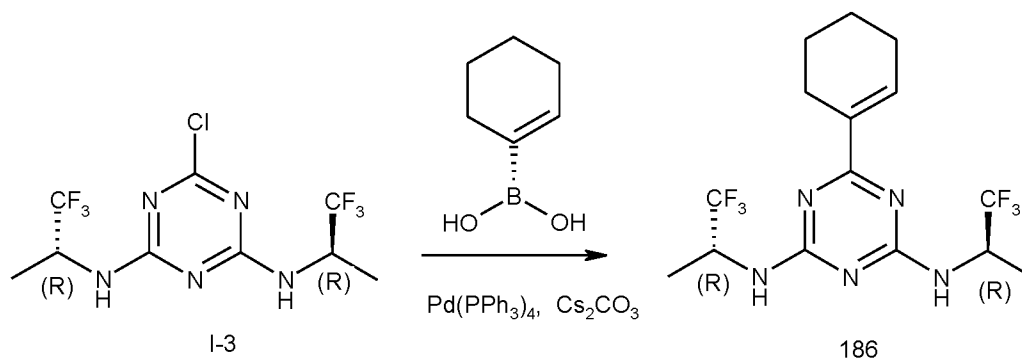
160		452.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.97-4.89 (с, 1H), 4.43-4.22 (м, 2H), 2.68-2.43 (м, 7H), 2.37-2.25 (м, 1H), 2.121-2.06 (м, 2H), 1.91-1.73 (м, 3H), 1.73-1.58 (м, 1H), 1.37-1.29 (м, 3H).	I-1
161		418.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.97-4.88 (м, 1H), 4.78-4.71 (м, 2H), 4.64-4.55 (м, 2H), 4.37-4.14 (м, 2H), 2.70-2.48 (м, 3H), 2.38-2.12 (м, 3H), 1.90-1.61 (м, 4H), 1.38-1.29 (м, 3H).	I-1
162		362.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.10-4.89 (м, 1H), 4.33-4.20 (м, 1H), 2.79-2.67 (м, 1H), 2.64-2.48 (м, 1H), 2.40-2.22 (м, 1H), 1.89-1.72 (м, 3H), 1.70-1.59 (br, 1H), 1.40-1.31 (м, 3H), 0.77-0.67 (м, 2H), 0.55-0.48 (м, 2H).	I-1
163		392.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.89 (м, 1H), 4.33-4.22 (м, 1H), 4.00-3.86 (м, 1H), 2.62-2.47 (м, 1H), 2.41-2.23 (м, 1H), 1.89-1.72 (м, 4H), 1.71-1.60 (м, 1H), 1.38-1.30 (м, 3H), 1.15-1.07 (м, 3H), 0.96-0.88 (м, 6H).	I-1
164		378.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.97-4.90 (м, 1H), 4.34-4.22 (м, 1H), 4.03-3.91 (м, 1H), 2.63-2.48 (м, 1H), 2.40-2.24 (м, 1H), 1.90-1.73 (м, 3H), 1.69-1.61 (м, 1H), 1.58-1.47 (м, 2H), 1.39-1.30 (м, 3H), 1.19-1.11 (м, 3H), 0.97-0.88 (м, 3H).	I-1
165		378.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.97-4.90 (м, 1H), 4.34-4.22 (м, 1H), 4.03-3.91 (м, 1H), 2.63-2.48 (м, 1H), 2.40-2.24 (м, 1H), 1.90-1.73 (м, 3H), 1.69-1.61 (м, 1H), 1.58-1.47 (м, 2H), 1.39-1.30 (м, 3H), 1.19-1.11 (м, 3H), 0.97-0.88 (м, 3H).	I-1
166		426.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.95 (м, 1H), 4.78-4.57 (м, 1H), 4.41-4.22 (м, 1H), 2.57-2.52 (м, 1H), 2.43-2.31 (м, 1H), 2.27-2.05 (м, 3H), 1.95-1.62 (м, 7H), 1.43-1.31 (м, 3H).	I-1
167		392.4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.93 (м, 1H), 4.36-4.23 (м, 1H), 4.04-3.90 (м, 1H), 2.64-2.50 (м, 1H), 2.40-2.27 (м, 1H), 1.90-1.63 (м, 5H), 1.40-1.32 (м, 3H), 1.18-1.09 (м, 3H), 0.98-0.88 (м, 6H).	I-1

168		389.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.99-4.93 (м, 1H), 4.42-4.25 (м, 2H), 2.88-2.71 (м, 2H), 2.66-2.52 (м, 1H), 2.44-2.28 (м, 1H), 1.92-1.83 (м, 2H), 1.82-1.73 (м, 1H), 1.71-1.63 (м, 1H), 1.42-1.31 (м, 6H).	I-1
169		382.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.01-4.92 (м, 1H), 4.51-4.26 (м, 4H), 2.64-2.49 (м, 1H), 2.39-2.25 (м, 1H), 1.90-1.61 (м, 4H), 1.40-1.31 (м, 3H), 1.27-1.19 (м, 3H).	I-1
170		382.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.01-4.92 (м, 1H), 4.51-4.26 (м, 4H), 2.64-2.49 (м, 1H), 2.39-2.25 (м, 1H), 1.90-1.61 (м, 4H), 1.40-1.31 (м, 3H), 1.27-1.19 (м, 3H).	I-1
171		426.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.99-4.91 (м, 1H), 4.34-4.24 (м, 1H), 3.67-3.44 (м, 2H), 3.19-3.03 (м, 1H), 2.60-2.30 (м, 4H), 1.95-1.74 (м, 4H), 1.70-1.62 (м, 1H), 1.58-1.49 (м, 1H), 1.39-1.33 (м, 3H).	I-1
172		394.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.93 (м, 1H), 4.33-4.26 (м, 1H), 2.63-2.55 (м, 1H), 2.34-2.28 (м, 1H), 1.90-1.76 (м, 3H), 1.71-1.62 (м, 1H), 1.38-1.35 (м, 3H), 1.28 (с, 9H).	I-1
173		405.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.01-4.90 (м, 1H), 4.58-4.43 (м, 1H), 4.35-4.25 (м, 1H), 3.00-2.84 (м, 1H), 2.71-2.42 (м, 4H), 2.40-2.21 (м, 5H), 1.89-1.58 (м, 5H), 1.40-1.28 (м, 3H).	I-61
174		400.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6.07-5.70 (м, 1H), 5.01-4.88 (м, 1H), 4.52-4.35 (м, 1H), 4.33-4.23 (м, 1H), 2.65-2.51 (м, 1H), 2.44-2.25 (м, 1H), 1.89-1.61 (м, 4H), 1.38-1.30 (м, 3H), 1.28-1.21 (м, 3H).	I-61
175		414.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.89 (м, 1H), 4.69-4.51 (м, 1H), 4.35-4.22 (м, 1H), 2.68-2.50 (м, 1H), 2.41-2.25 (м, 1H), 1.90-1.73 (м, 3H), 1.68-1.50 (м, 4H), 1.38-1.31 (м, 3H), 1.28-1.22 (м, 3H).	I-61

176		408.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.27-6.94 (м, 1H), 5.10-4.87 (м, 1H), 4.57-4.38 (м, 1H), 4.36-4.25 (м, 1H), 2.62-2.48 (м, 1H), 2.47-2.32 (м, 2H), 2.28-2.15 (м, 2H), 2.13-1.97 (м, 2H), 1.96-1.72 (м, 3H), 1.66-1.50 (м, 2H), 1.39-1.31 (м, 3H).	I-26
177		408.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.27-6.94 (м, 1H), 5.10-4.87 (м, 1H), 4.57-4.38 (м, 1H), 4.36-4.25 (м, 1H), 2.62-2.48 (м, 1H), 2.47-2.32 (м, 2H), 2.28-2.15 (м, 2H), 2.13-1.97 (м, 2H), 1.96-1.72 (м, 3H), 1.66-1.50 (м, 2H), 1.39-1.31 (м, 3H).	I-27
178		360.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.17-6.98 (м, 1H), 5.18-4.90 (м, 2H), 4.90-4.86 (м, 2H), 4.66-4.59 (м, 2H), 4.35-4.26 (м, 1H), 2.46-2.35 (м, 2H), 1.97-1.81 (м, 2H), 1.67-1.52 (м, 2H), 1.35-1.30 (м, 3H).	I-27
179		374	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.23-6.95 (м, 1H), 5.08-4.90 (м, 1H), 4.61-4.44 (м, 1H), 4.35-4.25 (м, 1H), 4.00-3.89 (м, 2H), 3.85-3.76 (м, 1H), 3.70-3.59 (м, 1H), 2.48-2.35 (м, 2H), 2.29-2.18 (м, 1H), 1.96-1.83 (м, 3H), 1.68-1.52 (м, 2H), 1.37-1.31 (м, 3H).	I-27
180		374	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.23-6.95 (м, 1H), 5.08-4.90 (м, 1H), 4.61-4.44 (м, 1H), 4.35-4.25 (м, 1H), 4.00-3.89 (м, 2H), 3.85-3.76 (м, 1H), 3.70-3.59 (м, 1H), 2.48-2.35 (м, 2H), 2.29-2.18 (м, 1H), 1.96-1.83 (м, 3H), 1.68-1.52 (м, 2H), 1.37-1.31 (м, 3H).	I-27
181		422.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.23-6.93 (м, 1H), 5.13-4.88 (м, 1H), 4.39-4.27 (м, 1H), 4.14-3.91 (м, 1H), 2.53-2.35 (м, 2H), 2.14-1.81 (м, 8H), 1.73-1.51 (м, 4H), 1.40-1.30 (м, 3H).	I-27
182		388.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.24-6.90 (м, 1H), 5.10-4.88 (м, 1H), 4.39-4.27 (м, 1H), 4.23-4.08 (м, 2H), 2.46-2.35 (м, 2H), 2.07-1.97 (м, 1H), 1.95-1.80 (м, 4H), 1.70-1.52 (м, 5H), 1.37-1.31 (м, 3H).	I-27
183		376.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.20-6.93 (м, 1H), 5.07-4.89 (м, 1H), 4.37-4.19 (м, 2H), 3.48-3.41 (м, 1H), 3.38-3.32 (м, 4H), 2.45-2.34 (м, 2H), 1.96-1.81 (м, 2H), 1.67-1.53 (м, 2H), 1.37-1.31 (м, 3H), 1.20-1.15 (м, 3H).	I-27

184		362.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.19-6.91 (м, 1H), 5.06-4.90 (м, 1H), 4.35-4.07 (м, 2H), 3.63-3.48 (м, 2H), 2.47-2.33 (м, 2H), 1.96-1.81 (м, 2H), 1.67-1.52 (м, 2H), 1.36-1.31 (м, 3H), 1.22-1.16 (м, 3H).	I-27
-----	--	-------	--	------

Сполука 186

6-(Циклогекс-1-ен-1-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

5

В атмосфері азоту в колбу послідовно додавали проміжну Сполуку I-3 (150 мг, 0,44 ммоль), циклогексен-1-ен-1-іл-боронову кислоту (85 мг, 0,66 ммоль), Cs₂CO₃ (290 мг, 0,88 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (26 мг, 0,022 ммоль), 1,4-діоксан (10 мл) і воду (2 мл). Суміш перемішували при 100 °С протягом 16 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою РЕ/ЕА), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (154 мг, вихід: 90,4 %). МС (m/z): 384,1 [M+H]⁺

10

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

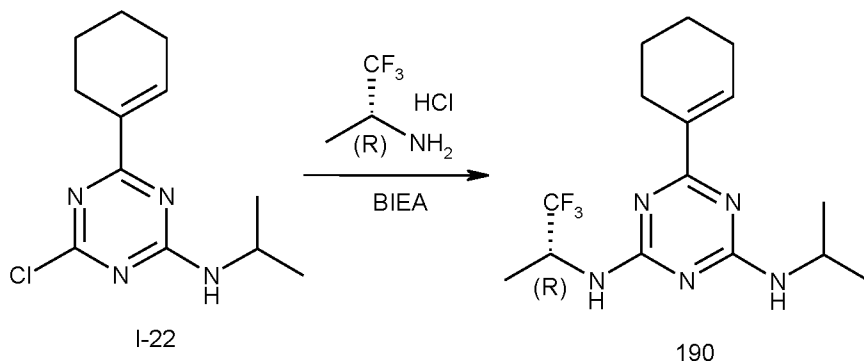
15

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполуки 186 використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
187		300.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.20-6.87 (м, 1H), 3.27-3.16 (м, 4H), 2.45-2.34 (м, 2H), 2.26-2.18 (м, 2H), 1.74-1.60 (м, 4H), 1.12-1.00 (м, 2H), 0.53-0.39 (м, 4H), 0.29-0.16 (м, 4H).	I-6
188		360.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.41-6.99 (м, 1H), 5.11-4.88 (м, 1H), 3.60-3.34 (м, 2H), 2.55-2.35 (м, 2H), 2.29-2.15 (м, 2H), 1.81-1.57 (м, 4H), 1.40-1.30 (м, 3H), 1.19 (с, 6H).	I-7
189		316.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6.96-6.78 (м, 1H), 5.06-4.87 (м, 1H), 4.25-4.07 (м, 1H), 2.72-2.62 (м, 2H), 2.56-2.49 (м, 2H), 2.03-1.93 (м, 2H), 1.38-1.30 (м, 3H), 1.22-1.15 (м, 6H).	I-2

20

Сполука 190
(R)-6-(циклогекс-1-ен-1-іл)-N²-ізопропіл-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5

Суміш проміжної Сполуки I-22 (85 мг, 0,33 ммоль), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амін гідрохлориду (201 мг, 1,34 ммоль) та DIEA (0,47 мл, 2,69 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) перемішували в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 3 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання за допомогою PE/EA), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (18 мг, вихід 14 %). МС (m/z): 330,1 [M+H]⁺

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

Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за процедурою для Сполуки 190, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

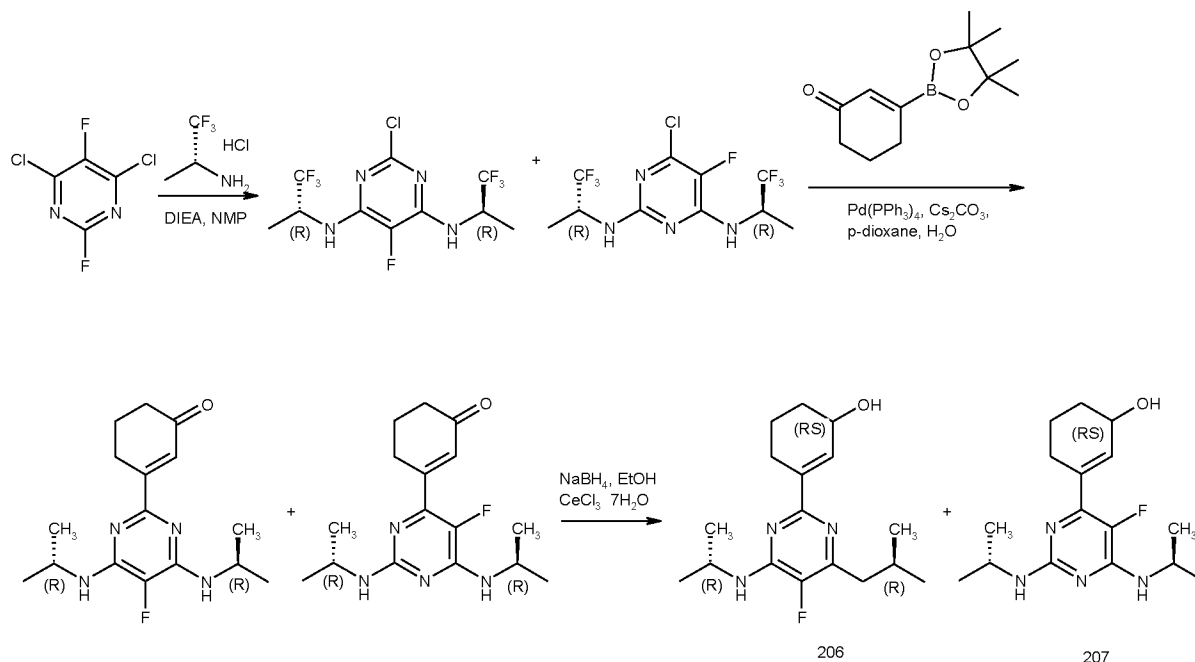
Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
191		328.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.19-6.85 (м, 1H), 3.60-3.40 (м, 2H), 2.46-2.29 (м, 2H), 2.25-2.16 (м, 2H), 1.73-1.60 (м, 4H), 1.23 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 0.97-0.85 (м, 2H), 0.53-0.30 (м, 6H), 0.23-0.15 (м, 2H).	I-23
192		342.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.30-7.02 (м, 1H), 5.08-4.90 (м, 1H), 3.28-3.16 (м, 2H), 2.50-2.34 (м, 2H), 2.28-2.18 (м, 2H), 1.79-1.59 (м, 4H), 1.40-1.31 (м, 3H), 1.15-1.01 (м, 1H), 0.56-0.44 (м, 2H), 0.30-0.19 (м, 2H).	I-24
193		260.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.25-6.82 (м, 1H), 3.28-3.13 (м, 2H), 2.89 (с, 3H), 2.47-2.33 (м, 2H), 2.27-2.17 (м, 2H), 1.75-1.60 (м, 4H), 1.14-0.99 (м, 1H), 0.53-0.42 (м, 2H), 0.31-0.17 (м, 2H).	I-24

194		288.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.24-6.85 (м, 1H), 4.27-4.06 (м, 1H), 3.28-3.17 (м, 2H), 2.45-2.35 (м, 2H), 2.26-2.19 (м, 2H), 1.75-1.61 (м, 4H), 1.19 (d, J = 6.5 Гц, 6H), 1.12-1.01 (м, 1H), 0.53-0.43 (м, 2H), 0.29-0.18 (м, 2H).	I-24
195		318.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.26-6.89 (м, 1H), 3.45-3.35 (м, 2H), 3.27-3.16 (м, 2H), 2.45-2.35 (м, 2H), 2.26-2.19 (м, 2H), 1.75-1.61 (м, 4H), 1.20 (с, 6H), 1.10-1.02 (м, 1H), 0.52-0.43 (м, 2H), 0.26-0.19 (м, 2H).	I-24

Сполука 206 і 207

3-(5-фтор-4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ол та 3-(5-фтор-2,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-4-іл)циклогекс-2-ен-1-ол

5



(A) Суміш 2-хлор-5-фтор-N⁴,N⁶-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-4,6-діаміну та 6-хлор-5-фтор-N²,N⁴-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-2,4-діаміну

10 В атмосфері азоту суміш 2,4,6-трихлор-5-фторпіримідину (1,12 г, 5,6 ммоль), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амін гідрохлориду (2,51 г, 16,8 ммоль), DIEA (4,22 г, 56 ммоль) і N-метилпіролідону (5 мл) перемішували в мікрохвильовій печі при 200 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури, суміш безпосередньо вводили в колонку RP-C18 і очищували з допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання з градієнтом вода/MeOH = 100:0-0:100) з отриманням продукту у вигляді білої твердої речовини (80 мг, вихід 4,2 %). МС (m/z): 354,9 [M+H]⁺

15 (B) Суміш 3-(5-фтор-4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін) піримідин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-ону та 3-(5-фтор-2,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-4-іл)циклогекс-2-ен-1-ону

20 В атмосфері азоту, суміш продукту отриманого на стадії (A) (80 мг, 0,23 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) циклогексен-2-ен-1-ону (50 мг, 0,23 ммоль), Cs₂CO₃ (150 мг, 0,46 ммоль), 1,4-діоксан (5 мл) і води (1,5 мл) перемішували в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 40 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш конденсували і очищували флеш-колонковою хроматографією (елювання градієнтом PE/EA = 100:0-0:100), отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (60 мг, вихід 63,2 %). МС (m/z): 415,0

25

[M+H]⁺

(C) 3-(5-фтор-4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-олу та 3-(5-фтор-2,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-4-іл)циклогекс-2-ен-1-олу

5 Сполуки 206 і 207 отримували за процедурою для Сполуки 124 з використанням суміші 3-(5-фтор-4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-2-іл)циклогекс-2-ен-1-олу та 3-(5-фтор-2,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)піримідин-4-іл)циклогекс-2-ен-1-олу, отриманих на стадії (B) та відповідних реагентів, і очищували флеш-колонковою хроматографією (елюювання градієнтом РЕ/ЕА = 100:0-0:100).

10 Сполука 206, МС (m/z): 417,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,97-6,89 (м, 1H), 5,21-5,03 (м, 2H), 4,38-4,26 (м, 1H), 2,55-2,34 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,68-1,52 (м, 2H), 1,42-1,32 (м, 6H).

Сполука 207, МС (m/z): 417,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,47-6,40 (м, 1H), 5,10-4,97 (м, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 2,50-2,30 (м, 2H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,71-1,56 (м, 2H), 1,38 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

15 Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, готували за описаною вище процедурою, використовуючи відповідні проміжні сполуки та реагенти за відповідних умов, які можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки:

Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	Проміжна сполука
212		451.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.54-8.35 (м, 2H), 7.98-7.78 (м, 1H), 4.37-4.24 (м, 1H), 4.10-3.94 (м, 2H), 2.89-2.72 (м, 1H), 2.66-2.52 (м, 1H), 2.33-2.05 (м, 2H), 1.33-1.24 (м, 3H).	I-93
213		477.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.50-8.31 (м, 2H), 8.00-7.88 (м, 1H), 4.41-4.24 (м, 1H), 3.78 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 2.90-2.73 (м, 1H), 2.66-2.49 (м, 1H), 2.32-2.05 (м, 2H), 1.26-1.09 (м, 1H), 0.62-0.51 (м, 2H), 0.35-0.25 (м, 2H).	I-94
214		480.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.92-8.76 (м, 1H), 8.73-8.64 (м, 1H), 4.40-4.26 (м, 1H), 2.93-2.77 (м, 1H), 2.71-2.55 (м, 1H), 2.34-2.07 (м, 2H), 1.31 (с, 9H).	I-95
215		429.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.05-7.88 (м, 2H), 7.47-7.43 (м, 1H), 4.34-4.30 (м, 1H), 2.85-2.77 (м, 1H), 2.65-2.55 (м, 1H), 2.31-2.06 (м, 2H), 1.32 (с, 9H).	I-65
216		445.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.31 (с, 1H), 8.13-8.02 (м, 1H), 7.64-7.47 (м, 1H), 4.38-4.23 (м, 1H), 2.89-2.71 (м, 1H), 2.66-2.50 (м, 1H), 2.32-2.03 (м, 2H), 1.32 (с, 9H).	I-96

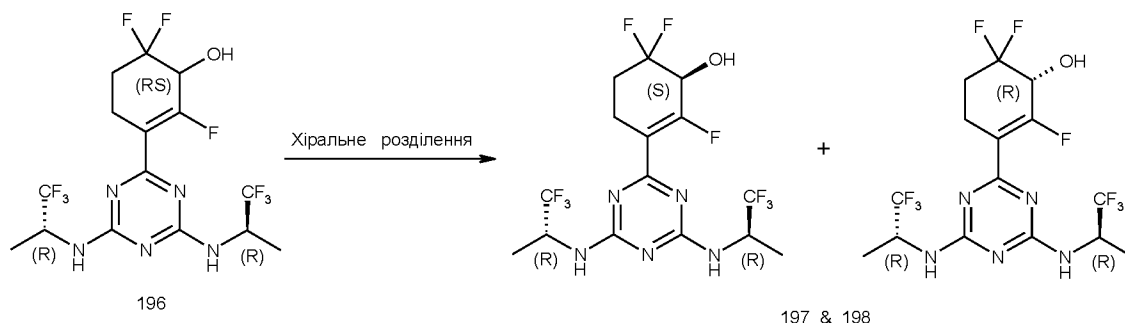
217		465.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.61-8.28 (м, 2H), 8.07-7.76 (м, 1H), 4.42-4.16 (м, 1H), 4.03-3.82 (м, 2H), 2.88-2.72 (м, 1H), 2.67-2.50 (м, 1H), 2.31-2.06 (м, 2H), 1.80-1.63 (м, 2H), 1.10-0.90 (м, 3H).	I-97
218		497.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.61-8.26 (м, 2H), 7.91-7.74 (м, 1H), 4.45-4.21 (м, 1H), 3.98-3.77 (м, 4H), 2.90-2.75 (м, 1H), 2.65-2.41 (м, 3H), 2.30-2.05 (м, 2H).	I-98
220		501.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.77-7.63 (м, 2H), 7.68 (с, 1H), 4.39-4.18 (м, 1H), 3.27-3.16 (м, 1H), 2.89-2.45 (м, 2H), 2.33-2.02 (м, 2H), 1.17-0.98 (м, 2H), 0.60-0.47 (м, 2H), 0.44-0.27 (м, 6H).	I-99
221		483.2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.50-8.37 (м, 2H), 7.88-7.80 (м, 1H), 4.60-4.40 (м, 4H), 4.34-4.27 (м, 1H), 2.85-2.75 (м, 1H), 2.65-2.55 (м, 1H), 2.31-2.05 (м, 2H).	I-100
243		434.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.03-4.86 (м, 1H), 4.49-4.34 (м, 4H), 4.30-4.20 (м, 1H), 2.75-2.65 (м, 1H), 2.55-2.45 (м, 1H), 2.27-2.02 (м, 2H), 1.45-1.33 (м, 3H).	I-101
244		400.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.01-4.90 (br, 1H), 4.37-4.20 (м, 1H), 4.19-4.03 (м, 1H), 2.85-2.39 (м, 2H), 2.32-2.02 (м, 2H), 1.43-1.29 (м, 3H), 1.23-1.09 (м, 6H).	I-2

299		434.0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5.04-4.86 (м, 1H), 4.50-4.34 (м, 4H), 4.31-4.20 (м, 1H), 2.78-2.65 (м, 1H), 2.59-2.44 (м, 1H), 2.29-1.98 (м, 2H), 1.41-1.31 (м, 3H).	I-102
300		545.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.60-8.47 (м, 1H), 8.43-8.38 (м, 1H), 7.86-7.70 (м, 1H), 4.38-4.23 (м, 1H), 4.01-3.66 (м, 4H), 2.89-2.73 (м, 1H), 2.69-2.51 (м, 1H), 2.41-2.06 (м, 4H).	I-103
301		533.1	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.51-8.43 (м, 1H), 8.42-8.38 (м, 1H), 7.91-7.84 (м, 1H), 4.40-4.29 (м, 1H), 4.24-4.12 (м, 4H), 2.93-2.77 (м, 1H), 2.69-2.55 (м, 1H), 2.36-2.06 (м, 2H).	I-104

Сполуки 197 та 198

3-(4,6-біс(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)амін)-1,3,5-триазин-2-іл)-2,6,6-трифторциклогекс-2-ен-1-ол, оптично чисті діастереоізомери

5

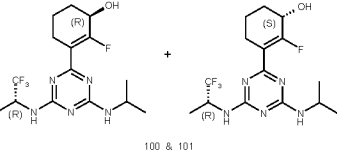
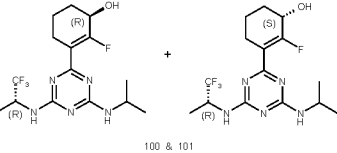
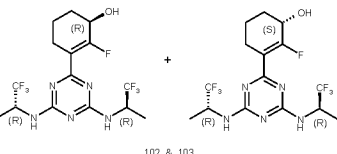
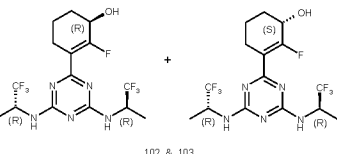
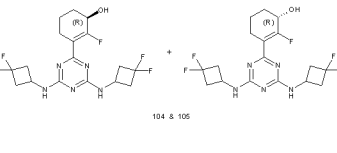
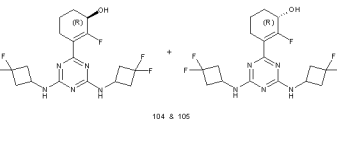


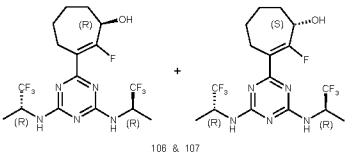
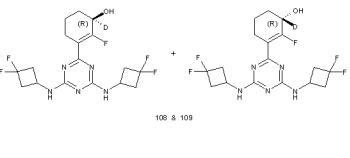
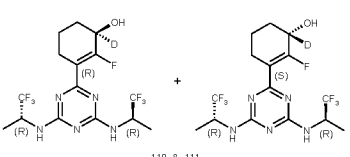
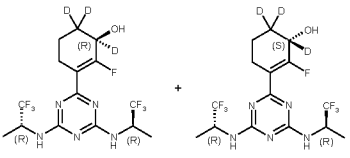
Сполука 196 була розділена за допомогою хіральної ВЕРХ для отримання пари оптично чистих діастереоізомерів - Сполук 197 та 198 (умови хіральної ВЕРХ: інструмент для приготування: Shimadzu LC-10AD vp ; колонка: Daicel AD-H (250 мм * 30 мм, 5 фунтів); рухома фаза: н-гептан/ізопропанол = 90/10; швидкість потоку: 40 мл/хв.; температура колонки: 40 °С). Перший елюент (RT = 4,203 хв.) концентрували і очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання з градієнтом PE/EA = 100:0-0:100) з отриманням сполуки, якій давали назву Сполуки 197, de% = 99,27 %, МС (m/z): 454,1 [M+1]⁺. Другий елюент (RT = 5,906 хв.) концентрували і очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання з градієнтом PE/EA = 100:0-0:100) з отриманням сполуки, якій давали назву Сполуки 198, de% = 97,82 %, МС (m/z): 454,2 [M+1]⁺.

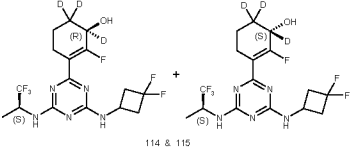
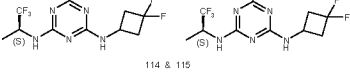
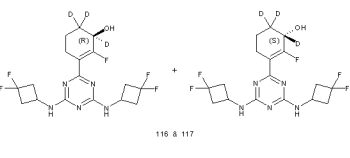
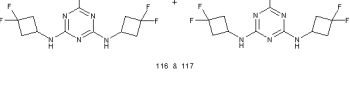
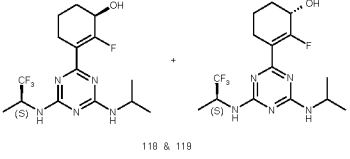
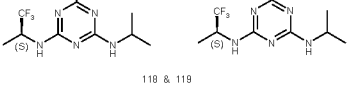
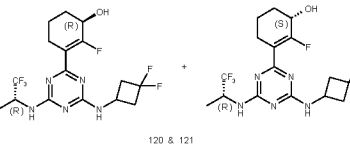
Сполука 197: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,00-4,86 (м, 2H), 4,36-4,17 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 1H), 2,58-2,42 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 2H), 1,37-1,31 (м, 6H).

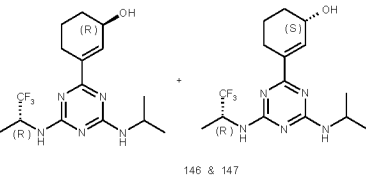
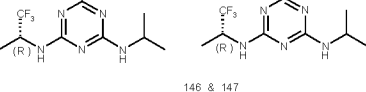
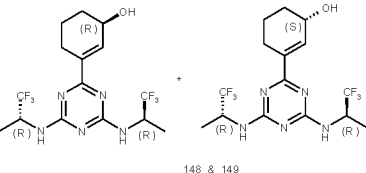
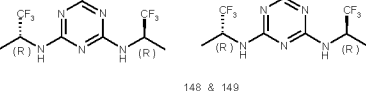
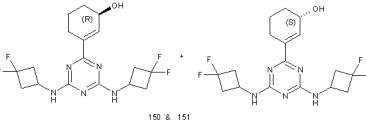
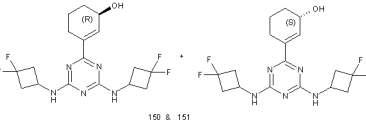
Сполука 198: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 5,00-4,86 (м, 2H), 4,36-4,17 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 1H), 2,58-2,42 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 2H), 1,37-1,31 (м, 6H).

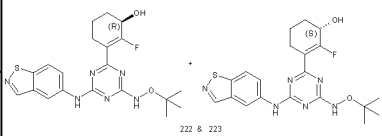
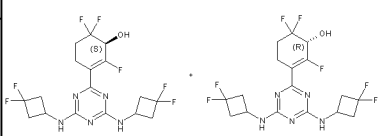
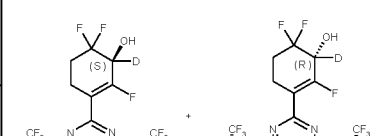
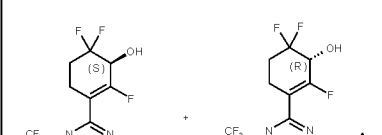
Сполуки, наведені в поданій нижче таблиці, отримували за процедурою для Сполук 197 і 198 з використанням відповідних сполук та за відповідних умов ВЕРХ (швидкість потоку: 0,5 мл/хв.; довжина хвилі детектування: УФ 254 нм):

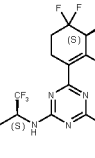
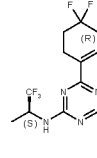
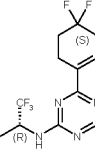
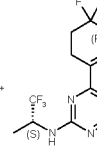
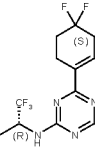
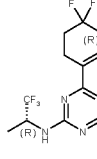
Сполука	Будова	MS (M+H) ⁺	¹ H ЯМР	RT (min)	Чистота	Умови хіральної ВЕРХ	Розділення сполук
100		364.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.89 (м, 1H), 4.33-4.24 (м, 1H), 4.21-4.06 (м, 1H), 2.63-2.47 (м, 1H), 2.41-2.47 (br, 1H), 1.93-1.71 (м, 3H), 1.70-1.61 (м, 1H), 1.40-1.30 (м, 3H), 1.21-1.15 (м, 6H).	1.230	ee%=100%	Колонка: OJ-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол (0.1 % Et ₂ NH) = 90/10	1
101		364.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.01-4.90 (м, 1H), 4.34-4.24 (м, 1H), 4.20-4.06 (м, 1H), 2.65-2.48 (м, 1H), 2.43-2.23 (м, 1H), 1.92-1.72 (м, 3H), 1.68-1.59 (м, 1H), 1.40-1.31 (м, 3H), 1.21-1.14 (м, 6H).	1.316	ee%=100%		
102		418.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.88 (м, 2H), 4.34-4.25 (м, 1H), 2.68-2.51 (м, 1H), 2.41-2.26 (м, 1H), 1.90-1.74 (м, 3H), 1.70-1.58 (м, 1H), 1.37-1.31 (м, 6H).	1.899	de%=100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол (0.1 % Et ₂ NH) = 80/20	2
103		418.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.87 (м, 2H), 4.34-4.24 (м, 1H), 2.64-2.50 (м, 1H), 2.45-2.32 (м, 1H), 1.91-1.71 (м, 3H), 1.69-1.71 (м, 1H), 1.38-1.30 (м, 6H).	2.263	de%=100%		
104		406.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.37-4.22 (м, 3H), 3.02-2.86 (м, 4H), 2.73-2.50 (м, 5H), 2.41-2.25 (м, 1H), 1.91-1.72 (м, 3H), 1.72-1.62 (м, 1H).	3.608	ee%=100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол (0.1 % Et ₂ NH) = 70/30	5
105		406.3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.37-4.22 (м, 3H), 3.02-2.86 (м, 4H), 2.73-2.50 (м, 5H), 2.41-2.25 (м, 1H), 1.91-1.72 (м, 3H), 1.72-1.62 (м, 1H).	3.871	ee%=100%		

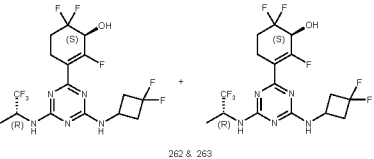
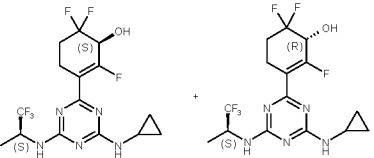
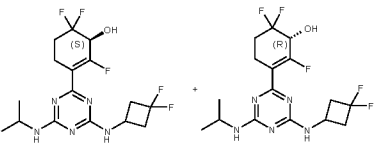
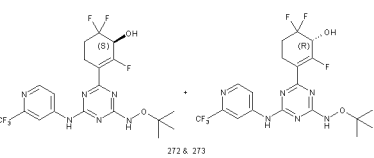
106		432.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.89 (м, 2H), 4.53-4.41 (м, 1H), 2.77-2.62 (м, 1H), 2.40-2.27 (м, 1H), 2.02-1.83 (м, 3H), 1.74-1.61 (м, 3H), 1.39-1.32 (м, 6H)	10.540	de% = 97.79%	Колонка: AS-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 90/10	19
107		432.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.89 (м, 2H), 4.53-4.41 (м, 1H), 2.77-2.62 (м, 1H), 2.40-2.27 (м, 1H), 2.02-1.83 (м, 3H), 1.74-1.61 (м, 3H), 1.39-1.32 (м, 6H)	18.120	de% = 97.84%		
108		407.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.38-4.15 (м, 2H), 3.05-2.85 (м, 4H), 2.72-2.48 (м, 5H), 2.40-2.26 (м, 1H), 1.90-1.61 (м, 4H)	4.596	de% = 99.8%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 70/30	
109		407.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.38-4.15 (м, 2H), 3.05-2.85 (м, 4H), 2.72-2.48 (м, 5H), 2.40-2.26 (м, 1H), 1.90-1.61 (м, 4H)	4.897	de% = 99.32%		
110		419.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.87 (м, 2H), 2.68-2.51 (м, 1H), 2.44-2.28 (м, 1H), 1.92-1.63 (м, 4H), 1.42-1.30 (м, 6H)	10.090	de% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 90/10	18
111		419.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.02-4.87 (м, 2H), 2.68-2.51 (м, 1H), 2.44-2.28 (м, 1H), 1.92-1.63 (м, 4H), 1.42-1.30 (м, 6H)	16.800	de% = 100%		
112		421.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.87 (м, 2H), 2.63-2.53 (м, 1H), 2.37-2.26 (м, 1H), 1.81-1.69 (м, 1H), 1.67-1.60 (м, 1H), 1.37-1.31 (м, 6H)	5.500	de% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 80/20	83
113		421.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.87 (м, 2H), 2.63-2.53 (м, 1H), 2.37-2.26 (м, 1H), 1.81-1.69 (м, 1H), 1.67-1.60 (м, 1H), 1.37-1.31 (м, 6H)	7.420	de% = 97.54%		

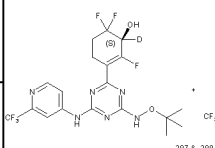
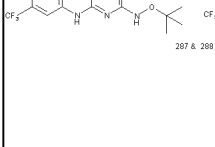
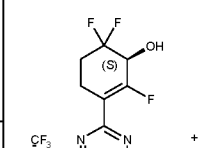
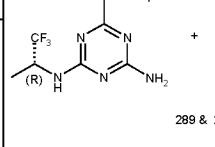
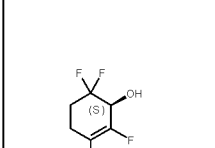
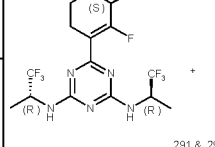
114		415.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.89 (м, 1H), 4.35-4.13 (м, 1H), 3.02-2.81 (м, 2H), 2.75-2.46 (м, 3H), 2.44-2.24 (м, 1H), 1.82-1.71 (м, 1H), 1.69-1.58 (м, 1H), 1.38-1.28 (м, 3H)	5.960	de% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 80/20	90
115		415.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.98-4.89 (м, 1H), 4.35-4.13 (м, 1H), 3.02-2.81 (м, 2H), 2.75-2.46 (м, 3H), 2.44-2.24 (м, 1H), 1.82-1.71 (м, 1H), 1.69-1.58 (м, 1H), 1.38-1.28 (м, 3H)	7.800	de% = 98.30%		
116		409.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.14 (м, 2H), 2.98-2.85 (м, 4H), 2.67-2.46 (м, 5H), 2.39-2.22 (м, 1H), 1.82-1.71 (м, 1H), 1.68-1.57 (м, 1H)	10.170	de% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 80/20	91
117		409.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.14 (м, 2H), 2.98-2.85 (м, 4H), 2.67-2.46 (м, 5H), 2.39-2.22 (м, 1H), 1.82-1.71 (м, 1H), 1.68-1.57 (м, 1H)	13.590	de% = 99.16%		
118		364.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.89 (м, 1H), 4.36-4.25 (м, 1H), 4.19-4.08 (м, 1H), 2.68-2.50 (м, 1H), 2.40-2.24 (м, 1H), 1.96-1.57 (м, 4H), 1.41-1.29 (м, 3H), 1.23-1.12 (м, 6H)	1.334	de% = 97.56%	Колонка: AS-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 90/10	33
119		364.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.01-4.89 (м, 1H), 4.32-4.25 (м, 1H), 4.20-4.07 (м, 1H), 2.64-2.48 (м, 1H), 2.42-2.26 (м, 1H), 1.93-1.59 (м, 4H), 1.38-1.31 (м, 3H), 1.22-1.15 (м, 6H)	1.403	de% = 100%		
120		412.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.05-4.89 (м, 1H), 4.41-4.13 (м, 2H), 3.08-2.80 (м, 2H), 2.78-2.24 (м, 4H), 2.01-1.60 (м, 4H), 1.47-1.24 (м, 3H)	2.589	de% = 100 %	Колонка: OJ-H (0.46 см I.D. × 25 см L); Рухома фаза: n-	31

121		412.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.07-4.88 (м, 1H), 4.39-4.13 (м, 2H), 3.06-2.83 (м, 2H), 2.77-2.23 (м, 4H), 1.95-1.60 (м, 4H), 1.45-1.28 (м, 3H)	3.189	de% = 100%	гептан/ізобути-рамідпропанол (0.1 % Et ₂ NH) = 90/10	
146		346.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.21-6.90 (м, 1H), 5.03-4.92 (м, 1H), 4.36-4.26 (м, 1H), 4.22-4.07 (м, 1H), 2.48-2.34 (м, 2H), 1.96-1.83 (м, 2H), 1.66-1.54 (м, 2H), 1.37-1.31 (м, 3H), 1.26-1.13 (м, 6H)	1.526	de% = 100%	Колонка: AS-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобути-рамідпропанол = 80/20	124
147		346.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.18-6.93 (м, 1H), 5.06-4.91 (м, 1H), 4.37-4.25 (м, 1H), 4.24-4.06 (м, 1H), 2.51-2.28 (м, 2H), 1.98-1.79 (м, 2H), 1.69-1.49 (м, 2H), 1.38-1.30 (м, 3H), 1.22-1.15 (м, 6H)	1.995	de% = 99.774%	Колонка: AS-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобути-рамідпропанол = 80/20	
148		400.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-7.03 (м, 1H), 5.06-4.87 (м, 2H), 4.36-4.26 (м, 1H), 2.50-2.34 (м, 2H), 1.99-1.81 (м, 2H), 1.68-1.50 (м, 2H), 1.38-1.31 (м, 6H)	1.169	de% = 100%	Колонка: AS-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобути-рамідпропанол = 80/20	126
149		400.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-7.03 (м, 1H), 5.06-4.87 (м, 2H), 4.36-4.26 (м, 1H), 2.50-2.34 (м, 2H), 1.99-1.81 (м, 2H), 1.68-1.50 (м, 2H), 1.38-1.31 (м, 6H)	2.443	de% = 100%	Колонка: AS-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобути-рамідпропанол = 80/20	
150		388.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-6.93 (м, 1H), 4.36-4.19 (м, 3H), 2.97-2.87 (м, 4H), 2.69-2.50 (м, 4H), 2.45-2.34 (м, 2H), 1.97-1.80 (м, 2H), 1.67-1.51 (м, 2H)	2.492	ee% = 100%	Колонка: AS-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобути-рамідпропанол = 70/30	127
151		388.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-6.93 (м, 1H), 4.36-4.19 (м, 3H), 2.97-2.87 (м, 4H), 2.69-2.50 (м, 4H), 2.45-2.34 (м, 2H), 1.97-1.80 (м, 2H), 1.67-1.51 (м, 2H)	3.658	ee% = 100%	Колонка: AS-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобути-рамідпропанол = 70/30	

222		431.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.93-8.78 (м, 2H), 7.98-7.93 (м, 1H), 7.84-7.77 (м, 1H), 4.37-4.30 (м, 1H), 2.70-2.61 (м, 1H), 2.48-2.36 (м, 1H), 1.92-1.86 (м, 2H), 1.85-1.76 (м, 1H), 1.73-1.65 (м, 1H), 1.33 (с, 9H)	5.097	ee% = 99.89%	Колонка: IC-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 60/40	34
223		431.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.93-8.75 (м, 2H), 7.98-7.93 (м, 1H), 7.83-7.77 (м, 1H), 4.37-4.30 (м, 1H), 2.71-2.61 (м, 1H), 2.48-2.36 (м, 1H), 1.92-1.86 (м, 2H), 1.85-1.77 (м, 1H), 1.73-1.66 (м, 1H), 1.33 (с, 9H)	6.651	ee% = 97.67%		
236		442.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.41-4.08 (м, 3H), 3.01-2.82 (м, 4H), 2.74-2.43 (м, 6H), 2.25-2.02 (м, 2H)	4.121	ee% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол (0.1 % Et ₂ NH) = 80/20	203
237		442.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.41-4.08 (м, 3H), 3.01-2.82 (м, 4H), 2.74-2.43 (м, 6H), 2.25-2.02 (м, 2H)	4.453	ee% = 100%		
249		455.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.87 (м, 2H), 2.82-2.66 (м, 1H), 2.62-2.45 (м, 1H), 2.27-2.02 (м, 2H), 1.40-1.29 (м, 6H)	2.293	de% = 100 %	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол (0.1% Et ₂ NH) = 80/20	211
250		455.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.87 (м, 2H), 2.82-2.66 (м, 1H), 2.62-2.45 (м, 1H), 2.27-2.02 (м, 2H), 1.40-1.29 (м, 6H)	2.898	de% = 100%		
251		398.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.14-4.92 (м, 1H), 4.33-4.19 (м, 1H), 2.81-2.60 (м, 2H), 2.60-2.41 (м, 1H), 2.25-2.05 (м, 2H), 1.38-1.32 (м, 3H), 0.77-0.69 (м, 2H), 0.55-0.48 (м, 2H)	2.179	de% = 100%	Колонка: OJ-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/	238

252		398.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.04-4.94 (м, 1H), 4.32-4.19 (м, 1H), 2.83-2.61 (м, 2H), 2.58-2.42 (м, 1H), 2.23-2.05 (м, 2H), 1.39-1.32 (м, 3H), 0.77-0.69 (м, 2H), 0.57-0.47 (м, 2H)	2.465	de% = 99.76%	ізобути- рамідпро- панол = 90/10	
253		448.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.04-4.89 (м, 1H), 4.38-4.16 (м, 2H), 3.05-2.85 (м, 2H), 2.81-2.43 (м, 4H), 2.31-1.96 (м, 2H), 1.42-1.30 (м, 3H)	3.225	de% = 100%	Колонка: ОJ-H (0.46 см I.D. × 15 см L);	239
254		448.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.05-4.92 (м, 1H), 4.34-4.14 (м, 2H), 3.02-2.85 (м, 2H), 2.80-2.45 (м, 4H), 2.29-2.01 (м, 2H), 1.43-1.29 (м, 3H)	3.790	de% = 100%	Рухома фаза: n- гептан/ ethanol = 80/20	
255		440.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.97-4.83 (м, 1H), 4.29-3.90 (м, 3H), 2.77-2.58 (м, 1H), 2.51-2.37 (м, 1H), 2.26-1.93 (м, 2H), 1.37-1.20 (м, 3H)	3.119	de% = 100%	Колонка: ОJ-H (0.46 см I.D. × 15 см L);	245
256		440.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.82 (м, 1H), 4.27-3.84 (м, 3H), 2.75-2.58 (м, 1H), 2.52-2.35 (м, 1H), 2.21-1.95 (м, 2H), 1.39-1.23 (м, 3H)	3.644	de% = 100%	Рухома фаза: n- гептан/ ізобути- рамідпро- панол = 80/20	
257		400.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.90-4.81 (м, 1H), 4.24-4.11 (м, 1H), 3.33-3.14 (м, 2H), 2.70-2.55 (м, 1H), 2.48-2.34 (м, 1H), 1.56-1.44 (м, 2H), 1.29-1.23 (м, 3H), 0.88-0.80 (м, 3H)	3.436	de% = 99.24%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L);	248
258		400.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.90-4.83 (м, 1H), 4.25-4.10 (м, 1H), 3.34-3.13 (м, 2H), 2.70-2.54 (м, 1H), 2.54-2.33 (м, 1H), 2.19-1.96 (м, 2H), 1.56-1.44 (м, 2H), 1.29-1.22 (м, 3H), 0.89-0.81 (м, 3H)	4.005	de% = 99.74%	Рухома фаза: n- гептан/ ізобути- рамідпро- панол = 80/20	

262		447.9	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.04-4.95 (м, 1H), 4.42-4.14 (м, 2H), 3.04-2.87 (м, 2H), 2.84-2.45 (м, 4H), 2.31-2.06 (м, 2H), 1.45-1.33 (м, 3H)	3.388	de% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 80/20	259
263		448.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.92-4.83 (м, 1H), 4.31-4.04 (м, 2H), 2.94-2.73 (м, 2H), 2.72-2.34 (м, 4H), 2.18-1.91 (м, 2H), 1.32-1.21 (м, 3H)	3.968	de% = 99.48%		
264		398.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.83 (м, 1H), 4.26-4.09 (м, 1H), 2.73-2.53 (м, 2H), 2.53-2.34 (м, 1H), 2.17-1.94 (м, 2H), 1.31-1.22 (м, 3H), 0.70-0.58 (м, 2H), 0.47-0.39 (м, 2H)	3.524	de% = 99.56%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 80/20	260
265		398.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.03-4.83 (м, 1H), 4.26-4.10 (м, 1H), 2.78-2.54 (м, 2H), 2.52-2.32 (м, 1H), 2.19-1.94 (м, 2H), 1.32-1.22 (м, 3H), 0.71-0.53 (м, 2H), 0.51-0.35 (м, 2H)	3.737	de% = 99.58%		
272		394.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.09 (м, 3H), 3.02-2.87 (м, 2H), 2.79-2.43 (м, 4H), 2.26-2.04 (м, 2H), 1.28-1.15 (м, 6H)	4.176	ee% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 70/30	261
273		394.0	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.36-4.09 (м, 3H), 3.02-2.87 (м, 2H), 2.79-2.43 (м, 4H), 2.26-2.04 (м, 2H), 1.28-1.15 (м, 6H)	4.696	ee% = 100%		
285		479.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.67-8.30 (м, 2H), 8.06-7.80 (м, 1H), 4.45-4.23 (м, 1H), 2.93-2.75 (м, 1H), 2.69-2.50 (м, 1H), 2.33-2.06 (м, 2H), 1.42-1.20 (м, 9H)	3.399	ee% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 70/30	275
286		479.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.67-8.30 (м, 2H), 8.06-7.80 (м, 1H), 4.45-4.23 (м, 1H), 2.93-2.75 (м, 1H), 2.69-2.50 (м, 1H), 2.33-2.06 (м, 2H), 1.42-1.20 (м, 9H)	4.089	ee% = 100%		

287		480.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.67-8.32 (м, 2H), 8.08-7.80 (м, 1H), 2.91-2.75 (м, 1H), 2.69-2.52 (м, 1H), 2.32-2.08 (м, 2H), 1.42-1.26 (м, 9H)	3.400	ee% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 70/30	276
288		480.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.67-8.32 (м, 2H), 8.08-7.80 (м, 1H), 2.91-2.75 (м, 1H), 2.69-2.52 (м, 1H), 2.32-2.08 (м, 2H), 1.42-1.26 (м, 9H)	4.086	ee% = 100%		
289		358.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.92 (м, 1H), 4.38-4.18 (м, 1H), 2.80-2.61 (м, 1H), 2.61-2.44 (м, 1H), 2.31-2.10 (м, 2H), 1.50-1.23 (м, 3H)	3.506	de% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 80/20	280
290		358.1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5.00-4.92 (м, 1H), 4.38-4.18 (м, 1H), 2.80-2.61 (м, 1H), 2.61-2.44 (м, 1H), 2.31-2.10 (м, 2H), 1.50-1.23 (м, 3H)	3.754	de% = 100%		
291		436.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-6.87 (м, 1H), 5.10-4.91 (м, 2H), 4.49-4.21 (м, 1H), 2.90-2.54 (м, 2H), 2.34-1.98 (м, 2H), 1.50-1.20 (м, 6H)	2.376	de% = 100%	Колонка: AD-H (0.46 см I.D. × 15 см L); Рухома фаза: n-гептан/ізобутирамідпропанол = 80/20	281
292		436.2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.22-6.87 (м, 1H), 5.10-4.91 (м, 2H), 4.49-4.21 (м, 1H), 2.90-2.54 (м, 2H), 2.34-1.98 (м, 2H), 1.50-1.20 (м, 6H)	3.321	de% = 100%		

Приклад 3 Флуоресцентне визначення активності клітин IDH2-R140Q

Матеріали:

5 Клітини U87MGR140Q: клітини U87MG були придбані у банку клітин ATCC, а потім трансфіковані плазмідом, яка має мутацію IDH2-R140Q, моноклональні клітини, які стабільно експресували мутацію R140Q були виділені для експериментів. Клітини культивували в середовищі MEM, яке містить 10 % FBS.

96-комірковий планшет a: Бекман Дікінсон, Каталог № 353072;

96-комірковий планшет b: Термо, Каталог № 249952;

10 96-комірковий планшет c: Грейнер, Каталог № 675076.

Приготування розчину:

Ензимний реакційний розчин: 1 мМ нікотинамід - аденін динуклеотид (NAD), 0,6 нг/мкл D-2-гідроксиглютарат дегідрогенази (D2HGDH), 0,8 Од./мл ліпоамідази дегідрогенази (Діафараза) та 60 мМ Резазуріну в 40 мМ Трис. Буфер для аналізу HCl pH 8,8.

15 Вихідний розчин з стандартною кривою: стандартну натрієву сіль 2-HG серійно розбавляли в безсиворотному середовищі MEM для отримання вихідного розчину з стандартною кривою. Кінцеві концентрації градієнта становлять: 500 мкМ, 167 мкМ, 56 мкМ, 18,5 мкМ, 6 мкМ, 2 мкМ, 0,7 мкМ, 0,2 мкМ.

Методи:

100 мкл клітин U87MGR140Q висівали з щільністю 6×10^4 /мл на комірку в 96-комірковому планшеті а. Планшет інкубували при 37 °C в 5 % CO₂ протягом ночі, потім в кожну комірку додавали 10 мкл розчину досліджуваної сполуки, розбавленої безсивороточним MEM (кінцева концентрація досліджуваної сполуки: 10 мкМ, 3,3 мкМ, 1,1 мкМ, 0,37 мкМ, 0,12 мкМ, 0,041 мкМ, 0,014 мкМ та 0,005 мкМ, кінцева концентрація ДМСО 0,5 %) або додавали 10 мкл контрольного розчину (безсивороточне MEM-середовище, яке містить в кінцевій концентрації 0,5 % ДМСО) та інкубували протягом 72 годин.

З кожної комірки 96-коміркового планшета а 50 мкл супернатанту культури переносили у відповідну комірку 96-коміркового планшета б; в той же час до інших комірок 96-коміркового планшета б додавали 50 мкл розчину з стандартною кривою. Потім у всі комірки додавали 10 мкл 360 мМ соляної кислоти. Після струшування і перемішування планшет поміщали на кригу на 10 хвилин, після чого додавали 10 мкл трис-основи 420 мМ. Після струшування і перемішування планшет додатково поміщали на кригу на 5 хвилин. Потім планшет центрифугували при 2500 об./хв. протягом 10 хвилин.

Після центрифугування з кожної комірки 96-коміркового планшета б 20 мкл супернатанту переносили на 96-комірковий планшет с. Додаткові 80 мкл розчину ферментної реакції додавали до кожної комірки та інкубували при 25 °C протягом 90 хвилин.

Визначення:

Планшет досліджували на приладі Tecan Infinite F500 Reader при збудженні 544 нм і випромінюванні 590 нм. Була побудована стандартна крива залежності значень флуоресценції від відповідної концентрації 2-HG, і була розрахована концентрація 2-HG, яка відповідає кожній точці концентрації сполуки, потім був розрахований коефіцієнт інгібування, і дані були проаналізовані за допомогою XLfit5 (ID Business Solutions Limited) для визначення значення IC₅₀.

Коефіцієнт інгібування розраховували таким чином:

Коефіцієнт інгібування (ІН%) = $(1 - \text{2-HG концентрація оброблених дослідною сполукою клітин} / \text{2-HG концентрація контрольних клітин}) \times 100 \%$.

Нижче наведені значення активності деяких запропонованих даним винаходом сполук, визначені в даному прикладі.

Сполука	IC ₅₀ (мкМ)	Сполука	IC ₅₀ (мкМ)	Сполука	IC ₅₀ (мкМ)	Сполука	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,097	73	0,064	148	1,555	221	0,487
2	0,137	74	0,034	149	0,177	222	0,065
3	0,866	75	0,218	150	0,541	224	0,137
4	0,080	78	0,069	151	0,039	225	0,036
5	0,093	79	0,106	152	0,300	226	0,361
6	0,151	80	0,079	153	0,09	227	0,048
7	0,087	81	0,09	154	0,202	228	0,417
8	0,216	82	0,075	155	0,319	229	0,383
9	0,571	83	0,203	156	0,657	230	0,658
10	0,113	84	0,048	157	0,141	231	0,037
11	0,284	85	0,035	158	0,278	232	0,040
12	0,199	86	0,021	159	0,205	233	0,368
13	0,373	87	0,205	160	0,180	234	0,078
14	0,230	89	0,057	162	0,177	235	0,130
15	0,259	90	0,065	163	0,162	236	0,045
16	0,326	91	0,058	164	0,176	237	1,492
17	1,616	92	0,143	165	0,198	238	0,139
18	0,110	94	0,131	166	0,180	239	0,046
19	0,083	95	0,043	167	0,327	240	0,984
20	0,232	96	0,675	169	0,738	241	0,100
21	0,09	97	0,052	170	1,382	242	0,802
22	0,336	98	0,344	171	0,268	243	1,175
23	0,192	99	0,553	172	0,344	244	0,053
24	0,197	100	2,905	174	0,096	245	0,102
25	0,665	101	0,080	175	0,291	248	0,093
27	0,148	102	0,051	176	0,612	249	0,072

28	0,123	103	1,002	177	0,046	250	2,473
29	0,177	104	2,079	178	0,934	252	0,050
30	0,228	105	0,040	179	0,598	254	0,025
31	0,110	106	0,106	180	0,531	255	0,078
32	0,080	107	0,554	181	0,177	257	0,056
34	0,145	108	2,226	182	1,231	259	0,057
35	0,591	109	0,057	183	0,507	260	0,094
36	0,181	110	0,070	184	3,779	261	0,094
37	1,911	111	2,257	186	0,677	262	0,056
38	1,619	112	0,098	187	0,742	263	1,394
39	0,164	113	2,059	188	5,015	264	0,084
40	0,106	114	1,716	189	1,415	266	0,033
41	0,297	115	0,059	190	0,413	267	1,327
42	0,152	116	2,620	191	0,999	268	0,349
43	0,328	117	0,095	192	0,314	269	0,137
44	3,149	118	0,106	196	0,094	270	0,109
47	0,059	119	3,393	197	0,041	272	0,051
49	0,210	120	2,397	198	0,845	273	1,228
50	0,072	121	0,068	199	1,504	274	0,084
51	0,125	122	1,340	200	0,632	275	0,062
52	0,229	124	0,137	201	0,045	276	0,081
53	0,131	125	1,671	202	0,383	277	0,156
54	0,015	126	0,086	203	0,098	278	0,148
55	0,103	127	0,064	204	0,209	279	0,170
56	0,093	128	0,022	205	0,803	280	> 10
57	2,180	129	0,171	207	0,564	281	0,690
58	0,169	130	0,067	208	0,102	282	0,343
59	0,221	131	2,798	209	0,078	283	0,174
60	0,590	133	0,174	210	0,093	285	0,034
61	0,170	134	0,100	211	0,097	286	0,165
62	1,343	135	0,336	212	0,063	287	0,095
64	1,628	136	0,296	213	0,038	288	0,035
65	0,152	137	1,540	214	0,108	291	0,201
67	2,374	138	0,550	215	0,079	292	3,456
68	0,435	139	2,505	216	0,082	293	0,637
69	0,173	140	2,390	217	0,069	294	0,425
70	0,112	144	2,748	218	0,381	296	0,423
71	0,050	146	0,999	219	0,707	297	2,660
72	0,042	147	0,067	220	0,059	298	0,620

Приклад 4 Флуоресцентне визначення активності клітин IDH1-R132H

Інгібіторну активність запропонованих винаходом 2-HG сполук у клітинах U87MGR132H, трансфікованих мутантними плазмідами IDH1-R132H, визначали відповідно до методу з Прикладу 3.

Наведені нижче значення активності деяких з запропонованих даним винаходом сполук, визначених в даному прикладі.

Сполу-ка	IC ₅₀ (мкМ)	Сполу-ка	IC ₅₀ (мкМ)	Сполука	IC ₅₀ (мкМ)	Сполука	IC ₅₀ (мкМ)
2	0,365	94	1,1 44	198	1,889	245	1,499
4	0,750	95	0,317	199	> 10	248	4,338
5	0,869	96	2,703	200	> 10	249	0,134
6	0,670	97	0,047	201	0,109	250	2,480
7	1,503	98	0,254	202	1,101	252	2,621
8	1,221	99	0,938	203	0,733	254	0,262
11	1,016	101	1,141	204	> 10	255	0,715
13	2,076	102	0,232	205	> 10	257	1,380
14	1,326	103	2,501	207	1,510	259	0,213

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

Приклад 5 Тест на метаболічну стійкість у мікросомах печінки

Матеріали:

Мікросоми печінки самців мишей CD1 були надані Науково-дослідним інститутом захворювань печінки (Шанхай) Co., Ltd. Чоловічі Мікросоми печінки самців пацюків SD були надані компанією BioreclamationIVT, США.

Фенацетин, глюкозо-6-фосфат (G-6-P), глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (G-6-PD) та нікотинамід аденін динуклеотид фосфат (NADP) поставлялися компанією Sigma-Aldrich (Міссурі, США).

Приготування розчину:

10 мМ вихідного розчину досліджуваної сполуки: певну кількість досліджуваної сполуки зважували та розчиняли у певному об'ємі диметилсульфоксиду (DMSO) для отримання вихідного розчину досліджуваної сполуки при 10 мМ.

Розчин для припинення реакції: певну кількість фенацетину як внутрішнього стандарту зважували та розчиняли в ацетонітрилі для отримання розчину для припинення реакції при 1000 нг/мл і зберігали за кімнатної температури для використання.

Експериментальний метод:

Вихідний розчин досліджуваної сполуки розбавляли до визначеної концентрації органічним розчином (зазвичай сумішшю ацетонітрилу, метанолу та води в різних пропорціях залежно від розчину сполуки), щоб кінцева концентрація становила 1 мМ та вміст органічних розчинників не більше 1 % (для ДМСО контрольована межа становила 0,1 %) у кінцевій системі інкубації. 100 мМ НАДФ, 500 мМ G-6-P і 100 Од./мл G-6-PDH змішували і розбавляли ультрачистою водою, щоб отримати регенеруючу систему НАДФН, яка містить 1 мМ НАДФ, 5 мМ G-6-P і 1U/мл G-6-PD, який попередньо інкубували при 37 °C на водяній бані протягом 10 хв., а потім

охолоджували на кризі до додавання в реакційну систему. 20 мг/мл мікросом печінки змішували з 200 мМ PBS і розбавляли ультрарозчиною водою, щоб концентрація мікросом печінки та PBS становила 0,5 мг/мл та 50 мМ у кінцевій інкубаційній системі відповідно. Після змішування розбавлених мікросом печінки з регенеруючим розчином НАДФН були додані певні об'єми 100 мМ EDTA та 300 мМ MgCl₂ (концентрація EDTA та MgCl₂ у кінцевій інкубаційній системі відповідно 1 мМ та 3 мМ відповідно) та інкубаційну систему поміщали на водяну баню при 37 °С. Інкубацію починали додаванням вихідного розчину досліджуваної сполуки і витримували протягом 30 хв. Інкубацію закінчували додаванням розчину для припинення реакції. Зразок 0 хв. готували додаванням розчину для закінчення реакції в інкубаційну систему безпосередньо перед поміщенням системи на водяну баню з додаванням вихідного розчину досліджуваної сполуки. Закінчені інкубаційні суміші струшували і центрифугували при 4400 об./хв. протягом 10 хв., і супернатант збирали для аналізу LC-MS/MS.

Аналітичний метод:

Концентрацію досліджуваної сполуки визначали за допомогою LC-MS/MS методу. Використовуючи як показник співвідношення площі піку сполуки та внутрішнього стандарту, розраховували відсоток залишку сполуки після інкубації протягом 30 хвилин у порівнянні з 0-хвилинним зразком та оцінювали метаболічну стабільність сполуки.

Згідно з вищезазначеними тестами, запропоновані винаходом сполуки демонстрували високу метаболічну стабільність. Метаболічна стабільність у деяких типових запропонованих винаходом сполук є наступною:

Сполука	Стабільність мікросом печінки щурів	Стабільність мікросом печінки мишей	Сполука	Стабільність мікросом печінки щурів	Стабільність мікросом печінки мишей
1	73,8 %	83,5 %	124	74,1 %	44,1 %
2	99,0 %	83,8 %	126	79,8 %	58,2 %
4	62,9 %	82,1 %	127	49,8 %	28,7 %
5	76,8 %	58,6 %	128	34,0 %	15,9 %
6	70,0 %	76,3 %	147	65,0 %	48,1 %
7	50,3 %	49,8 %	149	66,8 %	59,7 %
11	87,6 %	80,3 %	153	41,7 %	46,9 %
18	91,5 %	82,7 %	177	45,9 %	31,0 %
19	83,8 %	66,2 %	196	100,0 %	95,2 %
82	92,9 %	93,1 %	197	99,5 %	98,4 %
83	96,6 %	83,7 %	201	91,6 %	79,3 %
84	67,8 %	78,9 %	202	94,2 %	96,4 %
85	78,1 %	64,0 %	203	92,1 %	91,3 %
87	97,9 %	88,5 %	211	98,8 %	99,7 %
90	82,4 %	80,9 %	227	88,8 %	81,4 %
91	86,6 %	70,5 %	232	86,6 %	76,3 %
94	82,6 %	65,4 %	235	89,0 %	75,5 %
95	74,8 %	80,1 %	236	91,3 %	83,9 %
97	98,5 %	89,5 %	239	93,0 %	91,8 %
98	99,2 %	83,7 %	249	98,0 %	100,0 %
101	88,0 %	84,6 %	254	100,0 %	90,9 %
102	92,7 %	86,2 %	259	95,1 %	86,9 %
103	89,7 %	78,5 %	262	98,3 %	92,2 %
105	84,0 %	67,3 %	266	98,2 %	91,5 %
109	85,4 %	58,8 %	291	100,0 %	98,9 %

Приклад 6 Визначення розчинності

1. Приготування розчину зразка

Стандартний розчин зразка: близько 3-5 мг досліджуваної сполуки точно зважували і додавали в пробірку для зразка 5 мл, після чого додавали 5 мл ДМСО. Струшували і обробляли ультразвуком протягом 1 години.

Розчин зразка рН 2,1: близько 1 мг досліджуваної сполуки точно зважували і додавали в пробірку для зразка 1 мл, після чого додавали 1 мл буфера з фосфатом натрію рН 2,1. Струшували. Додавали до розчину досліджувану сполуку, доти доки розчин залишався візуально прозорим, і в розчині не було очевидно нерозчинного осаду. Обробляли ультразвуком

протягом 1 години.

Розчин зразка рН 7,4: близько 1 мг досліджуваної сполуки точно зважували і додавали в пробірку для зразка 1 мл, після чого додавали 1 мл буфера фосфату натрію рН 7,4. Струшували. Додавали до розчину досліджувану сполуку, доти доки розчин залишався візуально прозорим, і в розчині не було очевидно нерозчинного осаду. Обробляли ультразвуком протягом 1 години.

2. Визначення

1 мл стандартного розчину зразка акуратно піпетували в пробірку для ВЕРХ. Площу піку визначали за допомогою ВЕРХ.

0,5 мл розчину зразка рН 2,1 відфільтровували шприцевим фільтром і точно піпетували в пробірку для ВЕРХ, і точно додавали 0,5 мл буфера з фосфатом натрію рН 2,1. Струшували. Площу піку визначали за допомогою ВЕРХ.

0,5 мл розчину зразка рН 7,4 відфільтровували шприцевим фільтром і акуратно піпетували в пробірку для ВЕРХ, і точно додавали буфер 0,5 фосфату натрію рН 7,4. Струшували. Площу піку визначали за допомогою ВЕРХ.

Умови ВЕРХ:

Інструмент: Agilent 1200

Колонка: Agilent SB-C18 5μ 4.6*150 мм

Рухома фаза:

Фаза А: Вода (містить 0,1 % мурашиної кислоти)

Фаза В: MeOH (містить 0,1 % мурашиної кислоти)

Таблиця градієнту

Час (хв.)	% А	% В
0	95	5
10	5	95
13	5	95
14	95	5
16	95	5

3. Розрахунок

Розчинність досліджуваної сполуки в буферах з фосфатом натрію рН 2,1 і рН 7,4 розраховували за такими формулами:

Розчинність зразка при рН 2,1 (мг/мл) = $2 \times A \times Y \div X$

Розчинність зразка при рН 7,4 (мг/мл) = $2 \times A \times Y \div X$

де:

А: Концентрація досліджуваної сполуки у стандартному розчині зразка, мг/мл;

Х: площа піку стандартного розчину зразка;

Y: площа піку розчину зразка рН 2,1;

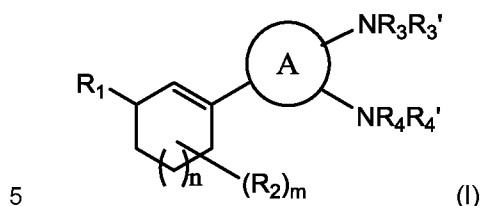
Z: площа піку розчину зразка рН 7,4.

Розчинність зразків деяких запропонованих винаходом сполук є наступною:

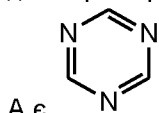
Сполука	Розчинність (мг/мл)		Сполука	Розчинність (мг/мл)	
	рН 2,1	рН 7,4		рН 2,1	рН 7,4
3	> 1,000	0,716	125	0,448	0,019
9	> 1,000	0,085	219	0,190	0,060
20	0,570	0,062	223	0,060	0,016
68	0,141	<0,005	243	0,055	<0,005
71	0,064	0,055	249	0,036	0,011
82	0,146	0,037	262	0,237	0,013
97	0,077	0,021	271	0,974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

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль або сольвати, рацемічні суміші, енантіомери, діастеромери та таутомери, де



- 10 R₁ вибирають з Н, -ОН, галогену, С₁₋₆алкілу, С₁₋₆алкоксилу, -NH₂, -NH(С₁₋₄алкілу), -N(С₁₋₄алкілу)₂, оксо або С₃₋₈циклоалкілу;
кожен із R₂ незалежно вибирають з Н, дейтерію, галогену, -ОН, -NH₂, -CN, -SH, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₆галоалкілу, С₃₋₈циклоалкілу, оксо, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅)(С₁₋₄алкілу), -COR₅, -NHCOR₅ або 3-8-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S; в якому кожен з зазначеного С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₃₋₈циклоалкілу або 3-8-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, необов'язково заміщений однією або кількома групами, вибраними з галогену, дейтерію, -CN, -ОН, -SH, -NH₂, -NH(С₁₋₄алкілу), -N(С₁₋₄алкілу)₂ або С₁₋₆алкоксилу; або два R₂, які приєднані до одного атома вуглецю, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-5-членний циклоалкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або дейтерієм;
R₃ і R₄ обидва є Н;
R₃ та R₄ незалежно вибирають з Н, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, фенілу, 5-12-членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, -C(O)R₅, -OR₅ або -NHR₅, в якому кожен з зазначеного С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, фенілу, або 5-12-членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, необов'язково заміщений одним або кількома R₆; за умови, що R₃ та R₄ не є одночасно Н; за умови, що, коли один із R₃ і R₄ є необов'язково заміщеним фенілом або необов'язково заміщеним 5-6-членним гетероарилом, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, інший є -OR₅ або -NHR₅;
або R₃ і R₃' незалежно вибирають з Н, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, фенілу, 5-12-членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, -C(O)R₅, -OR₅ або -NHR₅, в якому кожен з зазначеного С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, фенілу або 5-12 членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, необов'язково заміщений одним або декількома R₆; R₄ і R₄' разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероцикліл, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, необов'язково заміщене одним або декількома R₆;
R₅ вибирають з С₁₋₆алкілу або С₃₋₈циклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з галогену, -CN, -ОН, -SH, -NH₂ або С₁₋₆алкоксилу;
кожен із R₆ незалежно вибирають з дейтерію, галогену, -CN, -ОН, -SH, -NH₂, С₁₋₆алкоксилу, С₁₋₆алкілу, С₁₋₆галоалкілу, С₃₋₈циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, у якому кожен з зазначеного С₁₋₆алкоксилу, С₁₋₆алкілу, С₃₋₈циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, О та S, фенілу або 5-6-членного

гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, необов'язково заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з галогену, -CN, -OH, -SH, -NH₂, C₁₋₆алкоксилу, C₂₋₆алкінілу або C₁₋₆алкілу; m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

5 n дорівнює 0, 1 або 2.

2. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що R₁ вибирають з H, -OH або галогену.

10 3. Сполука формули (I) за п. 2 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що R₁ є -OH.

4. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що кожен з R₂ незалежно вибирають з H, дейтерію, галогену -OH, -NH₂, -CN, -SH, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆галоалкілу, C₃₋₈циклоалкілу, оксо, -OR₅, -OCOR₅, -NHR₅, -N(R₅)(C₁₋₄алкілу), -NHCOR₅ або 3-8-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S.

5. Сполука формули (I) за п. 4 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що кожен із R₂ незалежно вибирають з H, дейтерію, галогену, C₁₋₆алкілу або C₁₋₆галоалкілу.

20 6. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що R₃ і R₄ незалежно вибирають з C₁₋₆алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, фенілу, 5-12-членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, -C(O)R₅, -OR₅ або -NHR₅, в якому кожен з зазначеного C₁₋₆алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, фенілу або 5-12-членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, необов'язково заміщений одним або декількома R₆.

30 7. Сполука формули (I) за п. 6 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що R₃ і R₄ незалежно вибирають з C₁₋₆алкілу заміщеного одним або кількома галогеном, 5-12-членним гетероарилом, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, заміщеним C₁₋₆галоалкілом, або -OR₅.

35 8. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що R₃ і R₄ незалежно вибрані з C₁₋₆алкілу, заміщеного одним або декількома галогенами.

9. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що R₅ є C₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним одним або кількома атомами галогену.

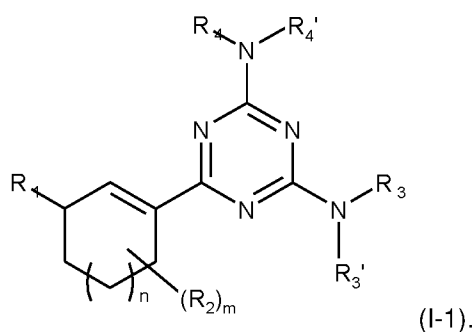
40 10. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що кожен із R₆ незалежно вибраний з дейтерію, галогену, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆алкоксилу, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галоалкілу, C₃₋₈циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, в якому кожен з зазначеного C₁₋₆алкоксилу, C₁₋₆алкілу, C₃₋₈циклоалкілу, 3-8-членного гетероциклілу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, фенілу або 5-6-членного гетероарилу, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену.

50 11. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що n є 1.

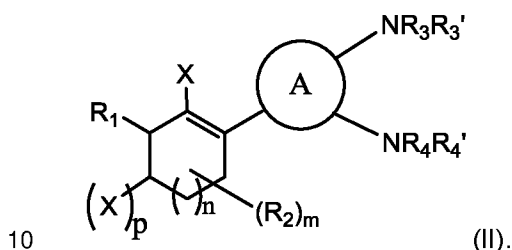
12. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, де R₃ вибирають з H, C₁₋₆алкілу, необов'язково заміщеного C₁₋₆галоалкілом або 5-12-членним гетероарилом, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, необов'язково заміщеним C₁₋₆галоалкілом; R₃' є H; R₄ і R₄' разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний гетероцикліл, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S, необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, -OH або C₁₋₆галогеналкілу.

60 13. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим,

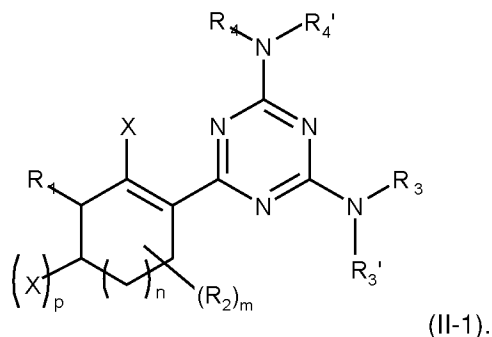
що сполука формули (I) має структуру формули (I-1):



- 5 14. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I) має структуру формули (II), де X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2:



- 10 15. Сполука формули (I) за п. 14 або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, рацемічна суміш, енантіомери, діастеромери та таутомери, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I) має структуру формули (II-1), де X є галогеном; p дорівнює 0, 1 або 2; m дорівнює 0, 1 або 2:



- 15 16. Сполука формули (I) за п. 1, вибрана з:

Сполука	Будова	Сполука	Будова
1		152	
2		153	

3		154	
4		155	
5		156	
6		157	
7		158	
8		159	
9		160	
10		161	
11		162	

12		163	
13		164	
14		165	
15		166	
16		167	
17		168	
18		169	
19		170	
20		171	

21		172	
22		173	
23		174	
24		175	
25		176	
		177	
27		178	
28		179	
29		180	

30		181	
31		182	
32		183	
33		184	
34		186	
35		187	
36		188	
37		189	
38		190	

39		191	
40		192	
41		193	
42		194	
43		195	
44		196	
45		197 i 198	
47		199	

		200	
49		201 i 202	
50			
51		203	
52		204	
53		205	
		206	
55		207	

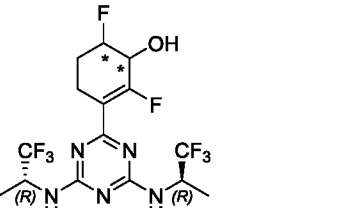
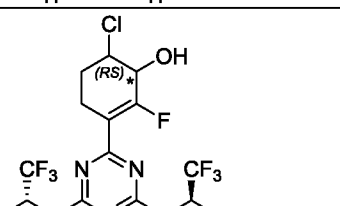
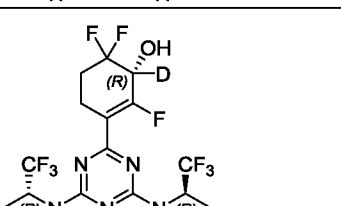
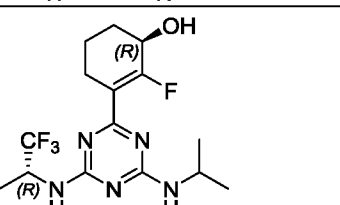
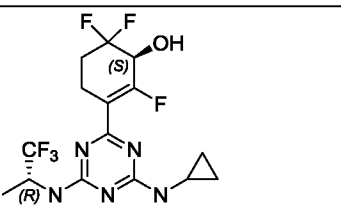
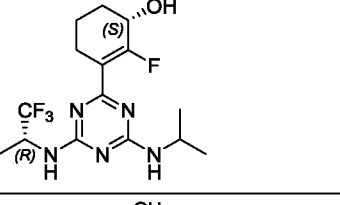
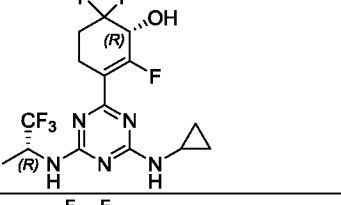
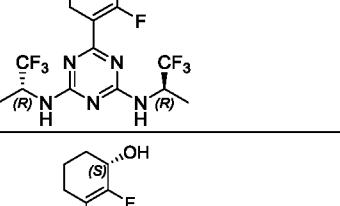
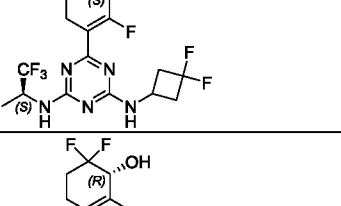
56		208	
		209	
		210	
59		211	
60		212	
61		213	
62		214	
63		215	

64		216	
65		217	
66		218	
67		219	
68			
69		221	
		222 i 223	
71			

		224	
73		225	
		226	
75		227	
76		228	
77		229	
78		230 i 231	
79			

80		232	
81		233	
82			
83		235	
84		236 i 237	
85			
		238	
87		239	

89		240	
90		241	
91		242	
92		243	
93		244	
94			
95 i 96		246 i 247	

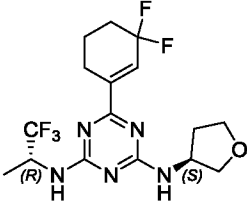
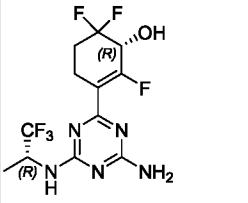
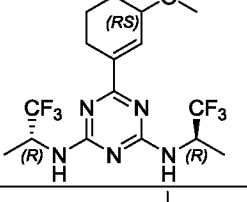
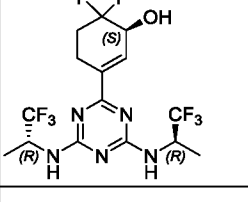
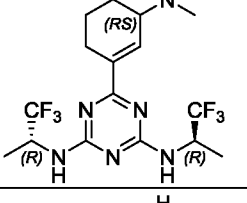
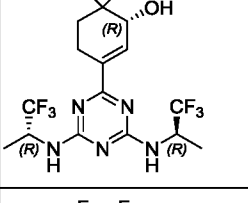
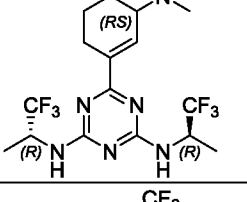
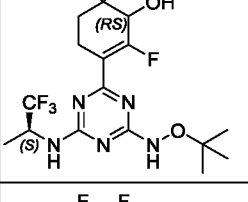
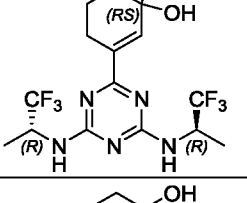
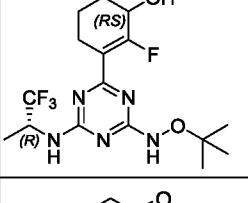
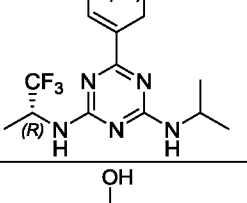
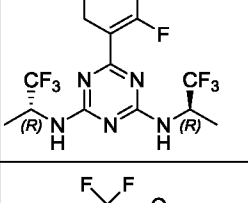
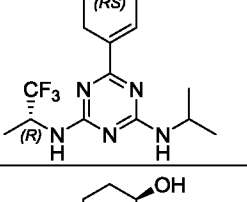
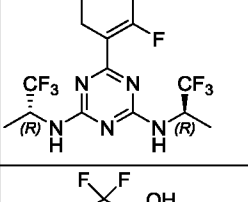
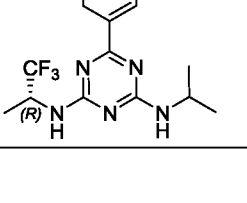
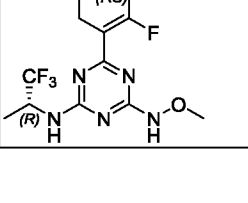
97 i 98			
99		249 i 250	
100 i 101		251 i 252	
102 i 103		253 i 254	
104 i 105		255 i 256	

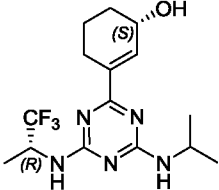
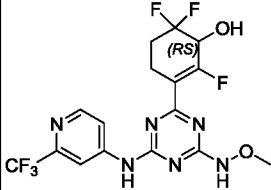
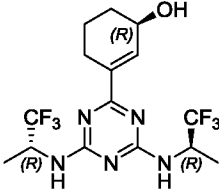
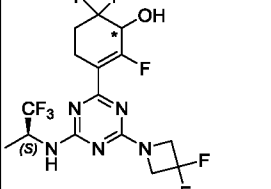
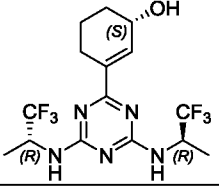
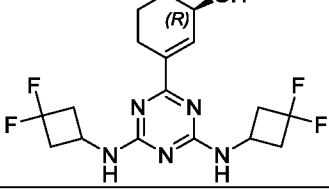
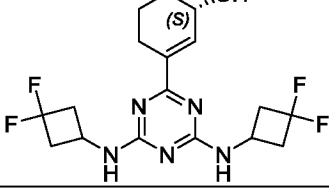
106 i 107		257 i 258	
108 i 109		259	
		260	
110 i 111		261	
		262 i 263	
112 i 113			
		264 i 265	

114 i 115			
116 i 117		266, 267, 268, 269	
118 i 119			
120 i 121		271	
122		272 i 273	

123		274	
124		275	
125		276	
126		277	
127		278	
128		279	
129		280	
130		281	

131		282	
132		283	
133			
134		285 i 286	
135			
136		287 i 288	
137			
138		289 i 290	

139			
140		291 i 292	
141			
142		293	
143		294	
144		295	
145		296	
146 i 147		297	

		298	
148 i 149		299	
			
150 i 151			
			

або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятну сіль.

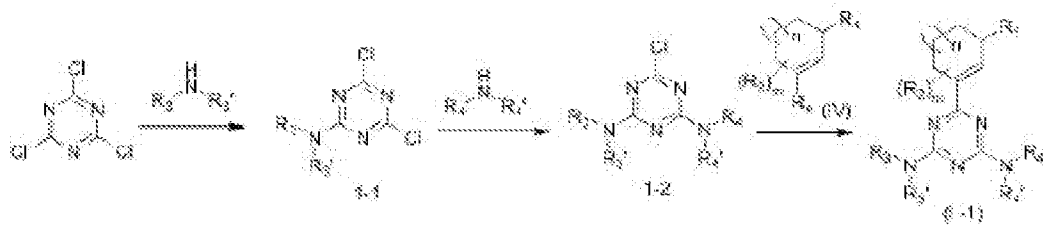
5 18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка додатково містить щонайменше один фармацевтично прийнятний експіцієнт.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання, спричиненого мутацією IDH у суб'єкта, де захворювання, спричинене мутацією IDH, є раком, який вибирають з солідних пухлин, нейрогліоцитоми або гематологічних злоякісних пухлин.

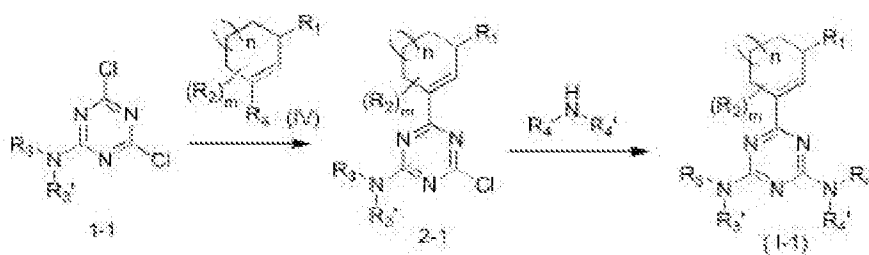
10 20. Застосування за п. 19, де рак вибирають із лейкемії, лімфоми або мієломи.

21. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що рак вибирають з гострої мієлоїдної лейкемії (AML), гострої промієлоцитарної лейкемії (APL), гліобластоми (GBM), мієлодиспластичного синдрому (MDS), мієлопролітеративних новоутворень (MPN), холангіокарциноми, хондросаркоми, гігантської клітинної пухлини, раку кишечника, меланоми, раку легень або неходжкінської лімфоми (NHL).

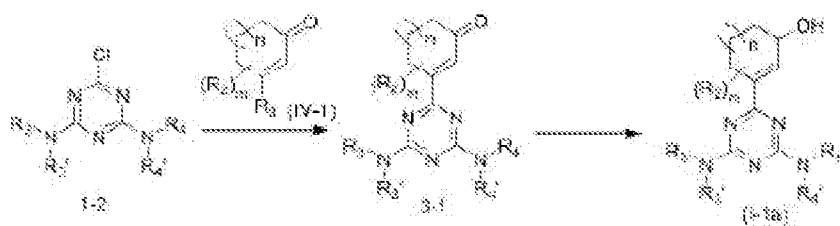
15 22. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що рак є внутрішньопечінковою холангіокарциномою (IHCC).



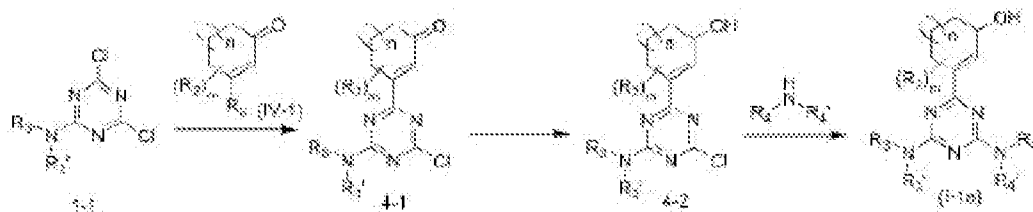
Φir. 1



Φir. 2



Φir. 3



Φir. 4

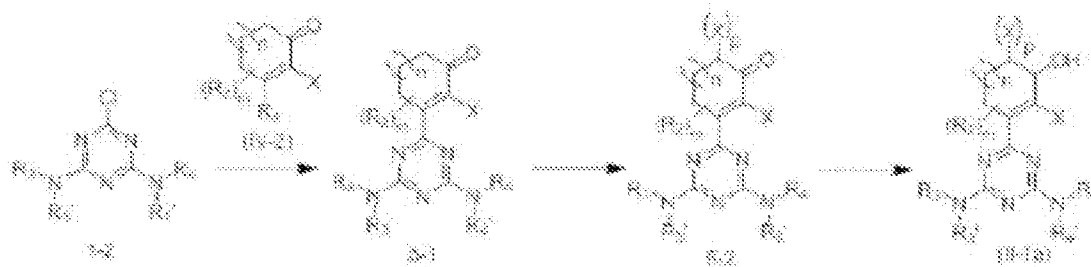


Fig. 5

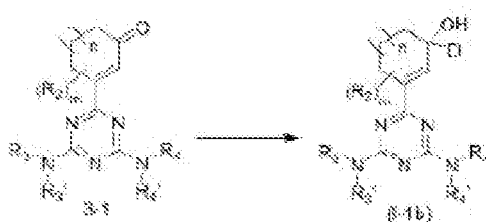


Fig. 6