

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 104584 A

7(51) C 07 D 403/04 C 07 D 407/04
A 61 K 31/53 C 07 D 409/04
C 07 D 401/04 C 07 D 409/06
C 07 D 251/18 C 07 D 405/04
C 07 D 417/04 C 07 D 453/02
C 07 D 413/10 C 07 D 401/10
C 07 D 401/12
C 07 D 409/10
C 07 D 407/10

(21) Регистров № 104584

(22) Заявено на 06.07.2000

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 990119 (32) 12.12.97 (33) US
209396 10.12.98 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2001

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ABBOTT LABORATORIES

ABBOTT PARK, IL (US)

(72) Изобретател(и):

Jack Henkin, Highland Park, IL

Donald J. Davidson, Gurnee, IL

George S. Sheppard, Wilmette, IL

Keith W. Woods, Libertyville, IL

Richard W. McCroskey, Waukegan, IL (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев,

1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

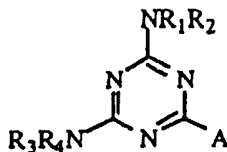
PCT/US98/26369, 11.12.98

(87) № и дата на PCT публикация:

WO99/31088, 24.06.99

(54) ТРИАЗИНОВИ ИНХИБИТОРИ НА АНГИОГЕНЕЗИС

(57) Съединенията или техни фармацевтично приемливи соли или пролекарства с формула



са приложими при лечение на патологични състояния, които възникват или се влошават от ангиогенезис. Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, и до методи за инхибиране на ангиогенезис при бозайници.

30 претенции

BG 104584 A

ТРИАЗИНОВИ ИНХИБИТОРИ НА АНГИОГЕНЕЗИС

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася за заместени триазини, които са полезни при лечение на патологични състояния, възникващи или влошавани от ангиогенезис, за фармацевтични състави, съдържащи тези съединения и за методи, инхибиращи ангиогенезис при бозайниците.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Ангиогенезисът, процес при който се образуват нови кръвоносни съдове, е съществен за нормалната телесна активност, включваща репродуцирането, развитието и възстановяването след нараняване. Въпреки че процесът не е напълно изяснен, счита се, че включва комплексно взаимодействие между молекули, които регулират разтежа на ендотелиални клетки (първичните клетки на капилярните кръвоносни съдове). При нормални условия тези молекули служат да поддържат микро-васкулатурата в статично състояние (т.е. липсва растеж на капилярите) за продължителен период от време, който може да бъде със седмици, а в някои случаи-десетилетия. Когато е необходимо (като по време на възстановяване след нараняване), същите тези клетки могат да претърпят силна пролиферация и обратно развитие за по-малко от 5-дневен период. (Folkman, J. and Shing, Y., *The Journal of Biological Chemistry*, 267(16), 10931-10934, (1992) и Folkman, J. и Klagsbrun, M., *Science*, 235, 442-447 (1987).

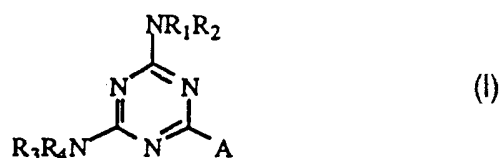
Въпреки че ангиогенезисът е строго регулиран процес при нормални условия, много заболявания (характеризирани като ангиогенетични болести) водят до упорит нерегулиран ангиогенезис. Иначе казано, нерегулираният ангиогенезис може да стане директна причина за специфично заболяване или да влоши съществуващо патологично състояние. Например очната неоваскуларизация се проявява най-често като причина за слепота, но се

явявя и при приблизително двадесет други очни болести. В известни съществуващи състояния като артрити, новообразуваните капилярни кръвоносни съдове нахлуват в ставите и разрушават хрущяла. При диабета новообразуваните в ретината капиляри атакуват стъкловидното тяло, предизвикват кръвоизлив и причиняват слепота. Растежа и метастазите на твърдите тумори зависят също от ангиогенезиса. (Folkman, J., *Cancer Research*, 46, 467-473 (1986), Folkman, J., *Journal of the National Cancer Institute*, 82, 4-6 (1989). Показано е, например, че тумори, които са пораснали повече от 2 мм се сдобиват със собствено кръвоснабдяване и това става чрез растежа на нови капилярни кръвоносни съдове. Така че новите кръвоносни съдове се внедряват в тумора, те осигуряват на туморните клетки включването им в циркулацията и метастазиране до далечни места като черен дроб, бял дроб или костна система. (Weidner, N., и сътр., *The New England Journal of Medicine*, 324 (1), 1-8 (1991).

Известни са няколко изобретения за приложение при лечение на ангиогенетични заболявания (Gasparini, G. и Harris, A. L., *J. Clin. Oncol.*, 13(3): 765-782, (1995), но те дават неблагоприятни ефекти, свързани с техните съединения. Сураминът, например, е мощен инхибитор на ангиогенезиса, но причинява силна системна токсичност при хората в дозите, осигуряващи антитуморна активност. Съединения като ретиноиди, интерферони и антиестрогени са относително безвредни за човека, но имат слаб антиангиогенетичен ефект. Ирсогладинът, антитуморно лекарство със слаба токсичност, има много слаб антиангиогенетичен ефект. Така, че наистина има необходимост от съединения, полезни в лечението на ангиогенетични заболявания при бозайниците.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

В настоящето изобретение са включени намерените нови съединения, притежаващи формула (I):



или фармацевтично приемливи соли или пролекарства от тях, където

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са независимо избирани от групата, състояща се от водород, C_1 - C_{20} алкил и C_1 - C_{20} алканоил; или

R_1 и R_2 заедно с азотния атом, към който са прикрепени, образуват пръстен, независимо избран от групата, състояща се от морфолин, пиперидин, пиперазин и пиролидин; или

R_3 и R_4 заедно с азотния атом, към който са прикрепени, образуват пръстен независимо избран от групата, състояща се от морфолин, пиперидин, пиперазин и пиролидин;

A е избран от групата, състояща се от хетероцикъл, (хетероцикъл)- C_1 - C_{20} -алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_6 - C_{15} спироалкил и -B-L-Y;

B и Y са независимо арил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_4 - C_{10} циклоалкенил, хетероцикъл или C_6 - C_{15} спироалкил;

L е ковалентна връзка, $-C(=W)-$, C_1 - C_{20} алкилен, $-NR_5-$, $-NR_6C(X)NR_7-$, C_2 - C_{20} алкинилен, C_2 - C_{20} алкенилен, $-O-$, $-S(O)_t-$, $-NR_6C(X)-$, $-C(X)NR_6-$, $-NR_6SO_2NR_7-$, $-NR_6SO_2-$, $-SO_2NR_6-$ или $-O(CR_1R_2)-$;

R_5 е водород, C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{20} алканоил и C_1 - C_{20} арилалкил;

R_6 и R_7 са независимо водород, C_1 - C_{20} -алкил и арил- C_1 - C_{20} -алкил;

R_1 и R_2 са дефинирани по-горе;

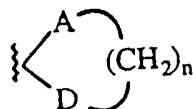
W е O, S или $(=N-O-R_6)$;

X е O или S;

t е 0-2;

всяко L е показано с неговия ляв край, прикрепен към B и неговия десен край, прикрепен към Y ; и

при всеки отделен случай, арил, циклоалкил, циклоалкенил, хетероцикъл, спироалкил, алкилен и (хетероцикъл)алкил могат по избор да бъдат замествани с 1-3 заместители независимо избирани от C_1 - C_{20} алкокси, C_1 - C_{20} алкил, amino, арил, азидо, циано, хало, C_1 - C_{20} халоалкил, хетероцикъл, нитро или R_{10} и R_{11} , където R_{10} и R_{11} заедно са



където A и D са независимо кислород, или $S(O)_t$ и n е 2-3, при условието, че когато B и Y са незаместен фенил и L е ковалентна връзка, то поне един от R_1 , R_2 , R_3 и R_4 е различен от водород и при условието, че когато L е ковалентна връзка и единият от B или Y е незаместен имидазол, а другият е незаместен фенил, то поне един от R_1 , R_2 , R_3 и R_4 е различен от водород.

В изобретението са включени и намерените методи за лечение на заболявания, включващи приложението на ефективно количество от съединение с формула I.

В изобретението са включени също така и намерените фармацевтични състави, съдържащи съединения с формула I.

Съединенията от настоящето изобретение включват, без това да бъде ограничение, съединение, избрано от групата, състояща се от:

- 6-[1-(дифенилметил)-3-азетидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-(1-фенил-4-пиперидинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- транс-6-(4-фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-[3-(1H-пирол-1-ил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- цис/транс-6-(3-фенилциклобутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-[1,1'-бифенил]-2-ил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-(4'-нитро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-[4-(4-пентилциклохексил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- N-циклохексил-N'-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]уреа,

(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенилметенон,
 N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-N'-фенилуреа,
 6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-пентил[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4'-(пентилокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(6-метокси-2-бензотиазолил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-амино[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(5-оксазолил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-[[5-(трифлуорметил)-2-пиридинил]окси]фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 4'-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
 6-(4'-метокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-флуоро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 6-[1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-2-нафталинсульфонамид,
 2,5-дихлоро- N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 6-(1-фенилциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(4-метоксифенил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[2-[4-(трифлуорметил)фенил]-4-тиазолил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(4-метоксифенил)циклогексил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(2-тиенил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(фенилэтинил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N,N'-(6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[ацетамид],
 N-(4-амино-6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2-ил)ацетамид,
 N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-1-нафталинсульфонамид,
 6-(4'-азидо[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(4-морфолинилсульфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(2-фуранил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N,N'-[6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[ацетамид],

N-[4-амино-6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил] ацетамид,
 6-(5-фенил-2-фуранил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(5-фенил-2-тиенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N,N'-[6-(4-фенилциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[ацетамид],
 N-[4-амино-6-(4-фенилциклогексил)-1,3,5-триазин-2-ил] ацетамид,
 6-(4-фенил-1-нафталенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(фенилтио)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2-хинолинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(3-хинолинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(бензо[*b*]тиен-2-илметил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2,2-диметил-2Н-1-бензопиран-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-изохинолинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2,3-дихидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(трицикло[3.3.1.1.^{3,7}]декан-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 (+/-)-4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)- α -фенилбензолметанол,
 6-(2,3-дихидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(фенилсульфинил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(фенилсульфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 [4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]фенилметанон,оксим,
 6-пиразинил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 2,4-диамино-6-[4-(фенилетенил)фенил]-1,3,5-триазин,
 2,4-диамино-6-[4-(2-нитрофенил)етенил)фенил]-1,3,5-триазин,
 6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N,N'-диметил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(бицикло[2.2.1]хепт-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N,N'-диетил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2'-нитро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(6-метил-3-пиридилил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

6-(6-хлор-3-пиридинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(5-бром-3-пиридинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2,3-дихидро-2,2,3,3-тетрафлуор-1,4-бензодиокси н-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(4-хлорфенил)метокси]фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(1-пиперидинилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-бензоил-4-пиперидинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N,N'-диацетил-6-[4-(фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N-ацетил-6-[4-(фенилсулфонил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин и
 6-(2-пиперидин-1-илфенил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин.

Дефиниция на термините

Терминът „алканоил“, използван в настоящето, представлява алкилна група с 1-20 въглеродни атома, прикрепена към основната молекулярна група през карбонилна група.

Терминът „алкокси“, използван в настоящето, представлява алкилова група с 1-20 въглеродни атома, прикрепена към основната молекулярна група през кислороден атом.

Терминът „алкил“, използван в настоящето, представлява едно-валентна група с 1-20 въглеродни атома, получена от наситен въглеродород с права или разклонена верига. Алкиловите групи в настоящето изобретение могат да бъдат замествани с 1-3 заместители независимо избирани от арил или хетероцикъл.

Терминът „алкилен“, използван в настоящето, представлява двувалентна група с 1-20 въглеродородни атома, получена от наситен въглеродород с права или разклонена верига. Алкиленовите групи в изобретението могат по избор да бъдат замествани с оксо, тиоксо, (=N-O-R₆) или -OR₆.

Терминът „алкенилен“, използван в настоящето, представлява двувалентна група с 2-20 въглеродородни атома, получена от алкен с права или разклонена верига.

Терминът „алкинилен“, използван в настоящето, представлява двувалентна група с 2-20 въглеродородни атома, получена от алкин с права или разклонена верига.

Терминът „амино“, използван в настоящето, представлява -NH_2 .

Терминът „арил“ използван в настоящето, представлява моно- или бициклическа карбоциклическа пръстенна система, получена от един или два ароматни пръстена. Арилните групи в настоящето изобретение могат по избор да бъдат замествани с 1-4 заместителя независимо избирани от алкокси, алкил, амино, арил, азидо, циано, хало, халоалкил, хетероцикъл или нитро.

Терминът „арилалкил“, използван в настоящето, представлява арилна група, прикрепена към основната молекула чрез алкилова група.

Терминът „азидо“, използван в настоящето, представлява -N_3 .

Терминът „циано“, използван в настоящето, представлява -CN .

Терминът „циклоалкил“, използван в настоящето, представлява наситена едновалентна група с 3-10 въглеродни атома, получена от моноциклически или бициклически въглеродород. Циклоалкиловите групи в настоящето изобретение могат по избор да бъдат замествани с 1-3 заместители, независимо избирани от алкил, арил или хетероцикъл.

Терминът „циклоалкенил“, използван в настоящето, представлява ненаситена едновалентна група с 4-10 въглеродни атома, получена от моноциклически или бициклически алкен. Циклоалкениловите групи в настоящето изобретение могат по избор да бъдат замествани с 1-3 заместители, независимо избирани от алкил, арил или хетероцикъл.

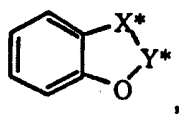
Терминът „хало“, използван в настоящето, представлява F, Cl, Br или I.

Терминът „халоалкил“, използван в настоящето, представлява алкилова група, към която е прикрепен поне един халогенен атом.

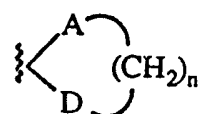
Терминът „хетероцикъл“, използван в настоящето, представлява 4-, 5-, 6- или 7- членен пръстен, съдържащ един, два или три хетероатома, независимо избирани от групата, състояща се от азот, кислород и сяра. 4- и 5-членните пръстени нямат нито една или имат до две двойни връзки, а 6- и 7-членните пръстени нямат нито една или имат до три двойни връзки. Тези хетероцикли включват бензимидазолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиенил, бензоксазолил, дихидротиенил, дихидроиндолил, дихидрофуранил, дихидропиранил, дитиазолил, фурил, хомопиперидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, изохинолинил, индолил, изоксазолил, изоксазолидинил, изотиазолил, морфолинил, оксазолидинил, оксазолил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридил, пиролидинил, пиролинил, пиролил, пиридазинил, пиримидинил, хинолинил, тетраhydroфуранил, тетраhydroизохинолил, тетраhydroхинолил, тетраhydroтиенил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолидинил, тиазолил, тиоморфолинил, тиенил, триазолил, оксадиазолил и подобни.

Хетероциклите включват също така бициклични, трициклични и тетрациклични групи, в които някой от неформираните като хетероциклични пръстени е кондензиран с един или два пръстена независимо избирани от арилов пръстен, циклохексанов пръстен, циклохексенов пръстен, циклопентанов пръстен, циклопентенов пръстен или друг моноцикличен хетероцикъл. Такива хетероцикли включват бензофурил, бензотиенил, индолил, изохинолил, хинолил, тетраhydroхинолил и подобни.

Хетероциклите включват също съединения с формула



където X^* е избран от $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ и $-\text{O}-$, а Y^* е избран от $-\text{C}(\text{O})-$ и $-(\text{C}(\text{R}'')_2)_v-$, където R'' е водород или алкил с един до четири въглеродни атома и v е 1-3. Такива хетероцикли включват 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил и подобни. Хетероциклите в настоящето изобретение могат по избор да бъдат замествани с 1-4 заместители, независимо избирани от алкокси, алкил, амина, арил, азидо, циано, хало, халоалкил, хетероцикъл нитро или R_{10} и R_{11} , където R_{10} и R_{11} заедно са



, където A и D са независимо кислород или $\text{S}(\text{O})_t$ и n е 2-3.

Терминът „(хетероцикъл)алкил“ , използван в настоящето, представлява алкилова група, заместена от хетероцикъл. (Хетероцикъл)алкилът в изобретението може по избор да бъде заместен с арил или хетероцикъл.

Терминът „хидрокси“ , използван в настоящето, представлява $-\text{OH}$.

Терминът „нитро“ , използван в настоящето, представлява $-\text{NO}_2$.

Терминът „оксо“ , използван в настоящето, представлява $(=\text{O})$.

Терминът „фармацевтично приемливи пролекарства“ , използван в настоящето, представлява такива пролекарства от съединенията в настоящето изобретение, които в областта на медицината са подходящи за употреба при контакт с тъканите на хора и по-нисши животни, имащи висока токсичност, раздразнителност, алергична реакция и подобни, съизмерими със съотношението ползотворност / рисков фактор и ефикасни при употреба съгласно предназначението им, така както и техните амфотерните форми на съединенията в изобретението, където е възможно.

Терминът „пролекарство“ , използван в настоящето, представлява съединения, които са силно преобразувани „in vivo“ от основното съединение с горната формула, например чрез хидролиза на кръвта. Изчерпателно изследване по това е дадено в T. Higuchi и V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series и в Edward

B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, като и двата материала са включени в настоящето реферативно.

Терминът „спироалкил“ , използван в настоящето, представлява алкиленов дирадикал, двата края на който са свързани към един и същ въглероден атом от основната група, така че да се образува спироциклична група. Спироцикличните групи на изобретението могат по избор да бъдат замествани с 1-2 заместители независимо избирани от алкил, арил или хетероцикл.

Терминът „тиокси“ , използван в настоящето, представлява (=S).

Възможно е съществуването на асиметрични или хирални центрове в съединенията на изобретението. Настоящото изобретение включва различни стереоизомери и техни смеси. Отделните стереоизомери на съединенията от изобретението се получават синтетично от икономически подходящи изходни материали, които съдържат асиметрични или хирални центрове или чрез приготвяне на смеси от енантиомерни съединение, последвано от завършващо изпълнение, добре познато в тази област на техниката. Такива методи на изпълнение могат да бъдат илюстрирани, например, чрез (1) прикрепване на рецемична смес от изомери, обозначени (+/-), към помощно хирален, разделяне на получените диастереоизомери чрез рекристализация или хроматография и освобождаване на оптически чист продукт от помощния или (2) директно разделяне на сместа от оптични енантиомери върху хирални хроматографски колони. Чистите енантиомери се означават в настоящето чрез символите „R“ или „S“ , в зависимост от конфигурацията на заместителите около хиралния въглероден атом.

Възможно е, също така, наличието на геометрични изомери в съединенията на изобретението. Настоящото изобретение включва различни геометрични изомери и смеси от тях, получени от разположението на заместителите около въглерод-въглерод двойна връзка или разположението

на заместителите около карбоцикличен пръстен. Заместителите около въглерод-въглерод двойна връзка се означават съобразно конфигурацията със Z или E, където знакът „Z“ означава, че заместителите са от една и съща страна на въглерод-въглерод двойната връзка, а знакът „E“ означава, че заместителите са от различни страни на въглерод-въглерод двойната връзка. Разположението на заместителите около карбоцикличен пръстен се означават като *цис* или *транс*, където *цис* представлява заместители от една и съща страна на равнината на пръстена, а *транс* представлява заместители, разположени от различни страни на равнината на пръстена. Смесите от съединения, където заместителите са разположени както от една и съща страна, така и от различни страни спрямо равнината на пръстена се означават като *цис/транс*.

Опит за миграцията на ендотелиални клетки

Опитът за миграцията на ендотелиалните клетки се извършва основно по описанието, дадено в Polverini, P.J. et al., Methods Enzimol, 198: 440-450 (1991). Човешки микроваскуларни ендотелиални клетки (HMVEC) се подлагат на обработка през нощта в DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), съдържащ 0.1 % говежди албуминов серум (BSA). След това клетките се събират с трипсин и ресуспендират в DMEM с 0.1% BSA при концентрация 1.5×10^6 клетки/мл. Клетките се добавят в основата на 48-гнездова модифицирана Boyden камера (Nucleopore Corporation q Cabin John, MD). Камерата се комплектова и обръща, а клетките се оставят да се прикрепят за 2 часа при 37°C към поликарбонатни хеморегулирани мембрани (5мкм едрина на порите) така, че да се поемат в 0.1% желатин през нощта и да изсъхнат. Камерата се обръща отново и в гнездата откъм горната част на камерата се добавят основен фибронагнетателен фактор на растежа (bFGGF) и изпитваните вещества (до общ обем 50 мл); апарата се инкубира 4 часа при 37°C. Мембраните се обръщат, фиксират и оцветяват (DiffQuick,

Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) като се изброяват клетките, които са преминали в горната част на камерата през 10 полета с голямо увеличение. Фоновата миграция на DMEM + 0.1% BSA се изважда и данните се описват като брой на клетки, мигрирали през 10 полета с голямо увеличение (400x) или когато получените резултати от няколко експеримента се обединят в процент инхибиране на миграцията, определено като положителен фактор. Резултатите са показани на таблица 1.

Таблица 1

Инхибиторно действие на типични съединения срещу bFGF, предизвикващ миграция на човешки микроваскуларни ендотелиални клетки

Пример	% инхибиране при (nM)
Ирзогладин	53% (600nM)
1	20 (600)
3	100 (600)
4	62 (600)
6	95 (600)
7	100 (600)
8	30 (600)
9	29 (600)
10	29 (600)
12	36 (600)
13	53(600)
47	65(600)

Таблица 1
(продължение)

Пример	% инхибиране при (nM)
48	55% (600nM)
49	14 (600)
50	100 (600)
51	100 (600)
52	100 (600)
53	85 (600)
55	84 (600)
56	30 (600)
58	100 (600)
60	100 (600)
63	79 (500)
65	32 (200)
68	73 (500)
69	39 (500)
74	82 (500)
75	16 (500)
76	33 (500)
77	50 (500)

Съединенията от изобретението, включени в примерите на това описание, без да го ограничават, показват антиангиогенетична активност. Такива съединения са особено полезни като ангиогенезисни инхибитори при лечението както на първични, така и на метастазирани твърди тумори; при карцином на гърдата, дебелото черво, ректума, белия дроб; орофарингса;

дроб; орофарингса; хипофарингса; хранопровода; стомаха; панкреаса; черния дроб; жлъчните пътища; тънките черва; отделителната система, включително бъбреците, пикочния мехур и уретъра, на женската полова система, включително шийката на матката, матката, яйчниците; хориокарцинома и гестационна трофобластна болест; на мъжката полова система, включително простатата, семенните торбички, тестиси и тумори на сперматозоидите; на ендокринните жлези, включително тироидната, надбъбречната и хипофизната; кожата, включително хемангиоми, меланоми, саркоми, произтичащи от костта или меките тъкани и саркома на Kaposi, тумори на мозъка, нервите, очите и менингите, включително астроцитомы, глиомы, глиобластомы, ретинобластомы, невробластомы, невромы, Schwannomas и менингиобластомы; твърди тумори, израстващи от хематоподобни малигнанти като левкемия и включващи хлорома, плазмоцитомата, плаки и тумори на микозни фунгоиди и кожна Т-клетъчна лимфома/левкемия; лимфоми, включващи както лимфома на Hodgkin, така и други лимфоми; профилактика на автоимунни заболявания, включващи ревматоидни, имунни и дегенеративни артрити; очни заболявания, включващи диабетна ретинопатия, ретинопатия при преждевременно развитие, отхвърляне на присадена роговица, ретролентална фиброплазия, неоваскуларна глаукома, рубеоза, ретинална неоваскуларизация дължаща се на макуларна дегенерация и хипоксия; абнормални неоваскуларизационни състояния на очите; кожни заболявания, включително псориазис; болести на кръвоносните съдове, включващи хемагиоми и капилярна пролиферация в рамките на атеросклерозни плаки; синдром на Osler-Webber; миокарден ангиогенезис; неоваскуларизация на плака; телангиectазия; хемофилни връзки; ангиофиброма; гранулация при нараняване; болести, характеризиращи се с прекомерна или абнормална стимулация на ендотелиалните клетки, включително интестинални сраствания, болест на Crohn, атеросклероза, склеродерма и хипертрофни

притежават ангиогенезис като патологично следствие, включващи болест от котешко одраскване (*Rochale mindlia quintosa*) и язви (*Helicobacter pylori*). Друго приложение е като средство за въздействие при оплождане, което инхибира овулацията и изграждане на плацентата.

Съединенията от настоящето изобретение могат също така да бъдат полезни за предпазване развитието на метастази от туморите, описани по-горе, дори когато се прилагат самостоятелно или в комбинация с рентгенотерапия и/или с други хемотерапевтични лечения, обикновено предписвани на пациентите за лечение на рак. Например, при лечение на твърди тумори съединенията от настоящето изобретение могат да бъдат прилагани с такива хемотерапевтични средства като алфа интерферон, COMP (циклофосфамид, винкристин, метотрексат и преднизон), етопозид, mBACOD (метотрексат, блеомицин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин и дексаметазон), PRO-MACE/MOPP (преднизон, метотрексат (в./леуковин спасяване), доксорубин, циклофосфамид, таксол, етопозид / мехлоретамин, винкристин, преднизон и прокарбазин), винкристин, винблестин, ангиоинхибинс, JNP-470, пентозан полисулфат, фактор на съсирване 4, ангиостатин, LM-609, SU-101, CM-101, техгалан, талидомит, SP-PG и подобни. Други хемотерапевтични средства включват алкилиращи средства като изотиоцианати, включително мехлоретамин, мелфан, хлорамбуцин, циклофосфамид и ифосфамид; нитрозоуреи като кармустин, ломустин, семустин и стрептозоцин; алкилови сулфонати като бусулфан; триазини, включително дакарбазин; етиенимини, включително тиотепа и хексаметилмеламин; аналози на фолиевата киселина, включително метотрексат; пиримидинови аналози, включително 5-флуороурацил, цитозин арабинозид; пуринови аналози, включително 6-меркаптопурин и 6-тиогванин; антитуморни антибиотици, включващи актиномицин D; антрациклини, включващи доксорубин, блеомицин, митомицин C и метрамицин; хормони и хормонни

антагонисти, включително тамоксифен и кортиостероиди и разнородни средства, включващи циплатин и бреквинар.

Съединенията от изобретението могат да бъдат използвани под формата на фармацевтично приемливи соли, производни на неорганични или органични киселини. Под „фармацевтично приемливи соли“ се разбира такива соли, които, в обсега на медицината, са подходящи за приложение при контакт с тъканите на хората и по-нисшите животни без да предизвикват прекомерна токсичност, раздразнителност, алергична реакция и подобни, съизмерими с приемливо съотношение ползотворност/рисков фактор. Фармацевтично приемливите соли са добре познати в техниката. Например, S. M. Berge и сътр. описват фармацевтично приемливите соли детайлно в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 и нататък. Солите могат да се получават *in situ* по време на крайното изолиране и пречистване на съединенията на изобретението или чрез сепарация при взаимодействието на свободна основна функция с подходяща киселина. Типични соли, получавани от добавяне на киселина, включват, без това да се счита за ограничение, ацетат, адипат, алгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсулфонат, бисулфат, бутират, камфорат, камфорсулфонат, диглюконат, глицерофосфат, полусулфат, хептаноат, хексаноат, фумарат, хидрохлорид, хидробромид, 2-хидроксиетансулфонат (изотионат), лактат, малеат, метансулфонат, никотинат, 2-нафталинсулфонат, оксалат, памоат, пектинат, персулфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартарат, тиоцианат, фосфат, глутамат, бикарбонат, p-толуолсулфонат и ундеканоат. Също така, основните, съдържащи азот групи, могат да бъдат кватернизирани с такива средства като нисши алкилови халиди каквито са метилови, етилови, пропилови и бутилови хлориди, бромиди и йодиди; диалкилови сулфати като диметил, диетилов, дибутилов и диамилов сулфати; халиди с дълга верига като децилови, лаурилови, миристилови и стеарилови хлориди, бромиди и йодиди; арилалкилови халиди като бензилов

и етоксифенилов бромиди и други. По този начин се получават водно или маслено разтворими или диспергируеми продукти. Примери на киселини, които могат да бъдат използвани за образуване на фармацевтично приемливи соли с прибавяне на киселини, включват такива неорганични киселини като солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина и фосфорна киселина и такива органични киселини като оксалова киселина, малеинова киселина, сукцинова киселина и лимонена киселина.

Основни присъединителни соли могат да бъдат получавани *in situ* по време на крайното изолиране и пречистване на съединенията от изобретението чрез взаимодействието на карбонова киселина, съдържаща част с подходяща основа като хидроксид, карбонат или бикарбонат на фармацевтично приемлив метален катион или с амоняк, органичен първичен, вторичен или третичен амин. Фармацевтично приемливи соли включват, без това да служи за ограничение, основно катиони на алкални метали или алкалоземни метали, такива като литиеви, натриеви, калиеви, калциеви, магнезиеви и алуминиеви соли и подобни и нетоксични квартернерни амониеви и аминни катиони, включващи амониев, тетраметиламониев, тетраетиламониев, метиламин, диметиламин, триетиламин, диетиламин, етиламин и подобни. Други типични органични амини, подходящи за образуването на основни присъединителни соли включват етилендиамин, етаноламин, диетаноламин, пиперадин, пиперазин и подобни. Предпочитани соли на съединенията от изобретението включват фосфат, трис и ацетат.

Съединенията от настоящето изобретение могат да се комбинират с фармацевтично приемливи, поддържащи отцепването матрици, такива като биопонижаващи полимери, за образуване на терапевтични състави. Поддържаща отцепването матрица, в смисъла, използван тук, е матрица, изработена от материали, най-често полимери, които са дегенериращи при ензимната или кисело-основна хидролиза или при разпадане. Веднъж въведена в тялото, матрицата действа върху ензимите и телесните течности.

Поддържащата отцепването матрица е предимно избрана от биосъвместими материали като липосоми, полилактиди (полимлечна киселина), полигликолид (полимер на гликоловата киселина), полилактидни съглюколидни (съполимери на млечната или гликоловата киселина) полианхидриди, поли(орто)естери, полипептиди, хиалуронова киселина, колаген, хондроитинов сулфат, карбонови киселини, мастни киселини, фосфолипиди, полизахариди, нуклеинови киселини, полиаминокиселини, аминокиселини като фенилаланин, тирозин, изолеуцин, полинуклеотиди, поливинилпропилен, поливинилпиролidon и силикон. Предпочитана биодегенерираща матрица е матрица от някой полизахарид, полигликолид, или полилактиден съгликолид (съполимери на млечната киселина и гликоловата киселина).

Съединения на настоящето изобретение или смес от тях могат да бъдат смесвани с фармацевтично приемливи инертни пълнители или носители под формата на фармацевтични състави. Фармацевтично приемлив носител или пълнител представлява нетоксичен твърд, полутвърд или течен пълнеж, разредител, капсуловач материал или помощна форма за приложение от подобен тип. Съставите могат да се прилагат парентерално, сублингуларно, интрацистернално интравагинално, интраперитонално, ректално, през устата или през кожата (под формата на пудра, мехлем, капки, трансдермално или чрез йонофореза).

Терминът „перентерал“ в смисъла, използван тук, се отнася за начини за приложение, които включват интравенозно, интрамускулно, интраперитонално, интрастерално, подкожно интраартикуларно инжектиране или инфузиране. Фармацевтичните състави за парентерално инжектиране включва фармацевтично приемливи стерилни водни или неводни разтвори, дисперсии, суспензии или емулсии, а така също стерилни прахове за възстановяване в стерилни инжекционни разтвори или дисперсии непосредствено преди употреба. Примери за подходящи водни и неводни

носители, разредители, разтворители или свързващи вещества включват вода, етанол, многовалентни алкохоли (като глицерол, пропиленгликол, полиетиленгликол и подобни), карбоксиметилцелулоза и подходящи смеси от тях, растителни масла (като маслинено масло) и приложими за инжектиране органични естери като етилов олеат. Подходящо течно състояние може да бъде поддържано, например, чрез употребата на опаковачи материали като лецитин, за поддържане на изисквания размер на частиците в случаи като при дисперсии и употреба на повърхностно-активни вещества. Тези състави могат също така да съдържат добавки като предпазители, омекрящи средства, емулгиращи и диспергиращи средства. Предпазване от действието на микроорганизмите може да бъде осигурявано чрез включване на различни антибактериални и антигъбични средства като парабен, хлорбутанол, фенол, сорбинова киселина и подобни. Възможно е да бъде споменато включването на изоосмотични средства като захари, натриев хлорид и подобни. Продължително поглъщане на инжекционно подходяща фармацевтична форма може да бъде осигурено чрез включване на средства като алуминиев моностеарат и желатин, които забавят абсорбцията. Инжекционни депо форми се получават чрез създаване на микрокапсулни матрици от лекарството в биодегериращите полимери като полилактид-полигликолид, поли(ортоестери) и поли(анхидриди). В зависимост от съотношението лекарство/полимер и природата на специфичния използван полимер може да бъде контролирано количеството на освобождаваното лекарство. Депо инжекционните форми за приложение се получават също така чрез улавяне на лекарството в липосоми или микроемулсии, които са съвместими с тъканите на тялото. Инжекционните форми могат да бъдат стерилизирани, например, чрез филтруване през задържащ бактериите филтър или чрез въвеждане на стерилизиращи средства във формите за стерилно-твърди състави, които могат да бъдат

разтворени или диспергирани в стерилна вода или друга инжекционно стерилна среда непосредствено преди употреба.

Повърхностното приложение включва приложение върху кожата, мукозата, дихателните пътища и окото. Съставите за повърхностно приложение, включително такива за инхалации, могат да бъдат получавани като сух прах, който може да бъде пресован или да не е пресован. При непресованите прахообразни състави активната съставна част във фино стрита форма може да бъде използвана смесена с фармацевтично приемлив инертен носител с по-голяма едрина на зърната, например с частици над 100мкм в диаметър. Подходящи инертни носители включват захари като лактоза. Желателно е поне 95% тегл. от частиците на активната съставна част да имат ефективен размер в рамките на 0.01 до 10 мкм. Съединение от изобретението за повърхностно приложение на окото се приготвя във фармацевтично приемливо очно преносно средство, така че съединението да се държи в контакт с очната повърхност достатъчен период от време, което да позволи на съединението да проникне в роговицата и вътрешността на окото, като, например, предната камера, задната камера, стъкловидното тяло, воднистата течност, стъкловидната течност, роговицата, ирис/цилиарата, лещата на окото, хороид/ретината и склерата. Фармацевтично приемливо очно преносно средство може, например, да бъде мехлем, растително масло или капсуловащ материал. Алтернативно, съединение от изобретението може директно да бъде инжектирано в стъкловидната и вътреочна течност.

Съставите могат да бъдат пресовани и да съдържат газ, използван за пресоване като азот или втечен горивен газ. Втечената горивна среда, а всъщност общия състав е предпочитано такъв, че активната съставна част да не се разтваря в него в значителна степен. Пресованият състав може също да съдържа повърхностно-активни вещества като течна или твърдо не-ионно повърхностноактивно вещество или да бъде твърдо анионно

повърхностноактивно вещество. Предпочитано за приложение е твърдо анионно повърхностноактивно вещество под формата на натриева сол.

Съставите за ректално или вагинално приложение са предпочитано супозитории, които могат да бъдат получавани чрез смесване на съединенията от изобретението с недразнещи инертни пълнители или носители, като кокосово масло, полиетиленгликол или супозиторни смоли, които са твърди при стайна температура, но се втечняват при температурата на тялото и следователно се стопяват в ректума или вагината и освобождават активното съединение.

Съединенията от настоящето изобретение могат също така да бъдат прилагани под формата на липосоми. Както е известно в техниката, липосомите са основно производни на фосфолипидите или на други липидни вещества. Липосомите се образуват от моно- или мулти- ламеларно хидратирани течни кристали, поради което те са диспергирани във водна среда. Може да бъде използвана известната нетоксичност, физиологична поносимост и метаболна липидна способност на образуваните липосоми. Настоящите състави в липосомни форми могат да съдържат, освен съединението от изобретението, стабилизатори, предпазни средства, пълнители и подобни. Предпочитани липиди са фосфолипидите и фосфатидилхолините (лецитини), естествени или синтетични. Методи за образуване на липосоми са известни в техниката. *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), стр. 33 и следващи, което тук е представено реферативно.

При ползване в случаите по-горе, както и при други лечения, терапевтично ефективно количество от едно или повече съединения от настоящето изобретение може да бъде използвано в чист вид или, където такива форми съществуват, във вид на фармацевтично приемлива сол и с или без фармацевтично приемлив носител. „Терапевтично ефективно количество“ от съединение на изобретението означава достатъчно

количество от съединението за лечение на ангиогенетично заболяване (например, за ограничаване растежа на тумор, или забавяне или блокиране метастази от него) при разумно съотношение полза/риск, приложимо за медицинско лечение. Това би било разбрано, обаче, когато общата дневна употреба на съединенията и съставите от настоящето изобретение бъде определена от лекуващия лекар в рамките на обхвата на медицинското описание. Нивото на специфичната терапевтично ефективна доза за всеки пациент зависи от различни фактори, включващи заболяването, подлежащо на лечение и сериозността на това заболяване; активността на специфичното съединение, което се прилага; спецификата на използваните състави; възрастта, теглото, общото здравословно състояние, пола и храната на пациента; времето за прилагане; начина на прилагане; степента на изхвърляне на използваното съединение; продължителността на лечението; лекарствата, използвани в комбинация или сходството със специфичното използвано съединение и подобни фактори, добре познати в медицината. Например, добре известен похват в областта на техниката е да се започне с дози от съединението при по-ниски нива, отколкото изискваните за постигане на желаня терапевтичен ефект и постепенно повишаване на дозата до достигане на желаня ефект. Общата дневна доза от съединенията на изобретението за локално или на целия организъм приложение при човека или друг бозайник в единична или разпределени дози може да бъде в количества, например, от 0.01 до 200 мг/кг телесно тегло и по-често от 1 до 300 мг/кг телесно тегло. При желание, дневната ефективна доза може да бъде разделена на части за целите на лечението. Следователно, единична доза от състава може да съдържа такива количества или части от тях до достигане дневната доза.

Следва да се разбира, че средствата, които могат да се комбинират със съединение от настоящето изобретение с цел задържане, лечение или профилактика на ангиогенетични болести, не се ограничават с описаните по-

горе, а включват, по принцип, всякакви средства, полезни при лечението или профилактиката на тези заболявания.

ПРИМЕРИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ

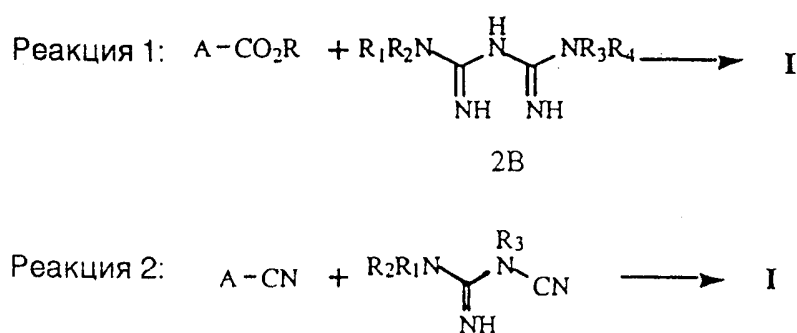
Абревиатури

Използваните абревиатури при описание на схемата и примерите са следните: DMSO за диметилсулфоксид, DME за диметоксиетан, EtOAc за етилов ацетат и THF за тетраhydroфуран.

Методи за синтезиране

Съединенията и методите в настоящето изобретение се разбират по-добре чрез схемите за синтезиране, които илюстрират методите, по които съединенията от изобретението могат да бъдат получавани.

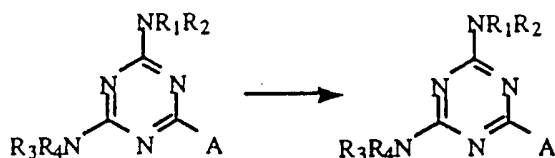
Схема 1



Както е показано на схема 1, триазиновия пръстен на съединенията с формула I се получава при кондензация на естери с бигванид (Реакция 1)

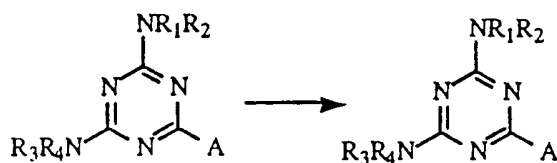
или при кондензация на нитрили и цианогванидин (Реакция 2). Реакция 2 се провежда в полярен, висококипящ разтворител като 2-метоксиетанол, и в присъствието на силна основа като калиев хидроксид. Реакция 1 се провежда в алкохол, предпочитано метанол. Естерните и нитрилни прекурсори се осигуряват от търговската мрежа или се получават чрез познати химични трансформации.

Схема 2



R_1, R_2, R_3 и R_4 са H

R_1, R_3 и R_4 са H; R_2 е алканоил

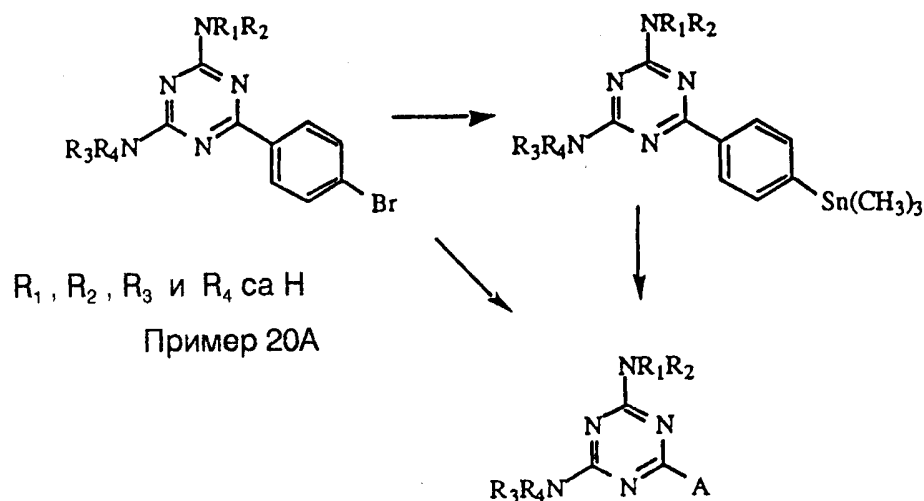


R_1, R_2, R_3 и R_4 са H

R_1 и R_3 са H;
 R_2 и R_4 са алканоил

Както е показано на Схема 2, селективното моноацилиране на получаваните съединения с формула I се осъществява чрез нагряване на диаминотриазиновия прекурсор с анхидрид на карбоновата киселина при повишена температура, предпочитано 80-90° C. Алтернативно, 2,4-диацилирането се осъществява чрез нагряване на диаминотриазиновия прекурсор с анхидрид на карбоновата киселина при по-висока температура, предпочитано 140-160° C.

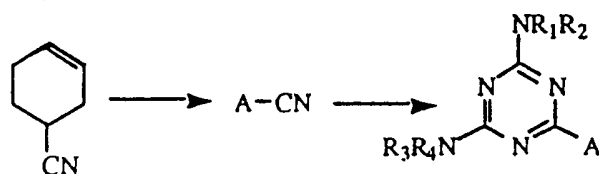
Схема 3



A е -B-L-Y;
 B и Y са по избор заместени арил или хетероцикъл; а
 L е ковалентна връзка или алкинил

Както е показано в Схема 3, 2,4-диамино-6-бромарил-триазините се превръщат в съединения с формула I като се използва прехода метал-каталитични взаимодействия с напречни връзки, катализирани с паладиеви катализатори като тетракис (трифенилфосфин) паладий. Също така превръщането в Пример 20A на 2,4-диамино-6-(триалкилстанил)арил-триазин чрез обработка с калаеноорганични реагенти, предпочитано хексаметилдикалай, в присъствието на паладиев катализатор като тетракис(трифенилфосфин)паладий, последвано от напречно свързване с арилови бромиди, осигурява алтернативен начин за получаване на съединенията с формула I. Обработката в Пример 20A с етинилкалаени реагенти като триметил(фенилетилил)калай в присъствието на паладиев катализатор също осигурява съединенията с формула I.

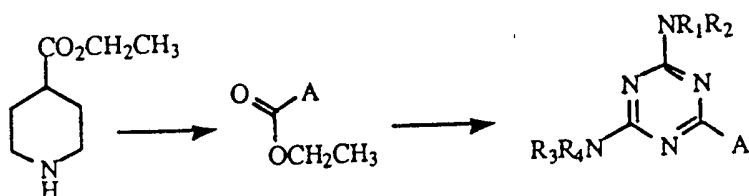
Схема 4



А е -В-Л-У,
 В е циклохексил,
 У е по избор заместен арил и
 Л е ковалентна връзка

Както е показано на Схема 4, съединенията с формула I се получават чрез Fridel Crafts-ово алкилиране на ариловите групи с циклоалкенилов нитрил, последвано от разработване на междинния нитрил по начина, описан в Схема 1 (Реакция 2).

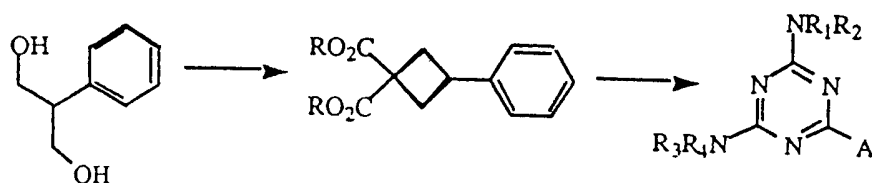
Схема 5



А е -В-Л-У;
 В е по избор заместен хетероцикъл,
 У е по избор заместен арил и
 Л е ковалентна връзка

Както е показано на Схема 5, пиперидинилариловите естери се превръщат в съединения с формула I чрез арилиране на естери на изонипекотиновата киселина с триарилбисмутови реагенти в присъствието на медни(II) ацилати.

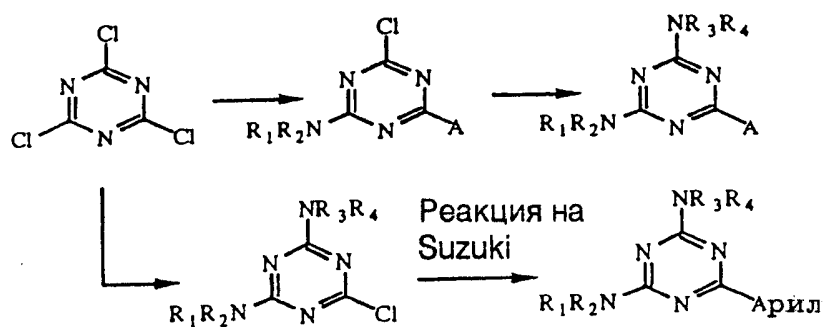
Схема 6



А е -В-Л-У;
В е циклобутил,
У е арил и
Л е ковалентна връзка

Както е показано на Схема 6, съединенията с формула I се получават при кондензация на би-тозилати с малонов естери до създаване на циклоалканови пръстени, моно-декарбоксиларани при повишени температури, като по-нататък се процедира съгласно Схема 1 (Реакция 1)

Схема 7



А е В-Л-У
В е арил или хетероцикъл
Л е ковалентна връзка и
У е арил

Както е показано на Схема 7, диаминоотриазините, носещи алкилови заместители върху аминогрупите, могат да бъдат получени по регулиран и

известен начин чрез последователно изместване на хлорините от триазиновия пръстен. 6-Ариловия, хетероариловия или циклоалкиловия заместител може да бъде въведен първо чрез нуклеофилно присъединяване, например както Grignard реактив към циануров хлорид, или след присъединяване на азот, например чрез кръстосано свързване Suzuki с борна киселина при катализатор Pd.

Съединенията и методите от настоящето изобретение могат да бъдат по-добре разбрани със следващите примери, които са предназначени за илюстриране и не ограничават обхвата на изобретението.

Пример 1

6-[1-(Дифенилметил)-3-ацетидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Разтвор на 1-(дифенилметил)-3-ацетидинкарбонитрил (500мг, 2.01 ммол), дициандиамид (220 мг, 2,62 ммол) и KOH (34 мг, 0.604 ммол) в 2-метоксиетанол (10 мл) се кипи на обратен хладник 4 часа, разрежда се с вода и се охлажда до стайна температура. Отделената твърда фаза се промива с вода и се суши под вакуум до получаване на съединението в заглавието. Температура на топене 126-128°C;

MS (DCI/NH₃) m/e 333 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.3 (d, 4H), 7.2 (t, 4H), 7.05 (t, 2H), 6.5-6.7 (br s, 4H), 4.35 (s, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.15 (m, 2H);

Аналитично изчислено за C₁₉H₂₀N₆·0.75H₂O: C, 65.97; H, 6.26; N, 24.29. Установено: C, 65.67; H, 5.65; N, 23.84.

Пример 2

6-(1-фенил-4-пиперидинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 2А

Разтвор на трифенилбисмут (5.02 г, 11.4 ммол), куприацетат (1.79 г, 9.85 ммол) и етилов изонипекотат (1.5 мл, 9.7 ммол) в дихлорметан (100 мл) се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа, разрежда се с вода и се филтрува през Celite®. Органичният слой се изсушава (MgSO₄) и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез газова хроматография върху силикагел с 0-2% ацетон/дихлорметан до осигуряване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 234 (M+H)⁺.

Пример 2B

Желаното съединение се получава съгласно описаното в Inorganic Synthesis, том 7, стр.56-58 (1963).

Пример 2C

6-(1-фенил-4-пиперидинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Разтвор от съединенията, получени в Пример 2A (0.464 г, 1.99 ммол) и 2B (0.211 г, 2.09 ммол) в метанол (4 мл) се разбърква 16 часа при стайна температура. Твърдата фаза се промива с метанол, изсушава се под вакуум и се подлага на прекристализация от диоксан/етанол до осигуряване на съединението от заглавието.

Точка на топене 202-204°C;

MS (DCI/NH₃) m/e 271 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19 (t, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.72 (t, 1H), 6.56 (br s, 4H), 4.11 (q, 2H), 3.77 (m, 2H) 2.75 (dt, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.79 (m, 2H);

Аналитично изчислено за C₁₄H₁₈N₆·0.67 H₂O: C, 59.58; H, 6.90; N, 27.78.

Установено: C, 59.27; H, 6.79; N, 25.51.

Пример 3

транс-6-(4-Фенилциклохексил)1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 3А

4-Фенилхексенкарбонитрил

Разтвор на циклохексенкарбонитрил (9 мл, 80.6 ммол) и бензол (75 мл) се обработва на порции с AlCl_3 (13 г, 97 мл), след което се разбърква 2 часа при стайна температура. Сместа се поставя в лед и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактът се промива последователно с вода и солена луга, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Остатъкът се подлага на дестилация при 125°C (0.6 мм Hg) до осигуряване на съединението в заглавието.

Пример 3В

транс-6-(4-Фенилциклохексил)1,3,5-триазин-2,4-диамин

Съединението, получено в Пример 3А, се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието.

MS (DCI/NH_3) m/e 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.20-7.32 (m, 4H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.57 (br s, 4H), 2.46 (tt, 1H), 2.32 (tt, 1H), 1.80-1.93 (m, 4H), 1.41-1.66 (m, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5$: C, 66.88; H, 7.11; N, 26.00.

Установено: C, 66.85; H, 7.00; N, 26.08.

Пример 4

6-[3-(1H-Пирол-1-ил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

3-(1H-пирол-1-ил)бензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието.

Точка на топене $164-170^\circ\text{C}$;

MS (DCI/NH_3) m/e 253 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.3 (t, 3H), 7.0-6.8 (br s, 4H), 6.3-6.25 (m, 2H);

Аналитично изчислено за $C_{13}H_{12}N_6$: C, 61.89; H, 4.79; N, 33.31.

Установено: C, 62.20; H, 4.56; N, 32.39.

Пример 5

цис/транс-6-(3-фенилциклобутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Разтвор на цис/транс-метилов 3-фенилциклобутан-1-карбоксилат, получен съгласно J.Am.Chem.Soc. 1985, 107, 7247-7257, се разработва съгласно Пример 2С до осигуряване на съединението в заглавието.

Точка на топене 98-102 °C;

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.60 (m, 4H), 3.62 (m, 0.4H), 3.43 (m, 0.8H), 2.88 (m, 0.8H), 2.56 (m, 1.2H), 2.38 (m, 2.4H);

Аналитично изчислено за $C_{13}H_{15}N_5 \cdot 0.5CH_3CO_2CH_2CH_3$: C, 63.14; H, 6.71; N, 24.54. Установено: C, 62.75; H, 6.73; N, 24.48.

Пример 6

6-[1.1'-бифенил]-2-ил-1,3,5-триазин-2,4-диамин

[1.1'-Бифенил]-2-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието.

MS (DCI/ NH_3) m/e 264 (M+H) $^+$.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63-7.2 (m, 5H), 7.37-7.27 (m, 4H), 6.6 (br s, 4H). Аналитично изчислено за $C_{15}H_{13}N_5$: C, 68.42; H, 4.97; N, 26.59.

Установено : C, 67.85; H, 4.94; N, 26.50.

Пример 7

6-(4'-Нитро[1.1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4'-Нитро-[1.1'-бифенил]-4-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене > 250 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 309 (M+H) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.5-8.4 (m, 4H), 8.1 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 6.85 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$: C, 58.43; H, 3.92; N, 27.42.

Установено: C, 58.46; H, 3.76; N, 27.12.

Пример 8

транс-6-[4-(4-Пентилциклохексил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4-(транс-4-пентилциклохексил)бензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене $>250^\circ\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.2 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 6.75 (ds, 4H), 1.85 (d, 4H), 1.55-1.4 (m, 2H), 1.37-1.2 (m, 10H), 1.1-1.05 (m, 2H), 0.85 (t, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5$: C, 70.76; H, 8.61; N, 20.62.

Установено: C, 70.71; H, 8.73; N, 20.67.

Пример 9

6-(4-Феноксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4-Феноксифенонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене $198-200^\circ\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3-8.2 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.2(t, 1H), 7.17-7.0 (m, 4H), 6.9-6.65 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$: C, 64.51; H, 4.69; N, 25.07.

Установено: C, 63.84; H, 4.67; N, 24.90.

Пример 10

N-Циклохексил-N'-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]карбамид

Пример 10А

4-Аминобензонитрил се разработва както в Пример 1 до осигуряване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 203 (M+H)⁺;

Пример 10В

N-Циклохексил-N'-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]карбамид

Смес от съединението, получено в Пример 10А (1.0 г; 4.9 ммол), циклохексизоцианат (610 мг, 4.9 ммол) и триетиламин (0.68 мл, 4.9 ммол) в диоксан се разбъркват през нощта при стайна температура. Твърдата фаза се промива с вода и се суши под вакуум до осигуряване на съединението в заглавието.

MS (DCI/NH₃) m/e 328 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.4 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.8-8.75 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.25-7.2 (t, 1H), 7.0-6.8 (br s, 4H), 6.0 (d, 1H), 3.55-3.4 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.7-1.6 (m, 2H), 1.59-1.5 (m, 1H), 1.2-0.5 (m, 5H);

Аналитично изчислено за C₁₅H₂₁N₇O: C, 58.70; H, 6.47; N, 29.95.

Установено: C, 58.49; H, 6.59; N, 29.49.

Пример 11

(4,6-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенилметенон

4-Цианобензофенон се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене >250 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 292 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.4 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.8(m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (t, 2H), 6.9)br s, 4H).

Аналитично изчислено за C₁₆H₁₃N₅O: C, 65.97; H, 4.50; N, 24.04.

Установено: C, 65.74; H, 4.32; N, 23.93 .

Пример 12

N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-N'-фенилкарбамид

Пример 10А се разработва съгласно Пример 10В, но замествайки циклохексизоцианат с фенилизотиоцианат, до получаване на съединението в заглавието.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.8 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.0 (t, 1H), 6.8-6.7 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}$: C, 59.80; H, 4.70; N, 30.50.

Установено: C, 59.61; H, 4.72; N, 29.91.

Пример 13

6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)1,3,5-триазин-2,4-диамин

Смес на 2,4-диамино-6-хлоро-1,3,5-триазин (2 г, 14 ммол), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (3 г, 21 ммол) и KOH (100 мг, 1.8 ммол) в диоксан (10 мл) и етанол (40 мл) се кипи на обратен хладник през нощта, разрежда се с вода и се филтрува. Твърдата фаза се промива с вода и се суши под вакуум до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене 209-211 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.14 (br s, 4H), 3.9 (s, 4H), 3.75-3.68 (m, 4H), 1.58-1.51 (m, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$: C, 47.61; H, 6.39; N, 33.31.

Установено: C, 47.45; H, 6.34; N, 33.24.

Пример 14

6-(4'-Фенил[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4'-Фенил[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене 242-244 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3 (d, 2H), 8.75 (d, 2H), 8.65 (d, 2H), 6.75-6.82 (br s, 4H), 2.6 (t, 2H), 1.6-1.6 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 4H), 0.95 (t, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 71.61; H, 7.09; N, 20.03.

Установено: C, 71.80; H, 7.00; N, 20.45.

Пример 15

6-[4'-Пентилокси[1,1'-бифенил]-4-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4'-(Пентилокси[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене 246-249 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.07(d, 2H), 6.85-6.7 (br s, 4H), 4.05 (t, 2H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.5-1.3 (m, 4H), 0.9 (t, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$: C, 68.75; H, 6.63; N, 20.04.

Установено: C, 68.64; H, 6.77; N, 19.94.

Пример 16

6-(6-Метокси-2-бензотиазолил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

6-Метокси-2-бензотиазолкарбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене >250 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98(d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.17(dd, 1H), 7.16 (br s, 2H), 6.95 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{OS}$: C, 48.17; H, 3.67; N, 30.64.

Установено: C, 48.07; H, 3.75; N, 30.72.

Пример 17

6-[4'-Амино[1,1'-бифенил]-4-ил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4'-Амино[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене > 250 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 279 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.45(d,2H), 6.8-6.6 (m, 6H), 5.3 (s, 2H);

Аналитично изчислено за C₁₅H₁₄N₆: C, 64.73; H, 5.07; N, 30.20.

Установено: C, 64.34; H, 5.18; N, 29.91.

Пример 18

6-[4-(5-Оксазолил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4-(5-Оксазолил)бензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на съединението в заглавието.

MS (DCI/NH₃) m/e 255 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 7.9-7.8(t, 3H), 6.9-6.7 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₂H₁₀N₆O: C, 56.69; H, 3.96; N, 33.05.

Установено: C, 56.40; H, 4.02; N, 33.11.

Пример 19

6-[4-[[5-(Трифлуорометил)-2-пиридирил]окси]фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4-[[5-(Трифлуорометил)-2-пиридирил]окси]бензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието.

MS (DCI/NH₃) m/e 349 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.6 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 3H), 7.4-7.3 (m, 3H), 6.9-6.7 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₅H₁₁F₃N₆O: C, 51.73; H, 3.18; N, 24.13.

Установено: C, 51.67; H, 3.20; N, 23.83.

Пример 20

4'-(4,6-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

Пример 20А

4-Бромбензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 267 (M+H)⁺;

Пример 20В

Разтвор от съединението, получено в Пример 20А (0.76 г, 2,9 ммол) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий (0.17 г, 0.15 ммол) в безводен, дегазиран диметилацетамид (45 мл) се нагрява до 100 °С, реагира с хексаметилдикалай (1.0 г, 3.1 ммол) в продължение на 3 часа при 100 °С, обработва се с етилов ацетат, промива се последователно с 1М NaOH и солена луга, суши се (MgSO₄) и се концентрира до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 352 (M+H)⁺;

Пример 20С

4'-(4,6-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

Разтвор от съединението, получено в Пример 20В (0.95 г, 2.7 ммол), 4-бромбензонитрил (0.55 г, 3.0 ммол) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий (0.20 г, 0.17 ммол) в безводен, дегазиран диметилацетамид (45 мл) се нагряват 3 часа при 100 °С. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, обработва се с етилов ацетат, промива се последователно с 1М NaOH и солена луга, суши се (MgSO₄) и се концентрира. Остатъкът се подлага на рекристализация от диоксан/етанол до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене >260 °С;

MS (DCI/NH₃) m/e 289 (M+H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36(d, 2H), 7.96 (s, 4H), 7.88(d, 2H), 6.81 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 63.67; H, 4.51; N, 27.84.

Установено: C, 64.06; H, 4.38; N, 27.17.

Пример 21

6-(4'-метокси[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Разтвор от съединението, получено в Пример 20A (0.749 г, 2.8 ммол) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (0.15 г, 0.13 ммол) в безводен, дегазиран диметилацетамид (45 мл) се нагреват до 100 °C. Сместа се обработва последователно с 4-метоксифенилборна киселина (0.648 г, 4.3 ммол), в абсолютен етанол (15 мл) и наситен NaHCO_3 (30 мл), нагрява се 3 часа при 100 °C, охлажда се до стайна температура, обработва се с етилов ацетат, промива се със солена луга, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Остатъкът се подлага на прекристализация от диоксан/етанол до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене >260 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, 2H), 7.72 (t, 4H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (br s, 4H), 3.81 (s, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 64.21; H, 5.27; N, 23.40.

Установено: C, 64.26; H, 5.35; N, 23.43.

Пример 22

6-(4'-флуоро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-2,4-диамин

Съединението, получено в Пример 20A и 4-флуорофенилборна киселина се разработват съгласно Пример 24 до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене >260 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, 2H), 7.77 (m, 4H), 7.32(t, 2H), 6.75 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 63.04; H, 4.41; N, 24.50.

Установено: C, 63.41; H, 4.49; N, 24.17.

Пример 23

N-[4-(4,6-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]бензолсулфонамид

Разтвор от съединението, получено в Пример 10А (575 мг, 2.8 ммол) и бензолсулфонилхлорид (554 мг, 3.1 ммол) в пиридин (5 мл) се кипи на обратен хладник 4 часа, разбърква се през нощта при стайна температура, обработва се с вода и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактът се промива с вода и солена луга, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Остатъкът се подлага на прекристализация от етанол до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене 197-199 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (br s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}\cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$: C, 52.56; H, 5.18; N, 21.63.

Установено: C, 52.47; H, 5.24; N, 21.54.

Пример 24

6-[4-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 24А

Смес на 4-бромбифенил (19.16 г, 82 ммол) с THF (820 мл) се обработва при -78 °C с три-бутиллитий (100 мл от 1.7 М разтвор в пентан, 170 ммол), разбърква се 8 минути, взаимодейства с бисмутов трихлорид (8.62 г, 27.4 ммол) в THF (100 мл), разбърква се още 3 часа и се обработва с наситен воден разтвор на NH_4Cl , след което се екстрахира с етилов ацетат.

Екстрактът се промива с вода и солена луга, суши се над MgSO_4 и се концентрира. Остатъкът се суши под вакуум до получаване на желаното съединение.

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 153.83, 141.04, 140.69, 138.07, 129.21, 128.75, 127.33, 127.07.

Пример 24B

6-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Съединението, получено в Пример 24A и етилов изонипекотат се разработват съгласно Примери 2A и 2C до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене $>260^\circ\text{C}$;

MS (DCI/NH_3) m/e 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.59 (br s, 4H), 3.61 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 1.58 (m, 4H).

Пример 25

N[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-2-нафталинсулфонамид

6-(4-Аминофенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин се разработва съгласно Пример 23 като бензолсулфониловия хлорид се замести с 2-нафталинсулфонилов хлорид, до получаване на съединението в заглавието.

Точка на топене $230-233^\circ\text{C}$;

MS (DCI/NH_3) m/e 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55 (s, 1H) 8.5 (s, 1H), 8.2-8.05 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 7.9-7.85 (m, 1H), 7.74-7.6 (m, 2H), 7.3-7.2 (m, 2H), 6.9-6.65 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1.5 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$: C, 57.23; H, 5.37; N, 16.02. Установено: C, 57.11; H, 5.33; N, 16.28.

Пример 26

2,5-дихлоро-N[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]бензолсулфонамид

Съединението, получено в Пример 10А, се разработва съгласно Пример 23 като се замести бензолсулфонилхлорида с дихлоробензолсулфонилов хлорид до получаване на съединението в заглавието.

Точка на топене 230-233 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 411 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.75-7.7 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 6.8-6.7 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₅H₁₂Cl₂N₆O₂S·0.5CH₃CH₂OH: C, 44.24; H, 3.48; N, 19.35. Установено: C, 44.43; H, 3.26; N, 19.44.

Пример 27

6-(1-Фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

1-Фенилциклохексанкарбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене 153-155 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 270 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.4-7.3 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 6.6-6.5 (br s, 4H), 2.7-2.6 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 2H), 1.6-1.2 (, 6H);

Аналитично изчислено за C₁₅H₁₉N₅: C, 66.89; H, 7.11; N, 26.00.

Установено: C, 66.94; H, 7.20; N, 26.04.

Пример 28

6-[1-(4-Метоксифенил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Трис(4'-метокси[1,1'-бифенил]бисмут, получен съгласно Пример 24А и етилов изонипекотат се разработват съгласно Примери 2А и 2С до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене 204-205 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.92 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.58 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.82 (m, 4H).

Пример 296-[2-[4-(трифлуорметил)фенил]-4-тиазолил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Етилов 2-[4-(трифлуорметил)фенил]тиазол-4-карбоксилат и съединението, получено в Пример 2В, се разработват съгласно Пример 2С до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене >260 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 339 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 6.82 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₃H₉F₃N₆S: C, 46.15; H, 2.68; N, 24.84.

Установено: C, 45.85; H, 2.64; N, 24.44.

Пример 306-[1-(4-Метоксифенил)циклохексил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

1-(4-Метоксифенил)циклохексанкарбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене 159-163 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 300 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.6 (br s, 4H), 3.7 (s, 3H), 2.7-2.6 (m, 2H), 1.7-1.6 (m, 2H), 1.6-1.2 (m, 6H);

Аналитично изчислено за C₁₈H₂₁N₅O: C, 64.19; H, 7.07; N, 23.39.

Установено: C, 64.13; H, 7.07; N, 23.25.

Пример 316-[4-(2-тиенил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Разтвор от съединението, получено в Пример 20А (500мг, 1.9 ммол) и 2-три-п-бутилкалайтиофен (840 мг, 2.2 ммол) в безводен, дегазиран диметилацетамид (15 мл) се обработва с тетраakis(трифенилфосфин)паладий (115 мг, 0.1 ммол), нагрява се 3 часа при 100 °C, охлажда се, обработва се с 1N NaOH и се подлага на екстракция с етилов ацетат. Екстрактът се промива

със солен разтвор, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Остатъкът се подлага на рекристализация от етанол/диоксан до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене $>260^\circ\text{C}$;

MS (DCI/NH_3) m/e 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31-8.24 (m, 2H), 7.8-7.72 (m, 2H), 7.6-7.59 (m, 2H), 7.2-7.16 (m, 1H), 6.92 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{S}$: C, 57.97; H, 4.11; N, 26.00.

Установено: C, 57.91; H, 4.06; N, 25.83.

Пример 32

6-[4-(фенилетирил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 32A

4-Бромбензонитрил и триметил(фенилетирил)калай се разработват съгласно Пример 31 до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/NH_3) m/e 221 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Пример 32B

6-[4-(фенилетирил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4-(Фенилетирил)бензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене $248-249^\circ\text{C}$;

MS (DCI/NH_3) m/e 289 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.5-7.43 (m, 3H), 6.82 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5$: C, 71.06; H, 4.56; N, 24.37.

Установено: C, 70.79; H, 4.73; N, 24.08.

Пример 33

N,N' -(6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[ацетамид]

Пример 33А

4-Фенилбензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 264 (M+H)⁺.

Пример 33В

N,N'-(6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[ацетамид]

Разтвор на съединението, получено в Пример 33А (0.26 г, 0.99 ммол), в оцетен анхидрид (10 мл) се кипи на обратен хладник 20 часа, след което се охлажда до стайна температура. Утайката се промива с наситен NaHCO₃ и се суши под вакуум до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене >260 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 348 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 2H), 8.43 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.52(m, 2H), 7.41 (m, 1H), 2.41 (s, 6H);

Аналитично изчислено за C₁₉H₁₇N₅O₂: C, 65.70; H, 4.93; N, 20.16.

Установено: C, 65.63; H, 4.84; N, 20.18.

Пример 34

N-(4-Амино-6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2-ил)ацетамид

Разтвор на съединението, получено в Пример 33А (0.38 г, 1.4 ммол), в оцетен анхидрид (4 мл) се нагрява 20 часа при 80 °C, взаимодейства с етилов ацетат и се охлажда до стайна температура. Утайката се отделя чрез вакуумно филтруване, промива се с воден разтвор на натриев карбонат и се суши под вакуум до добиване на съединението в заглавието. Точка на топене >260 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 306 (M+H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.39 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.53(m, 3H), 7.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 65.86; H, 5.02; N, 22.07.

Установено: C, 65.82; H, 4.93; N, 22.37.

Пример 35

N-[4-(4,6-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-1-нафталинсулфонамид

Съединението, получено в Пример 10А, се разработва съгласно Пример 23, след заместване на бензолсулфонилхлорида с 1-нафталинсулфонилхлорид до получаване на съединението в заглавието.

Точка на топене $>250^\circ\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.8 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.83-7.6 (m, 4H), 7.2 (t, 1H), 7.15-7.1 (m, 1H), 6.83-6.7 (m, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 55.59; H, 4.42; N, 20.47.

Установено: C, 55.57; H, 4.42; N, 20.52.

Пример 36

6-(4'-Азидо[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 36А

Разтвор на 4'-амино[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (0.490 г, 2.53 ммол) в трифлуороцетна киселина (12.5 мл) се обработва последователно с натриев нитрит (0.338 г, 4.90 ммол) и натриев азид (0.33 г, 5.1 ммол), разбърква се 10 минути при стайна температура, обработва се с вода и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактът се суши (MgSO_4) и се концентрира до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/ NH_3) m/e 238 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Пример 36B6-(4'-Азидо[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Съединението, получено в Пример 36A, се разработва съгласно Пример 1 до получаване на съединението в заглавието.

Точка на топене 230 °C (разпадане);

MS (DCI/NH₃) m/e 305 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.24 (m, 4H), 6.74 (bds, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₅H₁₂N₈·0.33H₂O: C, 58.07; H, 4.11; N, 36.12.

Установено: C, 58.15; H, 3.84; N, 33.09.

Пример 376-[4-(4-Морфолинилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диаминПример 37A

Разтвор на 4-цианобензолсулфонилов хлорид (600 мг, 2.98 ммол), морфолин (300 мг, 3.44 ммол) и пиридин (350 мкл, 342 мг, 4.33 ммол) в дихлорметан (10 мл) се разбърква през нощта при стайна температура, обработва се с наситен NH₄Cl и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактът се промива с вода и солена луга, суши се (MgSO₄) и се концентрира до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 270 (M+NH₄)⁺;

Пример 37B4-(2,4-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)-N-(4-морфолинил)бензолсулфонамид

Съединението, получено в Пример 37A, се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието.

Точка на топене $>260\text{ }^{\circ}\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 337 ($M+H$) $^{+}$;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 6.91 (br s, 14), 3.65-3.60 (m, 4H), 2.94-2.88 (m, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C, 46.42; H, 4.79; N, 24.98.

Установено: C, 46.21; H, 4.69; N, 25.24.

Пример 38

6-[4-(2-Фуранил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

6-(4-Бромфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин се разработва съгласно Пример 31, като се замести 2-три-*n*-бутилкалайтиофена с 2-три-*n*-бутилкалайфуран, до получаване на съединението в заглавието.

MS (DCI/ NH_3) m/e 254 ($M+H$) $^{+}$;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.3 (d, 2H), 7.8 (d, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.8-6.7 (bds, 4H); 6.65-6.6 (m, 1H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$: C, 60.30; H, 5.57; N, 24.30.

Установено: C, 59.83; H, 5.44; N, 24.86.

Пример 39

N,N' -[6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[ацетамид]

Съединението, получено в Пример 9, се разработва съгласно Пример 33В до осигуряване на съединението в заглавието.

Точка на топене $243-245\text{ }^{\circ}\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 364 ($M+H$) $^{+}$;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 2H), 8.38 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.14 (dd, 4H), 2.38 (s, 6H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 62.80; H, 4.72; N, 19.27.

Установено: C, 62.56; H, 4.82; N, 19.40.

Пример 40N-[4-Амино-6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]ацетамид

Съединението, получено в Пример 9, се разработва съгласно Пример 34 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене $>260\text{ }^{\circ}\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 322 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.21 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.37 (bds, 2H), 7.13(d, 2H), 7.08 (d, 2H), 2.32 (s, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 63.54; H, 4.71; N, 21.79.

Установено: C, 63.25; H, 4.79; N, 21.84.

Пример 416-(5-Фенил-2-фуранил)-1,3,5-триазин-2,4-диаминПример 41A

Метилон 5-бромо-2-фууроат, фенилборна киселина и тетракис(три-фенилфосфин)паладий се разработват съгласно Пример 21 до осигуряване на желаното съединение.

MS (DCI/ NH_3) m/e 203 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

Пример 41B6-(5-Фенил-2-фуранил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Съединенията, получени в Примери 41A и 2B, се разработват съгласно Пример 2C до получаване на съединението в заглавието.

Точка на топене $>260\text{ }^{\circ}\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 254 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (d, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.78 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$: C, 61.65; H, 4.37; N, 27.65.

Установено: C, 61.33; H, 4.37; N, 27.42.

Пример 42

6-(5-Фенил-2-тиенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Метилон 5-фенилтиофен-2-карбоксилат се разработва съгласно Примери 41A и 41B до получаване на съединението в заглавието.

Точка на топене >250 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 270 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H), 6.78 (bds, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₃H₁₁N₅S·0.5H₂O: C, 56.09; H, 4.34; N, 25.16.

Установено: C, 56.35; H, 4.01; N, 25.27.

Пример 43

N,N'-[6-(4-фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[ацетамид]

Съединението от Пример 3 се разработва съгласно Пример 33B до осигуряване на съединението в заглавието.

Точка на топене 235-236 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 354 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.63 (m, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₉H₂₃N₅O₂·0.25H₂O: C, 63.76; H, 6.62; N, 19.57.

Установено: C, 63.83; H, 6.52; N, 19.27.

Пример 44

N-[4-амино-6-(4-фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2-ил]ацетамид

Съединението от Пример 3 се разработва съгласно Пример 34 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене >260 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 312 (M+H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 7.28 (m, 7H), 2.54 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.59 (m, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$: C, 65.57; H, 6.80; N, 22.49.

Установено: C, 65.37; H, 6.85; N, 22.74.

Пример 45

6-(4-фенил-1-нафталенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 45A

Разтвор на 4-метокси-1-нафналинкарбонитрил (3.5 г, 19 ммолa) в дихлорметан (15 мл) реагира при -78°C с BBr_3 (5 г, 20 ммолa) в дихлорметан (15 мл), разбърква се 18 часа при стайна температура, обработва се с AlCl_3 (5 г, 38 ммолa), разбърква се 18 часа при стайна температура, добавя се вода и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактът се промива с вода и солена луга, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез пламъчна хроматография върху силикагел с 30% етилов ацетат/хексан до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/NH_3) m/e 187 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Пример 45B

Разтвор на съединението от Пример 45A (1.0 г, 5.9 ммолa), триетаноламин (1 мл, 7.2 ммолa) и N-фенил-трифлуорметансулфонамид (2.1 г, 5.9 мл) в дихлорметан (15 мл) при 0°C се разбърква през нощта при стайна температура. Реакционната смес се обработва с етилов ацетат и се промива последователно с 10% HCl , 20% KOH , вода и солен разтвор, суши се (MgSO_4) и се концентрира до получаване на съединението в заглавието.

MS (DCI/NH_3) m/e 319 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Пример 45C

Съединението, получено в Пример 45B и фенилборна киселина се разработват съгласно Пример 21 до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 247 (M+NH₄)⁺.

Пример 45D

6-(4-фенил-1-нафталенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Съединението от Пример 45C се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене 239-240 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 314 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84-8.80 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.69-7.48 (m, 8H), 6.84 (bd sd, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₉H₁₅N₅: C, 72.82; H, 4.82; N, 22.34.

Установено: C, 72.68; H, 4.77; N, 22.35.

Пример 46

6-[4-(Фенилтио)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 46A

Разтвор на 4-бромбензолнитрил (1.0 г, 5.5 ммолa), тиофенол (644 мг, 5.8 ммолa), K₂CO₃ (1.9 г, 13.7 ммолa) и CuI (1.05 г, 5.5 ммолa) в DMF (20 мл) се кипи на обратен хладник 24 часа, обработва се с етилов ацетат и се филтрува през Celite®. Филтратът се промива с вода и солена луга, суши се (MgSO₄) и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез пламъчна хроматография върху силикагел с 5% етилов ацетат/хексан до осигуряване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 229 (M+NH₄)⁺.

Пример 46B

6-[4-(Фенилтио)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Съединението, получено в Пример 46А, се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене 213-215 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 296 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, 2H), 7.44-7.41 (m, 5H), 7.32 (d, 2H), 6.77 (bds, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₅H₁₃N₅S: C, 60.99; H, 4.43; N, 23.71.

Установено: C, 60.70; H, 4.32; N, 23.55.

Пример 47

6-(2-Хинолинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

2-Хинолинкарбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието.

MS (DCI/NH₃) m/e 239 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.5 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.15-8.0 (m, 2H), 7.9-7.8 (m, 1H), 7.75-7.7 (m, 1H), 7.1-7.0 (br s, 2H), 7.0-6.9 (br s, 2H);

Аналитично изчислено за C₁₂H₁₀N₆: C, 60.49; H, 4.23; N, 35.27.

Установено: C, 60.24; H, 3.94; N, 35.12.

Пример 48

6-(3-Хинолинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

3-Хинолинкарбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене >250 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 239 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.7 (d, 1H), 9.1 (d, 1H), 8.2-8.1 (m, 2H), 6.9-6.85 (m, 1H), 6.8-6.7 (m, 1H), 7.05-6.9 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₂H₁₀N₆: C, 60.49; H, 4.23; N, 35.27.

Установено: C, 60.32; H, 4.06; N, 35.54.

Пример 496-(Бензо[b]тиен-2-илметил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Бензо[b]тиофен-2-ацетонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене 216-218 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 258 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97-7.92 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.4-7.32 (m, 2H), 6.65 (br s, 4H), 3.90 (s, 2H);

Аналитично изчислено за C₁₂H₁₁N₅S: C, 56.01; H, 4.30; N, 27.21.

Установено: C, 55.97; H, 4.19; N, 27.31.

Пример 506-(2,2-Диметил-2H-1-бензопиран-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

2,2-Диметил-2H-1-бензопиран-6-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието.

MS (DCI/NH₃) m/e 270 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.78-6.75 (br s, 4H), 6.70 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 1.20 (s, 6H);

Аналитично изчислено за C₁₄H₁₅N₅O: C, 62.44; H, 5.61; N, 26.00.

Установено: C, 62.19; H, 5.70; N, 25.54.

Пример 516-(2,3-Дихидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

2,3-Дихидро-1,4-бензодиоксин-2-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието.

MS (DCI/NH₃) m/e 246 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.0-6.75 (m, 8H), 3.5 (t, 1H), 3.3 (d, 2H),

Аналитично изчислено за C₁₁H₁₁N₅O₂: C, 53.81; H, 4.52; N, 28.55.

Установено: C, 53.80; H, 4.36; N, 28.40.

Пример 52

6-(Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Метиллов трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-карбоксилат и съединението, получено в Пример 2В, се разработват съгласно Пример 2С до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене 261-262 °С;

MS (DCI/NH₃) m/e 246 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.47 (br s, 4H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.9-1.88 (m, 6H), 1.77-1.60 (m, 6H);

Аналитично изчислено за C₁₃H₁₉N₅: C, 63.64; H, 7.80; N, 28.54.

Установено: C, 63.48; H, 7.66; N, 28.34.

Пример 53

6-(1-Изохинолинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

1-Изохинолинкарбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене >250 °С;

MS (DCI/NH₃) m/e 239 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.7 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (dt, 1H), 6.9 (bs, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₂H₁₀N₆·0.3H₂O: C, 60.49; H, 4.23; N, 35.27.

Установено: C, 59.55; H, 4.35; N, 34.03.

Пример 54

(+/-)-4-(4,6-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)-α-фенилбензолметанол

Смес от съединението, получено в Пример11 (150мг, 0.515 ммол) и натриев борхидрид (6 мг, 0.15 ммол) в етанол (5 мл) кипи на обратен хладник 30 минути, след което се разбърква през нощта при стайна температура. Твърдата фаза се промива с вода и се суши под вакуум до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене 214-216 °С;

MS (DCI/NH₃) m/e 294 (M+H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.2 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.2 (m, 1H), 6.7 (br s, 4H), 6.0 (d, 1H), 5.75 (d, 1H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$: C, 65.51; H, 5.15; N, 23.87.

Установено: C, 65.33; H, 4.91; N, 23.65.

Пример 55

6-(2,3-Дихидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

2,3-Дихидро-1,4-бензодиоксин-6-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене 241-244 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.8-8.75 (m, 2H), 6.95-6.9 (m, 1H), 6.9-6.8 (br s, 4H), 4.25-4.33 (m, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 53.87; H, 4.52; N, 28.56.

Установено: C, 53.93; H, 4.27; N, 28.41.

Пример 56

6-(1-Азабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

1-Азабицикло[2.2.2]октан-4-карбонитрил съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене >245 °C;

MS (DCI/ NH_3) m/e 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.6-6.5 (br s, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.9 (t, 5H), 1.7 (t, 5H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6$: C, 54.53; H, 7.32; N, 38.15.

Установено: C, 54.4056; H, 7.38; N, 38.29.

Пример 57

6-[4-фенилсулфинил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Смес от съединението, получено в Пример 49 (102 мг, 0.34 ммол) и Охоне® (106 мг, 0.17 ммол) в оцетна киселина (2 мл) се разбърква през нощта при стайна температура, обработва се с наситен NaHCO_3 и се екстрахира с етилов ацетат. Екстрактът се промива с вода и солен разтвор, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Остатъкът се подлага на прекристализация от етанол до осигуряване на съединението в заглавието.

Точка на топене 253-255 °C;

MS (DCI/NH_3) m/e 312 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 6.82 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 57.03; H, 4.30; N, 22.15. Установено: C, 57.47; H, 4.04; N, 21.81.

Пример 58

6-[4-Фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4-(Фенилсулфонил)бензонитрил (*J. Org. Chem.* 1989, 54, 4691) се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на съединението в заглавието. Точка на топене >250 °C.

MS (DCI/NH_3) m/e 328 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.71-7.60 (m, 3H), 6.92 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 54.28; H, 4.10; N, 21.10. Установено: C, 54.28; H, 3.92; N, 20.82.

Пример 59

E/Z-[4-(4,6-Диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]фенилметанон,оксим

Смес от съединението, получено в Пример 11 (300 мг, 1.03 ммол) и хидроксиламинхидрохлорид (70 мг, 1.0 ммол) в етанол/пиридин в съотношение 1:1 се кипи на обратен хладник в продължение на 3 часа,

разбърква се през нощта при стайна температура, обработва се с вода и се филтрува. Утайката се промива с вода и се суши до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене 97-107 °C.

MS (DCI/NH₃) m/e 307 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 0.5H), 11.41 (s, 0.5H), 8.35 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 7H), 6.8 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₆H₁₄N₆OCH₃CH₂OH: C, 61.35; H, 5.72; N, 23.84. Установено: C, 61.67; H, 5.29; N, 23.37.

Пример 60

6-Пиразинил-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пиразинкарбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене >250 °C.

MS (DCI/NH₃) m/e 190 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.9 (br s, 2H), 7.1 (br s, 2H), 8.75-8.8 (m, 2H), 9.3 (s, 1H);

Аналитично изчислено за C₇H₇N₇: C, 44.44; H, 3.72; N, 51.82.

Установено: C 44.40; H, 3.62; N, 51.79.

Пример 61

2,4-Диамино-6-[(4-фенилетенил)фенил]-1,3,5-триазин

Пример 61A

Разтвор на бензилтрифенилфосфониев хлорид (22.8 г, 58 ммola) в THF (100 мл) при стайна температура се обработва с литиев хексаметилдисилазид (1M в толуол, 53 мл, 53 ммola), кипи на обратен хладник 15 минути, охлажда се до стайна температура, след което се обработва с 4-цианбензалдехид (7 г, 53 ммola) в THF (40 мл), разбърква се през нощта при стайна температура, подкислява се с 10% HCl и се филтрува.

Филтратът се екстрахира с етилов ацетат, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Остатъкът се разтваря в горещ етилов ацетат и се филтрува през филтър от силикагел до получаване на желаното съединение.

Пример 61B

Съединението, получено в Пример 61A, се разработва съгласно Пример 1 до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене $216-217^\circ\text{C}$;

MS (DCI/NH_3) m/e 290 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H); 7.2-7.4 (m, 5H), 6.75 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5 \cdot 0.5\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$: C, 68.45; H, 5.74; N, 21.00. Установено: C, 68.50; H, 5.49; N, 21.43.

Пример 62

2,4-Диамино-6-[(4-(2-нитрофенил)етенил)фенил]-1,3,5-триазин

4-Нитробензилтрифенилфосфониев бромид се разработва съгласно Примери 61A и 61B до получаване на съединението в заглавието. Точка на топене $>250^\circ\text{C}$;

MS (DCI/NH_3) m/e 335 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (t, 4H), 7.9 (d, 2H), 7.8 (d, 2H); 7.6 (m, 2H), 6.8 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$: C, 61.07; H, 4.22; N, 25.14.

Установено: C, 60.78; H, 4.12; N, 24.89.

Пример 63

6-[1,1'-Бифенил]-4-ил-N,N'-диметил-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 63A

2-[1,1'-Бифенил]-4-ил-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин

Смес от 4-фенил-фенилмагнезиев бромид (получен от 4-бромбифенил (7.75 г, 33 ммолa) и магнезиеви стружки (0.83 г, 35 ммолa) в 40 мл етер) и циануров хлорид (4.00 г, 21.7 ммолa) в бензол (90 мл) се разбърква при 0 °C в продължение на 90 минути. Реакционната смес се изпарява до сухо и остатъкът се подлага на пламъчна хроматография върху силикагел с 50% хексани/метилехлорид до получаване на желаното съединение. (2.80 г, 43%).

MS (DCI/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺.

Пример 63B

6-[1,1'-Бифенил]-4-ил-N,N'-диметил-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Смес от съединението, получено в Пример 63A (0.52 г, 1.72 ммолa) и N-метиламин (30 ммолa) в тетраhydroфуран (25 мл) се разбърква 72 часа при стайна температура. Реакционната смес се намалява по обем и се разрежда с вода. Твърдата фаза се отделя, промива с вода и етер и се суши. Пречистване чрез реверсивна HPLC осигурява желаното съединение. Точка на топене 198-200 °C.

MS (DCI/NH₃) m/e 292 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (m, 2H), 7.74 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.22 (bdtm, 2H), 2.82 (m, 6H);

Аналитично изчислено за C₁₇H₁₇N₅·0.25 H₂O: C, 69.01; H, 5.96; N, 23.67.

Установено: C, 69.37; H, 5.85; N, 23.63.

Пример 64

6-[1,1'-Бифенил]-4-ил-N-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 64A

2-[1,1'-Бифенил]-4-ил-6-хлоро-1,3,5-триазин-2-амин

Смес от 2-[1,1'-Бифенил]-4-ил-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин (Пример 63A) (0.804 г, 2.67 ммолa) в 40 мл етер и концентриран амониев хидроксид (2мл,

30 ммол) в тетраhydroфуран (30 мл) се разбърква 60 минути при 0 °C и 20 минути при стайна температура. Реакционната смес се намалява по обем, разрежда се с вода и утайката се събира, промива с вода и етер, след което се суши до осигуряване на желаното съединение. (0.090 г, 12%).

MS (DCI/NH₃) m/e 282 (M+H)⁺.

Пример 64B

6-[1,1'-Бифенил]-4-ил-N-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Съединението, получено в Пример 64A (0.090 г, 0.32 ммол) и *N*-метиламин (6 ммол) в тетраhydroфуран (9 мл) се разбъркват 24 часа при стайна температура. Реакционната смес се намалява по обем и се разрежда с вода. Твърдата фаза се събира, промива с вода и етер и се суши до осигуряване на желаното съединение (0.062 г, 70%).

Точка на топене 237-238 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 278 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.51 (t, 2H); 7.41 (m, 1H), 7.25 (q, 1H), 6.79 (bds, 2H), 2.79 (d, 3H);

Аналитично изчислено за C₁₆H₁₅N₅·0.5C₄H₈O₂: C, 67.27; H, 5.96; N, 21.79.

Установено: C, 67.20; H, 5.71; N, 22.05.

Пример 65

6-(Бицикло[2.2.1]хепт-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 65A

6-(Бицикло[2.2.1]хепт-2-ен-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Бицикло[2.2.1]хепт-2-ен-5-карбонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на желаното съединение.

MS (DCI/NH₃) m/e 204 (M+H)⁺;

Пример 65B

6-(Бицикло[2,2,1]хепт-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Разтвор на съединението, получено в пример 65A, в метанол се редуцира с газообразен водород и паладий върху **въглен**, филтрува се и се изпарява до получаване на желаното съединение. Точка на топене 216-217 °C.

MS (DCI/NH₃) m/e 206 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.52 (bds, 4H), 2.83 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.21 (m, 1H); 2.04 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.6-1.2 (m, 5H), 1.52 (m, 1H);

Аналитично изчислено за C₁₀H₁₅N₅: C, 58.44; H, 7.37; N, 34.12.

Установено: C, 58.46; H, 7.40; N, 34.00.

Пример 66

6-[1,1'-Бифенил]-4-ил-*N,N'*-диетил-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Смес на 2,4-ди-*N*-етиламино-6-хлоро-1,3,5-триазин (0.55 г, 2.7 ммолa) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий (0.19 г, 0.16 ммолa) в безводен, дегазиран диметилацетамид (45 мл) се нагрява до 100 °C, обработва се последователно с 4-(фенил)фенилборна киселина (Yabroff et al., *Journal of the American Chemical Society*, том 56, 1934, стр.1850-1856) (0.80 г, 4.0 ммолa) в абсолютен етанол (15 мл) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (30 мл), след което реакционната смес се държи 3 дни при 100 °C. Сместа се охлажда до стайна температура и се разрежда с етилов ацетат. Органичната фаза се промива със солена луга, суши се (MgSO₄), концентрира се и се доизсушава под вакуум. Остатъкът се подлага на прекристализация от диоксан/етанол в съотношение 2:1 до осигуряване на 0.15 г (17%) от желаното съединение във вид на бяло твърдо вещество. Точка на топене 183-184 °C.

MS (DCI/NH₃) m/e 320 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.49 (m, 2H); 7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 1.16 (m, 6H);

Аналитично изчислено за $C_{19}H_{21}N_5 \cdot 0.5C_4H_8O_2$: C, 70.91; H, 6.55; N, 8.28. Установено: C, 71.21; H, 6.50; N, 21.13.

Пример 67

6-(2-нитро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4-Циано-2'-нитробифенил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на желаното съединение. Точка на топене $>250^\circ\text{C}$.

MS (DCI/ NH_3) m/e 309 ($M+H$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.3 (d, 2H, $J=9$ Hz), 8.05 (dd, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H); 7.45 (d, 2H), 6.8 (bds, 4H);

Аналитично изчислено за $C_{15}H_{12}N_6O_2$: C, 58.44; H, 3.92; N, 27.26.

Установено: C, 58.46; H, 3.99; N, 27.15.

Пример 68

6-(6-Метил-3-пиридинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

6-Метилникотинитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на желаното съединение. Точка на топене $>260^\circ\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 203 ($M+H$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H, $J=11$), 7.38 (d, 1H), 6.81 (br s, 4H), 2.56 (s, 3H);

Аналитично изчислено за $C_9H_{10}N_6$: C, 53.45; H, 4.98; N, 41.55.

Установено: C, 53.46; H, 4.94; N, 41.84.

Пример 69

6-(6-хлоро-3-пиридинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Метил 6-хлорникотинат и имидодикарбонимиден диаמיד (2B) се разработват съгласно Пример 2C до осигуряване на желаното съединение.

Точка на топене $>260^\circ\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 223, 225 ($M+H$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H, $J=11$), 7.62 (d, 4H), 6.91 (br s, 4H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_6$: C, 43.15; H, 3.16; N, 37.74.

Установено: C, 43.05; H, 3.08; N, 37.50.

Пример 70

6-(5-Бромо-3-пиридинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

5-Бромоникотинонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на желаното съединение.

Точка на топене $>260^\circ\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.3 (d, 1H), 8.82 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.62-8.64 (m, 1H), 6.8-7.1 (br s, 1H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_6$: C, 35.98; H, 2.64; N, 31.47.

Установено: C, 35.89; H, 2.53; N, 31.22.

Пример 71

6-(2,3-дихидро-2,2,3,3-тетрафлуоро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

6-Циано-2,3-дихидро-2,2,3,3-тетрафлуоро-1,4-бензодиоксан се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на желаното съединение. Точка на топене $176-179^\circ\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.16 (br s, 2H); 6.95 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$: C, 41.65; H, 2.22; N, 22.08.

Установено: C, 41.55; H, 2.10; N, 22.09.

Пример 72

6-[4-[(4-хлорофенил)метокси]фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

4-[(4-Хлорофенил)метокси]бензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на желаното съединение. Точка на топене 246-248 °C.

MS (DCI/NH₃) m/e 342 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (s, 4H), 7.25 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.6 (br s, 4H); 5.05 (s, 2H), 3.55 (s, 2H);

Аналитично изчислено за C₁₇H₁₆ClN₅O: C, 59.74; H, 4.72; N, 20.49.

Установено: C, 59.64; H, 4.64; N, 20.49.

Пример 73

6-[4-(1-пиперидинилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 73А

1-[(4-цианофенил)сулфонил]пиперидин

Смес от 4-цианобензолсулфонилов хлорид (0.51 гр 2.5 ммол) и пиперидин (0.60 мл, 517 мг, 6.04 ммол) в 10 мл метиленхлорид се разбърква през нощта при стайна температура. Органичната фаза се промива последователно с вода, 5%HCl и солена луга, суши се (Na₂SO₄) и се концентрира. Полученото бяло твърдо вещество (0.61 г, 96%) се използва без по-нататъшно пречистване.

Пример 73В

6-[4-(1-пиперидинилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Продуктът, получен в Пример 73А, се разработва съгласно Пример 1 до осигуряване на желаното съединение. Точка на топене >260 °C;

MS (DCI/NH₃) m/e 335 (M+H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 6.90 (bd s, 4H), 2.90-2.97 (m, 4H), 1.50-1.59 (m, 4H), 1.32-1.42 (m, 2H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C, 50.28; H, 5.42; N, 25.13.

Установено: C, 50.43; H, 5.42; N, 25.12.

Пример 74

6-(1-Бензоил-4-пиперидинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Пример 74A

1-Бензоил-4-пиперидинкарбонитрил

Смес на 1-бензоил-4-пиперидон (2.0 г, 9.8 ммол) тозилметиллов изоцианид (2.5 г, 12.8 ммол) и етанол (1.0 мл, 17.1 ммол) в 30 мл DME се охлажда в етанол/ледена вана и се добавя калиев три-бутоксид в такова количество, че да се поддържа температура на реакцията $<10^\circ\text{C}$. Охлаждащата вана се отстранява и реакционната смес се оставя при стайна температура и разбъркване през нощта. Твърдата фаза се отделя чрез филтруване, промива се с DME и филтратът се изпарява. Остатъкът се разтваря в EtOAc, промива се с вода и солена луга, суши се (MgSO_4), филтрува се през силикагел и се концентрира до получаване на 2.14 г (66%) слабожълто масло.

Пример 74B

6-(1-Бензоил-4-пиперидинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин

Продуктът, получен съгласно Пример 74A, се разработва съгласно Пример 1 до получаване на желаното съединение. Точка на топене $246-248^\circ\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/e 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43-7.49 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.58 (bd s, 4H), 4.44-4.52 (bm, 1H), 3.55-3.67 (bm, 1H), 2.79-3.27 (bm, 2H), 1.53-1.94 (bm, 5H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: C, 60.38; H, 6.08; N, 28.16.

Установено: C, 60.09; H, 6.02; N, 28.29.

Пример 75

6-[1-(Фенилметил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

N-Бензил-4-пиперидон се разработва съгласно Примери 74А и 74В до получаване на желаното съединение. Точка на топене >260 °C.

MS (DCI/NH₃) *m/e* 285 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19-7.32 (m, 5H), 6.50 (bds, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 4H);

Аналитично изчислено за C₁₅H₂₀N₆H₂O: C, 59.58; H, 7.33; N, 27.79.

Установено: C, 60.06; H, 7.19; N, 27.94.

Пример 76

N,N'-Диацетил-6-[4-(фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-тиазин-2,4-диамин

6-[4-(фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-тиазин-2,4-диамин (Пример 58) се разработва съгласно Пример 33В до получаване на желаното съединение. Точка на топене >260 °C.

MS (DCI/NH₃) *m/e* 412 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, 2H, J=8Hz), 8.18 (d, 2H, J=8Hz), 8.01 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 2.37 (s, 6H);

Аналитично изчислено за C₁₉H₁₇N₅O₄: C, 55.47; H, 4.16; N, 17.02.

Установено: C, 55.47; H, 4.19; N, 17.11.

Пример 77

N-Ацетил-6-[4-(фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-тиазин-2,4-диамин

6-[4-(фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-тиазин-2,4-диамин (Пример 58) се разработва съгласно Пример 34 до получаване на желаното съединение. Точка на топене >260 °C.

MS (DCI/NH₃) *m/e* 370 (M+H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.68 (t, 2H), 2.56 (s, 3H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 53.96; H, 4.26; N, 18.51.

Установено: C, 53.75; H, 3.91; N, 18.83.

Пример 78

6-[2-(1-Пиперидинил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин

2-(1-Пиперидинил)бензонитрил се разработва съгласно Пример 1 до получаване на желаното съединение. Точка на топене $> 250^\circ\text{C}$.

MS (DCI/ NH_3) m/e 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

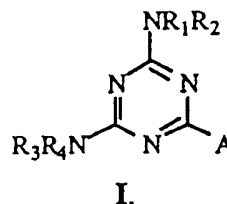
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.63 (bds, 4H), 3.88 (m, 4H), 1.47 (bdm, 6H);

Аналитично изчислено за $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5$: C, 62.20; H, 6.71; N, 31.09.

Установено: C, 61.88; H, 6.36; N, 31.37.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения, притежаващи формула I



или фармацевтично приемливи соли или пролекарства от тях, където

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са независимо избирани от групата, състояща се от водород, C_1 - C_{20} алкил и C_1 - C_{20} алканоил; или

R_1 и R_2 заедно с азотния атом, към който са прикрепени, образуват пръстен, независимо избран от групата, състояща се от морфолин, пиперидин, пиперазин и пиролидин; или

R_3 и R_4 заедно с азотния атом, към който са прикрепени, образуват пръстен, независимо избран от групата, състояща се от морфолин, пиперидин, пиперазин и пиролидин;

A е избран от групата, състояща се от хетероцикъл, (хетероцикъл)- C_1 - C_{20} -алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_6 - C_{15} спироалкил и -B-L-Y;

B и Y са независимо арил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_4 - C_{10} циклоалкенил, хетероцикъл или C_6 - C_{15} спироалкил;

L е ковалентна връзка, $-C(=W)-$, C_1 - C_{20} алкилен, $-NR_5-$, $-NR_6C(X)NR_7-$, C_2 - C_{20} алкинилен, C_2 - C_{20} алкенилен, $-O-$, $-S(O)_t-$, $-NR_6C(X)-$, $-C(X)NR_6-$, $-NR_6SO_2NR_7-$, $-NR_6SO_2-$, $-SO_2NR_6-$ или $-O(CR_1R_2)-$;

R_5 е водород, C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{20} алканоил и C_1 - C_{20} арилалкил;

R_6 и R_7 са независимо водород, C_1 - C_{20} алкил и арил $-C_1$ - C_{20} -алкил;

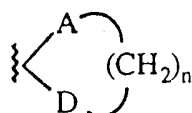
R_1 и R_2 са дефинирани по-горе;

W е O, S или $(=N-O-R_6)$;

X е O или S; t е 0-2

всяко L е показано с неговия ляв край, прикрепен към B и неговия десен край, прикрепен към Y и

при всеки отделен случай арил, циклоалкил, циклоалкенил, хетероцикъл, спироалкил, алкилен и (хетероцикъл)алкил могат по избор да бъдат замествани с 1-3 заместители, независимо избирани от C₁-C₂₀ алкокси, C₁-C₂₀ алкил, амино, арил, азидо, циано, хало, C₁-C₂₀ халоалкил, хетероцикъл, нитро или R₁₀ и R₁₁ където R₁₀ и R₁₁ заедно са



където A и D са независимо кислород, или S(O)_t и n е 2-3, при условието, че когато B и Y са незаместен фенил и L е ковалентна връзка, то поне един от R₁, R₂, R₃ и R₄ е различен от водород и при условието, че когато L е ковалентна връзка и единият от B или Y е незаместен имидазол, а другият е незаместен фенил, то поне един от R₁, R₂, R₃ и R₄ е различен от водород.

2. Съединение, съгласно Претенция 1, избрано от групата, състояща се от :

- 6-[1-(дифенилметил)-3-азетидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-(1-фенил-4-пиперидинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- транс-6-(4-фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-[3-(1H-пирол-1-ил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- цис/транс-6-(3-фенилциклобутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-[1,1'-бифенил]-2-ил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-(4'-нитро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-[4-(4-пентилциклохексил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- 6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
- N-циклохексил-N'-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]уреа,
- (4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенилметенон,
- N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-N'-фенилуреа,
- 6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

6-(4'-пентил[1,1'-бифенил]-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4'-(пентилокси)[1,1'-бифенил]-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(6-метокси-2-бензотиазолил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-амино[1,1'-бифенил]-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(5-оксазолил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-[[5-(трифлуорметил)-2-пиридилил]окси]фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 4'-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
 6-(4'-метокси[1,1'-бифенил]-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-флуоро[1,1'-бифенил]-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 6-[1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-2-нафталинсульфонамид,
 2,5-дихлоро- N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]бензолсульфонамид,
 6-(1-фенилциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(4-метоксифенил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[2-[4-(трифлуорметил)фенил]-4-тиазолил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(4-метоксифенил)циклогексил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(2-тиенил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(фенилетилил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N,N'-(6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[ацетамид],
 N-(4-амино-6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2-ил)ацетамид,
 N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-1-нафталинсульфонамид,
 6-(4'-азидо[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(4-морфолинилсульфонил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(2-фуранил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N,N'-[6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[ацетамид],
 N-[4-амино-6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил] ацетамид,
 6-(5-фенил-2-фуранил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(5-фенил-2-тиенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

N,N'-[6-(4-фенилциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[ацетамид],
 N-[4-амино-6-(4-фенилциклогексил)-1,3,5-триазин-2-ил] ацетамид,
 6-(4-фенил-1-нафталенил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(фенилтио)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2-хинолинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(3-хинолинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(бензо[b]тиен-2-илметил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2,2-диметил-2Н-1-бензопиран-6-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-изохинолинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 (6-(2,3-дихидро-1,4-бензодиоксин-2-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(трицикло[3.3.1.1.^{3,7}]декан-1-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 (+/-)-4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)-α-фенилбензолметанол,
 6-(2,3-дихидро-1,4-бензодиоксин-6-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(фенилсульфинил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(фенилсульфонил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 [4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]фенилметанон,оксим,
 6-пиразинил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 2,4-диамино-6-[4-(4-фенилетенил)фенил]-1,3,5-триазин,
 2,4-диамино-6-[4-(2-нитрофенил)етенил]фенил]-1,3,5-триазин,
 6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N,N'- диметил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(бицикло[2.2.1]хепт-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N,N'- диетил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2'-нитро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(6-метил-3-пиридилил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(6-хлор-3-пиридилил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(5-бром-3-пиридилил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(4-хлорфенил)метокси]фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

6-(2,3-дихидро-2,2,3,3-тетрафлуор-1,4-бензодиоксан-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(1-пиперидинилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-бензоил-4-пиперидинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N,N'-диацетил-6-[4-(фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 N-ацетил-6-[4-(фенилсулфонил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин и
 6-(2-пиперидин-1-илфенил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин.

3. Съединение съгласно Претенция 1, където R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са водород.

4. Съединение съгласно Претенция 3, където А е хетероцикъл, (хетероцикъл)- C_1 - C_{20} -алкил, C_3 - C_{20} циклоалкил и C_6 - C_{15} спироалкил, където хетероцикъла, (хетероцикъл)- C_1 - C_{20} -алкила, циклоалкила, (хетероцикъл)-алкила и спироалкила могат по избор да бъдат заместени.

5. Съединение съгласно Претенция 4, избирано от групата, състояща се от:

6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(6-метокси-2-бензотиазолил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2-хинолинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(3-хинолинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(бензо[b]тиен-2-илметил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2,2-диметил-2Н-1-бензопиран-6-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-изохинолинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2,3-дихидро-1,4-бензодиоксин-2-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(трицикло[3.3.1.1.^{3,7}]декан-1-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2,3-дихидро-1,4-бензодиоксин-6-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,

6-(1-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(6-хлор-3-пиридинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(5-бром-3-пиридинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-пиразинил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2,3-дихидро-2,2,3,3-тетрафлуор-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин и
 6-(6-метил-3-пиридинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин.

6. Съединение съгласно Претенция 3, където А е -В-Л-У или C_3 - C_{10} циклоалкил, В и У са независимо арил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_4 - C_{10} циклоалкенил, C_6 - C_{15} спироалкил или хетероцикъл и арилът, циклоалкилът, циклоалкенилът, спироалкилът или хетероцикъла могат да бъдат по избор заместени.

7. Съединение съгласно Претенция 6, където L е ковалентна връзка или алкилен.

8. Съединение съгласно Претенция 7, избрано от групата, състояща се от:

6-[1-(дифенилметил)-3-азетидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-фенил-4-пиперидинил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 транс-6-(4-фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[3-(1H-пирол-1-ил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 цис/транс-6-(3-фенилциклобутил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1,1'-бифенил]-2-ил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-нитро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(4-пентилциклохексил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-пентил[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4'-(пентилокси)[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,

6-(4'-амино[1,1'-бифенил]-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(5-оксазолил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 4'-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
 6-(4'-метокси[1,1'-бифенил]-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-флуоро[1,1'-бифенил]-4-ил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(1-фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(4-метоксифенил)-4-пиперидинил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[2-[4-(трифлуорметил)фенил]-4-тиазолил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(4-метоксифенил)циклохексил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(2-тиенил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4'-азидо[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-(2-фуранил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(5-фенил-2-фуранил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(5-фенил-2-тиенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(4-фенил-1-нафталенил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(бицикло[2.2.1]хепт-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-(2'-нитро[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин и
 6-(2-пиперидин-1-илфенил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин.

9. Съединение съгласно Претенция 6, където L е -O- или -O(CR₁R₂)-, където R₁ и R₂ са дефинирани по-горе.

10. Съединение съгласно Претенция 9, избрано от групата, състояща се от:

6-(4-феноксифенил)- 1,3,5-триазин-2,4-диамин,
 6-[4-[[5-(трифлуорметил)-2-пиридинил]окси]фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин
 и 6-[4-{(4-хлорфенил)метокси}фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

11. Съединение съгласно Претенция 6, където L е $-\text{NR}_6\text{SO}_2-$ и R_6 е водород.

12. Съединение съгласно Претенция 11, избрано от групата, състояща се от:

N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]бензолсулфонамид,

N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-2-нафталинсулфонамид,

2,5-дихлоро- N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]бензолсулфонамид, и

N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-1-нафталинсулфонамид.

13. Съединение съгласно Претенция 6, където L е $-\text{NR}_6\text{C}(\text{X})\text{NR}_7-$, X е O, и R_6 и R_7 са водород.

14. Съединение съгласно Претенция 13, избрано от групата, състояща се от :

N-циклохексил-N'-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]уреа и

N-[4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]-N'-фенилуреа.

15. Съединение съгласно Претенция 6, където L е C_2-C_{20} алкинилен.

16. Съединение съгласно Претенция 15, което е
6-[4-(фенилетинил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

17. Съединение съгласно Претенция 6, където L е C_2-C_{20} алкенилен.

18. Съединение съгласно Претенция 17, избрано от групата, състояща се от:

(E)-2,4-диамино-6-[4-(2-фенилетенил)фенил]-1,3,5-триазин и

(E)-2,4-диамино-6-[4-(2-(4-нитрофенил)етенил)фенил]-1,3,5-триазин.

19. Съединение съгласно Претенция 6, където L е $-S(O)_t-$ и t е 0-2.

20. Съединение съгласно Претенция 19, избрано от групата, състояща се от:

6-[4-(4-морфолинилсулфонил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,

6-[4-(фенилтио)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,

6-[4-(фенилсулфинил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин,

6-[4-(фенилсулфонил)фенил] -1,3,5-триазин-2,4-диамин и

6-[4-(1-пиперидинилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

21. Съединение съгласно Претенция 6, където L е $-C(W)-$ и W е $(=O)$, $(=S)$ или $(=N-O-R_6)$.

22. Съединение съгласно Претенция 21, избрано от групата, състояща се от:

(E/Z)-2,4-диамино-6-[4-бензоил)фенил-1,3,5-триазин,оксим,

(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)фенилметенон,

(+/-)-4-(4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)- α -фенилбензолметанол и

6-(1-бензоил-4-пиперидинил) -1,3,5-триазин-2,4-диамин.

23. Съединение съгласно Претенция 1, където R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са независимо водород, C_1-C_{20} алкил или C_1-C_{20} алканоил.

24. Съединение съгласно Претенция 23, където A е $-B-L-Y$, B и Y са независимо арил, C_3-C_{10} циклоалкил, C_4-C_{10} циклоалкенил, C_6-C_{15} спироалкил или хетероцикъл и арилът, циклоалкилът, циклоалкенилът, спироалкилът или хетероцикълът могат по избор да бъдат заместени.

25. Съединение съгласно Претенция 24, където L е ковалентна връзка.

26. Съединение съгласно Претенция 25, избрано от групата, състояща се от

N,N'-(6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис[ацетамид],
N-(4-амино-6-[1,1'-бифенил]-4-ил-1,3,5-триазин-2-ил)ацетамид,
N,N'-[6-(4-фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[ацетамид],
N-[4-амино-6-(4-фенилциклохексил)-1,3,5-триазин-2-ил]ацетамид,
6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N,N'-диметил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N,N'-диетил-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
N,N'-диацетил-6-[4-(фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин,
N-ацетил-6-[4-(фенилсулфонил)фенил]-1,3,5-триазин-2,4-диамин и
6-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

27. Съединение съгласно Претенция 23, където L е -O-.

28. Съединение съгласно Претенция 27, избрано от групата, състояща се от

N,N'-[6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[ацетамид] и
N-[4-амино-6-(4-феноксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]ацетамид.

29. Метод за инхибиране на ангиогенетични заболявания, характеризиращ се с това, че се прилага съединение с формула I.

30. Метод съгласно Претенция 29, където болестта е избрана от групата, състояща се от рак, диабетна ретинопатия и макуларна дегенерация.