الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ والمعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 وتاريخ 1439/10/19هـ، ولائحته التنفيذية.
يقرر منح:

اجيوس فارماسوتيكالز، انك.
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.

براءة اختراع رقم: SA 6864

بتـــاريخ: 1441/10/04 هـ
الموافق: 2020/05/27 م

عن الاختراع المسمى:

مركبات فعالة علاجيا وطرق استخدامها
Therapeutically Active Compounds and Their Methods of use

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] **الهيئة السعودية للملكية الفكرية**
[11] **رقم البراءة:** SA 6864 B

[12] **براءة اختراع**

[45] **تاريخ المنح:** 1441/10/04 هـ
الموافق: 2020/05/27 م

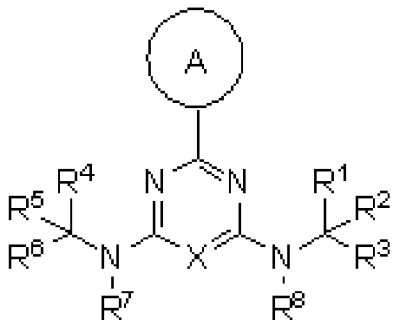
[21] رقم الطلب: 516370384
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1437/04/01 هـ
الموافق: 2016/01/11 م
[30] بيانات الأسبقية:
2013/07/11 CN PCT/CN2013/079200 م
[72] اسم المخترع: زينون دي. كونتياتيس، جانيتا بوبوفيسي-موليز، جيريمي ام. ترافينس، روبيرت زاهلير، زهينوي كاي، دينج زهوو
[73] مالك البراءة: اجيوس فارماسوتيكالز، انك.
عنوانه: 88 سيدني ستريت كامبريج، ماساتشوسيتس 2139، امريكا
جنسيته: امريكية
[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار
[86] رقم الطلب الدولي: PCT/CN2014/081957
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2014/07/10 م
[87] رقم النشر الدولي: WO 2015/003640 A1
تاريخ النشر الدولي: 2015/01/15 م
[51] التصنيف الدولي(IPC8):
A61P 035/000, A61K 031/395
C07D 417/004, C07D 409/004
C07D 405/014, C07D 403/004
C07D 401/004, C07D 251/018
[56] المراجع:
WO 2008076883, WO 2010144338
JP H11158073

الفاحص: ندى بنت هذال القحطاني

[54] اسم الاختراع: مركبات فعّالة علاجياً وطرق استخدامها

Therapeutically Active Compounds and Their Methods of use

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركب بالصيغة I أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات hydrate منه:



(I)،

يستخدم في صناعة دواء لعلاج السرطان cancer وطرق لعلاج السرطان باستخدام المركب.

عدد عناصر الحماية (25)،

مركبات فعّالة علاجياً وطرق استخدامها

Therapeutically Active Compounds and Their Methods of use

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات مفيدة لعلاج السرطان، وعلى وجه التحديد، يتعلق بمركبات تثبط طفرة IDH1 (أيزوسيترات ديهيدروجيناز isocitrate dehydrogenase 1 (+NADP)، سيتوسوليك cytosolic) أو طفرة IDH2 (أيزوسيترات ديهيدروجيناز isocitrate dehydrogenase 2 (+NADP)، ميتوكوندريا mitochondrial)، وطرق استخدام تلك المركبات لعلاج سرطانات تتميز بوجود طفرة IDH1 أو طفرة IDH2.

تحفز أيزوسيترات ديهيدروجنازات Isocitrate dehydrogenases (IDHs) إزالة الكربوكسيل المؤكسدة decarboxylation من أيزو سيترات isocitrate إلى 2- أوكسو جلوتارات oxoglutarate (أي، α-كيتو جلوتارات ketoglutarate). تنتمي تلك الإنزيمات إلى فئتين ثانويتين مميزتين، إحداهما تستخدم NAD(+) كمستقبل للإلكترون electron acceptor والأخرى NADP(+). تم تسجيل خمس أنواع من أيزو سيترات ديهيدروجنازات isocitrate dehydrogenases: ثلاثة أيزو سيترات ديهيدروجينازات تعتمد على NAD(+)، الموجودة على مصفوفة الميتوكوندريا mitochondrial matrix ، واثنين أيزو سيترات ديهيدروجينازات تعتمد على NADP(+)، إحداهما عبارة عن ميتوكوندريا mitochondrial والأخرى عبارة عن العصارة الخلوية cytosolic في الغالب. كل إنزيم يعتمد على NADP(+) عبارة عن دايمير متجانس homodimer.

تكون IDH1 (أيزوسيترات ديهيدروجيناز isocitrate dehydrogenase 1 (+NADP)، سيتوسوليك cytosolic) معروفة أيضاً بـ IDH؛ IDP؛ IDCD؛ IDPC أو PICD. يكون البروتين المشفر protein encoded بواسطة ذلك الجين gene هو أيزو سيترات ديهيدروجيناز يعتمد على NADP(+) موجود في السيتوبلازم cytoplasm وبيروكسيزومات peroxisomes.

وتحتوي على متوالية إشارة استهداف PTS-1 بيروكسيزومية peroxisomal. ويقترح وجود ذلك الإنزيم في البيروكسيزومات peroxisomes أدواراً في إعادة توليد NADPH لانخفاضات داخل البيروكسيزوم، مثل تحويل 2، 4-دينويل CoAs- dienoyl إلى 3- إينويل CoAs- enoyl، بالإضافة إلى تفاعلات بيروكسيزومية تستهلك 2- أوكسو جلوتارات oxoglutarate ، أي إدخال ألفا- هيدروكسيل alpha-hydroxylation على حمض فيتانيك phytanic acid. يلعب الإنزيم السيتوبلازمي cytoplasmic enzyme دوراً كبيراً في إنتاج NADPH سيتوبلازمي.

يشفر جين IDH1 البشري بروتين من 414 حمض أميني amino acid. يمكن الحصول على النيوكليوتيد nucleotide ومتواليات الحمض الأميني amino acid sequences لـ IDH1 البشري كمدخلات GenBank NM_005896.2 و NP_005887.2 على التوالي. تم وصف النيوكليوتيد ومتواليات الحمض الأمينو لـ IDH1 أيضاً في، على سبيل المثال، Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., Submitted (DEC-2008) to UniProtKB; Kullmann et al., Submitted (JUN-1996) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; and Sjoeblom et al., Science 314:268-274(2006).

تحفز IDH1، على سبيل المثال، النوع البري، غير المطفرة إزالة الكربوكسيل المؤكسدة decarboxylation من أيزو سيترات isocitrate إلى α-كيتو جلوتارات ketoglutarate بالتالي خفض +NAD (+NADP) إلى NADH (NADPH)، على سبيل المثال، في التفاعل التالي:

$$\text{Isocitrate} + \text{NAD+ (NADP+)} \rightarrow \alpha\text{-KG} + CO2 + \text{NADH (NADPH)} + \text{H+}.$$

تم الكشف عن أن طفرات IDH1 mutations الموجودة في خلايا السرطان cancer cells الناتجة تؤدي إلى قدرة جديدة للإنزيم لتحفيز انخفاض يعتمد على NAPH لـ α-كيتو جلوتارات إلى

R(−)-2- هيدروكسي جلوتارات hydroxyglutarate (2HG). من المعتقد أن إنتاج 2HG يساهم في إنتاج وتقدم السرطان (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

تكون IDH2 (أيزوسيترات ديهيدروجيناز 2 (+NADP)، ميتوكوندريا) معروفة أيضاً بـ IDH؛ IDP؛ IDHM؛ IDPM؛ ICD-M؛ أو mNADP-IDH. يكون البروتين المشفر بواسطة ذلك الجين هو المعتمدة على أيزو سيترات ديهيدروجيناز (+)NADP الموجود في الميتوكوندريا. ويلعب دوراً في استقلاب وسيط وإنتاج طاقة. يمكن أن يرتبط ذلك البروتين بشكل محكم أو ترتبط مع معقد الديهيدروجيناز البيروفات. يشفر جين IDH2 البشري بروتين 452 حمض أميني. النيوكليوتيد ويمكن الحصول على متواليات الحمض الأميني لـ IDH2 على هيئة مدخلات GenBank NM_002168.2 و NP_002159.2 على التوالي. يتم وصف حمض النيوكليوتيد والحمض الأميني لـ IDH2 البشري أيضاً في، على سبيل المثال، Huh et al., Submitted to the EMBL/GenBank/DDBJ databases (NOV-1992)؛ و The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

تحفز IDH2، على سبيل المثال، النوع البري، غير المطفرة إزالة الكربوكسيل المؤكسدة من أيزو سيترات إلى α-كيتو جلوتارات (α-KG) بالتالي خفض (NADP+) NAD+ إلى NADH (NADPH)، على سبيل المثال، في التفاعل التالي:

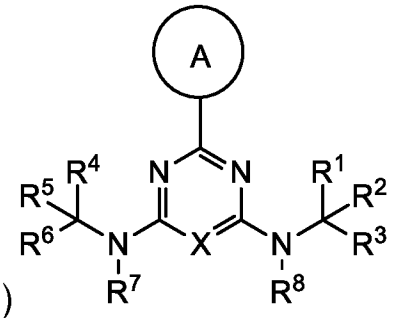
Isocitrate + NAD+ (NADP+) → α-KG + CO2 + NADH (NADPH) + H+.

تم الكشف عن أن طفرات IDH2 الموجودة في خلايا سرطان معينة تؤدي إلى قدرة جديدة للإنزيم لتحفيز انخفاض يعتمد على NAPH لـ α-كيتو جلوتارات إلى R(−)-2- هيدروكسي جلوتارات (2HG). لا يتم تشكيل 2HG بواسطة IDH2 من النوع البري. من المعتقد أن إنتاج 2HG يساهم في تكوين وتقدم السرطان (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

يكون تثبيط طفرة IDH1 و/ أو طفرة IDH2 ونشاطها الحديث بالتالي معالجة علاجية قوية للشرطان. ووفقاً لذلك، توجد حاجة مستمرة لمثبطات لطفرات IDH1 و/ أو IDH2 لها نشاط حديث ألفا هيدروكسيل.

الوصف العام للاختراع

يتم في هذه الوثيقة وصف مركبات بالصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(I)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة monocyclic aryl بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heteroaryl ؛

X هي N، CH أو C-هالو halo ؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen ، C1 C4 alkyl ، C1-C4 haloalkyl ، -O- C1 C4 alkyl ، وCN، حيث كل جزء ألكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -O- C1 C4 alkyl ، -NH(C1 C4 alkyl)، أو -N(C1 C4 alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(C1-C6 alkyl)، -(C1-C6 alkyl)-C(O)-NH2، -(C1-C6 alkyl)-CO2H، -(C2-C6 alkenyl أو alkynyl)-، -(C1-C6 alkyl)-O-(C1-C6 alkylene)-N(R6)-(C1-C6 alkylene)، -Q-(C0-C6 alkylene)-N(R6)(R6)، -Q-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkylene)-S(O)1-2-N(R6)-(C1-C6 alkylene)، -(C1-C6 alkylene)-S(O)1-2-N(R6)-(C1 C4 alkyl)، -Q-(C1-C6 alkylene)-S(O)1-2-N(R6)(R6)، -Q-(C1-C6 alkylene)-C(O)N(R6)-(C0-C6 alkylene)-C(O)-(C1-C6 alkyl)-O-(C0-C6 alkylene)-C(O)-(C0-C6 alkylene)-O-(C1-C6 alkylene)، -Q-(C1-C6 alkylene)-O-C(O)-(C1-C6 alkyl)، -

C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkyl C0-C6)-O-C(O)-(alkylene
alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl
-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(
O--(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)
،Q-(alkylene C0-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)
-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-
C1-)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)
C0-)- ،Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C6
-S(O)0-2-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-S(O)0-2-(alkylene C6
C1-C6)-N(R6)-C(O)-N(R6)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)
،(alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl
-Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو الكيلين alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(C1 C4 alkyl)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل aryl ، أريل غير متجانسة heteroaryl ، كربوسيكليل carbocyclyl وسيكليل غير متجانسة heterocyclyl ، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 و R5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، أريل بها استبدال اختياري، أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون X هي N و A هي فينيل phenyl بها استبدال اختياري، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي 4-[[2-[2-(2- ،NHCH2CH2OCH2CH2OCH2CH2NH2 -2)-2]-[aminoethoxy)ethoxy]ethyl]amino و(ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل :

NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-docecyl), NH-[(4-methoxyphenyl)methyl], NHCH2CH2CHO, NHCH2CH2OCH3, NHCH2CH2OH, NHCH2CH(OH)CH3, NHCH2CH2OC(O)phenyl, NHCH2CH2CH2OH, NHCH2CH2CH2N(CH3)phenyl, NHCH2C(O)OCH3, NHCH2C(O)OCH2CH3, NHCH2phenyl, NHCH(CH3)CH2CH3, or NHCH2CH2OC(O)CH3;

(ii) عندما تكون X هي CH أو C-Cl و A هي فينيل بها استبدال اختياري باستخدام F، Cl أو SO2CH3، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن :

N(CH3)CH2C(O)NH-i-propyl, NHCH(CH3)(CH2)3N(CH2CH3)2, NHCH2CH2OH, NHCH2CH2OCH3, NHCH2CH2OSO3H, NHCH2CH2CH2OCH2CH2O-phenyl, NHCH2CH2CH2OH, NHCH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH(OH)CH3, N(CH2CH3)2, NH-i-propyl, NHCH2CH2NHC(O)OCH3, NHCH2CH2NHC(O)CH3, NHCH2CH2NH2, or NHCH2-phenyl;

(iii) عندما تكون X هي CH و A هي بيريديلpyridyl بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي :

NHCH2-phenyl, NHCH2-(2,4-difluorophenyl), N(CH3)CH2CH2C(O)OH, NHCH2CH2C(O)OH, NHCH2CH2C(O)OCH2CH3, NHCH2CH2C(O)O-t-butyl, NHCH2CH2C(O)NH2, NHCH2CH2-phenyl, NHCH2CH2OH, NHCH2CH2NH2, NHCH2CH2N(CH3)2, or NHCH2CH2CH3;

(iv) عندما تكون X هي CH و A هي 1- إيميدازوليل imidazolyl بها استبدال اختياري، 1-بيروليلpyrrolyl بها استبدال اختياري أو 1- بيرازوليل pyrazolyl بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH(CH2)7CH3، NHCH2-(o- كلورو chloro - فينيل phenyl)، أو NHCH2CH2OH؛

(v) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري بيريديل ، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHC(O)-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)]، N(CH3)2، NHCH2CH2CH2SO2CH2CH2Cl، NHCH2CH2OCH2CH2SO2CH2CH2Cl، أو NHCH2CH2SO2CH2CH2Cl، (ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(O)C(CH3)3، CH2=NHC(O)CH، CH2=NHC(O)C(CH3)، NHCH2CH2OH، NH- سيكلو هكسيل، NHCH2- فينيل، NHC(O) فينيل، NHC(O)(CH2)5NH2، NHC(O)OCH3، NHC(O)CH3، و NHC(O)NH- فينيل بها استبدال اختياري، و(C) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) هي NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2- فينيل أو NH-CH2CH3؛

(vi) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري أريل غير متجانسة، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل N(CH2CH3)2، NHCH2CH2-i- بروبيل propyl ، NHCH2CH(CH3)2، و NHC(O)CH3؛

(vii) عندما تكون X هي CH و A هي 2- بيريدينيل pyridinyl ليس بها استبدال، فإن الحلقة المشكلة بواسطة R4 و R5 لا تكون عبارة عن 5- ميثيل methyl -H1- بيرازول pyrazol - 3- يل yl ؛

(viii) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل pyrazolyl بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن N(CH3)2، NHCH3، NHAc، NHisopropyl ، NHCH2CH3، NHCH2CH2SO3H أو N(CH2CH3)2؛

(ix) عندما تكون X هي N و A هي فينيل بها استبدال اختياري، ثينيل thienyl ، أو بيريدينيل pyridinyl ، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH سيكلو هكسيل C(O)NHCH2R، حيث R هي فينيل أو بيريدينيل حيث تكون بها استبدال باستخدام واحدة أو أكثر من OCF3، OCH3، كلورو، أو CF3؛

(x) عندما تكون X هي N، A هي فينيل بها استبدال اختياري و R4 و R5 تشكل فينيل بها استبدال اختياري، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2(4- فلورو فينيل fluorophenyl)، NHCH2CO2H، NHCH2C(O)Cl، NHCH(CO2H)CH2SCH2 فينيل)، NHCH2C(O)NHC(O)NHR أو NHR(S)NHCH2C(O)NHC، حيث R عبارة عن فينيل بها استبدال اختياري أو نافثيل naphthyl ؛

(xi) عندما تكون X هي N، A هي أوكسادايازول oxadiazole بها استبدال باستخدام بيريدينيل بها استبدال اختياري، فإن R4 و R5 لا تشكل فينيل بها استبدال اختياري؛

(xii) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل بها استبدال، فإنه (أ) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(CH3)3، و(ب) A لا تكون بها استبدال باستخدام N=R-N، حيث R هي حلقة؛

(xiii) تكون الحلقة A ليست ترايازوليل triazolyl بها استبدال اختياري، 3,5--dimethyl-1H-pyrazol-1-yl ؛

(xix) عندما تكون R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، وR4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، فإن A لا تكون 1- بيرازوليل بها استبدال ثنائي أو فينيل ليس بها استبدال؛ و

(xx) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

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

(2) 2-chloro-N-[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(methylsulfonyl)-benzamide؛

(3) 2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetamide ؛

(4) N2-cyclopropyl-N4-ethyl-6-[3-[(phenylmethyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine ؛

(5) 2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- acetic acid methyl ester ؛

(6) N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl] methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide ؛

(7) N2-cyclopropyl-6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine ؛

(8) N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(4-methoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine ؛

(9) N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine ؛

N2,N4-dicyclohexyl-6-[5-(methylthio)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)- (10)
؛ 1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine

؛ N2,N4-dicyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine (11)

1,1'-[(6-phenyl-s-triazine-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro- (12)
؛[anthraquinone

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(iminomethylene)]bis[2,6- (13)
؛ bis(1,1- dimethylethyl)-phenol

N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-chloro-3- (14)
(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-methylphenyl]-1,3,5-
؛ triazin-2-yl]-glycine

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- fluorophenyl)-1,3,5-triazin- (15)
؛ 2-yl]amino]ethyl]- phenol

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- fluorophenyl)-1,3,5-triazin- (16)
؛ 2-yl]amino]ethyl]- phenol

6-(4-aminopyridin-3-yl)-N2-benzyl-N4-(tert-butyl)-1,3,5-triazine- (17)
؛ 2,4-diamine

؛ N2,N4-bis(cyclohexylmethyl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine (18)

4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5- (19)
triazine-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1-
؛ dimethylethyl)-phenol

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(imino-3,1- (20)
؛ propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol

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

N4-cyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmethyl)-4,6-pyrimidinediamine (22)
؛

2-[[6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4- (23)
؛ pyrimidinyl]amino]-ethanol

N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5- (24)
؛ triazine-2,4-diamine

ggg 2-chloro-4-(methylsulfonyl)-N-[4-[(phenylmethyl)amino]-6-(2- (25)
؛pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamide

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2- (26)
؛ yl]amino]methyl]cyclohexyl]methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide

[[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2- (27)
yl]amino]methoxy]methyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-
؛ yl]imino]bis-methanol

[[4-[[[[[4-[bis(hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2- (28)
yl]amino]methoxy]methyl](hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-
؛ triazin-2-yl]imino]bis-methanol

5-[4,6-bis(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2H-tetrazole-2-acetic (29)
؛acid ethyl ester

N2,N2,N4,N4-tetraethyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazine-2,4- (30)
؛ diamine

N,N'-[6-[4-(acetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazine-2,4- (31)
؛ diyl]bis-acetamide

N-(2-chloro-6-methylphenyl)-5-[[4-(dimethylamino)-6-(2- (32)
؛ pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1,3,4-Oxadiazole-2-carboxamide

N4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2-pyridinyl)-N6-(tetrahydro- (33)
؛ 2H-pyran-4-yl)-4,6-Pyrimidinediamine

6-(4-chlorophenyl)-N2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N4-[3- (34)
؛(diethylamino)propyl]-1,3,5-Triazine-2,4-dia

6-(4-chlorophenyl)-N2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N4-[3- (35)
؛ (dimethylamino)propyl]- 1,3,5-Triazine-2,4-diamine

N2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-(4-chlorophenyl)-N4-[3- (36)
؛ (diethylamino)propyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine

N2,N4-bis[(4-methoxyphenyl)methyl]-6-[4- (37)
؛ (trifluoromethoxy)phenyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine

N,N''-(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis[N'-(2-chloroethyl)-Urea (38)
؛

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-[4-methyl-3-[[4-phenyl- (39)
؛ 6-(propylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]phenyl]-urea

N-[4-[[5-[[[[4-chloro-3- (40)
(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-methylphenyl]amino]-6-
؛ (4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine

(41) N-[4-[[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-methylphenyl]amino]-6-(5-thiazolyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-L-Valine ؛

(42) s-Triazine, 2-phenyl-4,6-bis[[6-[[4-phenyl-6-[[6-[[4-phenyl-6-(trichloromethyl)-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]- ؛

(43) □,□'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanediyl)]]bis[□-[tetrafluoro(trifluoromethyl)ethoxy]-[[Poly[oxy[trifluoro(trifluoromethyl)-1,2-ethanediyl]؛

(44) □-[[4-[[(3-chlorophenyl)methyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-, (□R)-Cyclohexanepropanamide ؛

(45) 6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-methylethyl)-1,3,5-Triazine-2,4-diamine ؛ و

(46) .N2,N4-bis(1-methylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazine-2,4-diamine

تثبط المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، وIIId، أو كما تم وصفها في أي من التجسيدات في هذه الوثيقة طفرة IDH1 أو طفرة IDH2. أيضاً يتم في هذه الوثيقة وصف تركيبات صيدلانية تشتمل على مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، وIIId، وطرق لاستخدام تلك التركيبات لعلاج سرطانات تتميز بوجود طفرة IDH1 أو طفرة IDH2.

الوصف التفصيلي:

لا يكون الغرض من تفاصيل بناء ووضع المكونات الواردة أعلاه في الوصف التالي أو الموضحة في الرسومات التقييد. يتم تضمين التجسيدات الأخرى والطرق المختلفة لممارسة الاختراع بشكل

واضح. كذلك، فإن العبارات والمصطلحات المستخدمة في هذا الطلب تكون بغرض الوصف ولا ينبغي النظر إليها على أنها مقيدة. يهدف استخدام مصطلحات "تتضمن"، "تشتمل على"، أو "بها"، أو "تحتوي على"، "تنطوي على"، وصور مختلفة منها في هذا الطلب، أن تشمل العناصر الواردة بعدها والمكافئات منها كما العناصر الإضافية.

التعريفات

يشير التعبير "هالو halo " أو "هالوجين halogen " إلى أي شق من الفلور fluorine ، الكلور chlorine ، البروم bromine أو اليود iodine .

يشير التعبير " ألكيل" إلى سلسة هيدروكربون مشبعة أو غير مشبعة بالكامل التي يمكن أن تكون سلسلة مستقيمة أو سلسلة متفرعة، تحتوي على العدد المشار إليه من ذرات الكربون carbon atoms. يشير التعبير "هالو ألكيل haloalkyl "إلى ألكيل يتم فيها استبدال واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين بهالو، وتتضمن أشطر ألكيل يتم فيها استبدال جميع أشطر الهيدروجين بالهالو (أي، فوق فلورو ألكيل perfluoroalkyl). تشير المصطلحات "أريل ألكيل arylalkyl "أو "أرألكيل aralkyl " إلى شطر ألكيل يتم فيه استبدال ذرة هيدروجين ألكيل alkyl hydrogen بمجموعة أريل aryl . تتضمن أرألكيل مجموعات يتم فيها استبدال أكثر من ذرة هيدروجين واحدة بمجموعة أريل. تتضمن أمثلة "أريل ألكيل"أو "أرألكيل" مجموعات بنزيل benzyl ، 2- فينيل إيثيل phenylethyl ، 3- فينيل بروبيل phenylpropyl ، 9- فلورنيل fluorenyl ، بنزهيدريل benzhydryl ، وترايتيل trityl . يشتمل التعبير "ألكيل" على "ألكنيل alkenyl " و"ألكينيل alkynyl ".

يشير التعبير "ألكيلين" إلى ألكيل ثنائي التكافؤ، على سبيل المثال، -CH2-، -CH2CH2-، -CH2CH2CH2- و-CH2CH(CH3)CH2-.

يشير التعبير "ألكنيل" إلى سلسلة هيدروكربون مستقيمة أو متفرعة straight or branched hydrocarbon chain تحتوي على 2-12 ذرة كربون وبها واحدة أو أكثر من الروابط المزدوجة. تشتمل أمثلة مجموعات الألكنيل على، بدون حصر، أليل allyl ، بروبينيل propenyl ، 2- بيوتينيل butenyl ، 3- هكسينيل hexenyl ومجموعات 3- أوكتنيل octenyl . يمكن أن تكون

واحدة من ذرات الكربونcarbon atoms ثنائية الرابطة عبارة عن نقطة اختيارية لربط مجموعة استبدال الألكنيل.

يشير التعبير "ألكينيل" إلى سلسلة هيدروكربون مستقيمة أو متفرعة تحتوي على 2-12 ذرة كربون وتتميز بأن به واحدة أو أكثر من الروابط الثلاثية. تشتمل أمثلة مجموعات الألكينيل على، بدون حصر، إيثينيل ethynyl ، بروبارجيل propargyl ، و3- هكسينيلhexynyl . يمكن أن تكون ذرة الكربون ثلاثية الرابطةtriple bond carbons عبارة عن نقطة ارتباط اختيارية لمجموعة استبدال ألكينيل.

التعبير "ألكوكسيalkoxy " يشير إلى شق -O- ألكيل. يشير التعبير "هالو ألكوكسي haloalkoxy " إلى ألكوكسيalkoxy حيث بها يتم استبدال واحد أو أكثر من ذرات الهيدروجين hydrogen atoms بواسطة هالو، وتشتمل على أجزاء ألكوكسي حيث به يتم استبدال كل ذرات الهيدروجين بواسطة هالو (على سبيل المثال، بير فلورو ألكوكسيv).

ما لم يحدد خلاف ذلك، يشير التعبير "أريلaryl " إلى نظام كامل هيدروكربون حلقي عطري aromatic monocyclic أحادي الحلقة monocyclic ، أو ثنائي الحلقة bicyclic ، أو ثلاثي الحلقة tricyclic . تكون أمثلة أجزاء الأريل هي فينيل، نافثيل، وأنثراسينيل anthracenyl. ما لم يحدد خلاف ذلك، يمكن أن تكون أي ذرة بالحلقة في أريل بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال. يشير التعبير "أريل أحادية الحلقة" إلى نظام هيدروكربون حلقي عطري بالكامل أحادي الحلقة، بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات استبدال حيث لا يمكن أن تشكل حلقة ثنائية أو ثلاثية الحلقات المندمجة fused bicyclic or tricyclic ring.

يشير التعبير "كربو سيكليل carbocyclyl " إلى نظام حلقي هيدروكربوني غير عطري، أحادي الحلقة، ثنائي الحلقة، أو ثلاثي الحلقة. تتضمن مجموعات سيكليل كربوني أنظمة حلقية كاملة التشبع (أي، مجموعات سيكلو ألكيل)، وأنظمة حلقية مشبعة جزئياً. تشتمل مجموعات الكربوسيكليل أيضاً على أجزاء سبيرو spiro حلقية. تشتمل أمثلة أجزاء سبيرو الحلقية على، بدون حصر، bicyclo[3.1.0]hexanyl, spiro[2.2]pentanyl, spiro[3.3]heptanyl, spiro[2.5]octanyl, spiro[3.5]nonanyl, spiro[4.5]decanyl, and

spiro[3.6]decanyl. ما لم يحدد خلاف ذلك، يمكن أن تكون أي ذرة بالحلقة في كربوسيكليل بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات استبدال.

يتم اعتبار الأنظمة الحلقية ثنائية أو ثلاثية الحلقة التي بها تكون أريل مندمجة بكربوسيكليل carbocyclyl وتكون نقطة الربط من النظام الحلقي بباقي الجزيء من خلال الحلقة غير العطرية عبارة عن كربوسيكليل (على سبيل المثال، سيكلو ألكيل). تشتمل أمثلة أجزاء الكربوسيكليل هذه على، بدون حصر، 2,3-dihydro-1H-indene و1,2,3,4-tetrahydronaphthalene .

يشتمل التعبير "سيكلو ألكيل" كما هو مستخدم في هذه الوثيقة على مجموعات هيدروكربون مبعة حلقية، ثنائية الحلقة، ثلاثية الحلقة، أو عديدة الحلقات بها 3 إلى 12 ذرة كربون. يمكن أن تكون أي ذرة بالحلقة بها استبدال (على سبيل المثال، بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات استبدال). تشتمل أمثلة أجزاء سيكلو ألكيل على، بدون حصر، سيكلو بروبيلcyclopropyl ، سيكلو هكسيل cyclohexyl ، ميثيل سيكلو هكسيلmethylcyclohexyl ، أدامانتيلadamantyl ، ونوربورنيل norbornyl .

ما لم يحدد خلاف ذلك، يشير التعبير "أريل غير متجانسة" إلى نظام حلقي عطري بالكامل به 5-8 ذرات أحادية الحلقة، 8-12 ذرة ثنائية الحلقة، أو 11-14 ذرة ثلاثية الحلقة به 1-3 ذرات غير متجانسة إذا كان أحادي الحلقة، 1-6 ذرات غير متجانسة إذا كان ثنائي الحلقة، أو 1-9 ذرات غير متجانسة إذا كان ثلاثي الحلقة، الذرات غير المتجانسة المذكورة المنتقاة من O، N، أو S (أو الصور المؤكسدة مثل N+-O-، S(O) وS(O)2). يشير التعبير "أريل غير متجانسة أحادية الحلقة" إلى نظام حلقي عطري بالكامل أحادي الحلقة به 1-3 ذرات غير متجانسة، بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من مجموعات استبدال حيث لا يمكن أن تشكل حلقة ثنائية أو ثلاثية الحلقات المندمجة.

يشير التعبير "سيكليل غير متجانسة" إلى نظام حلقي غير عطري، 3-10 ذرات أحادي الحلقة، 8-12 ذرة ثنائي الحلقة، أو 11-14 ذرة ثلاثي الحلقة به 1-3 ذرات غير متجانسة إذا كان أحادي الحلقة، 1-6 ذرات غير متجانسة إذا كان ثنائي الحلقة، أو 1-9 ذرات غير متجانسة إذا كان ثلاثي الحلقة، الذرات غير المتجانسة المنتقاة من O، N، أو S (أو الصور المؤكسدة مثل

O-+N-، S(O) و2S(O)). يمكن أن تكون الذرة غير المتجانسة اختيارياً عبارة عن نقطة الربط بمجموعة استبدال السيكليل غير المتجانسة heterocyclyl . تشتمل أمثلة السيكليل غير المتجانسة على، بدون حصر، تتراهيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl ، تتراهيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl ، بيبريدينيل piperidinyl ، مورفولينو morpholino ، بيروليل pyrrolinyl ، بيريميدينيل pyrimidinyl ، وبيروليدينيل pyrrolidinyl. تشتمل مجموعات السيكليل غير المتجانسة على أنظمة حلقية مشبعة بالكامل، وأنظمة حلقية مشبعة جزئياً.

تعتبر الأنظمة الحلقية ثنائية الحلقة وثلاثية الحلقة التي تحتوي على واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة وكلاً من الحلقات العطرية وغير العطرية عبارة عن مجموعات السيكليل غير المتجانسة أو الأريل غير المتجانسة. يتم اعتبار الأنظمة الحلقية ثنائية أو ثلاثية الحلقة التي بها أريل أو أريل غير متجانسة تكون مندمجة بكربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة وتكون نقطة الربط من النظام الحلقي بباقي الجزيء من خلال حلقة عطرية عبارة عن مجموعات أريل أو أريل غير متجانسة، على التوالي. يتم اعتبار الأنظمة الحلقية ثنائية أو ثلاثية الحلقة التي بها تكون أريل أو أريل غير متجانسة مندمجة بكربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة وتكون نقطة الربط من النظام الحلقي بباقي الجزيء من خلال الحلقة غير العطرية عبارة عن مجموعات كربوسيكليل (على سبيل المثال، سيكلو ألكيل) أو سيكليل غير متجانسة، على التوالي.

تكون مجموعات أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل (بما في ذلك سيكلو ألكيل)، وسيكليل غير متجانسة، سواء منفردة أو جزء من مجموعة (على سبيل المثال، جزء من الأريل من مجموعة أرالكيل)، بها استبدال اختياري عند واحد أو أكثر من ذرات قابلة للاستبدال باستخدام، ما لم يحدد خلاف ذلك بصورة أخرى، مجموعات استبدال بشكل مستقل منتقاة من: halo, C≡N, C1 C4 alkyl, =O, ORb, ORb', SRb, SRb', (C1 C4 alkyl) N(Rb)(Rb), (C1 C4 alkyl) N(Rb)(Rb'), N(Rb)(Rb), N(Rb)(Rb'), O (C1 C4 alkyl) N(Rb)(Rb), O (C1 C4 alkyl) N(Rb)(Rb'), (C1 C4 alkyl) O (C1 C4 alkyl) N(Rb)(Rb), (C1 C4 alkyl) O (C1 C4 alkyl) N(Rb)(Rb'), C(O) N(Rb)(Rb), (C1 C4 alkyl) C(O) N(Rb)(Rb), (C1 C4 alkyl) C(O) N(Rb)(Rb'), ORb', Rb', C(O)(C1 C4 alkyl), C(O)Rb', C(O)N(Rb')(Rb), N(Rb)C(O)(Rb),

-N(Rb)C(O)(Rb'), N(Rb)SO2(Rb), SO2N(Rb)(Rb), N(Rb)SO2(Rb'), و-SO2N(Rb)(Rb')، حيث تكون أي مجموعة استبدال ألكيل بها استبدال اختيارياً باستخدام واحد أو أكثر من OH, O (C1 C4 alkyl), halo, NH2, NH(C1 C4 alkyl), or N(C1 C4 alkyl)2؛

كل Rb تكون منتقاة بشكل مستقل من هيدروجين، و C1-C4- alkyl ؛ أو

تكون كل اثنين Rbs هي مأخوذة بالترافق مع ذرة النيتروجين nitrogen atom التي ترتبط بها لتكوين 4- إلى 8- ذرات سيكليل غير متجانسة اختيارياً تتضمن ذرة غير متجانسة إضافية منتقاة من نيتروجين N، كبريت sulfur S، و اوكسجين O؛ و

تكون كل Rb' منتقاة بشكل مستقل من C3-C7 كربو سيكليل carbocyclyl ، فينيل، أريل غير متجانسة، وسيكليل غير متجانسة، حيث واحد أو أكثر من مواضع قابلة للاستبدال مناسبة على الفينيل، سيكلو alkyl ، أريل غير متجانسة أو مجموعة استبدال حلقية غير متجانسة مذكورة اختيارياً بها استبدال اختياري باستخدام واحد أو أكثر من -(C1-C4 alkyl)، -(C1-C4 fluoroalkyl)، OH-، -O-(C1-C4 alkyl)، -O-(C1-C4 fluoroalkyl)، هالو، -NH2، -NH(C1-C4 alkyl)، أو -N(C1-C4 alkyl)2.

تكون مجموعات سيكليل غير متجانسة، سواء منفردة أو كجزء من مجموعة، بها استبدال اختياري على واحد أو أكثر من أي ذرة نيتروجين قابلة للاستبدال باستخدام أوكسو oxo ، C1-C4- alkyl ، أو فلورو fluoro - C1-C4 alkyl بها استبدال.

يشير التعبير "بها استبدال" إلى استبدال ذرة الهيدروجين hydrogen atom بواسطة مجموعة أخرى.

يشتمل التعبير "مائع جسم bodily fluid " على واحدة أو أكثر من مائع جنيني يحي بجنين amniotic fluid surrounding a fetus ، مائع مختلط aqueous humour ، الدم blood (على سبيل المثال، بلازما الدم blood plasma)، مصل الدم serum ، السائل النخاعي Cerebrospinal fluid ، المادة الشمعية cerumen ، كيموس chyme ، سائل كوبر Cowper's fluid ، قذف الأنثى female ejaculate ، سائل خلالي interstitial fluid ،

ليمف lymph ، لبن الثدي breast milk ، مخاط mucus (على سبيل المثال، رشح الأنف nasal drainage أو البلغم phlegm)، سائل جنبي pleural fluid ، القيح pus ، اللعابية saliva ، الزهم sebum ، السائل المنوي semen ، المصل serum ، والعرق sweat ، الدموع tears ، البول urine ، وإفراز مهبلي vaginal secretion ، أو القيء vomit.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، تشتمل التعبيرات "يثبط inhibit " أو "يمنع prevent " على كلاً من التثبيط والمنع الكامل والجزئي. يمكن أن يقوم المثبط بشكل كامل أو جزئي بتثبيط الهدف المقرر.

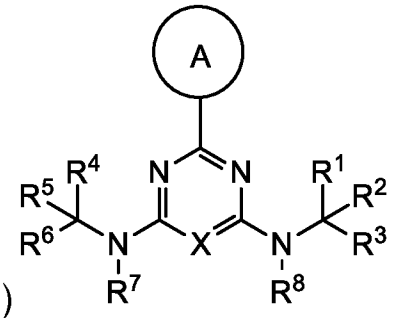
يشير التعبير "علاج" إلى خفض، كبت، إضعاف، تقليل، إعاقة، أو تثبيت تطوير أو تقدم مرض/ اضطراب (على سبيل المثال، سرطان cancer)، تقليل شدة مرض lessen the severity of the disease / اضطراب disorder (على سبيل المثال، سرطان) أو تحسين الأعراض المرتبطة بالمرض/ الاضطراب (على سبيل المثال، سرطان).

كما هو مستخدم هنا، يشير مصطلح مقدار مركب فعال لعلاج اضطراب، أو "مقدار فعال علاجياً" إلى مقدار المركب الفعال، عند الإعطاء بجرعة منفردة أو متعددة لخاضع، في علاج خلية، أو في مداواة، تخفيف، تسكين أو تلطيف خاضع يعاني من اضطراب أكثر من ذلك المتوقع في حالة عدم وجود تلك المعالجة.

كما هو مستخدم هنا، يشير التعبير "خاضع" إلى تضمين الحيوانات من البشر وغير البشر. تتضمن أمثلة الخاضعون من البشر مريض بشري (يشار له بمريض) يعاني من اضطراب، أي، اضطراب موصوف في هذا الطلب أو خاضع عادي. يتضمن التعبير "حيوانات بخلاف البشر" وفقاً لإحدى سمات الاختراع على جميع الفقاريات، أي، الرئيسيات من غير البشر (مثل الدجاج ، البرمائيات، الزواحف) والثدييات، مثل الرئيسيات من غير البشر، الحيوانات المنزلية و/ أو المفيدة في الزراعة، أي، الضأن، الكلاب، الهرة، الأبقار، الخنازير، الخ.

المركبات :

يتم تقديم مركب بالصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات hydrate منه:



(I)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

X هي N، CH أو C-هالو؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4، -NH(alkyl C1-C4)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-، -C(O)-NH2، -CO2H-(alkyl C1-C6)، -(alkenyl C2-C6) أو alkynyl)-، -(C1-C6)-(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)-N(R6)-(alkylene C6 C1-C6)-، -(alkyl C1-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)-(alkylene C1-C6)-، -N(R6)(R6)، -Q-(alkylene C1-C6)-S(O)1-2-N(R6)-(alkylene C1-C4)-، -Q-(alkylene C1-C6)-S(O)1-2--(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkyl C0-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkylene C1-C6)-O-C(O)-(alkyl C1-C6)-، -Q-(alkylene C1-C6)-O-C(O)-(alkyl C0-C6)-، -Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)-(alkyl alkylene C0-C6)-

-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(
O--(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)
،Q-(alkylene C0-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)
-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-
C1-)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)
C0-)- ،Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C6
-S(O)0-2-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-S(O)0-2-(alkylene C6
C1-C6)-N(R6)-C(O)-N(R6)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)
،(alkyl)- ،Q-(alkylene C0-C6)- ،(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkyl C1-C6)-C(O)-
-Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو الكيلين alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)-، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، أريل بها استبدال اختياري، أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون X هي N وA هي فينيل بها استبدال اختياري، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي 4-[[2-[2-(2- ،NHCH2CH2OCH2CH2OCH2CH2NH2 -)-2]-2]amino [aminoethoxy)ethoxy]ethyl] و(ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-docecyl), NH-[(4- methoxyphenyl)methyl]، NHCH2CH2CHO، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OH، NHCH2CH2OH(CH3)CH، NHCH2CH2OC(O) phenyl ، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2N(CH3)، NHCH2C(O)OCH3 ، phenyl NHCH2، NHCH2C(O)OCH2CH3، NHCH(CH3)CH2CH3، أو NHCH2CH2OC(O)CH3؛

(ii) عندما تكون X هي CH أو C-Cl وA هي فينيل phenyl بها استبدال اختياري باستخدام F، Cl أو SO2CH3، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن i-NH(O)C2CH(CH3)N- بروبيل، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OH، NHCH(CH3)(CH2)3N(CH2CH3)2، NHCH2CH2OSO3H، phenyl -NHCH2CH2CH2OCH2CH2O ، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2OCH3، CH3(OH)NHCH2CH، N(CH2CH3)2، i-NH- بروبيل، NHCH2CH2NHC(O)OCH3، NHCH2CH2NHC(O)CH3، NHCH2CH2NH2، أو phenyl -NHCH2 ؛

(iii) عندما تكون X هي CH وA هي بيريديل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي phenyl -NHCH2 ،

NHCH2-(2، 4- داي فلورو فينيل)، N(CH3)CH2CH2C(O)OH،
-NHCH2CH2C(O)OH ،NHCH2CH2C(O)OCH2CH3 ،NHCH2CH2C(O)O-t
بيوتيل، NHCH2CH2C(O)NH2 ،NHCH2CH2 -phenyl ، NHCH2CH2OH،
NHCH2CH2NH2 ،NHCH2CH2N(CH3)2، أو NHCH2CH2CH3؛

(iv) عندما تكون X هي CH و A هي 1- إيميدازوليل بها استبدال اختياري، 1- بيروليل بها استبدال اختياري أو 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH(CH2)7CH3، NHCH2-(o- كلورو - فينيل)، أو NHCH2CH2OH؛

(v) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري بيريديل، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHC(O)-[2- كلورو -4- (ميثيل سلفونيل)]، N(CH3)2، NHCH2CH2CH2SO2CH2CH2Cl،
NHCH2CH2OCH2CH2SO2CH2CH2Cl ،NHCH2CH2SO2CH2CH2Cl، أو
(ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل
NHC(O)C(CH3)3، CH2=NHC(O)CH، CH2=NHC(O)C(CH3)،
NHCH2CH2OH ،NH-cyclohexyl ، phenyl -NHCH2 ، phenyl NHC(O) ،
NHC(O)(CH2)5NH2 ،NHC(O)OCH3 ،NHC(O)CH3، و phenyl -NHC(O)NH
بها استبدال اختياري، و(C) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) هي NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن phenyl -NHCH2 أو NH-CH2CH3؛

(vi) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري أريل غير متجانسة، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل N(CH2CH3)2،
i-NHCH2CH2- propyl ، NHCH2CH(CH3)2، و NHC(O)CH3؛

(vii) عندما تكون X هي CH و A هي 2- بيريدينيل ليس بها استبدال، فإن الحلقة المشكلة بواسطة R4 و R5 لا تكون عبارة عن 5- ميثيل -H1- بيرازول -3- يل،

(viii) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن N(CH3)2، NHCH3، NHAc، NH أيزو بروبيل، NHCH2CH3، NHCH2CH2SO3H أو N(CH2CH3)2،

(ix) عندما تكون X هي N وA هي فينيل بها استبدال اختياري، ثينيل، أو بيريدينيل، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH سيكلو هكسيل C(O)NHCH2R، حيث R هي فينيل أو بيريدينيل حيث تكون بها استبدال باستخدام واحدة أو أكثر من OCF3، OCH3، كلورو، أو CF3،

(x) عندما تكون X هي N، A هي فينيل بها استبدال اختياري وR4 وR5 تشكل فينيل بها استبدال اختياري، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2(4- فلورو فينيل)، NHCH2CO2H، NHCH2C(O)Cl، NHCH(CO2H)(CH2SCH2 فينيل)، أو NHCH2C(O)NHC(O)NHR أو NHR(S)NHCH2C(O)NHC، حيث R عبارة عن فينيل بها استبدال اختياري أو نافثيل،

(xi) عندما تكون X هي N، A هي أوكسادايازول بها استبدال باستخدام بيريدينيل بها استبدال اختياري، فإن R4 وR5 لا تشكل فينيل بها استبدال اختياري،

(xii) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل بها استبدال، فإنه (أ) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(CH3)3، و(ب) A لا تكون بها استبدال باستخدام N-R=N، حيث R هي حلقة،

(xiii) تكون الحلقة A ليست ترايازوليل بها استبدال اختياري، 3، 5-داي ميثيل -1H- بيرازول -1- يل،

(xix) عندما تكون R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، وR4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، فإن A لا تكون 1- بيرازوليل بها استبدال ثنائي أو فينيل ليس بها استبدال؛ و

(xx) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

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

2-chloro-N-[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(methylsulfonyl)-benzamide,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetamide,

N2-cyclopropyl-N4-ethyl-6-[3-[(phenylmethyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- acetic acid methyl ester,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl] methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

N2-cyclopropyl-6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(4-methoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[5-(methylthio)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

1,1'-[(6-phenyl-s-triazine-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinone],

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(iminomethylene)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-methylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

6-(4-aminopyridin-3-yl)-N2-benzyl-N4-(tert-butyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis(cyclohexylmethyl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

(4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenol,

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

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

N4-cyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmethyl)-4,6-pyrimidinediamine,

(23) 2-[[6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-ethanol,

N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-chloro-4-(methylsulfonyl)-N-[4-[(phenylmethyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamide,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl]methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

[[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

[[4-[[[[[4-[bis(hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl](hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

5-[4,6-bis(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2H-tetrazole-2-acetic acid ethyl ester,

N2,N2,N4,N4-tetraethyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N,N'-[6-[4-(acetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis-acetamide,

N-(2-chloro-6-methylphenyl)-5-[[4-(dimethylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1,3,4-Oxadiazole-2-carboxamide,

N4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2-pyridinyl)-N6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4,6-Pyrimidinediamine,

6-(4-chlorophenyl)-N2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N4-[3-(diethylamino)propyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

6-(4-chlorophenyl)-N2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N4-[3-(dimethylamino)propyl]- 1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-(4-chlorophenyl)-N4-[3-(diethylamino)propyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis[(4-methoxyphenyl)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N,N''-(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis[N'-(2-chloroethyl)-Urea,

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-[4-methyl-3-[[4-phenyl-6-(propylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]phenyl]-urea,

N-[4-[[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-methylphenyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

N-[4-[[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-methylphenyl]amino]-6-(5-thiazolyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-L-Valine,

s-Triazine, 2-phenyl-4,6-bis[[6-[[4-phenyl-6-[[6-[[4-phenyl-6-(trichloromethyl)-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-,

α,α'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanediyl)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluoromethyl)ethoxy]-Poly[oxy[trifluoro(trifluoromethyl)-1,2-ethanediyl]],

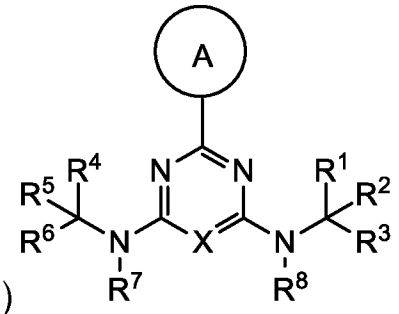
α-[[4-[[(3-chlorophenyl)methyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-, (αR)-Cyclohexanepropanamide,

6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-methylethyl)-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

و

N2,N4-bis(1-methylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazine-2,4-diamine.

يتم تقديم مركب بالصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(I)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

X هي N، CH أو C-هالو؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، alkyl O-C1-C4- ، وCN، حيث أي جزء الكيل alkyl بـ R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام OH-، NH2-، CN-، alkyl O-C1-C4 ، alkyl C1-C4)NH-)، أو alkyl C1-C4)2N-؛

R2 و R5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-، -C(O)-NH2، -CO2H-(alkyl C1-C6)-، -(alkenyl C2-C6 أو alkynyl C1-)-، -(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)-N(R6)-(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)-(alkylene C1-C6)-N(R6)(R6)، -(alkyl C1-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(alkylene C1-C6)-alkylene C1-C6)-، -Q-(alkyl C0-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(alkylene C1-C6)-S(O)1-2--، -Q-(alkylene C1-C6)-S(O)1-2-N(R6)-(alkylene C1-C4)-، -N(R6)(R6)، -alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6) -C(O)-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)، -(alkylene C0-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)-، -(alkyl C1-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkyl C0-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)-(alkyl alkylene C0-C6)-، -(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-، -Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)-O--، -Q-(alkylene C0-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)-، -(alkyl C1-C6)-C(O)، -Q-(alkylene C0-C6)-، -(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-C1-)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)-، -Q-(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)، -(alkyl C6 C0-)-، -Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)-، -(alkyl C1-C6)-S(O)0-2-(alkylene C6 -S(O)0-2-(alkylene C0-C6)-، -Q-(alkylene C0-C6) -(alkylene C1-C6)-N(R6)-C(O)-N(R6)-، -(alkyl)، -Q-(alkylene C0-C6)-، -(alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-، -Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 و R5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام –CH2OH، CF3، –CH2F، –CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1–C6 alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون X هي N وA هي فينيل بها استبدال اختياري، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي 4-[[2-[2-(2-[aminoethoxy)ethoxy]ethyl]amino و(ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH-[(4- methoxyphenyl)methyl, NH(n-docecyl)]، NHCH2CH2CHO، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OH، CH3(OH)NHCH2CH، NHCH2CH2OC(O) فينيل، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2N(CH3) فينيل، NHCH2C(O)OCH3، NHCH2C(O)OCH2CH3، NHCH2 فينيل، NHCH(CH3)CH2CH3، أو NHCH2CH2OC(O)CH3؛

(ii) عندما تكون X هي CH أو C–Cl و A هي فينيل بها استبدال اختياري باستخدام F، Cl أو SO2CH3، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن N(CH3)CH2C(O)NH–i– بروبيل، NHCH(CH3)(CH2)3N(CH2CH3)2، NHCH2CH2OH، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OSO3H، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2OCH2CH2O– فينيل، CH3(OH)NHCH2CH، N(CH2CH3)2، NH–i– بروبيل، NHCH2CH2CH2OCH3، NHCH2CH2NHC(O)OCH3، NHCH2CH2NHC(O)CH3، NHCH2CH2NH2، أو NHCH2– فينيل؛

(iii) عندما تكون X هي CH و A هي بيريديل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHCH2– فينيل، NHCH2– (2، 4– داي فلورو فينيل)، N(CH3)CH2CH2C(O)OH، NHCH2CH2C(O)OH، NHCH2CH2C(O)OCH2CH3، NHCH2CH2C(O)O–t– بيوتيل، NHCH2CH2C(O)NH2، NHCH2CH2– فينيل، NHCH2CH2OH، NHCH2CH2NH2، NHCH2CH2N(CH3)2، أو NHCH2CH2CH3؛

(iv) عندما تكون X هي CH و A هي 1– إيميدازوليل بها استبدال اختياري، 1– بيروليل بها استبدال اختياري أو 1– بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHCH2–(o– كلورو – فينيل)، NH(CH2)7CH3، أو NHCH2CH2OH؛

(v) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري بيريديل، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHC(O)–[2– كلورو –4– (ميثيل سلفونيل)]، (ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(O)C(CH3)3، NHC(O)CH، CH2=NHC(O)C(CH3)، CH2=NHC(O)CH، NHCH2CH2OH، NH–CYCLOHEXYL، NHCH2– فينيل، NHC(O) فينيل، NHC(O)(CH2)5NH2، NHC(O)OCH3، NHC(O)CH3، و NHC(O)NH– فينيل بها

استبدال اختياري، و(C) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) هي NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2- فينيل أو NH-CH2CH3؛

(vi) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري أريل غير متجانسة، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل N(CH2CH3)2، NHCH2CH2-i- بروبيل، NHCH2CH(CH3)2، و NHC(O)CH3؛

(vii) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-fluorophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-t-butyl-phenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(2-thienyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

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

2-chloro-N-[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(methylsulfonyl)-benzamide,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetamide,

N2-cyclopropyl-N4-ethyl-6-[3-[(phenylmethyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- acetic acid methyl ester,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(2,4,6-trimethylphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-chlorophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl] methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

N2-cyclopropyl-6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(4-methoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[5-(methylthio)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

1,1'-[(6-phenyl-s-triazine-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinone],

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(iminomethylene)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-methylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

6-(4-aminopyridin-3-yl)-N2-benzyl-N4-(tert-butyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis(cyclohexylmethyl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenol,

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

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

N4-cyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmethyl)-4,6-pyrimidinediamine,

2-[[6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-ethanol,

N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-chloro-4-(methylsulfonyl)-N-[4-[(phenylmethyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamide,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl]methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

[[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

[[4-[[[[[4-[bis(hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl](hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

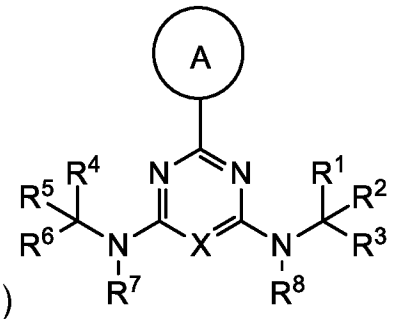
5-[4,6-bis(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2H-tetrazole-2-acetic acid ethyl ester,

N2,N2,N4,N4-tetraethyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

و

N,N'-[6-[4-(acetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis-acetamide.

يتم تقديم مركب بالصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(I)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

X هي N أو CH؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث أي جزء الكيل alkyl بـ R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4 ، -NH(alkyl C1-C4)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-، -C(O)-NH2، -CO2H-(alkyl C1-C6)-، -(alkenyl C2-C6 أو alkynyl)-، -(C1-C6 alkylene)-N(R6)-(C1-C6 alkyl)-O-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C1-C6 alkylene)-N(R6)-(C0-C6 alkylene)-، -N(R6)(R6)،

alkylene C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(alkylene C1-C6)-
S(O)1-2--(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkyl C0-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(
- ،Q-(alkylene C1-C6)-S(O)1-2-N(R6)-(alkylene C1-C4)- ،N(R6)(R6)
alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6) -C(O)-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)
C0-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)- ،(
C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene
C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkyl C0-C6)-O-C(O)-(alkylene
alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl
-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(
O--(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)
،Q-(alkylene C0-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)
-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-
C1-)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)
C0-)- ،Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C6
-S(O)0-2-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-S(O)0-2-(alkylene C6
C1-C6)-N(R6)-C(O)-N(R6)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)
،(alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl
-Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أوالكيلين alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(C1-C4 alkyl)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، -CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون X هي N وA هي فينيل بها استبدال اختياري، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي 4-[[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]amino] و(ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-docecyl), NH-[(4- methoxyphenyl)methyl]، NHCH2CH2CHO، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OH، CH3(OH)NHCH2CH، NHCH2CH2OC(O) فينيل، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2N(CH3) فينيل، NHCH2C(O)OCH2CH3، NHCH2C(O)OCH3، NHCH2 فينيل، NHCH(CH3)CH2CH3، أو NHCH2CH2OC(O)CH3؛

(ii) عندما تكون X هي CH أو C-Cl وA هي فينيل بها استبدال اختياري باستخدام F، Cl أو SO2CH3، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن i-NH(O)C2CH3)N(- بروبيل، 2)CH2CH3)N(CH2)3CH(CH3)NH، NHCH2CH2OH، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OSO3H، NHCH2CH2CH2OCH2CH2O- فينيل، NHCH2CH2CH2OH،

NHCH2CH2CH2OCH3، CH3(OH)NHCH2CH، N(CH2CH3)2، NH-i- بروبيل، NHCH2CH2NHC(O)OCH3، NHCH2CH2NHC(O)CH3، NHCH2CH2NH2، أو NHCH2- فينيل؛

(iii) عندما تكون X هي CH و A هي بيريديل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHCH2- فينيل، NHCH2- (2، 4- داي فلورو فينيل)، N(CH3)CH2CH2C(O)OH، NHCH2CH2C(O)OH، NHCH2CH2C(O)OCH2CH3، NHCH2CH2C(O)O-t- بيوتيل، NHCH2CH2C(O)NH2، NHCH2CH2- فينيل، NHCH2CH2OH، NHCH2CH2NH2، NHCH2CH2N(CH3)2، أو NHCH2CH2CH3؛

(iv) عندما تكون X هي CH و A هي 1- إيميدازوليل بها استبدال اختياري، 1- بيروليل بها استبدال اختياري أو 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH(CH2)7CH3، NHCH2-(o- كلورو - فينيل)، أو NHCH2CH2OH؛

(v) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري بيريديل، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHC(O)-[2- كلورو -4- (ميثيل سلفونيل)]، (ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(O)C(CH3)3، CH2=NHC(O)CH، CH2=NHC(O)C(CH3)، NHCH2CH2OH، NH-CYCLOHEXYL ، NHCH2- فينيل، NHC(O) فينيل، NHC(O)(CH2)5NH2، NHC(O)OCH3، NHC(O)CH3، و NHC(O)NH- فينيل بها استبدال اختياري، و(C) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) هي NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2- فينيل أو NH-CH2CH3؛

(vi) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري أريل غير متجانسة، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل N(CH2CH3)2، NHCH2CH2-i- بروبيل، NHCH2CH(CH3)2، و NHC(O)CH3؛

(vii) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-fluorophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-t-butyl-phenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(2-thienyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

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

2-chloro-N-[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(methylsulfonyl)-benzamide,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetamide,

N2-cyclopropyl-N4-ethyl-6-[3-[(phenylmethyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- acetic acid methyl ester,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(2,4,6-trimethylphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-chlorophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl] methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

N2-cyclopropyl-6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(4-methoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[5-(methylthio)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

1,1'-[(6-phenyl-s-triazine-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinone],

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(iminomethylene)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-methylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

6-(4-aminopyridin-3-yl)-N2-benzyl-N4-(tert-butyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis(cyclohexylmethyl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenol,

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

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

N4-cyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmethyl)-4,6-pyrimidinediamine,

2-[[6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-ethanol,

N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-chloro-4-(methylsulfonyl)-N-[4-[(phenylmethyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamide,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl]methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

[[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

[[4-[[[[[4-[bis(hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl](hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

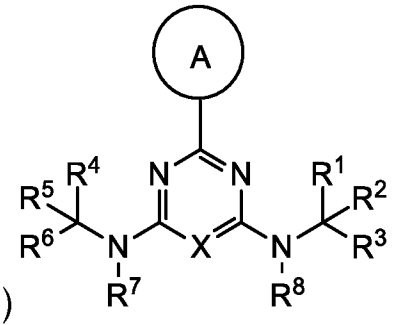
5-[4,6-bis(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2H-tetrazole-2-acetic acid ethyl ester,

N2,N2,N4,N4-tetraethyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

و

N,N'-[6-[4-(acetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis-acetamide.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة I، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(I)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

X هي N أو CH؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4، -NH(alkyl C1-C4)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-، -C(O)-NH2، -(alkyl C1-C6)-CO2H، -(alkenyl C2-C6 أو alkynyl)، -(C1-C6 alkyl)-O-(alkylene C1-C6)-N(R6)-(alkylene C6 alkyl)، -(C1-C6)-Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)-(alkylene C1-C6)-N(R6)(R6)، -(alkylene C1-C6)-S(O)1-2-(alkyl C1-C6)-N(R6)-(alkylene C1-C6)، -(alkylene C1-C6)-Q-(alkyl C0-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(alkylene C1-C6)-S(O)1-2-، -(alkylene C1-C4)-N(R6)(R6)، -Q-(alkylene C1-C6)-S(O)1-2-N(R6)-(alkylene C0-C6) -C(O)-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)-، -(alkyl C1-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)-Q-(alkylene C1-C6)-

C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkyl C0-C6)-O-C(O)-(alkylene
alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl
-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(
O--(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)
،Q-(alkylene C0-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)
-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-
C1-)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)
C0-)- ،Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C6
-S(O)0-2-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-S(O)0-2-(alkylene C6
C1-C6)-N(R6)-C(O)-N(R6)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)
،(alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl
-Q، حيث: ،(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وalkyl C1-C6 ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، أريل بها استبدال اختياري، أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون X هي N وA هي فينيل بها استبدال اختياري، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي 4-[[2-[2-(2- ،NHCH2CH2OCH2CH2OCH2CH2NH2 -2)-2]-2]amino [aminoethoxy)ethoxy]ethyl] و(ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-docecyl), NH-[(4- methoxyphenyl)methyl]، NHCH2CH2CHO، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OH، CH3(OH)NHCH2CH، NHCH2CH2OC(O) فينيل، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2N(CH3) فينيل، NHCH2C(O)OCH3، NHCH2C(O)OCH2CH3، NHCH2 فينيل، NHCH(CH3)CH2CH3، أو NHCH2CH2OC(O)CH3؛

(ii) عندما تكون X هي CH أو C-Cl وA هي فينيل بها استبدال اختياري باستخدام F، Cl أو SO2CH3، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن i-NH-C(O)CH2N(CH3)- بروبيل، NHCH(CH3)(CH2)3N(CH2CH3)2، NHCH2CH2OH، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OSO3H، NHCH2CH2CH2OCH2CH2O- فينيل، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2OCH3، CH3(OH)NHCH2CH، N(CH2CH3)2، i-NH- بروبيل، NHCH2CH2NHC(O)OCH3، NHCH2CH2NHC(O)CH3، NHCH2CH2NH2، أو NHCH2- فينيل؛

(iii) عندما تكون X هي CH وA هي بيريديل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHCH2- فينيل، NHCH2-

(2، 4- داي فلورو فينيل)، N(CH3)CH2CH2C(O)OH، NHCH2CH2C(O)OH،
NHCH2CH2C(O)OCH2CH3، NHCH2CH2C(O)O-t- بيوتيل،
NHCH2CH2C(O)NH2، NHCH2CH2- فينيل، NHCH2CH2OH،
NHCH2CH2NH2، NHCH2CH2N(CH3)2، أو NHCH2CH2CH3؛

(iv) عندما تكون X هي CH و A هي 1- إيميدازوليل بها استبدال اختياري، 1- بيروليل بها استبدال اختياري أو 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH(CH2)7CH3، NHCH2-(o- كلورو - فينيل)، أو NHCH2CH2OH؛

(v) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري بيريديل، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHC(O)-[2- كلورو -4- (ميثيل سلفونيل)]، N(CH3)2، NHCH2CH2CH2SO2CH2CH2Cl،
NHCH2CH2OCH2CH2SO2CH2CH2Cl، أو NHCH2CH2SO2CH2CH2Cl،
(ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل
NHC(O)C(CH3)3، CH2=NHC(O)CH، CH2=NHC(O)C(CH3)،
NHCH2CH2OH، NH-CYCLOHEXYL ، NHCH2- فينيل، NHC(O) فينيل،
NHC(O)(CH2)5NH2، NHC(O)OCH3، NHC(O)CH3، و NHC(O)NH- فينيل بها استبدال اختياري، و (C) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) هي NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2- فينيل أو NH-CH2CH3؛

(vi) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري أريل غير متجانسة، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل N(CH2CH3)2،
NHCH2CH2-i- بروبيل، NHCH2CH(CH3)2، و NHC(O)CH3؛

(vii) عندما تكون X هي CH و A هي 2- بيريدينيل ليس بها استبدال، فإن الحلقة المشكلة بواسطة R4 و R5 لا تكون عبارة عن 5- ميثيل -H1- بيرازول -3- يل،

(viii) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن N(CH3)2، NHCH3، NHAc، NH أيزو بروبيل، NHCH2CH3، NHCH2CH2SO3H أو N(CH2CH3)2،

(ix) عندما تكون X هي N وA هي فينيل بها استبدال اختياري، ثينيل، أو بيريدينيل، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH سيكلو هكسيل C(O)NHCH2R، حيث R هي فينيل أو بيريدينيل حيث تكون بها استبدال باستخدام واحدة أو أكثر من OCF3، OCH3، كلورو، أو CF3،

(x) عندما تكون X هي N، A هي فينيل بها استبدال اختياري وR4 وR5 تشكل فينيل بها استبدال اختياري، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2(4- فلورو فينيل)، NHCH2CO2H، NHCH2C(O)Cl، NHCH(CO2H)(CH2SCH2 فينيل)، أو NHCH2C(O)NHC(O)NHR أو NHR(S)NHCH2C(O)NHC، حيث R عبارة عن فينيل بها استبدال اختياري أو نافثيل،

(xi) عندما تكون X هي N، A هي أوكسادايازول بها استبدال باستخدام بيريدينيل بها استبدال اختياري، فإن R4 وR5 لا تشكل فينيل بها استبدال اختياري،

(xii) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل بها استبدال، فإنه (أ) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(CH3)3، و(ب) A لا تكون بها استبدال باستخدام N-R=N، حيث R هي حلقة،

(xiii) تكون الحلقة A ليست ترايازوليل بها استبدال اختياري، 3، 5-داي ميثيل -1H- بيرازول -1- يل،

(xix) عندما تكون R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، وR4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، فإن A لا تكون 1- بيرازوليل بها استبدال ثنائي أو فينيل ليس بها استبدال؛ و

(xx) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

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

2-chloro-N-[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(methylsulfonyl)-benzamide,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetamide,

N2-cyclopropyl-N4-ethyl-6-[3-[(phenylmethyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- acetic acid methyl ester,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl] methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

N2-cyclopropyl-6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(4-methoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[5-(methylthio)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

1,1'-[(6-phenyl-s-triazine-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinone],

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(iminomethylene)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-methylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3- fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4- fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

6-(4-aminopyridin-3-yl)-N2-benzyl-N4-(tert-butyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis(cyclohexylmethyl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4- hydroxyphenyl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis(imino- 3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenol,

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(imino-3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

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

N4-cyclopentyl-2-phenyl-N6-(phenylmethyl)-4,6-pyrimidinediamine,

2-[[6-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]amino]-ethanol,

N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-chloro-4-(methylsulfonyl)-N-[4-[(phenylmethyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamide,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl]methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

[[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

[[4-[[[[[4-[bis(hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl](hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

5-[4,6-bis(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2H-tetrazole-2-acetic acid ethyl ester,

N2,N2,N4,N4-tetraethyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N,N'-[6-[4-(acetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis-acetamide,

N-(2-chloro-6-methylphenyl)-5-[[4-(dimethylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1,3,4-Oxadiazole-2-carboxamide,

N4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2-pyridinyl)-N6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4,6-Pyrimidinediamine,

6-(4-chlorophenyl)-N2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N4-[3-(diethylamino)propyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

6-(4-chlorophenyl)-N2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N4-[3-(dimethylamino)propyl]- 1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-(4-chlorophenyl)-N4-[3-(diethylamino)propyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis[(4-methoxyphenyl)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N,N''-(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis[N'-(2-chloroethyl)-Urea,

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-[4-methyl-3-[[4-phenyl-6-(propylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]phenyl]-urea,

N-[4-[[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-methylphenyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

N-[4-[[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-methylphenyl]amino]-6-(5-thiazolyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-L-Valine,

s-Triazine, 2-phenyl-4,6-bis[[6-[[4-phenyl-6-[[6-[[4-phenyl-6-(trichloromethyl)-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-,

α,α'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanediyl)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluoromethyl)ethoxy]-Poly[oxy[trifluoro(trifluoromethyl)-1,2-ethanediyl]],

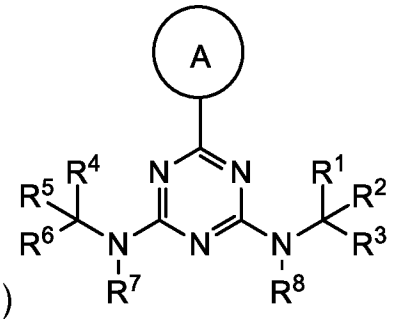
α-[[4-[[(3-chlorophenyl)methyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-, (αR)-Cyclohexanepropanamide,

6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-methylethyl)-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

و

N2,N4-bis(1-methylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazine-2,4-diamine.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة Ia، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(Ia)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث أي جزء الكيل alkyl بـ R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4 ، -NHalkyl C1-C4)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-، -C(O)-NH2، -CO2H-(alkyl C1-C6)-، -(alkenyl C2-C6 أو alkynyl)-، -(C1-

C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)-N(R6)-(alkylene C6
،N(R6)(R6)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)-(alkylene
alkylene C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(alkylene C1-C6)-
S(O)1-2--(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkyl C0-C6)-N(R6)-S(O)1-2-(
- ،Q-(alkylene C1-C6)-S(O)1-2-N(R6)-(alkylene C1-C4)- ،N(R6)(R6)
alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6) -C(O)-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)
C0-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C1-C6)-C(O)N(R6)- ،(
C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene
C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkyl C0-C6)-O-C(O)-(alkylene
alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl
-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(
O--(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)
،Q-(alkylene C0-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)
-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-
C1-)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)
C0-)- ،Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C6
-S(O)0-2-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-S(O)0-2-(alkylene C6
C1-C6)-N(R6)-C(O)-N(R6)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)
،(alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl
-Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)-، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، -CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 و R3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 و R6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 و R2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 و R5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون A هي فينيل بها استبدال اختياري، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي 4-[[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]amino N(R7)C(R4)(R5)(R6) و(ب) N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH[(4- methoxyphenyl)methyl]، NH(n-docecyl)، NHCH2CH2CHO، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OH، CH3(OH)NHCH2CH، NHCH2CH2OC(O) فينيل، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2N(CH3) فينيل، NHCH2C(O)OCH3، NHCH2C(O)OCH2CH3، NHCH2 فينيل، NHCH(CH3)CH2CH3، أو NHCH2CH2OC(O)CH3؛

(ii) عندما تكون X هي N و A تكون بها استبدال اختياري بيريديل، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHC(O)-[2- كلورو -4-(ميثيل سلفونيل)]، (ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(O)C(CH3)3، CH2=NHC(O)CH، CH2=NHC(O)C(CH3)، NHCH2CH2OH، NH-CYCLOHEXYL ، NHCH2- فينيل، NHC(O) فينيل،

NHC(O)(CH2)5NH2، NHC(O)OCH3، NHC(O)CH3، وNHC(O)NH- فينيل بها استبدال اختياري، و(C) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) هي NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2- فينيل أو NH-CH2CH3؛

(iii) عندما تكون X هي N وA تكون بها استبدال اختياري أريل غير متجانسة، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل N(CH2CH3)2، NHCH2CH2-i- بروبيل، NHCH2CH(CH3)2، وNHC(O)CH3؛ و

(iv) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(3-nitrophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-fluorophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(4-t-butyl-phenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopentyl-6-(2-thienyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

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

2-chloro-N-[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(methylsulfonyl)-benzamide,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetamide,

N2-cyclopropyl-N4-ethyl-6-[3-[(phenylmethyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- acetic acid methyl ester,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(2,4,6-trimethylphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2-[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]-N4-cyclopropyl-6-(4-chlorophenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl] methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

N2-cyclopropyl-6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(4-methoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[5-(methylthio)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

1,1'-[(6-phenyl-s-triazine-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinone],

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(iminomethylene)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-methylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4-fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

6-(4-aminopyridin-3-yl)-N2-benzyl-N4-(tert-butyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis(cyclohexylmethyl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis(imino-3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenol,

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(imino-3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-chloro-4-(methylsulfonyl)-N-[4-[(phenylmethyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamide,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl]methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

[[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

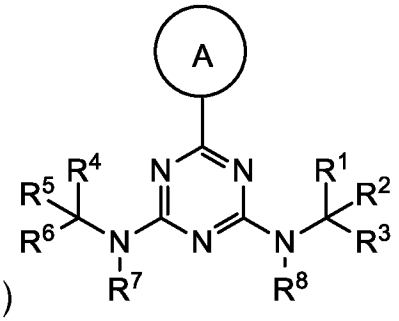
[[4-[[[[[4-[bis(hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl](hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

5-[4,6-bis(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2H-tetrazole-2-acetic acid ethyl ester,

N2,N2,N4,N4-tetraethyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine, and

N,N'-[6-[4-(acetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis-acetamide.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة Ia، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(Ia)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 haloalkyl ، -C1-C4- alkyl O- ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -C1-C4- alkyl O- ، -NH(C1-C4 alkyl)، أو -N(C1-C4 alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(C1-C6 alkyl)-، -(C1-C6 alkyl)-C(O)-NH2، -(C1-C6 alkyl)-CO2H، -(C2-C6 alkenyl أو alkynyl)-، -(C1-C6 alkyl)-O-(C1-C6 alkylene)-N(R6)-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-N(R6)-S(O)1-2-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C1-C6 alkylene)-N(R6)(R6)، -Q-(C0-C6 alkyl)-N(R6)-S(O)1-2-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C0-C6 alkyl)-N(R6)-S(O)1-2-(C1-C6 alkylene)-، -N(R6)(R6)، -Q-(C1-C6 alkylene)-S(O)1-2-N(R6)-(C1-C4 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-O-(C0-C6 alkylene)-C(O)N(R6)-(C1-C6 alkylene)-C(O)-(C0-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-O-C(O)-(C0-C6 alkylene)-O-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-O-C(O)-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C0-C6 alkyl)-O-C(O)-(C1-C6 alkylene)-O-(C1-C6 alkylene)-، -Q-

alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl
-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)-C(O)-(
O--(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C1-C6)-O-(alkylene C0-C6)
،Q-(alkylene C0-C6)-O-C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)
-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-
C1-)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)
C0-)- ،Q-(alkylene C0-C6)-N(R6)C(O)-(alkylene C1-C6)- ،(alkyl C6
-S(O)0-2-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl C1-C6)-S(O)0-2-(alkylene C6
C1-C6)-N(R6)-C(O)-N(R6)-(alkylene C1-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)
،(alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)- ،Q-(alkylene C0-C6)- ،(alkyl
-Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)-، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وalkyl C1-C6 ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، أريل بها استبدال اختياري، أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون A هي فينيل بها استبدال اختياري، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHCH2CH2OCH2CH2OCH2CH2NH2 أو 4-[[2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl]amino] و(ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), [NH(n-docecyl), NH-[(4- methoxyphenyl)methyl، NHCH2CH2CHO، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OH، CH3(OH)NHCH2CH، NHCH2CH2OC(O) فينيل، NHCH2CH2CH2OH، NHCH2CH2CH2N(CH3) فينيل، NHCH2C(O)OCH3، NHCH2C(O)OCH2CH3، NHCH2 فينيل، NHCH(CH3)CH2CH3، أو NHCH2CH2OC(O)CH3؛

(ii) عندما تكون A بها استبدال اختياري بيريديل، فإن (أ) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHC(O)-[2- كلورو -4- (ميثيل سلفونيل)]، N(CH3)2، NHCH2CH2CH2SO2CH2CH2Cl، NHCH2CH2OCH2CH2SO2CH2CH2Cl، أو NHCH2CH2SO2CH2CH2Cl، (ب) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(O)C(CH3)3، CH2=NHC(O)CH، CH2=NHC(O)C(CH3)، NHCH2CH2OH، NH-CYCLOHEXYL، NHCH2- فينيل، NHC(O) فينيل، NHC(O)(CH2)5NH2، NHC(O)OCH3، NHC(O)CH3، وNHC(O)NH- فينيل بها استبدال اختياري، و(C) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) هي NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2- فينيل أو NH-CH2CH3؛

(iii) عندما تكون A بها استبدال اختياري أريل غير متجانسة، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل N(CH2CH3)2، NHCH2CH2-i- بروبيل، NHCH2CH(CH3)2، و NHC(O)CH3؛

(iv) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن N(CH3)2، NHCH3، NHAc، NH أيزو بروبيل، NHCH2CH3، NHCH2CH2SO3H أو N(CH2CH3)2،

(v) عندما تكون A هي فينيل بها استبدال اختياري، ثينيل، أو بيريدينيل، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH سيكلو هكسيل C(O)NHCH2R، حيث R هي فينيل أو بيريدينيل حيث تكون بها استبدال باستخدام واحدة أو أكثر من OCF3، OCH3، كلورو، أو CF3،

(vi) عندما تكون A هي فينيل بها استبدال اختياري و R4 و R5 تشكل فينيل بها استبدال اختياري، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2(4- فلورو فينيل)، NHCH2CO2H، NHCH2C(O)Cl، NHCH(CO2H)(CH2SCH2 فينيل)، أو NHCH2C(O)NHC(O)NHR أو NHR(S)NHCH2C(O)NHC، حيث R عبارة عن فينيل بها استبدال اختياري أو نافثيل،

(vii) عندما تكون A هي أوكسادايازول بها استبدال باستخدام بيريدينيل بها استبدال اختياري، فإن R4 و R5 لا تشكل فينيل بها استبدال اختياري،

(viii) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل بها استبدال، فإنه (أ) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(CH3)3، و(ب) A لا تكون بها استبدال باستخدام N-R=N، حيث R هي حلقة،

(ix) تكون الحلقة A ليست ترايازوليل بها استبدال اختياري، 3، 5-داي ميثيل -H1- بيرازول -1- يل،

(x) عندما تكون R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، وR4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، فإن A لا تكون 1- بيرازوليل بها استبدال ثنائي أو فينيل ليس بها استبدال؛

(xi) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

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

2-chloro-N-[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4-(methylsulfonyl)-benzamide,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetamide,

N2-cyclopropyl-N4-ethyl-6-[3-[(phenylmethyl)thio]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-[[1-[4-(cyclopropylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]- acetic acid methyl ester,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl] methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

N2-cyclopropyl-6-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(4-methoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-[5-(methylthio)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-dicyclohexyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

1,1'-[(6-phenyl-s-triazine-2,4-diyl)diimino]bis[dodecahydro-anthraquinone],

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diyl)bis(iminomethylene)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

N-[4-[(4-aminobutyl)amino]-6-[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl] amino]-2-methylphenyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(3-fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

4-[2-[[4-[(5-aminopentyl)amino]-6-(4-fluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]ethyl]- phenol,

6-(4-aminopyridin-3-yl)-N2-benzyl-N4-(tert-butyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis(cyclohexylmethyl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

4,4'-[[6-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis(imino-3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-phenol,

4,4'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(imino-3,1-propanediyl)]bis[2,6-bis(1,1- dimethylethyl)-phenol,

N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

2-chloro-4-(methylsulfonyl)-N-[4-[(phenylmethyl)amino]-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-benzamide,

N-[[4-[[[4-(cyclopropylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methyl]cyclohexyl]methyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide,

[[4-[[[[[4-amino-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

[[4-[[[[[4-[bis(hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]methoxy]methyl](hydroxymethyl)amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bis-methanol,

5-[4,6-bis(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]- 2H-tetrazole-2-acetic acid ethyl ester,

N2,N2,N4,N4-tetraethyl-6-(2H-tetrazol-5-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine,

N,N'-[6-[4-(acetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis-acetamide,

N-(2-chloro-6-methylphenyl)-5-[[4-(dimethylamino)-6-(2-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1,3,4-Oxadiazole-2-carboxamide,

6-(4-chlorophenyl)-N2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N4-[3-(diethylamino)propyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

6-(4-chlorophenyl)-N2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N4-[3-(dimethylamino)propyl]- 1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-(4-chlorophenyl)-N4-[3-(diethylamino)propyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N2,N4-bis[(4-methoxyphenyl)methyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,3,5-Triazine-2,4-diamine,

N,N''-(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis[N'-(2-chloroethyl)-Urea,

N-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N'-[4-methyl-3-[[4-phenyl-6-(propylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]phenyl]-urea,

N-[4-[[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-methylphenyl]amino]-6-(4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-glycine,

N-[4-[[5-[[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]-2-methylphenyl]amino]-6-(5-thiazolyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-L-Valine,

s-Triazine, 2-phenyl-4,6-bis[[6-[[4-phenyl-6-[[6-[[4-phenyl-6-(trichloromethyl)-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-s-triazin-2-yl]amino]hexyl]amino]-,

α,α'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis[imino(1,1,2,2-tetrafluoro-3-oxo-3,1-propanediyl)]]bis[ω-[tetrafluoro(trifluoromethyl)ethoxy]-Poly[oxy[trifluoro(trifluoromethyl)-1,2-ethanediyl]],

α-[[4-[[(3-chlorophenyl)methyl]amino]-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-, (αR)-Cyclohexanepropanamide,

N,N'-[6-[4-(acetylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis-acetamide,

6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-methylethyl)-1,3,5-Triazine-2,4-diamine, and

N2,N4-bis(1-methylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazine-2,4-diamine.

في بعض التجسيدات، R1 وR4 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، -CH3، -CH2CH3، -CH2OH، -CH(CH3)OH، -C(CH3)2OH، CF3، CN، أو R1 وR3 يجتمعان سوياً لتشكيل =O؛ أو R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O).

في بعض التجسيدات، R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة، يكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 3 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، على سبيل المثال، فلورو، C1-C4 alkyl ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، CN-، =O، OH-، و-C(O)C1-C4 alkyl . في بعض التجسيدات، R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة، يكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 3 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، على سبيل المثال، فلورو، C1-C4 alkyl ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، CN-، =O، OH-، أريل، أريل غير متجانسة -SO2C1-C4 alkyl ، -CO2C1-C4 alkyl ، -C(O)- أريل، و-C(O)C1-C4 alkyl . في بعض التجسيدات R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة، يكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام أريل أو أريل غير متجانسة، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، C1-C4 alkyl ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، CN-، وOH-. في بعض التجسيدات R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة، يكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام فينيل، بيريدينيل أو بيريميدينيلpyrimidinyl ، حيث

تكون بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، -CN، و-OH.

في بعض التجسيدات، R4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة، يكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 3 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، على سبيل المثال، فلورو، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، -CN، =O، -OH، و-alkyl C(O)C1-C4 . في بعض التجسيدات، R4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة، يكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 3 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، على سبيل المثال، فلورو، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، -CN، =O، -OH، أريل، أريل غير متجانسة -alkyl SO2C1-C4 ، -alkyl CO2C1-C4 ، -C(O) أريل، و-alkyl C(O)C1-C4 . في بعض التجسيدات R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة، يكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام أريل أو أريل غير متجانسة، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، -CN، و-OH. في بعض التجسيدات R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة، يكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام فينيل، بيريدينيل أو بيريميدينيل، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، C1-C4 alkyl ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، -CN، و-OH.

في بعض التجسيدات، R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)-، -(alkenyl C2-C6)-، -CO2H، -(alkyl C1-C6)-C(O)-NH2، أو -(alkynyl)-، -(alkylene C1-C6)-O-(alkyl C1-C6)-، -(alkylene C0-C6)-C(O)N(R6)-(alkyl C1-C6)،

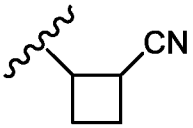
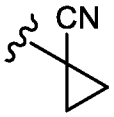
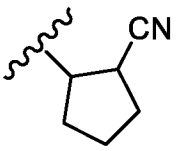
-(alkylene C0-C6)-Q-، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-(alkyl C1-C6)، و-(alkylene C0-C6)-Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-Q، حيث Q تكون بها استبدال

اختياري باستخدام ما يصل إلى 3 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، =O، -alkyl C(O)-C1-C4 ، -CN، وهالو.

في بعض التجسيدات، R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C4) بها استبدال اختياري باستخدام هالو، على سبيل المثال، فلورو أو -OH؛ -(alkylene C0-C4)-O-(alkyl C1-C4)-، -(alkylene C0-C2)-N(R6)-(alkyl C1-C6)-، -(alkylene C0-C6)-C(O)-NH2-(alkyl C1-C6)-، -(alkylene C0-C2)-Q-، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkyl C1-C6)-، و-(alkylene C0-C2)-O-Q-، حيث Q تكون بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 3 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، =O، -alkyl C(O)-C1-C4 ، -CN، وهالو. في إحدى سمات تلك التجسيدات، Q تكون منتقاة من بيريدينيل، تتراهيدرو فيورانيل، سيكلو بيوتيل، سيكلو بروبيل، فينيل، بيرازوليل، مورفولينيل وأوكسيتانيل، حيث Q تكون بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، =O، فلورو، كلورو، وبرومو. في سمة أخرى من تلك التجسيدات، Q تكون منتقاة من بيريدينيل، تتراهيدرو فيورانيل، سيكلو بيوتيل، سيكلو بروبيل، فينيل، بيرازوليل، مورفولينيل و أوكسيتانيل oxetanyl ، حيث Q تكون بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من -CH3 و=O.

في بعض التجسيدات، R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بروبيل cyclopropyl ، سيكلو بيوتيلcyclobutyl ، سيكلو بنتيل cyclopentyl ، سيكلو هكسيل cyclohexyl ، تتراهيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl ، تتراهيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl ، أوكسيتانيل oxetanyl ، باي سيكلو [2.2.1] هبتانيل، أوكسو باي سيكلو [3.1.0] هكسانيل، أزيتيدينيل، تكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من alkyl C1-C4 ، C1 C4 alkoxy ، سيكلو alkyl C3-C6 ، -OH، -C(O)CH3، فلورو، وكلورو.

في بعض التجسيدات، R4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بروبيل، سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل، سيكلو هكسيل، تتراهيدرو فيورانيل، تتراهيدرو بيرانيل، أوكسيتانيل، باي سيكلو [2.2.1]

هبتانيل، أوكسو باي سيكلو [3.1.0] هكسانيل، أو أزيتيدينيل، تكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من alkyl C1-C4 ، C1 C4 alkoxy ، C3-C6 سيكلو alkyl ، -OH، -C(O)CH3، فلورو، وكلورو. في بعض التجسيدات، R4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل فينيل، بيرازوليل، إيميدازوليل، بيروليدينيل، أوكسازوليل، أيزوكسازوليل، بيريدينيل، بيريميدينيل، بيرازينيل، ترايازينيل، ثيازوليل، ثيادايازوليل أو أيزو ثيازوليل، تكون أي منها بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى 2 مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، CN، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، C3-C6 سيكلو alkyl ، فينيل، -OH، -C(O)CH3، حيث يكون بأي جزء الكيل alkyl ، سيكلو alkyl ، أو فينيل استبدال اختياري باستخدام فلورو، كلورو، -OH، -NH2، أو -CN. في بعض التجسيدات تكون C3-C6 سيكلو alkyl هي  ،  ، أو  .

في بعض التجسيدات، R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، alkyl O-C1-C4- ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، alkyl O-C1-C4-، alkyl C1-C4)NH- ، أو -N(C1-C4 alkyl)2؛ وR2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(C1-C6 alkyl)، -(C1-C6 alkyl)-C(O)-NH2، -(C1-C6 alkyl)-CO2H، -(C2-C6 alkenyl أو alkynyl)، -(C1-C6 alkyl)-O-(C1-C6 alkylene)، -(C0-C6 alkylene)-C(O)N(R6)-(C1-C6 alkyl)، و-(C0-C6 alkylene)-C(O)-(C1-C6 alkyl)، حيث: أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(C1-C4 alkyl)، -CO2H، أو هالو؛ و

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام –CH2OH، CF3، –CH2F، –CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛ أو R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري؛ أو R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، حيث، عندما تكون A هي فينيل بها استبدال اختياري، 2– بيروليل، أو 1– إيميدازوليل، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) لا تكون مثل N(R8)C(R1)(R2)(R3)، ولا يكون المركب عبارة عن 2–(1، 2– داي برومو إيثيل)–4– فينيل –6–(1، 1، 2، 2، 3، 3، 4، 4، 5، 5، 6، 6– تراي ديكا فلورو هكسيل –1، 3، 5–ترايازين.

في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل أحادية الحلقة بها استبدال اختياري ذات 6 ذرات. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري ذات 5–6 ذرات. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري ذات 5 ذرات.

في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل أحادية الحلقة أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها 5–6 ذرات بها استبدال، حيث تكون بها استبدال بما يصل إلى اثنين من مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، –C1–C4 alkyl ، C1 C4 haloalkyl– ، –C1–C4 هيدروكسي alkyl ، –S(O)2–NH–(alkyl C1–C4)–، –S(O)2NH–(alkyl C1–C4)–، CN، –S(O)2–(alkyl C1–C4)–، C1 C4 alkoxy، NH–(alkyl C1–C4)– ، OH–، OCF3، CN–، NH2–، C(O)NH2–، C(O)NH–(alkyl C1–C4)–، N–C(O)–(C1– alkyl C4)2–، O–(alkylene C1–C6)–(alkyl C1–C6)–، أزيتيدينيل، فينيل، وسيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام OH. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل أحادية الحلقة أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها 5–6 ذرات بها استبدال، حيث تكون بها استبدال بما يصل إلى اثنين من مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من فلورو، كلورو، CF3، CF2، OH–، OCH3–، OCF3–، CN–، NH2–. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A

هي أريل أحادية الحلقة بها استبدال ذات 6 ذرات. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل غير متجانسة بها استبدال ذات 5-6 ذرات. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل غير متجانسة بها استبدال ذات 5 ذرات.

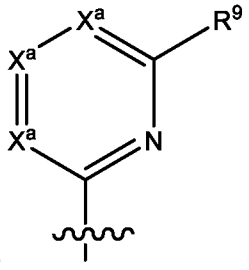
في بعض التجسيدات، يتم اختيار الحلقة A من فينيل، بيرازوليل، أوكسازوليل، أيزوكسازوليل، بيريدينيل، بيريميدينيل، بيرازينيل، وثيازوليل، حيث تكون الحلقة A هي بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى مجموعتي استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، -alkyl C1-C4 ، -C1 C4 haloalkyl ، -C1-C4 هيدروكسي alkyl ، -S(O)2-NH-(C1-C4 alkyl)، -S(O)2NH(C1-C4 alkyl)، -CN، -S(O)2-(C1-C4 alkyl)، C1 C4 alkoxy ، -NH(C1-C4 alkyl)، -OH، -OCF3، -CN، -NH2، -C(O)NH2، -NH-C(O)C1-)، -N-C(O)(C1-C4 alkyl)، C4 alkyl)2، وسيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام OH.

في بعض التجسيدات، يتم اختيار الحلقة A من فينيل، بيرازوليل، إيميدازوليل، بيروليدينيل، أوكسازوليل، أيزوكسازوليل، بيريدينيل، بيريميدينيل، بيرازينيل، ترايازينيل، ثيازوليل، ثيادايازوليل وأيزو ثيازوليل، حيث تكون الحلقة A هي بها استبدال اختياري باستخدام ما يصل إلى مجموعتي استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو، -C1-C4 alkyl ، -C1 C4 haloalkyl ، -C1-C4 هيدروكسي alkyl ، -S(O)2-NH-(C1-C4 alkyl)، -S(O)2NH(C1-C4 alkyl)، -CN، -S(O)2-(C1-C4 alkyl)، C1 C4 alkoxy ، -NH(C1-C4 alkyl)، -OH، -CN، و-NH2.

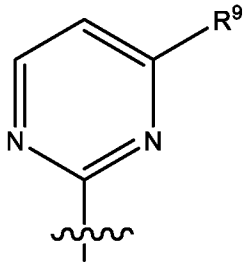
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها استبدال اختياري باستخدام هالو، -C1-C4 alkyl ، -C1 C4 haloalkyl ، -O-C1 C4 haloalkyl ، -OH، -CN، و-NH2؛ R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C4 alkyl ؛ وR2 وR5 كل منهما عبارة عن بشكل مستقل -(C0-C6 alkylene)-Q؛ أو R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو R4 وR5

تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري.

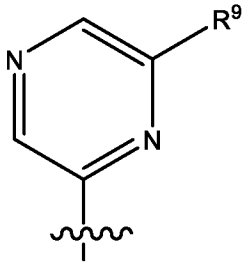
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها استبدال اختياري باستخدام هالو، -C1-C4 alkyl ، -C1 C4 haloalkyl ، -O-C1 C4 haloalkyl ، -OH، -CN، و-NH2؛ R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين و C1-C4 alkyl ؛ وR2 وR5 كل منهما عبارة عن بشكل مستقل -(C0-C6 alkylene)-Q؛ أو R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري.



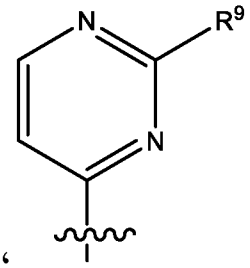
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl ؛ كل Xa بشكل مستقل عبارة عن N أو -C-R9a، بشرط أنه عندما تكون واحدة من Xa هي N، فإن الاثنين الاخرتين Xa كل منهما عبارة عن -C-R9a؛ وR9a تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .



في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة

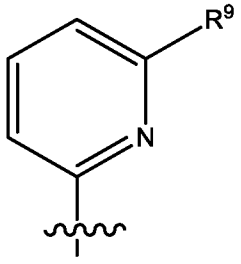


عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و- C1 C4

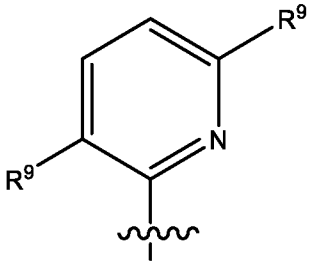


haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .

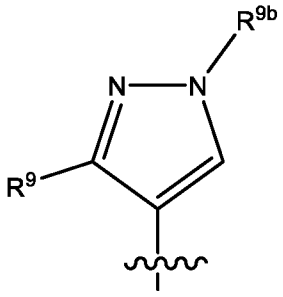
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 - C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدين -2- يل بها استبدال باستخدام -C1 C4 haloalkyl ، على سبيل المثال، -CHF2



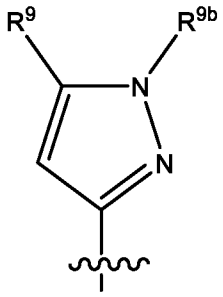
و-CF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A



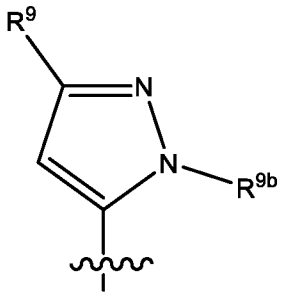
عبارة عن: ، حيث كل R9 منتقاة بشكل مستقل من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، R9 هي كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، R9 هي -CHF2 أو CF3. في بعض التجسيدات، R9 هي CF3 أو كلورو. في بعض التجسيدات، R9 هي CF3.



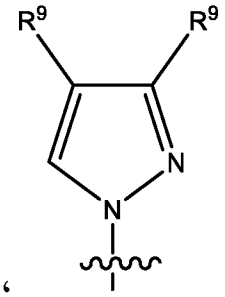
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9b تكون منتقاة من هيدروجين و-C1-C4 alkyl ، وحيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و- C1 C4 haloalkyl .



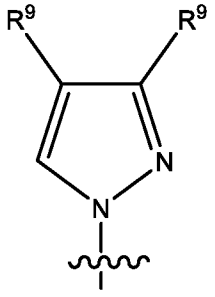
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9b تكون منتقاة من هيدروجين و-C1-C4 alkyl ، وحيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و- C1 C4 haloalkyl .



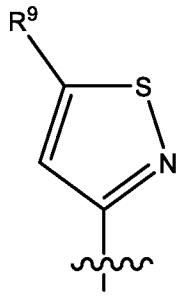
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9b تكون منتقاة من هيدروجين و-C1-C4 alkyl ، وحيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و- C1 C4 haloalkyl .



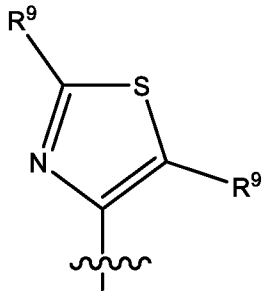
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو -C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال اختياري باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي 1H- بيرازول -1- يل بها استبدال باستخدام - C1 C4 haloalkyl ، على سبيل المثال، -CHF2 و CF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A



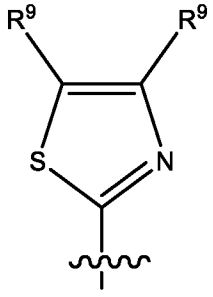
عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و- C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، R9 هي كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، R9 هي -CHF2 أو CF3. في بعض التجسيدات، R9 هي CF3 أو كلورو. في بعض التجسيدات، R9 هي CF3.



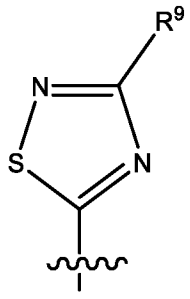
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .



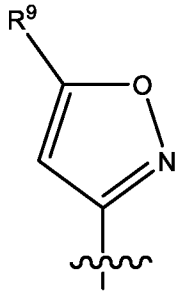
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .



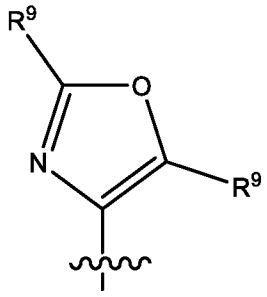
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .



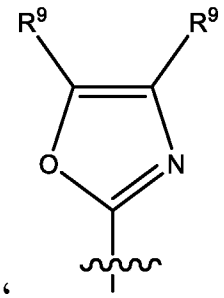
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .



في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .



في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .



في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A عبارة عن: ، حيث R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl .

في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو - C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال باستخدام -C1 C4 haloalkyl ، على سبيل المثال، -CHF2 و-CF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو - C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال باستخدام -C1 C4 haloalkyl ، على سبيل المثال، -CHF2 و-CF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو - C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال باستخدام -C1 C4 haloalkyl ، على سبيل المثال، -CHF2 و-CF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو - C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال باستخدام هالو،

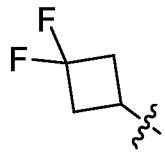
على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl- ، على سبيل المثال، CHF2- و CF3.

في بعض التجسيدات، R1، R3، R4، و R6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين و alkyl C1-C4 ؛ و R2 و R5 كل منهما عبارة عن بشكل مستقل -(alkylene C0-C6)-Q. في بعض التجسيدات، R1 و R4 كل منهما عبارة عن هيدروجين. في بعض التجسيدات، R3 و R6 كل منهما عبارة عن alkyl C1-C4 . في بعض التجسيدات، R3 و R6 كل منهما عبارة عن C1 C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، Q تكون بها استبدال اختياري كربوسيكليل. في بعض التجسيدات، Q تكون بها استبدال اختياري سيكلو بروبيل. في بعض التجسيدات، Q تكون عبارة عن سيكلو بروبيل ليس بها استبدال. في بعض التجسيدات، R2 و R5 كل منهما عبارة عن بشكل مستقل سيكلو بروبيل ليس بها استبدال. في بعض التجسيدات، R1 و R4 كل منهما عبارة عن هيدروجين، R3 و R6 كل منهما عبارة عن CH3-، و R2 و R5 كل منهما عبارة عن سيكلو بروبيل ليس بها استبدال. في بعض التجسيدات، R2 هي -(alkylene C0-C6)- سيكلو بروبيل و R5 هي -(alkylene C0-C6)- أريل، على سبيل المثال، فينيل بها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، R2 هي سيكلو بروبيل و R5 هي فينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، فلورو.

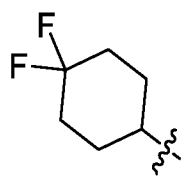
في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 - C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl- ، على سبيل المثال، CHF2- و CF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 - C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl- ، على سبيل المثال، CHF2- و CF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 - C4

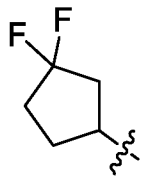
haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl- ، على سبيل المثال، -CHF2 و-CF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 C4 - haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl- ، على سبيل المثال، -CHF2 و-CF3.

في بعض التجسيدات، R3 وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C4 alkyl ؛ R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري؛ وR4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل أو سيكلو هكسيل، كل منها بها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بنتيل أو سيكلو هكسيل، كل منها بها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، R4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل أو سيكلو هكسيل، كل منها بها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، R4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بنتيل أو سيكلو هكسيل، كل منها بها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بنتيل أو سيكلو هكسيل، كل منها بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من هالو، على سبيل المثال، فلورو؛ وR4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل أو سيكلو هكسيل، كل منها بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر من هالو، على سبيل المثال، فلورو. في بعض التجسيدات، R1 وR2 يجتمعان سوياً لتشكيل باي سيكلو [3.1.0] هكسانيل؛ وR4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل باي سيكلو [3.1.0] هكسانيل. في بعض

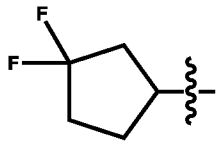
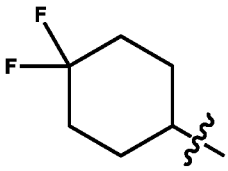
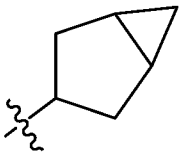
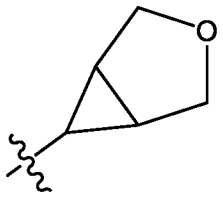


التجسيدات، R1 وR2 مجتمعين سوياً، وR4 وR5 مجتمعين سوياً لتشكيل: ،

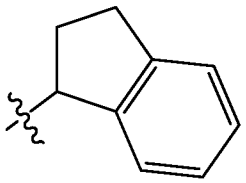
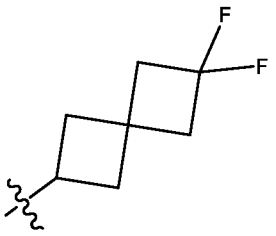
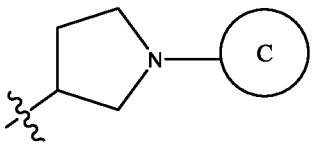


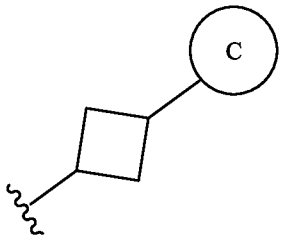


، أو . في بعض التجسيدات، R1 وR2 مجتمعين سوياً، وR4 وR5

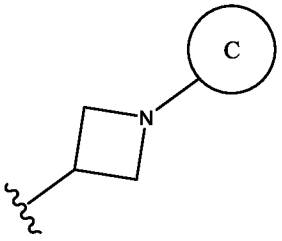
مجتمعين سوياً لتشكيل:  أو  . في بعض التجسيدات، R1 و R2 مجتمعين سوياً، و R4 و R5 مجتمعين سوياً لتشكيل:  . في بعض التجسيدات، R1 و R2 مجتمعين سوياً، و R4 و R5 مجتمعين سوياً لتشكيل:  .

في بعض التجسيدات، R1 و R2 مجتمعين سوياً، و R4 و R5 مجتمعين سوياً لتشكيل:

 ، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام سيانو أو هالو، على سبيل المثال فلورو، كلورو، أو برومو. في بعض التجسيدات، R1 و R2 مجتمعين سوياً، و R4 و R5 مجتمعين سوياً لتشكيل:  . في بعض التجسيدات، R1 و R2 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل أو سيكلو هكسيل، كل منها بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر منأريل أحادي الحلقة بها 6 ذرات، على سبيل المثال، فينيل، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام هالو، على سبيل المثال فلورو، كلورو، أو برومو؛ و R4 و R5 يجتمعان سوياً لتشكيل سيكلو بيوتيل، سيكلو بنتيل أو سيكلو هكسيل، كل منها بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر منأريل أحادي الحلقة بها 6 ذرات، على سبيل المثال، فينيل، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام هالو، على سبيل المثال فلورو، كلورو، أو برومو. في بعض التجسيدات، R1 و R2 أو R4 و R5 يجتمعان سوياً لتشكيل:  ، حيث تكون الحلقة C عبارة عن فينيل،

بيريديل، أو بيريميدينيل، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام سيانو أو هالو، على سبيل المثال فلورو، كلورو، أو بروموـ في بعض التجسيدات، R1 وR2 أو R4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل: 

، حيث تكون الحلقة C عبارة عن فينيل، بيريديل، أو بيريميدينيل، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام سيانو أو هالو، على سبيل المثال فلورو، كلورو، أو بروموـ في بعض التجسيدات، R1 وR2 أو R4 وR5 يجتمعان سوياً لتشكيل:



، حيث تكون الحلقة C عبارة عن فينيل، بيريديل، أو بيريميدينيل، حيث تكون بها استبدال اختياري باستخدام سيانو أو هالو، على سبيل المثال فلورو، كلورو، أو بروموـ

في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 – C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl– ، على سبيل المثال، –CHF2 وCF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 C4 – haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl– ، على سبيل المثال، –CHF2 وCF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 C4 – haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl– ، على سبيل المثال، –CHF2 وCF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 C4 –

haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl- ، على سبيل المثال، CHF2- وCF3.

في بعض التجسيدات، R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، و-CN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام OH-، NH2-، CN-، alkyl O-C1-C4-؛ وR2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من -(C0-C6 alkylene)-Q و-(C1-C6 alkyl). في بعض التجسيدات، R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، و-CN؛ وR2 وR5 كل منهما عبارة عن بشكل مستقل -(C1-C6 alkyl) و-(C0-C6 alkylene)-Q. في بعض التجسيدات، R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، و-CN؛ R2 هي -(C1-C6 alkyl)؛ وR5 هي -(C0-C6 alkylene)-Q، حيث Q تكون بها استبدال اختياري كربوسيكليل. في بعض التجسيدات، Q هي كربوسيكليل ليس بها استبدال. في بعض التجسيدات، Q تكون سيكلو بروبيل.

في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 - C4 haloalkyl . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريدينيل بها استبدال باستخدام C1 C4 haloalkyl- ، على سبيل المثال، CHF2- وCF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 C4 haloalkyl- . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازينيل بها استبدال باستخدام C1 - C4 haloalkyl ، على سبيل المثال، CHF2- وCF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 C4 haloalkyl- . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيريميدينيل بها استبدال باستخدام C1 - C4 haloalkyl ، على سبيل المثال، CHF2- وCF3. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A

هي بيرازوليل بها استبدال اختياري باستخدام هالو أو C1 C4 haloalkyl- . في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال باستخدام هالو، على سبيل المثال، كلورو أو فلورو. في بعض التجسيدات، تكون الحلقة A هي بيرازوليل بها استبدال باستخدام C1 C4 – haloalkyl ، على سبيل المثال، CHF2– و CF3.

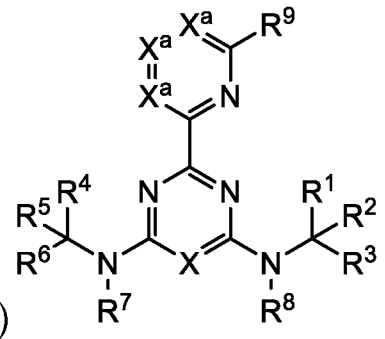
في بعض التجسيدات، R1، R3، و R6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين و C1–C4 alkyl ، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، و R6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام OH–، NH2–، CN–، alkyl O–C1–C4– ، NH(–C1–C4 alkyl)، أو N(–C1–C4 alkyl)2؛ R2 هي –Q(alkylene C0–C6)–؛ و R4 و R5 مجتمعين سوياً تشكل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري أو بها استبدال اختياري أريل غير متجانسة. في بعض التجسيدات، R4 و R5 مجتمعين سوياً تشكل كربوسيكليل بها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، يتم اختيار الكربوسيكليل من سيكلو بنتيل وسيكلو هكسيل بها استبدال اختياري باستخدام OH–، O(–C1–C4 alkyl)–، CO2H–، أو هالو. في بعض التجسيدات، R4 و R5 مجتمعين سوياً تشكل سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري بها استبدال اختياري باستخدام OH–، O(–C1–C4 alkyl)–، CO2H–، أو هالو. في بعض التجسيدات، R4 و R5 مجتمعين سوياً تشكل تتراهيدرو فيوران بها استبدال اختياري. في بعض التجسيدات، R1، R3، و R6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين و C1–C4 alkyl ، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، و R6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام OH–، NH2–، CN–، alkyl O–C1–C4– ؛ R2 هي –Q(alkylene C0–C6)–؛ و R5 هي C1–C4 alkyl . في بعض التجسيدات، R1، R3، و R6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، C1–C4 alkyl ، أو كربوسيكليل، حيث أي alkyl أو كربوسيكليل جزء من R1، R3، و R6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام OH–، NH2–، CN–، alkyl O–C1–C4– ، alkyl SO2–C1–C4– ، C(O)NH2–، O–R12–، CO2R12– أو C(O)R12–، حيث R12 هي مورفولينو، بيبريدينيل، فينيل، بيريديل، أو بيريميدينيل. في بعض التجسيدات، R1، R3، و R6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين و C1–C4 alkyl ، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من

R1، R3، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام –OH، –NH2، –CN، –alkyl O–C1–C4 ، –O–R12، حيث R12 هي فينيل، بيريديل، بيريميدينيل؛ R2 هي –(alkylene C0–C6)–Q؛ وR5 هي alkyl C1–C4 .

في بعض التجسيدات، R7 هي H. في بعض التجسيدات، R8 هي H. في بعض التجسيدات، كلاً من R7 وR8 هي H.

في بعض التجسيدات، الحلقة A، R1، R2، R3، R4، R5، R6، R7، R8 تكون منتقاة من أي من التجسيدات السابقة.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة B، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(ب)، حيث:

X هي N، CH أو C–هالو؛

Xa هي N أو C–R9a، بشرط أنه عندما تكون واحدة من Xa هي N، فإن الاثنين الاخرتين Xa كل منهما عبارة عن C–R9a؛

R9 هي هالو، –alkyl C1–C4 ، C1 C4 haloalkyl– ، –C1–C4 هيدروكسي alkyl ، –C1–)–S(O)2–، CN–، (alkyl C1–C4)S(O)2NH–، (alkyl C1–C4)–NH–S(O)2–، (alkyl C4)، C1 C4 alkoxy ، (alkyl C1–C4)NH–، (alkyl C1–C4)N–2، OH–، –OCF3، CN–، NH2–، C(O)NH2–، (alkyl C1–C4)C(O)NH–، –N–)C(O)–C1، –alkyl C4)2، –(alkylene C1–C6)–O–(alkyl C1–C6)، أريل، وسيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام OH؛

كل R9a منتقاة بشكل مستقل من هيدروجين، هالو، -C1-C4 alkyl ، C1 C4 haloalkyl-
، -C1-C4 هيدروكسي alkyl ، -S(O)2-NH-(alkyl C1-C4)، -NH-S(O)2-(alkyl C1-C4)
(alkyl)، -CN، -S(O)2-(alkyl C1-C4)، C1 C4 alkoxy ، -NH(alkyl C1-C4)،
-N(alkyl C1-C4)2، -OH، -OCF3، -CN، -NH2، -C(O)NH2، -
-NH C(O)(alkyl C1-C4)، -N-C(O)(alkyl C1-C4)2، -(alkylene C1-C6)-
O-(alkyl C1-C6)، أريل، وسيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام OH؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، C1-C4 alkyl ، C1
C4 haloalkyl- ، -C1-C4 alkyl O- ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1،
R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -
CN، -C1-C4 alkyl O-، -NH(C1-C4 alkyl)، أو -N(C1-C4 alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(C1-C6 alkyl)، -(C1-C6 alkyl)-
C(O)-NH2، -(C1-C6 alkyl)-CO2H، -C2-C6 alkenyl أو alkynyl)، -(-C1
C1-)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-(C1-C6 alkyl)-O-(alkylene C6
alkyl C6)،

-(alkylene C0-C6)-Q، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(C1-C6 alkyl)، و-
(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-Q، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام
واحدة أو أكثر من -OH، -O(C1-C4 alkyl)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، -CF3،
-CH2F، -CH2Cl، -C(O)CH3، -C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها
استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، أريل أحادية الحلقة بها استبدال اختياري بها 5-6 ذرات، أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها استبدال اختياري ذات 5-6 ذرات؛

حيث لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

(1) 4، 6- بيريميدين داي أمين، 2-(6- ميثيل -2- بيريدينيل)-N4، N6- داي بروبيل -؛

(2) 4، 6- بيريميدين داي أمين، N4- إيثيل -2-(6- ميثيل -2- بيريدينيل)-N6- بروبيل -؛

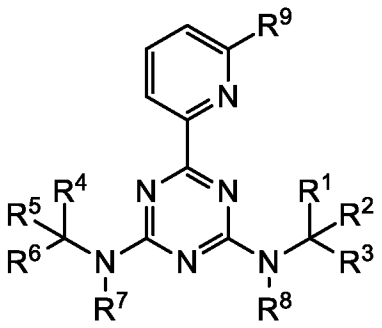
(3) 4، 6- بيريميدين داي أمين، N4، N4-داي إيثيل -2-(6- ميثيل -2- بيريدينيل)-N6- بروبيل -؛

(4) [2، 4'- باي بيريميدين]-2'، 4، 6-تراي أمين، N6-[2-(داي ميثيل أمينو) إيثيل]-N2'، 'N2، N4، N4- تترا ميثيل -؛ أو

(5) [2، 4'- باي بيريميدين]-2'، 4، 6-تراي أمين، N6-[2-(داي ميثيل أمينو) إيثيل]-N2'، 'N2، N4، N4- تترا ميثيل -، فوسفات.

في بعض التجسيدات، X هي N وR4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة Ib، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(Ib)، حيث:

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4، -NH(alkyl C1-C4)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-C(O)-NH2، -(alkyl C1-C6)-CO2H، -(alkylene C0-C6)-Q، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkyl C1-C6)، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-Q، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وalkyl C1-C6 ؛

R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHC(O)- [2- كلورو -4-(ميثيل سلفونيل)] أو N(CH3)2،

(ii) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(O)C(CH3)3، CH2=NHC(O)CH، CH2=NHC(O)C(CH3)، NHCH2CH2OH، NH-CYCLOHEXYL ، NHCH2- فينيل، NHC(O) فينيل، NHC(O)(CH2)5NH2، NHC(O)OCH3، NHC(O)CH3، وNH(O)NH- فينيل بها استبدال اختياري، و

(iii) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) هي NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NHCH2- فينيل أو NH-CH2CH3؛ و

حيث لا يكون المركب عبارة عن:

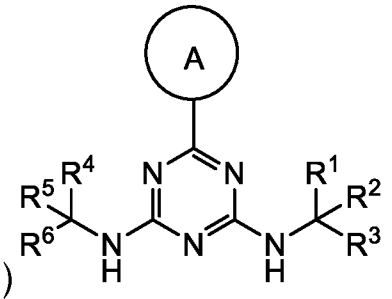
(1) 2- كلورو -N-[4-(سيكلو بروبيل أمينو)-6-(2- بيريدينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2-يل]-4-(ميثيل سلفونيل)- بنزاميد،

(2) N-[[4-[[[4-(سيكلو بروبيل أمينو)-6-(2- بيريدينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل] أمينو] ميثيل] سيكلو هكسيل] ميثيل]-4- فلورو - بنزين سلفوناميد،

(3) 2- كلورو -4-(ميثيل سلفونيل)-N-[4-[(فينيل ميثيل) أمينو]-6-(2- بيريدينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل]- بنزاميد، أو

(4) N-[[4-[[[4-(سيكلو بروبيل أمينو)-6-(2- بيريدينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل] أمينو] ميثيل] سيكلو هكسيل] ميثيل]-4- فلورو - بنزين سلفوناميد.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة Ia، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(Ig)، حيث:

الحلقة A هي تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

R3 وR6 كل منهما عبارة عن هيدروجين؛

R1 وR4 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من alkyl C1-C4 وC1 C4 haloalkyl ؛ و

R2 وR5 كل منهما عبارة عن -(alkyl C1-C6)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل أحادية الحلقة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل أحادية الحلقة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) تكون الحلقة A ليست ترايازوليل بها استبدال اختياري، 3، 5-داي ميثيل -H1- بيرازول -1- يل،

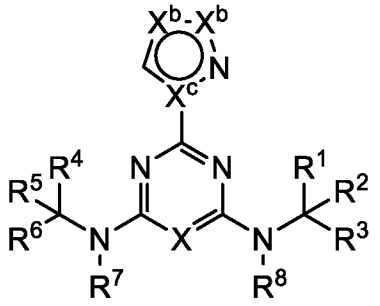
(ii) عندما تكون R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، وR4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، فإن A لا تكون 1- بيرازوليل بها استبدال ثنائي أو فينيل ليس بها استبدال؛ و

(iii) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

(1) 6-(H1- إيميدازول -1- يل)-N2، N4- بيس (1- ميثيل إيثيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين، أو

(2) N2، N4- بيس (1- ميثيل بروبيل)-6- فينيل -1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة C، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(C)، حيث:

X هي N، CH أو C-هالو؛

كل Xb بشكل مستقل عبارة عن N-R9b، O، S، C-H، أو C-R9c، بشرط أن واحدة على الأقل من Xb هي C-R9c، وعندما تكون واحدة من Xb هي C-H أو C-R9 وتكون الأخرى عبارة عن C-R9c فإن Xc هي N، وعندما تكون واحدة من Xb هي N-R9b، O، أو S، فإن Xc هي C؛

R9b هي هيدروجين أو alkyl C1-C4- ؛

R9c هي هالو، alkyl C1-C4- ، C1 C4 haloalkyl- ، C1-C4- هيدروكسي alkyl ، -S(O)2- ، CN- ، (alkyl C1-C4)S(O)2NH- ، (alkyl C1-C4)-NH-S(O)2- ، (alkyl C1-C4) C1 C4 alkoxy ، (alkyl C1-C4)NH- ، 2(alkyl C1-C4)N- ، OH، OCF3- ، CN- ، NH2- ، C(O)NH2- ، (alkyl C1-C4)C(O)NH- ، C(O)--

2(alkyl C1-C4)N، -(alkylene C1-C6)-O-(alkyl C1-C6)، أريل، وسيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام OH؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4- ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام OH-، NH2-، -CN، alkyl O-C1-C4- ، -NH(C1-C4 alkyl)، أو -N(C1-C4 alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(C1-C6 alkyl)، -(C1-C6 alkyl)-C(O)-NH2، -CO2H-(alkyl C1-C6)-، Q-(alkylene C0-C6)-، -(C0-C6 alkylene)-C(O)-(alkyl C1-C6)، -(C0-C6 alkylene)-C(O)-(alkylene C0-C6)-Q-(alkylene)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من OH-، -O(C1-C4 alkyl)، CO2H-، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام CH2OH-، CF3، -CH2F، CH2Cl-، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

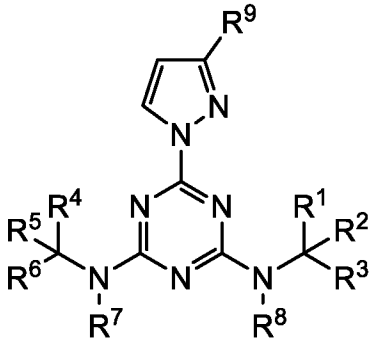
R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، أريل أحادية الحلقة بها استبدال اختياري بها 5-6 ذرات، أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون X هي CH وA هي 1- إيميدازوليل بها استبدال اختياري، 1- بيروليل بها استبدال اختياري أو 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH(CH2)7CH3، NHCH2-(o- كلورو - فينيل)، أو NHCH2CH2OH؛ و

(ii) عندما تكون X وXc كل منهما عبارة عن N، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن N(CH3)2، NHCH3، أو N(CH2CH3)2.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة Id، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(Id)، حيث:

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4، -NH(alkyl C1-C4)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-C(O)-NH2، -(alkyl C1-C6)-CO2H، -(alkylene C0-C6)-Q، -(C0-C6)-

C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-، (alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene)-Q، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(C1-C4 alkyl)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛

R9 هي هالو أو -C1 C4 haloalkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

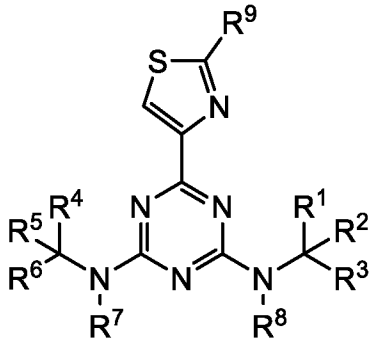
R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، أريل بها استبدال اختياري، أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث لا يكون المركب عبارة عن:

(1) N2، N2، N4-تراي ميثيل -6-[3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل]- 1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين، أو

(2) N4- إيثيل -N2، N2-داي ميثيل -6-[3-(تراي فلورو ميثيل -H1- بيرازول -1- يل]-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.

مركب بالصيغة Ie، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(Ie)، حيث

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4- ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4- ، -NH(alkyl C1-C4)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)-، -(alkyl C1-C6)-C(O)-NH2، -(alkyl C1-C6)-CO2H، -(alkylene C0-C6)-Q-، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkyl C1-C6)، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-Q-، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، -CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وalkyl C1-C6 ؛

R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

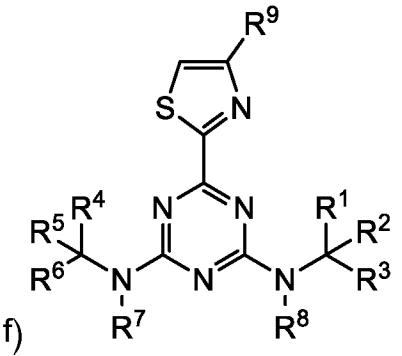
R1 و R3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 و R6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛

R1 و R2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 و R5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري.

مركب بالصيغة If، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(If)، حيث

R1، R3، R4، و R6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 haloalkyl C4 ، -alkyl O-C1-C4 ، و CN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، و R6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام OH-، NH2-، CN-، alkyl O-C1-C4-، (alkyl C1-C4)NH-، أو N-(alkyl C1-C4)2؛

R2 و R5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-، C(O)-NH2، CO2H-(alkyl C1-C6)-، Q-(alkylene C0-C6)-، -(C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-، -(alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-Q-(alkylene)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(C1-C4 alkyl)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛

R9 تكون منتقاة من هيدروجين، هالو، و-C1 C4 haloalkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

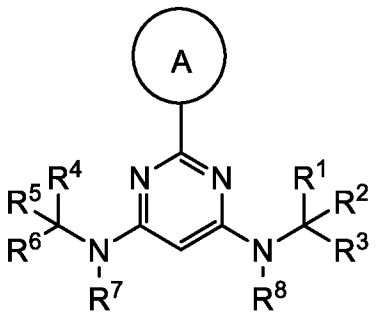
R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة II، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(II)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -O-C1-C4-alkyl ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -O-C1-C4-alkyl ، -NH(C1-C4 alkyl)، أو -N(C1-C4 alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(C1-C6 alkyl)-، -(C1-C6 alkyl)-C(O)-NH2، -CO2H-(C1-C6 alkyl)-، alkenyl C2-C6 أو alkynyl)-، -(C1-C6 alkyl)-O-(C1-C6 alkylene)-N(R6)-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-N(R6)(R6)، -Q-(C0-C6 alkylene)-N(R6)-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-N(R6)-S(O)1-2-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkylene)-S(O)1-2-N(R6)(R6)، -Q-(C0-C6 alkyl)-N(R6)-S(O)1-2-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C1-C6 alkylene)-S(O)1-2-N(R6)-(C1-C4 alkylene)-، -Q-(C1-C6 alkylene)-C(O)N(R6)-(C1-C6 alkyl)-O-(C0-C6 alkylene)-C(O)-، -Q-(C1-C6 alkylene)-C(O)N(R6)-(C0-C6 alkylene)-O-(C0-C6 alkylene)-C(O)-، -(C1-C6 alkyl)-O-C(O)-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C0-C6 alkyl)-O-C(O)-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C1-C6 alkylene)-O-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-O-(C1-C6 alkylene)-C(O)-(C0-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-C(O)-O-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C1-C6 alkylene)-O-(C0-C6 alkylene)-C(O)-، -Q-(C0-C6 alkylene)-O-C(O)-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-C(O)N(R6)-(C0-C6 alkylene)-، -Q-(C0-C6 alkylene)-C(O)N(R6)-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C0-C6 alkylene)-N(R6)C(O)-(C1-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-N(R6)C(O)-(C0-C6 alkylene)-، -(C1-C6 alkyl)-S(O)0-2-(C0-C6 alkylene)-، -Q-(C0-C6 alkylene)-S(O)0-2-(C1-C6 alkylene)-N(R6)-C(O)-N(R6)-(C1-C6 alkylene)-، -Q-(C0-C6 alkylene)

(alkyl)، -(alkylene C0-C6)-Q، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkyl C1-C6)، -(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-Q، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وalkyl C1-C6 ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري، سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري، أريل بها استبدال اختياري، أو أريل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث:

(i) عندما تكون A هي فينيل بها استبدال اختياري باستخدام F، Cl أو SO2CH3، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن -N(CH3)CH2C(O)NH-i بروبيل، NHCH(CH3)(CH2)3N(CH2CH3)2، NHCH2CH2OH، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OSO3H، -NHCH2CH2CH2OCH2CH2O- فينيل، NHCH2CH2CH2OH،

NHCH2CH2CH2OCH3، CH3(OH)NHCH2CH، N(CH2CH3)2، NH-i- بروبيل، NHCH2CH2NHC(O)OCH3، NHCH2CH2NHC(O)CH3، NHCH2CH2NH2، أو NHCH2- فينيل؛

(ii) عندما تكون A هي بيريديل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NHCH2- فينيل، NHCH2-(2، 4- داي فلورو فينيل)، N(CH3)CH2CH2C(O)OH، NHCH2CH2C(O)OH، NHCH2CH2C(O)OCH2CH3، NHCH2CH2C(O)O-t- بيوتيل، NHCH2CH2C(O)NH2، NHCH2CH2- فينيل، NHCH2CH2OH، NHCH2CH2NH2، NHCH2CH2N(CH3)2، أو NHCH2CH2CH3؛

(iii) عندما تكون A هي 1- إيميدازوليل بها استبدال اختياري، 1- بيروليل بها استبدال اختياري أو 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH(CH2)7CH3، NHCH2-(o- كلورو - فينيل)، أو NHCH2CH2OH؛

(iv) عندما تكون A هي 2- بيريدينيل ليس بها استبدال، فإن الحلقة المشكلة بواسطة R4 وR5 لا تكون عبارة عن 5- ميثيل -H1- بيرازول -3- يل؛ و

(v) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن N(CH3)2، NHCH3، NHAc، NH أيزو بروبيل، NHCH2CH3، NHCH2CH2SO3H أو N(CH2CH3)2،

(vi) تكون الحلقة A ليست ترايازوليل بها استبدال اختياري، 3، 5-داي ميثيل -H1- بيرازول - 1- يل،

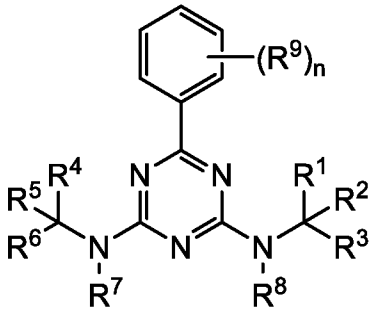
(vii) عندما تكون R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، وR4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل سيكلو هكسيل ليس به استبدال، فإن A لا تكون 1- بيرازوليل بها استبدال ثنائي أو فينيل ليس بها استبدال؛ و

(viii) لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

(1) 6-(1H- إيميدازول -1- يل)-N2، N4- بيس (1- ميثيل إيثيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين، أو

(2) N2، N4- بيس (1- ميثيل بروبيل)-6- فينيل -1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة Ic، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(Ic)، حيث:

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4، -alkyl C1-C4)NH-)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

كل R9 منتقاة بشكل مستقل من هالو، -alkyl C1-C4 ، -C1 C4 haloalkyl ، -C1-C4 هيدروكسي alkyl ، -NH-S(O)2-(alkyl C1-C4)، -S(O)2NH-(alkyl C1-C4)، -CN، -S(O)2-(alkyl C1-C4)، -NH(alkyl C1-C4) ، C1 C4 alkoxy، -N(C1-C4 alkyl)2، -OH، -OCF3، -CN، -NH2، -C(O)NH2، -NH-C(O)C1-C4 alkyl)، -N(alkyl C1-C4)C(O)-2(alkyl C1-C6)، -(alkylene C1-C6)-O-(alkyl C1-C6)، أريل، وسيكلو بروبيل بها استبدال اختياري باستخدام OH؛

n هي 1 إلى 3؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(alkyl C1-C6)، -(alkyl C1-C6)-C(O)-NH2، -CO2H-(alkyl C1-C6)، -(alkenyl C2-C6 أو alkynyl)، -C1-

C1-)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-، (alkyl C1-C6)-O-(alkylene C6
،(alkyl C6

-(alkylene C0-C6)-Q-، (alkylene C0-C6)-C(O)-(alkyl C1-C6)، و-
Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(C1-C4 alkyl)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1-C6 alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R4 وR6 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري؛

حيث:

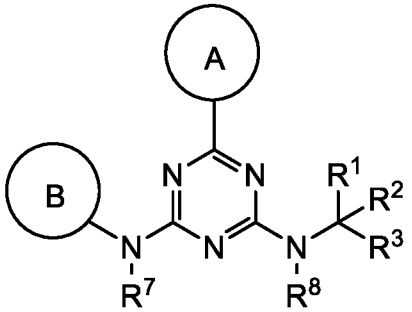
(i) لا تكون أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي 4-[[2-[2-(2- أو NHCH2CH2OCH2CH2OCH2CH2NH2، [aminoethoxy)ethoxy]ethyl]amino ،

(ii) N(R7)C(R4)(R5)(R6) وN(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHEt, NH(n-propyl), NH(n-butyl), NH(n-docecyl), NH-[(4- methoxyphenyl)methyl]، NHCH2CH2CHO، NHCH2CH2OCH3، NHCH2CH2OH،

NHCH2CH2CH2OH، فينيل NHCH2CH2OC(O)، CH3(OH)NHCH2CH،
NHCH2C(O)OCH3، فينيل NHCH2CH2CH2N(CH3)،
NHCH(CH3)CH2CH3، فينيل NHCH2، NHCH2C(O)OCH2CH3، أو
NHCH2CH2OC(O)CH3؛ و

(iii) لا تكون أي من N(R6)(R5)(R4)C(R7)N أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH سيكلو هكسيل C(O)NHCH2R، حيث R هي فينيل أو بيريدينيل حيث تكون بها استبدال باستخدام واحدة أو أكثر من OCF3، OCH3، كلورو، أو CF3.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة III، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(III)، حيث:

الحلقة A تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات غير متجانسة؛

الحلقة B تكون عبارة عن أريل أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات أو أريل غير متجانسة أحادية الحلقة؛

R1 وR3 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4، -alkyl C1-C4)NH-)، أو -2(alkyl C1-C4)N؛

R2 تكون منتقاة من: -(alkyl C1-C6)، -C(O)-NH2-(alkyl C1-C6)-، -C1-C6)-O-(alkylene C1-C6)-، -(alkynyl أو alkenyl C2-C6)-، -CO2H-(alkyl C1-)، -(alkyl C6 C0-C6)-، -(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-،

C0-C6)-، و(alkyl C1-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)-، Q-(alkylene
Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من OH-، -O(alkyl C1-C4)-، CO2H-، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 يتم استبداله اختيارياً باستخدام CH2OH-، CF3، -CH2F، CH2Cl-، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وalkyl C1-C6 ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

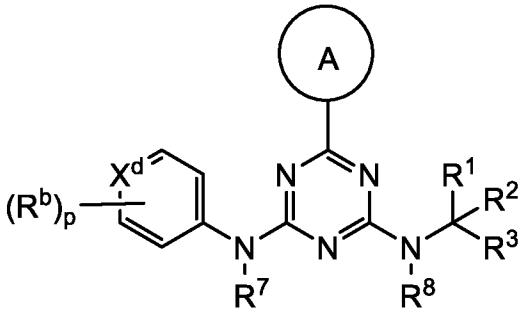
R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث عندما تكون A هي أوكسادايازول بها استبدال باستخدام بيريدينيل بها استبدال اختياري، فإن G لا تكون فينيل بها استبدال اختياري.

في بعض التجسيدات، G تكون بها استبدال باستخدام 1 أو 2 مجموعات استبدال منتقاة من هالو، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، CN-، O=، OH-، أريل، أريل غير متجانسة alkyl SO2C1-C4-، alkyl CO2C1-C4-، C(O)- أريل، و- alkyl C(O)C1-C4 .

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة IIIa، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(IIIa)، حيث:

الحلقة A هي أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها استبدال ذات 5-6 ذرات؛

Xd هي C أو N؛

كل Rb منتقاة بشكل مستقل من هالو، CN، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 ، C4 alkoxy ، C3-C6 سيكلو alkyl ، فينيل، -OH، -C(O)CH3، حيث يكون بأي جزء الكيل alkyl ، سيكلو alkyl ، أو فينيل استبدال اختياري باستخدام فلورو، كلورو، -OH، -NH2، أو -CN؛

p هي 1 إلى 2؛

R1 وR3 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -O-C1-C4- alkyl ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -O-C1-C4- alkyl ، -NH(C1-C4 alkyl)، أو -N(C1-C4 alkyl)2؛

R2 تكون منتقاة من: -(C1-C6 alkyl)-، -C(O)-NH2-(C1-C6 alkyl)-، -CO2H-(C1-C6 alkyl)-، -(C2-C6 alkenyl أو alkynyl)-، -(C1-C6 alkylene)-O-(C1-C6 alkyl)-، -(C0-C6 alkylene)-C(O)N(R6)-(C1-C6 alkyl)-،

-(C0-C6 alkylene)-Q-(C0-C6 alkylene)-C(O)-(C1-C6 alkyl)-، و-(C0-C6 alkylene)-Q-(C0-C6 alkylene)-C(O)-(C0-C6 alkylene)-Q-، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(C1-C4 alkyl)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 يتم استبداله اختيارياً باستخدام –CH2OH، CF3، –CH2F، –CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1–C6 alkyl ؛ و

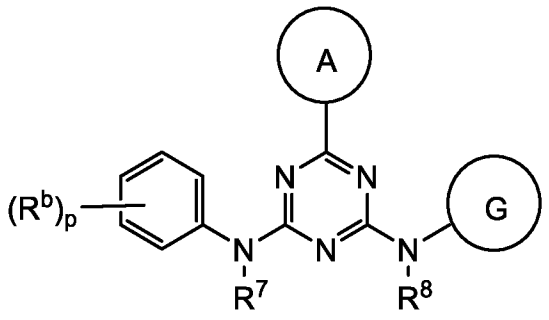
Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

حيث عندما تكون A هي أوكسادايازول بها استبدال باستخدام بيريدينيل بها استبدال اختياري، فإن Xd ليست C.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة IIIb، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(IIIb)، حيث:

الحلقة A هي أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها استبدال ذات 5–6 ذرات؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وC1–C6 alkyl ؛

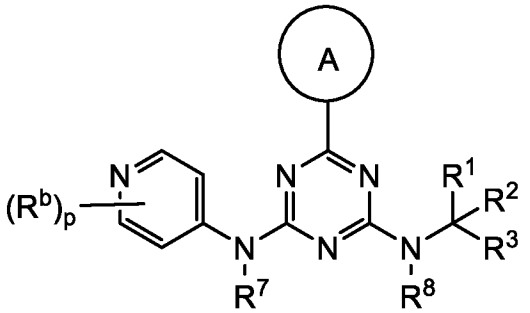
كل Rb منتقاة بشكل مستقل من هالو، CN، C1–C4 alkyl ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، C3–C6 سيكلو alkyl ، فينيل، –OH، –C(O)CH3، حيث يكون بأي جزء الكيل alkyl ، سيكلو alkyl ، أو فينيل استبدال اختياري باستخدام فلورو، كلورو، –OH، –NH2، أو –CN؛

p هي 1 إلى 2؛ و

G هي كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة،

حيث A ليست أوكسادايازول بها استبدال باستخدام بيريدينيل بها استبدال اختياري.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة IIIc، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(IIIc)، حيث:

الحلقة A هي أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها استبدال ذات 5-6 ذرات؛

R1 وR3 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين، alkyl C1-C4 ، C1 C4 haloalkyl ، -alkyl O-C1-C4 ، وCN، حيث كل جزء الكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -alkyl O-C1-C4، -NH(alkyl C1-C4)، أو -N(alkyl C1-C4)2؛

R2 تكون منتقاة من: -(alkyl C1-C6)، -C(O)-NH2-(alkyl C1-C6)، -(C1-C6)-CO2H-(alkyl)، -(C1-)-O-(alkylene C1-C6) أو alkenyl C2-C6)، -(alkynyl)، -(alkyl C1-C6)-C(O)N(R6)-(alkylene C0-C6)-(alkyl C6)،

-(alkylene C0-C6)-Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkyl C1-C6)، و-Q-(alkylene C0-C6)-C(O)-(alkylene C0-C6)، حيث:

أي جزء الكيل alkyl أو alkylene موجود في R2 يكون به استبدال اختياري باستخدام واحدة أو أكثر من -OH، -O(alkyl C1-C4)، -CO2H، أو هالو؛

أي جزء ميثيل طرفي موجود في R2 يتم استبداله اختيارياً باستخدام –CH2OH، CF3، –CH2F، –CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وalkyl C1–C6 ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل، أريل غير متجانسة، كربوسيكليل وسيكليل غير متجانسة، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

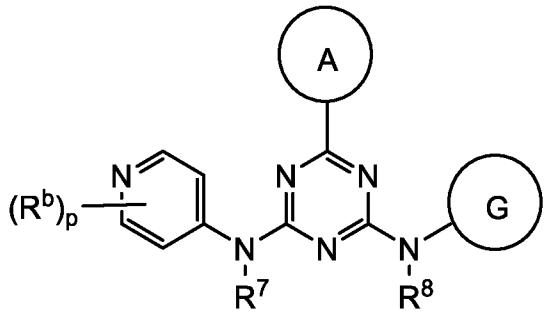
R1 وR3 تجتمعان سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل C(=O)؛ أو

R1 وR2 تجتمعان سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة بها استبدال اختياري؛

كل Rb منتقاة بشكل مستقل من هالو، CN، alkyl C1–C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 C4 alkoxy ، C3–C6 سيكلو alkyl ، فينيل، –OH، –C(O)CH3، حيث يكون بأي جزء الكيل alkyl ، سيكلو alkyl ، أو فينيل استبدال اختياري باستخدام فلورو، كلورو، –OH، –NH2، أو –CN؛ و

p هي 1 إلى 2.

يتم أيضاً تقديم مركب بالصيغة IIId، أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات منه:



(IIId)، حيث:

الحلقة A هي أريل غير متجانسة أحادية الحلقة بها استبدال ذات 5–6 ذرات؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين وalkyl C1–C6 ؛

كل Rb منتقاة بشكل مستقل من هالو، CN، alkyl C1–C4 ، C1 C4 haloalkyl ، C1 ، C1 C4 alkoxy ، C3–C6 سيكلو alkyl ، فينيل، –OH، –C(O)CH3، حيث يكون بأي جزء الكيل alkyl ، سيكلو alkyl ، أو فينيل استبدال اختياري باستخدام فلورو، كلورو، –OH، –NH2، أو –CN؛

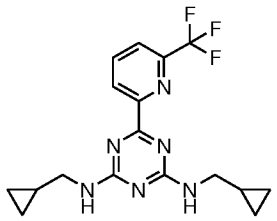
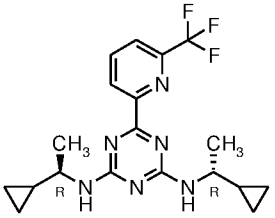
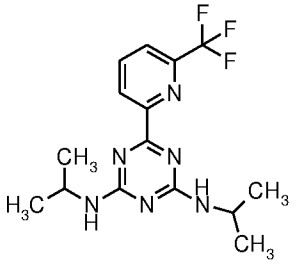
p هي 1 إلى 2؛ و

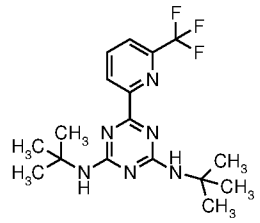
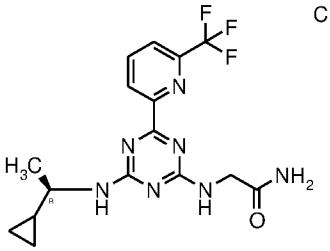
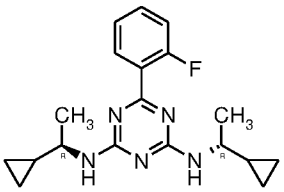
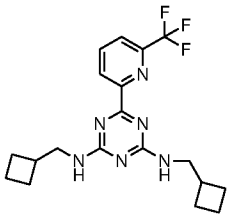
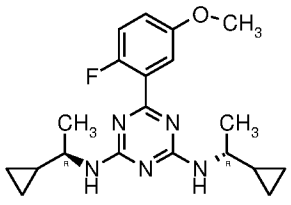
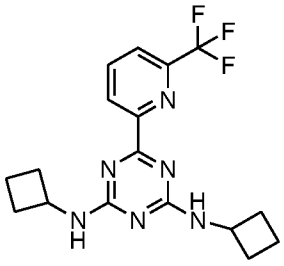
G هي كربوسيكليل بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة.

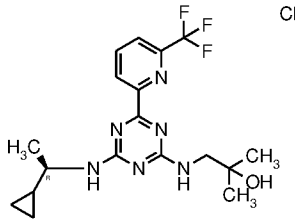
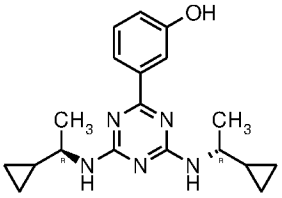
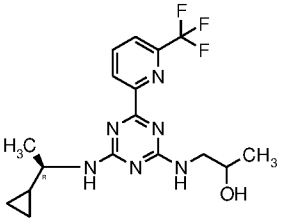
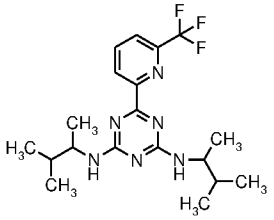
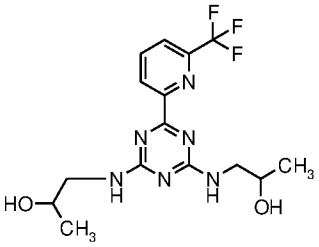
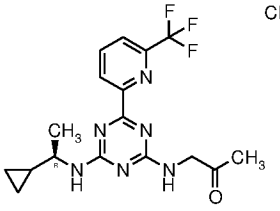
تشتمل التجسيدات الإضافية المقدمة في هذه الوثيقة على توليفات من واحد أو أكثر من التجسيدات الخاصة المذكورة أعلاه.

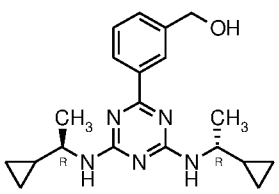
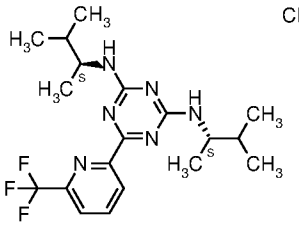
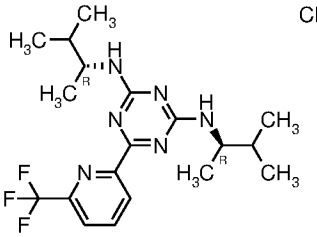
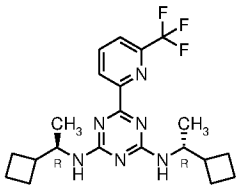
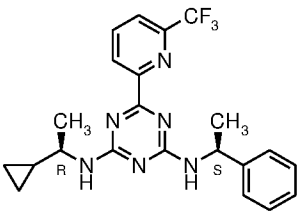
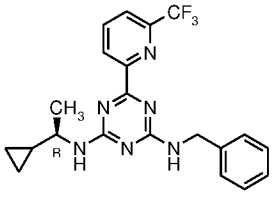
في تجسيد آخر، يتم اختيار المركب من أي من المركبات المذكورة في الجدول 1، أدناه.

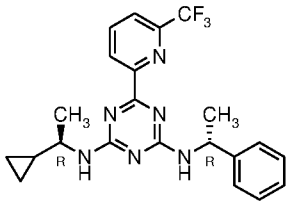
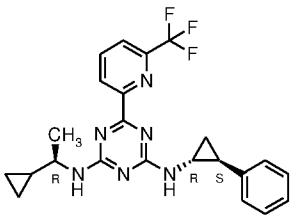
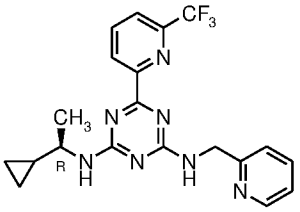
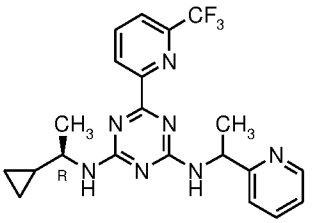
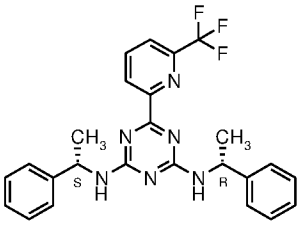
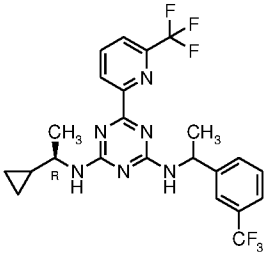
الجدول 1. المركبات النموذجية

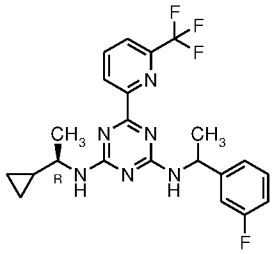
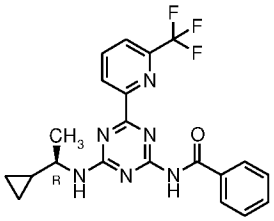
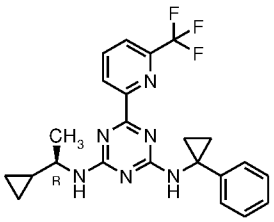
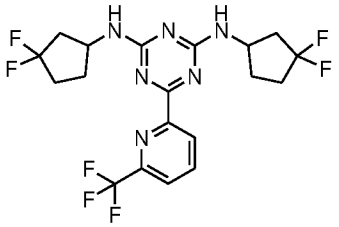
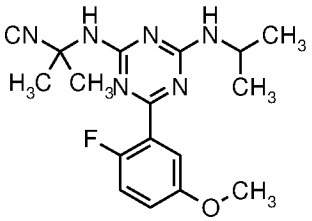
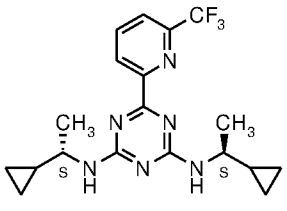
رقم المركب	البنية
1	
2	Chiral 
3	

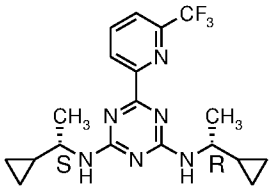
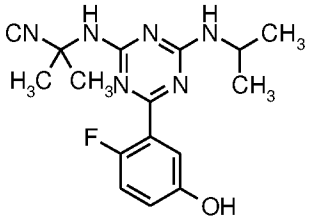
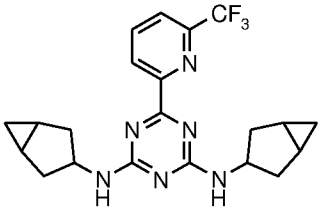
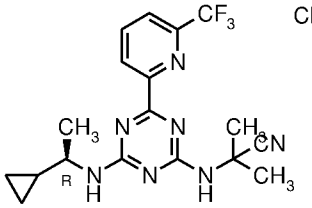
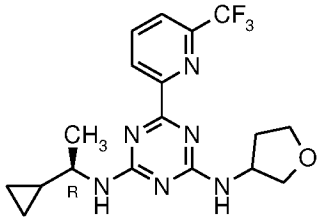
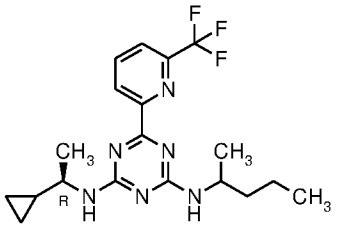
رقم المركب	البنية
4	
5	Chiral 
6	Chiral 
7	
8	Chiral 
9	

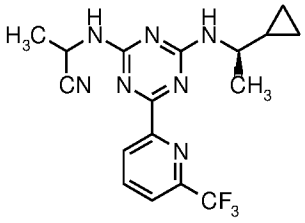
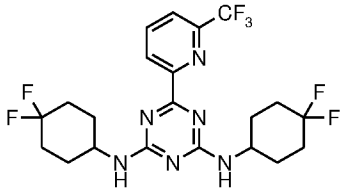
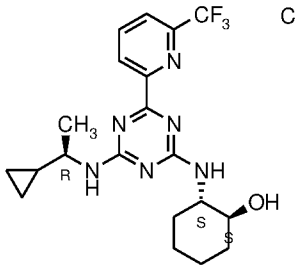
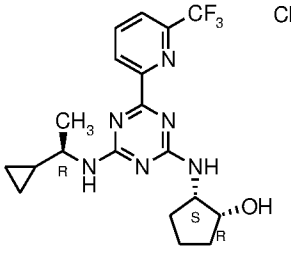
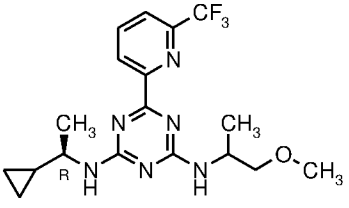
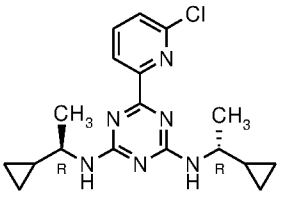
رقم المركب	البنية
10	 Chiral
11	 Chiral
12	
13	
14	
15	 Chiral

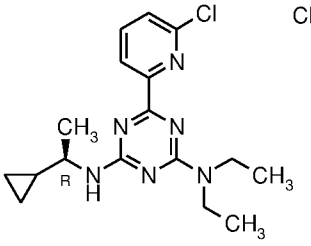
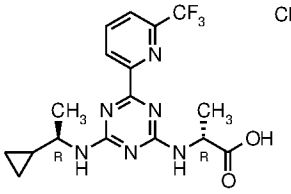
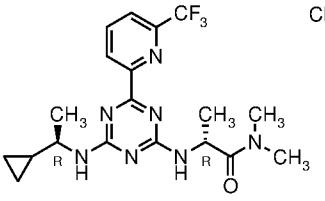
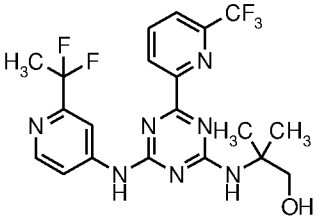
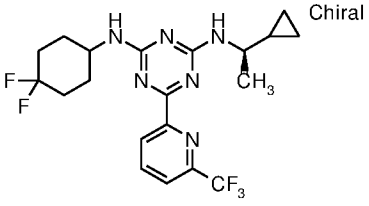
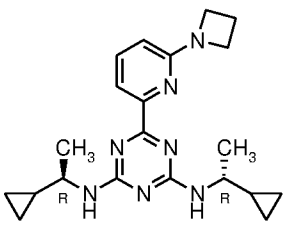
رقم المركب	البنية
16	 Chiral
17	 Chiral
18	 Chiral
19	 Chiral
20	 Chiral
21	 Chiral

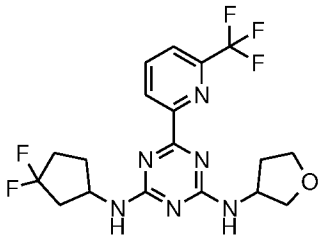
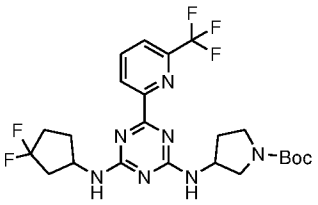
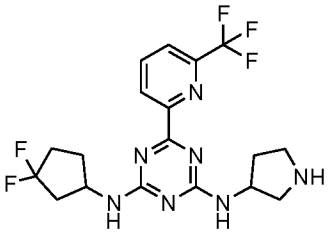
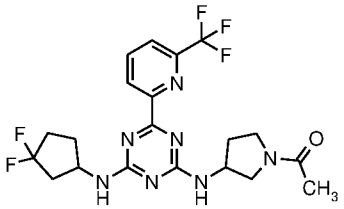
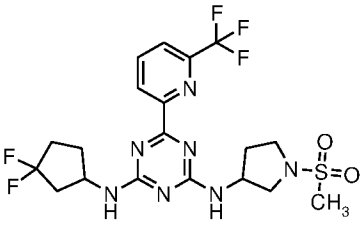
رقم المركب	البنية
22	 Chiral
23	 Chiral
24	 Chiral
25	
26	 Chiral
27	

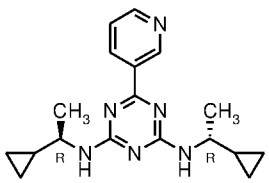
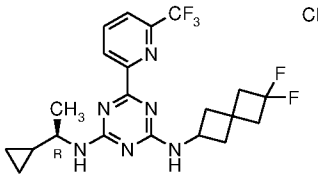
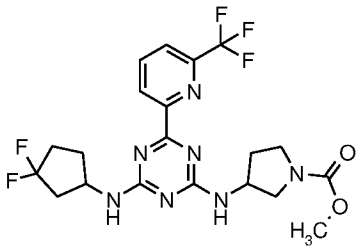
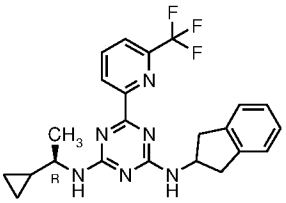
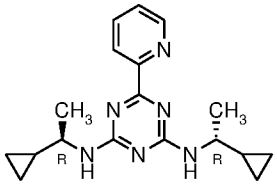
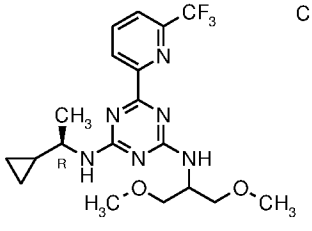
رقم المركب	البنية
28	
29	 Chiral
30	 Chiral
31	
32	
33	 Chiral

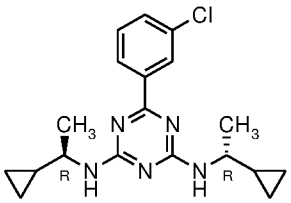
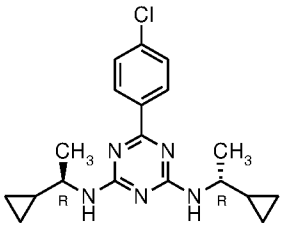
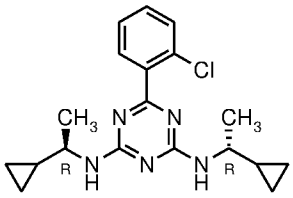
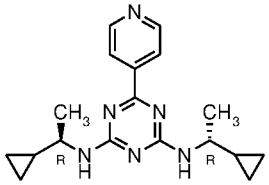
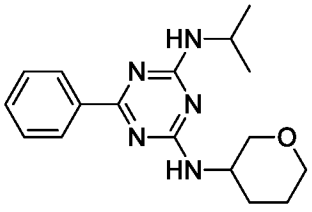
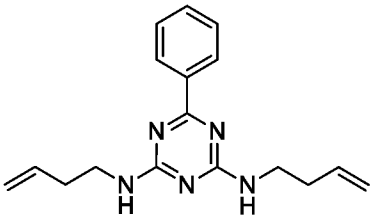
رقم المركب	البنية
34	 Chiral
35	
36	
37	 Chiral
38	
39	

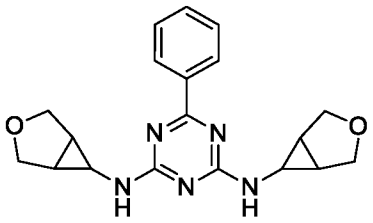
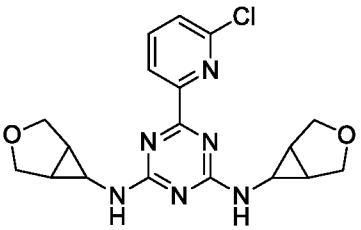
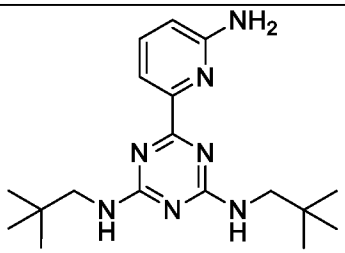
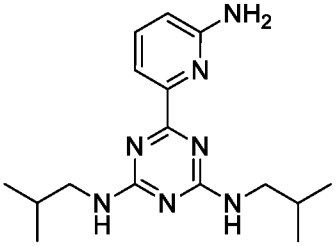
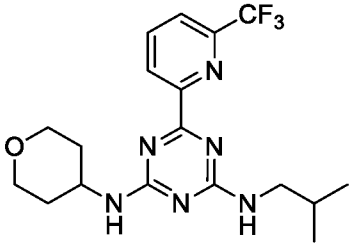
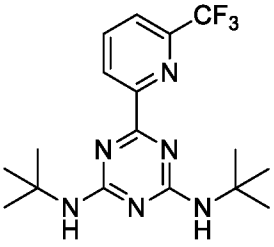
رقم المركب	البنية
40	
41	
42	 Chiral
43	 Chiral
44	
45	 Chiral

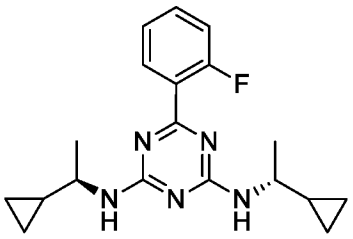
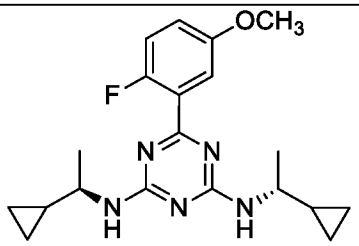
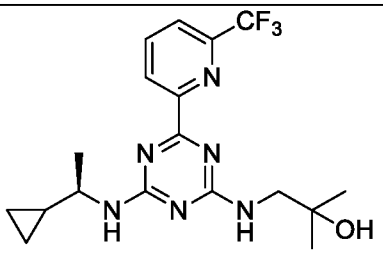
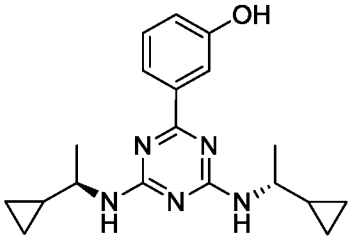
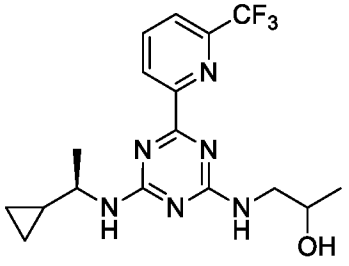
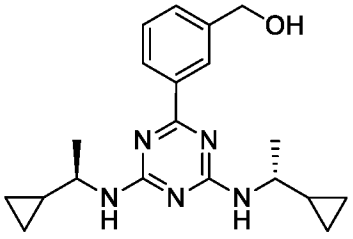
رقم المركب	البنية
46	 Chiral
47	 Chiral
48	 Chiral
49	
50	 Chiral
51	 Chiral

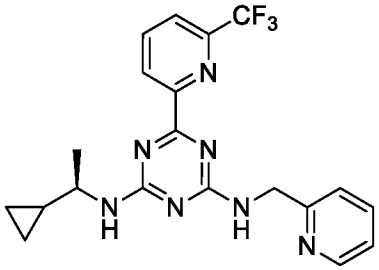
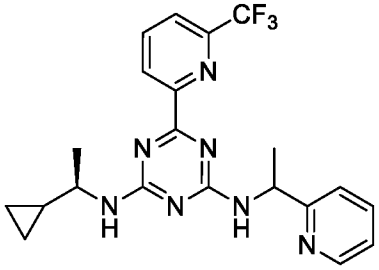
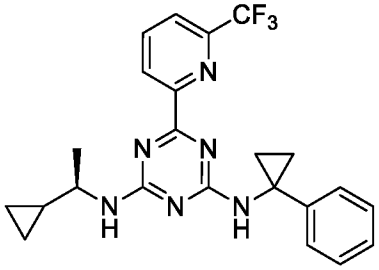
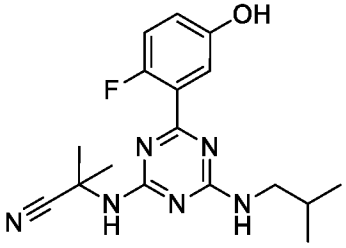
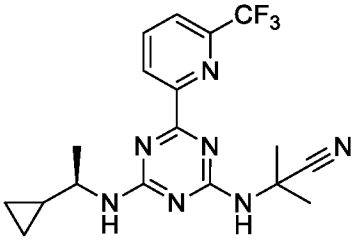
رقم المركب	البنية
52	
53	
54	
55	
56	

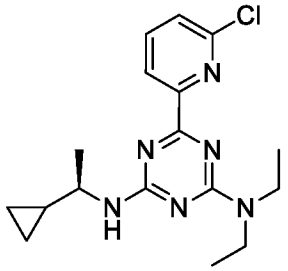
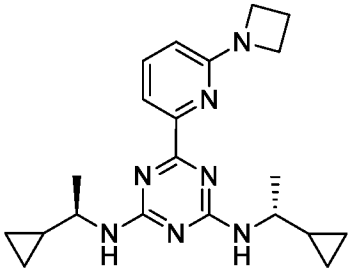
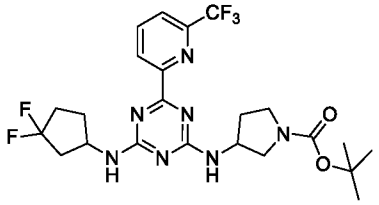
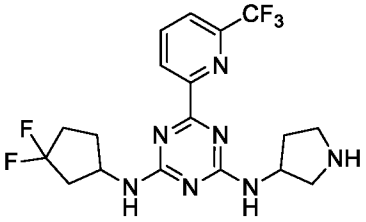
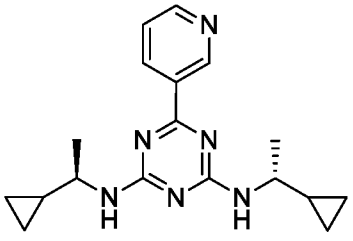
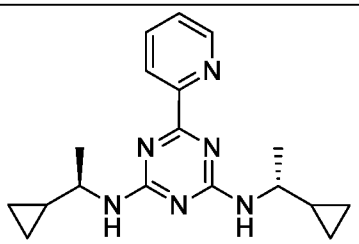
رقم المركب	البنية
57	 Chiral
58	 Chiral
59	
60	 Chiral
61	 Chiral
63	 Chiral

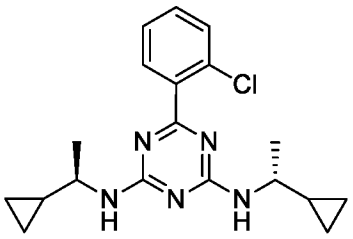
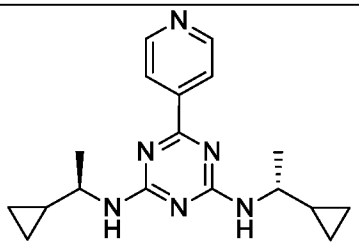
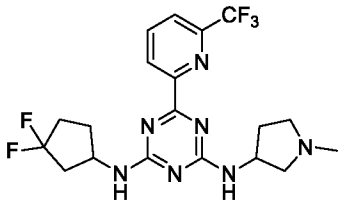
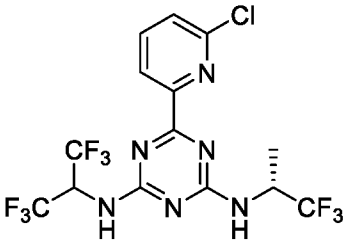
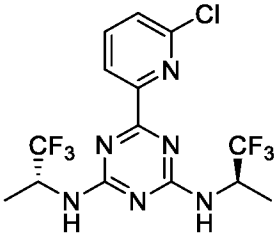
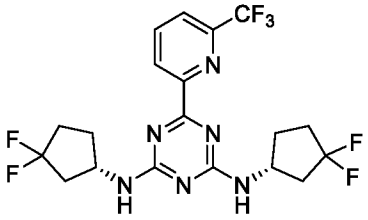
رقم المركب	البنية
64	
65	
66	
67	
69	
70	

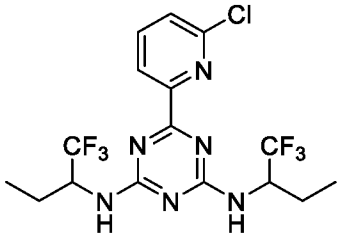
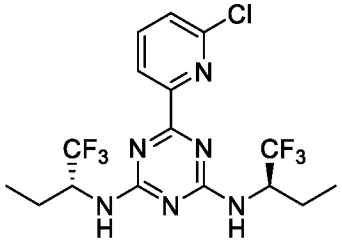
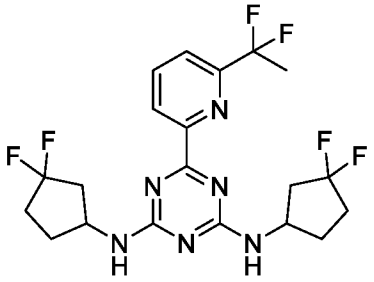
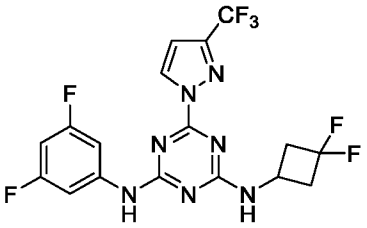
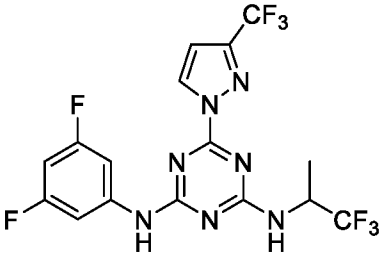
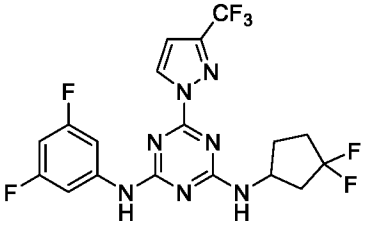
رقم المركب	البنية
71	
72	
73	
74	
75	
76	

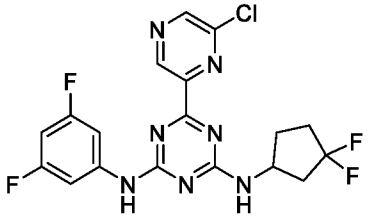
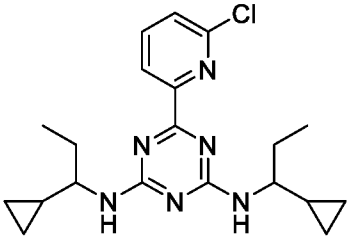
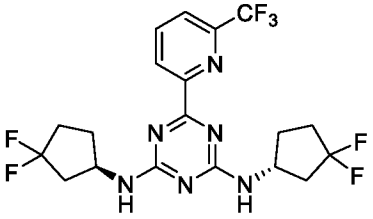
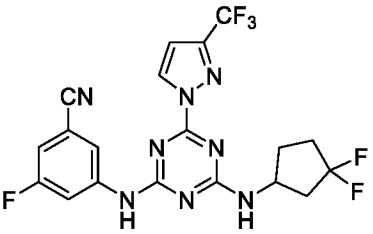
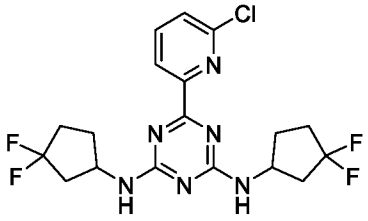
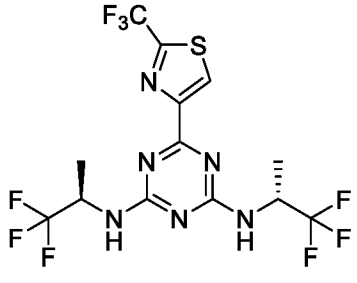
رقم المركب	البنية
77	
78	
79	
80	
81	
82	

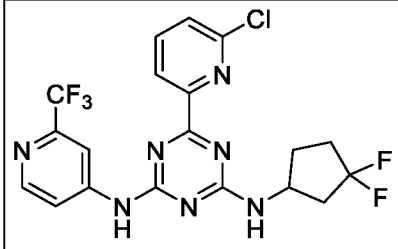
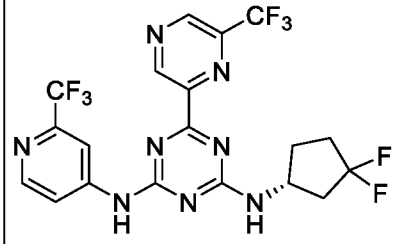
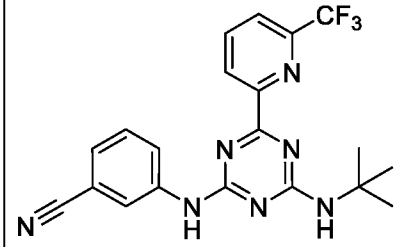
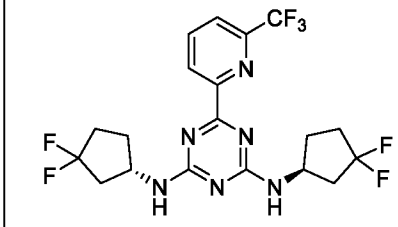
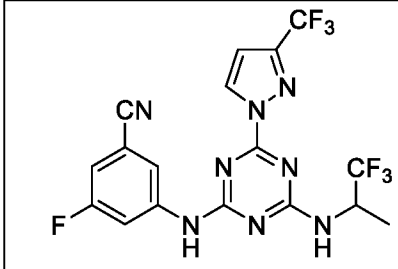
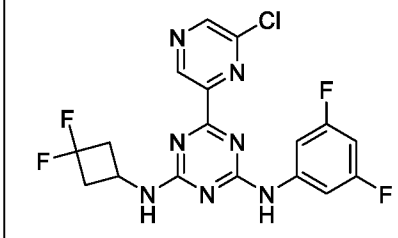
رقم المركب	البنية
83	
84	
85	
86	
87	

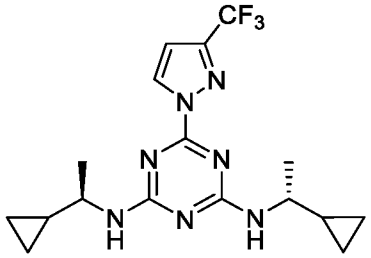
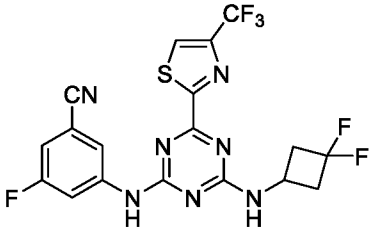
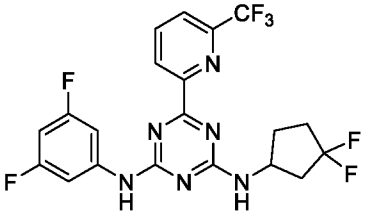
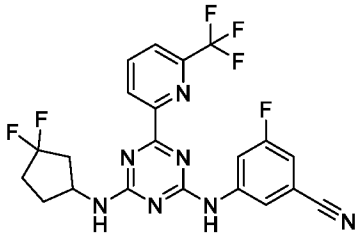
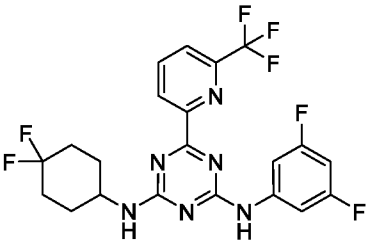
رقم المركب	البنية
88	
89	
90	
91	
92	
93	

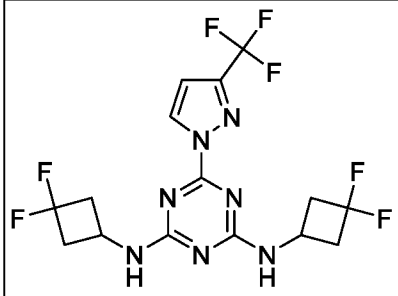
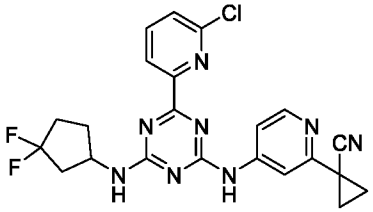
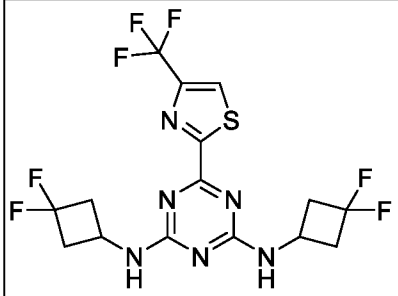
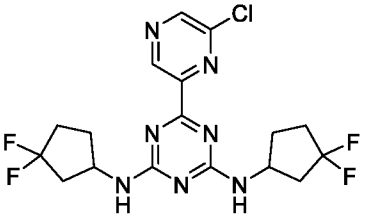
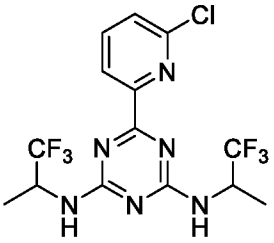
رقم المركب	البنية
94	
95	
96	
100	
101	
102	

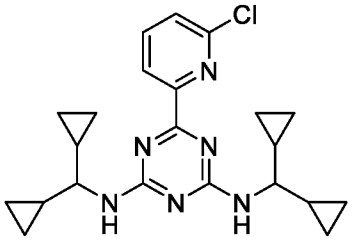
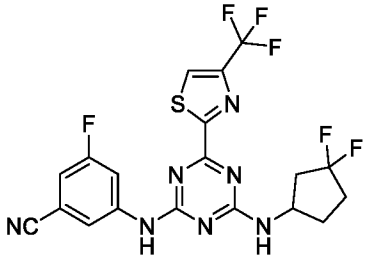
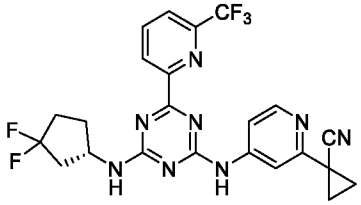
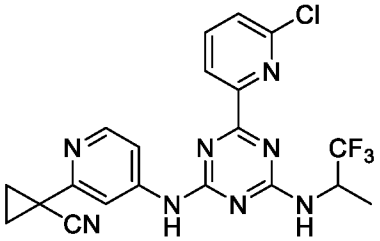
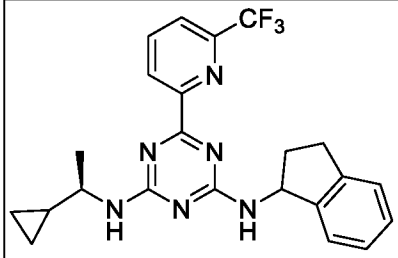
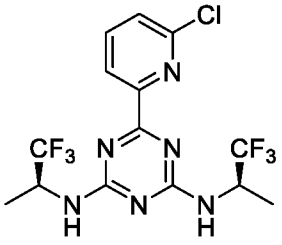
رقم المركب	البنية
103	
104	
105	
106	
107	
108	

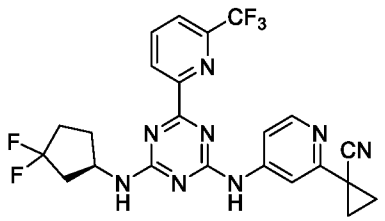
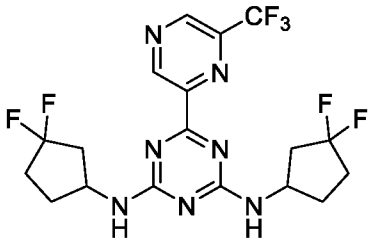
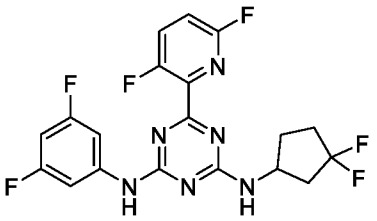
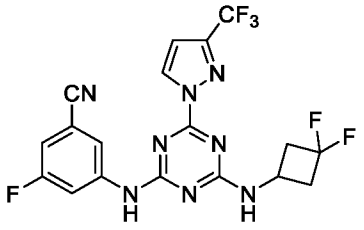
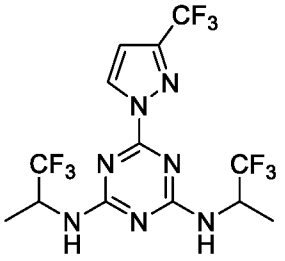
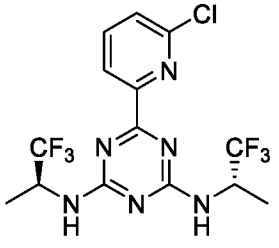
رقم المركب	البنية
109	
110	
111	
112	
113	
114	

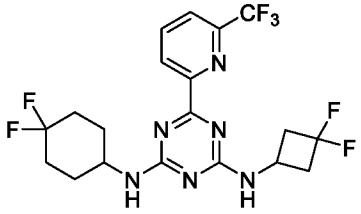
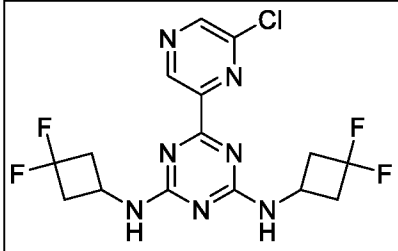
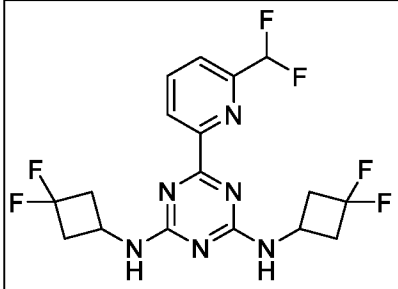
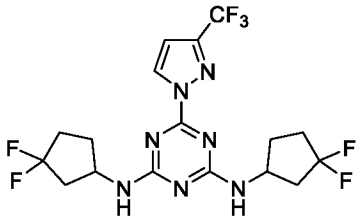
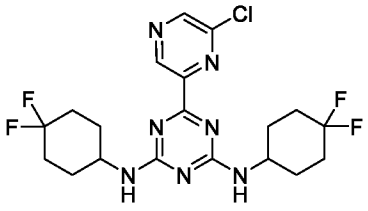
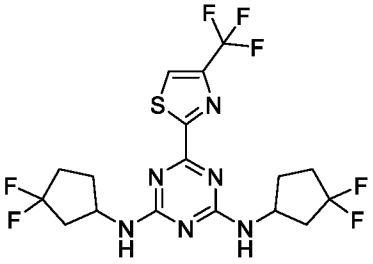
رقم المركب	البنية
115	
116	
117	
118	
119	
120	

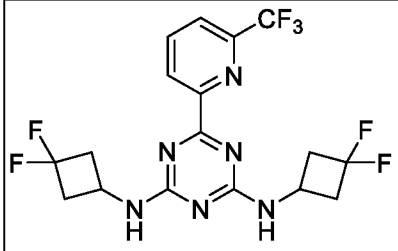
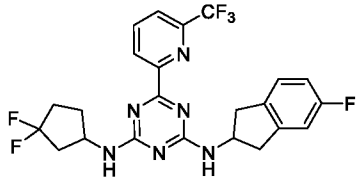
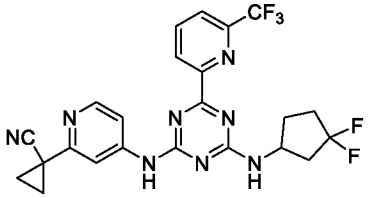
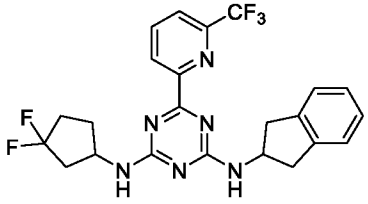
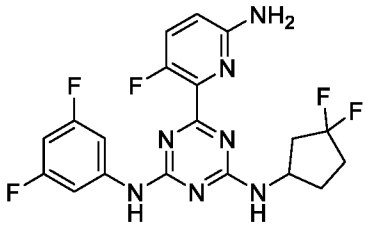
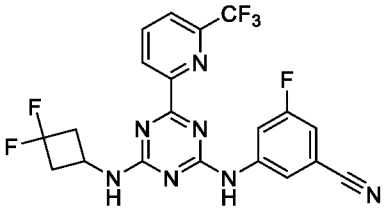
رقم المركب	البنية
121	
122	
123	
124	
125	

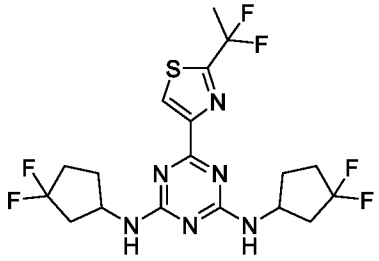
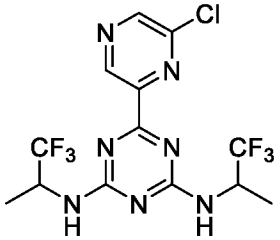
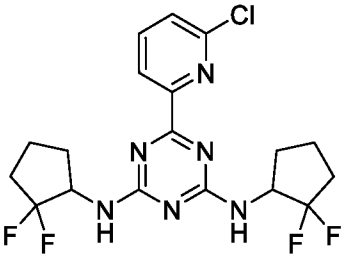
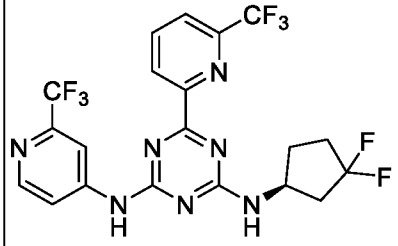
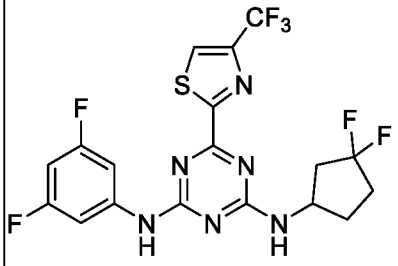
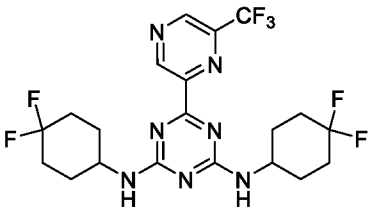
رقم المركب	البنية
126	
127	
128	
129	
130	

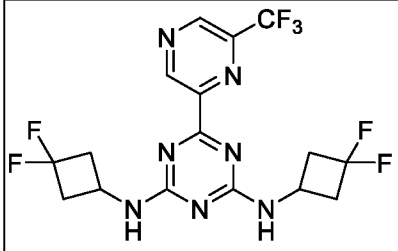
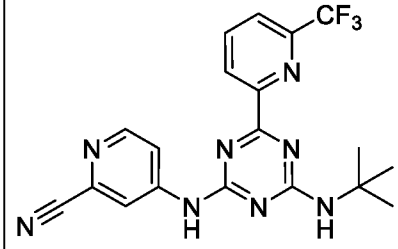
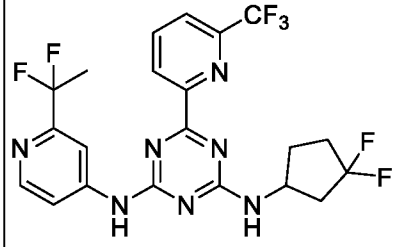
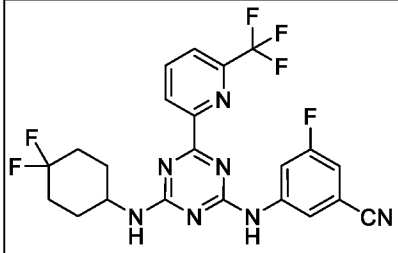
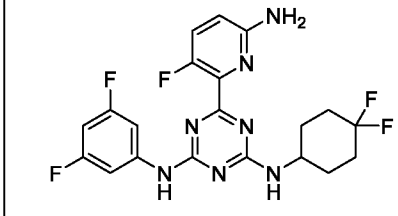
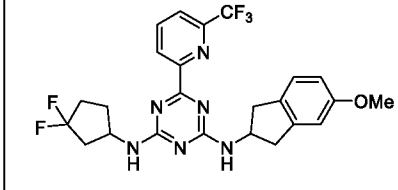
رقم المركب	البنية
131	
132	
133	
134	
135	
136	

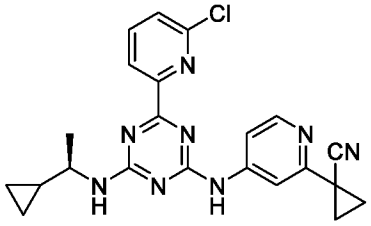
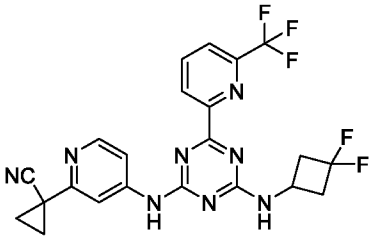
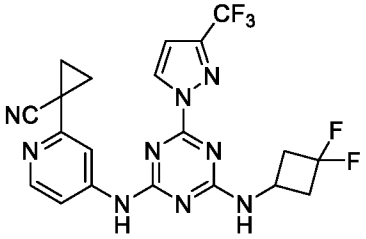
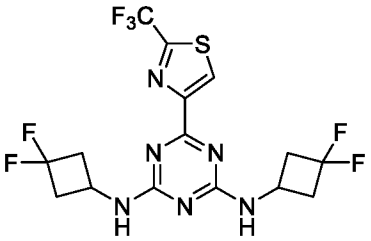
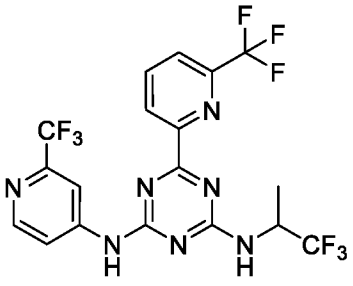
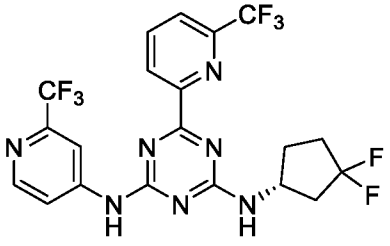
رقم المركب	البنية
137	
138	
139	
140	
141	
142	

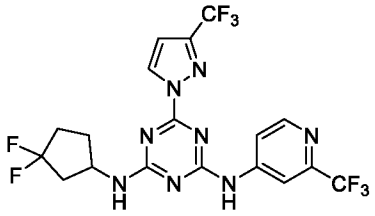
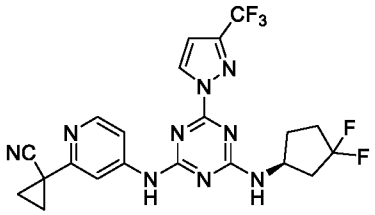
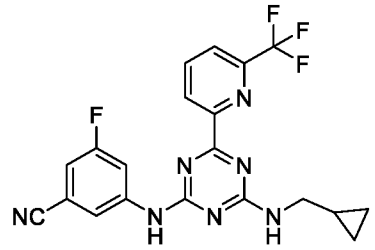
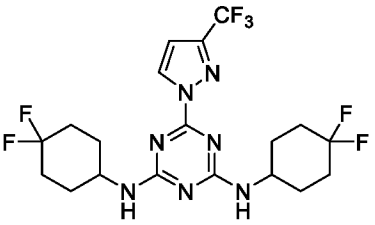
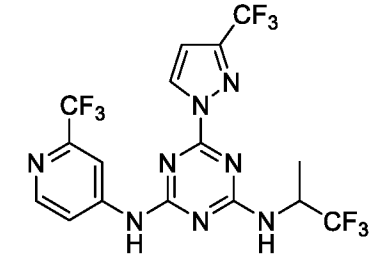
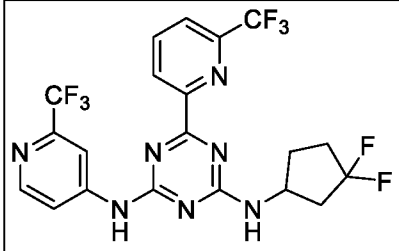
رقم المركب	البنية
143	
144	
145	
146	
147	
148	

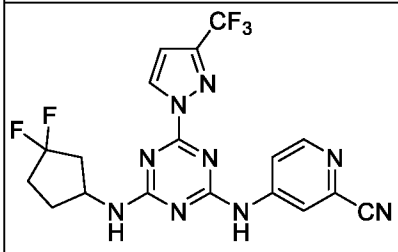
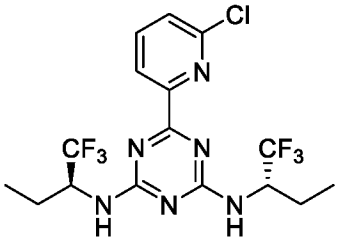
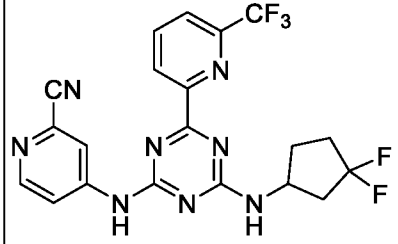
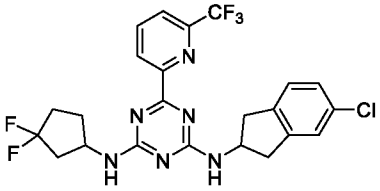
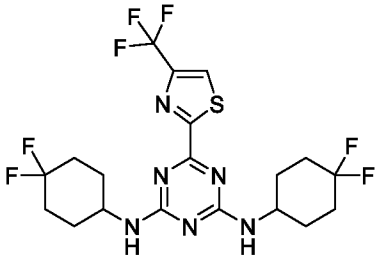
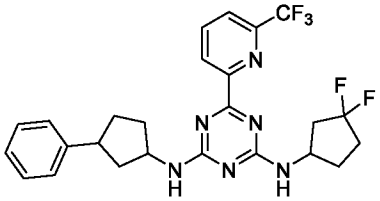
رقم المركب	البنية
149	
150	
151	
152	
153	
154	

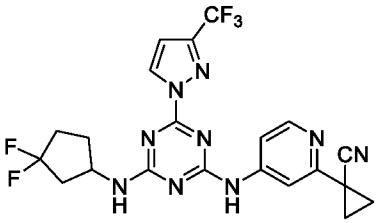
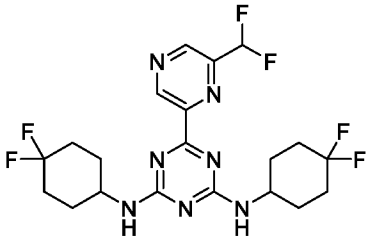
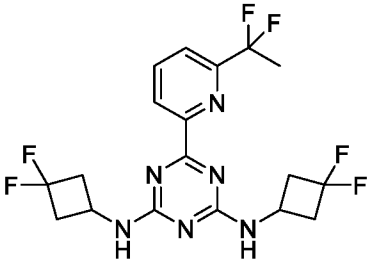
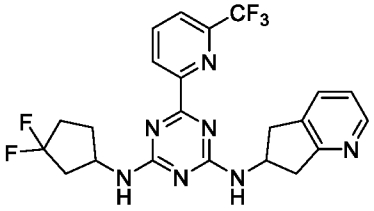
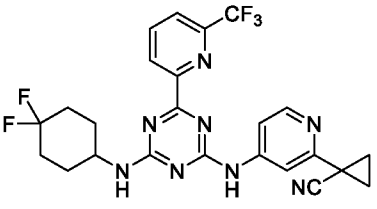
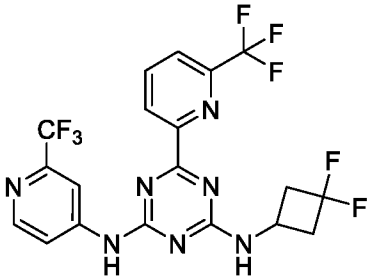
رقم المركب	البنية
155	
156	
157	
158	
159	
160	

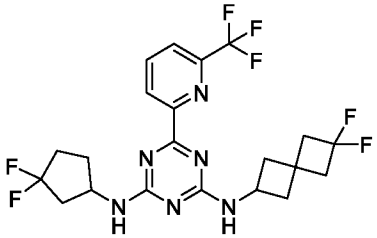
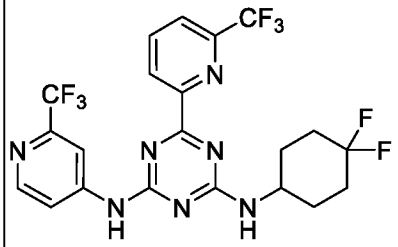
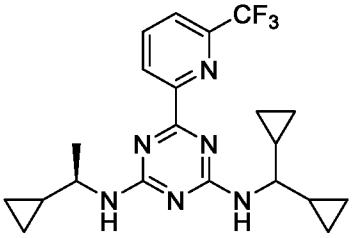
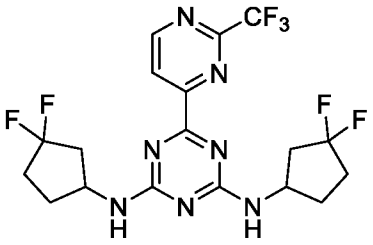
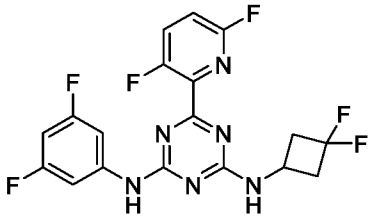
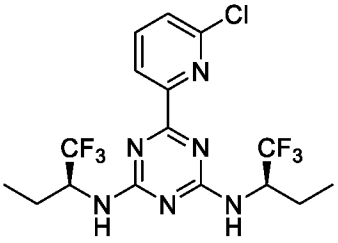
رقم المركب	البنية
161	
162	
163	
164	
165	
166	

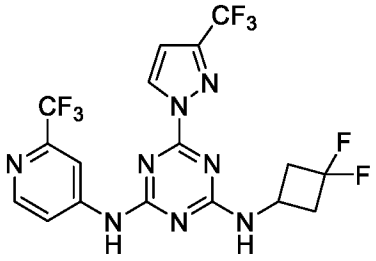
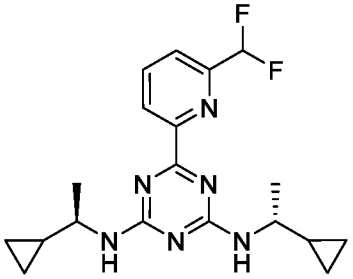
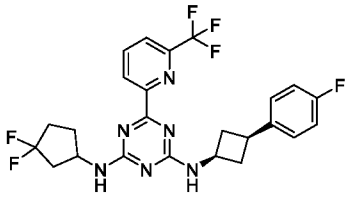
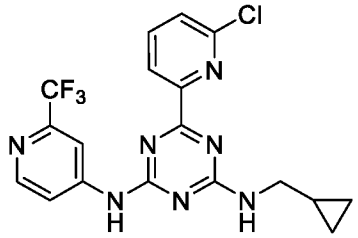
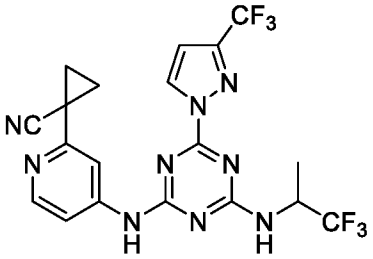
رقم المركب	البنية
167	
168	
169	
170	
171	
172	

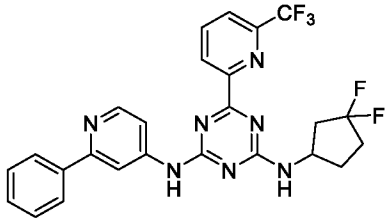
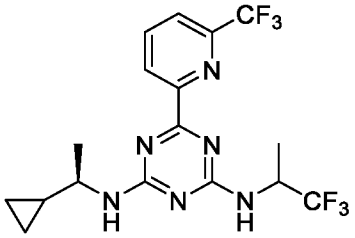
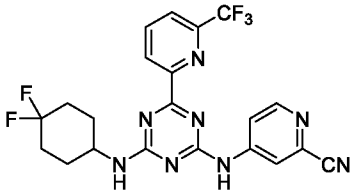
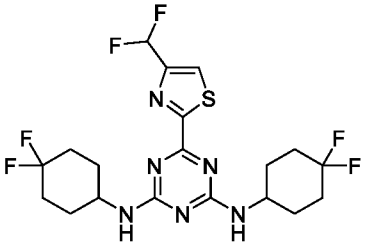
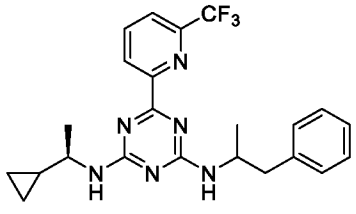
رقم المركب	البنية
173	
174	
175	
176	
177	
178	

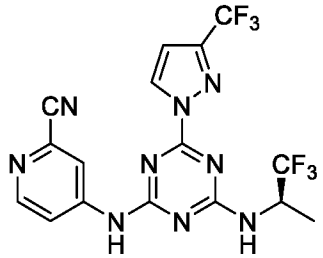
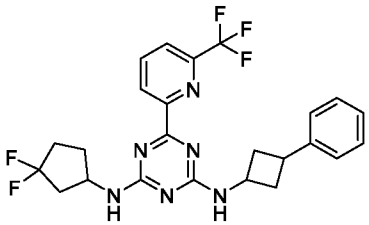
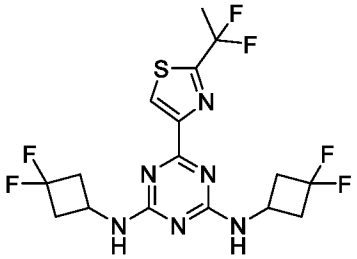
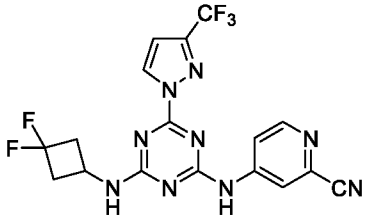
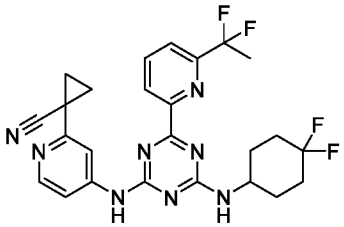
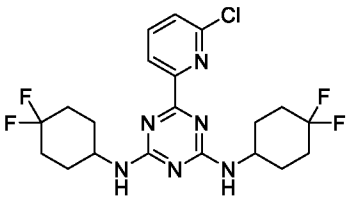
رقم المركب	البنية
179	
180	
181	
182	
183	
184	

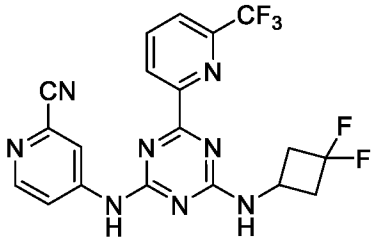
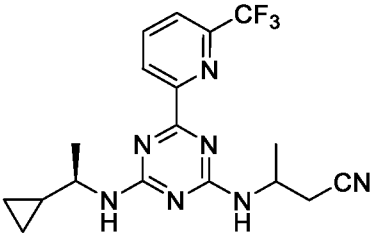
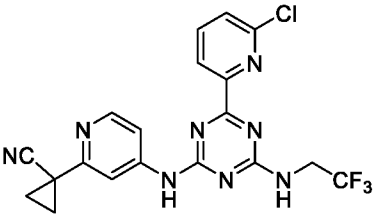
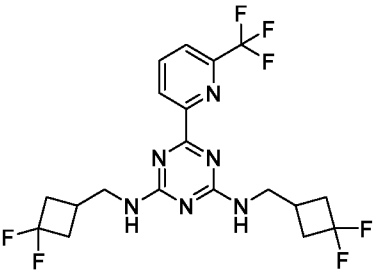
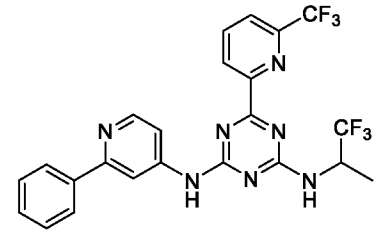
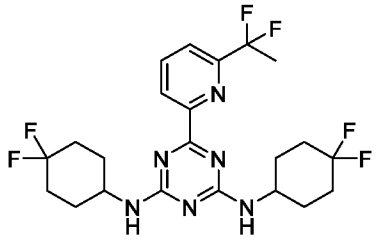
رقم المركب	البنية
185	
186	
187	
188	
189	
190	

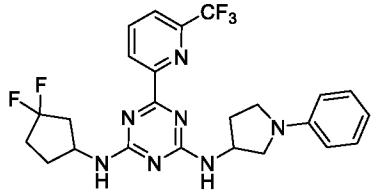
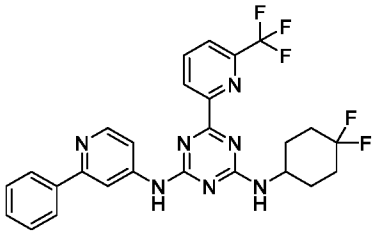
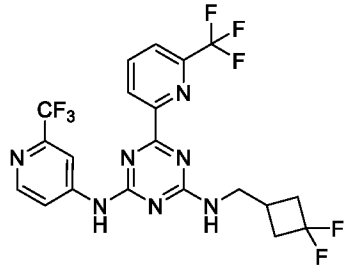
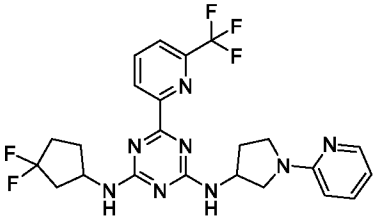
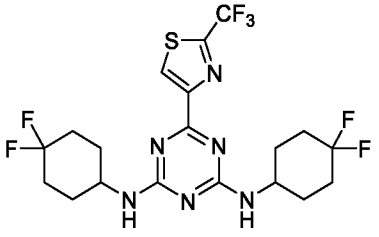
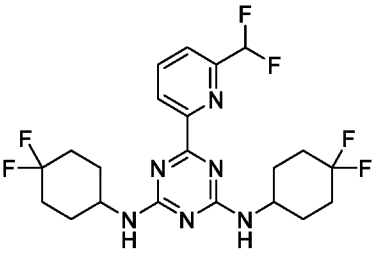
رقم المركب	البنية
191	
192	
193	
194	
195	
196	

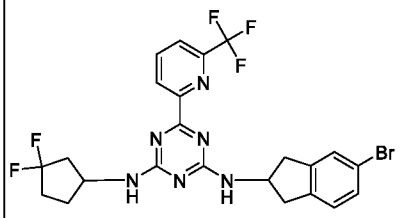
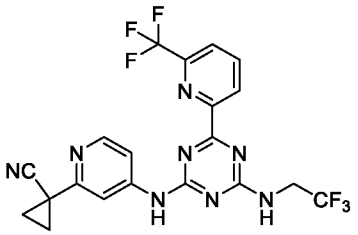
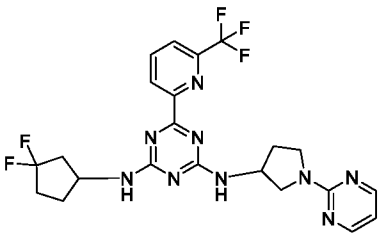
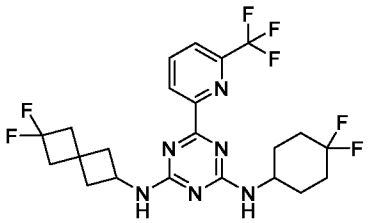
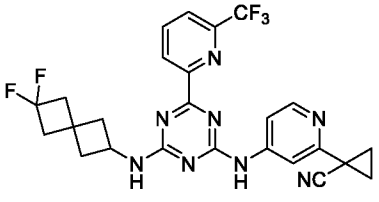
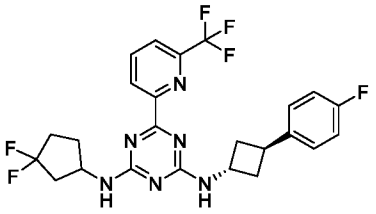
رقم المركب	البنية
197	
198	
199	
200	
201	

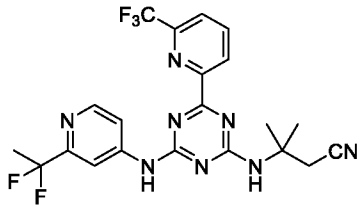
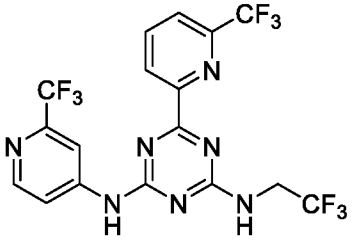
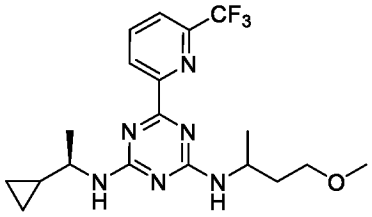
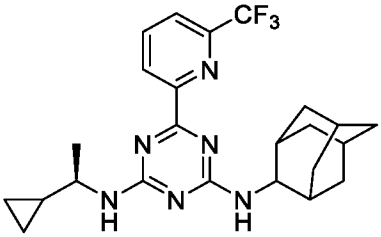
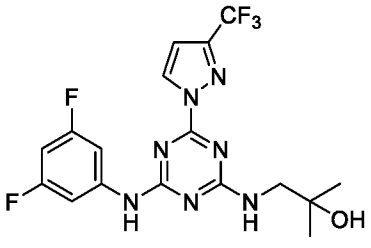
رقم المركب	البنية
202	
203	
204	
205	
206	

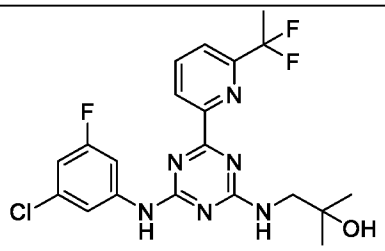
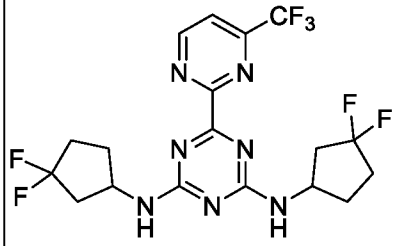
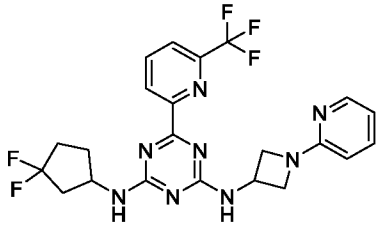
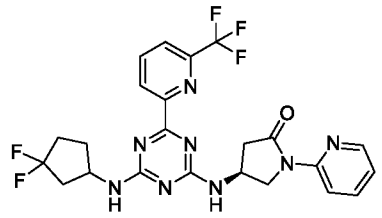
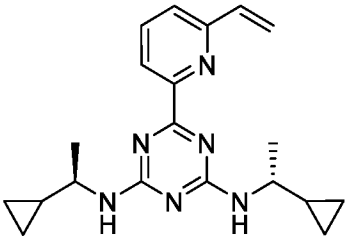
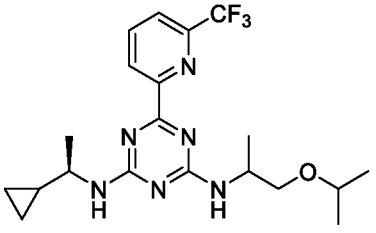
رقم المركب	البنية
207	
208	
209	
210	
211	
212	

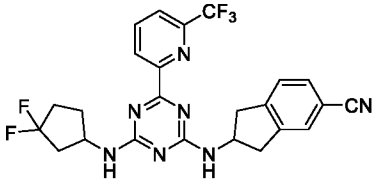
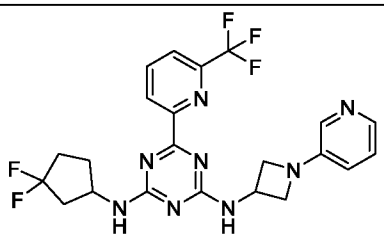
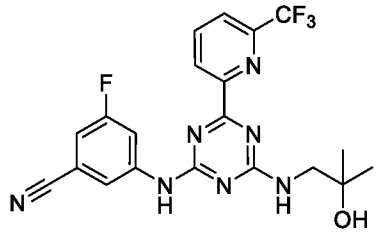
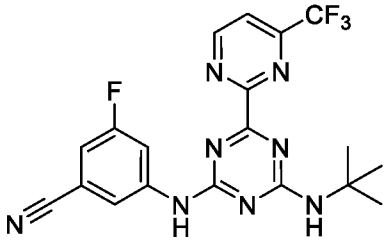
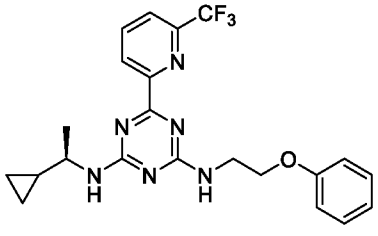
رقم المركب	البنية
213	
214	
215	
216	
217	
218	

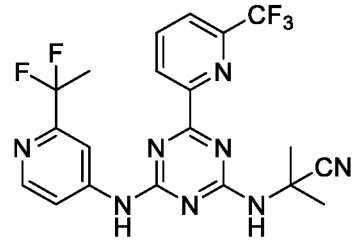
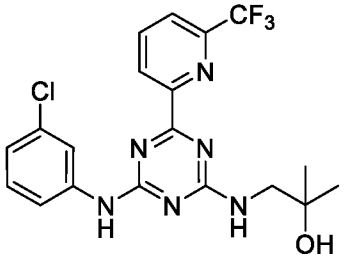
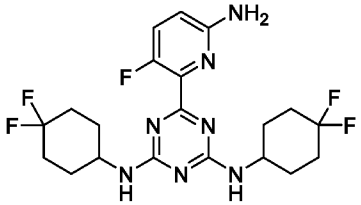
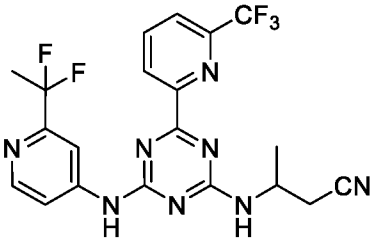
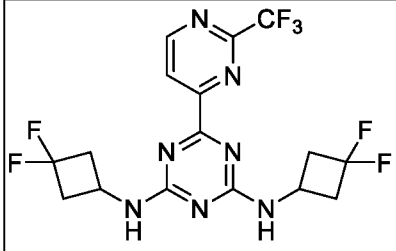
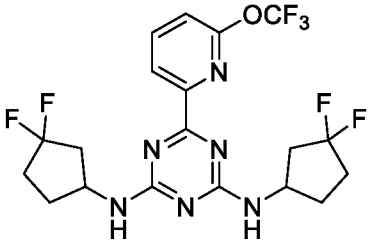
رقم المركب	البنية
219	
220	
221	
222	
223	
224	

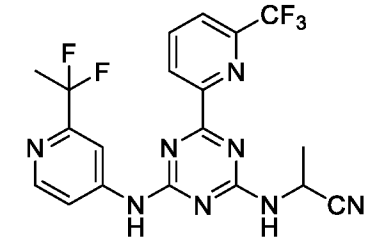
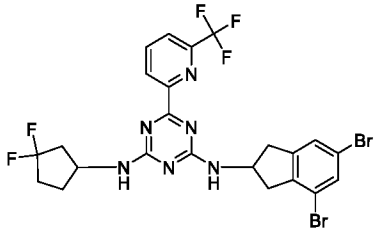
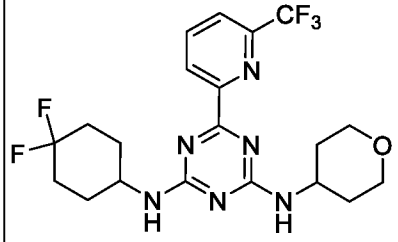
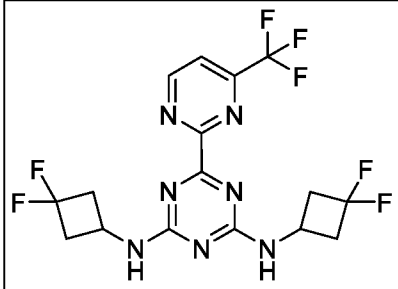
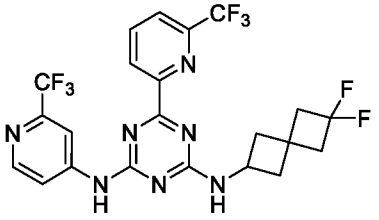
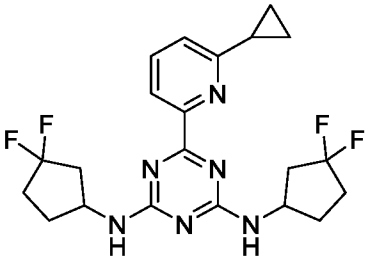
رقم المركب	البنية
225	
226	
227	
228	
229	
230	

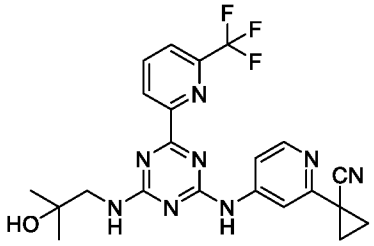
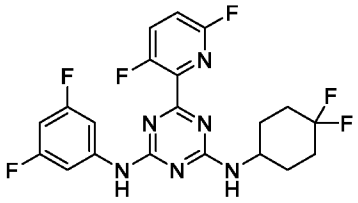
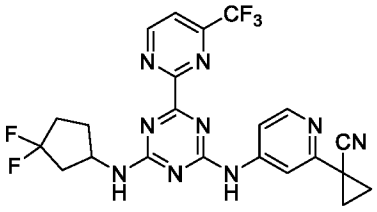
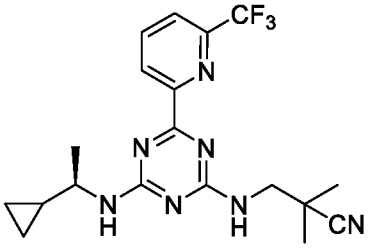
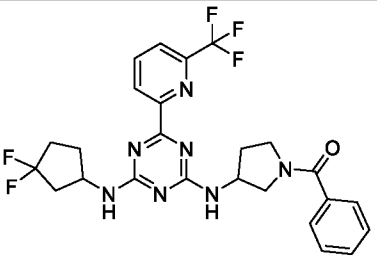
رقم المركب	البنية
231	
232	
233	
234	
235	

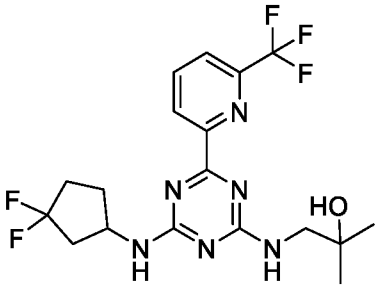
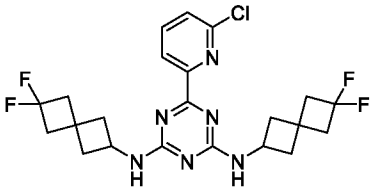
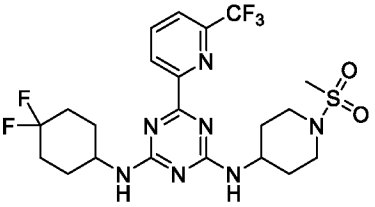
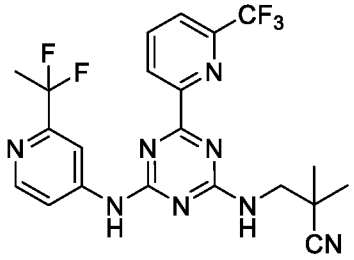
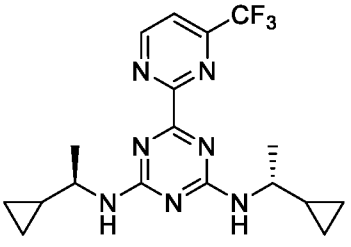
رقم المركب	البنية
236	
237	
238	
239	
240	
241	

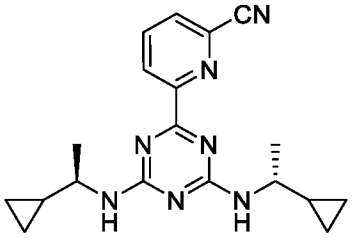
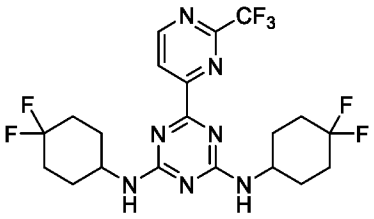
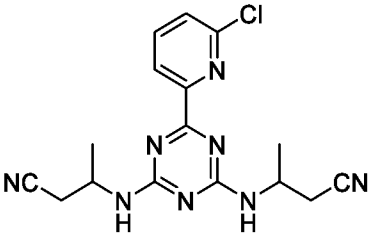
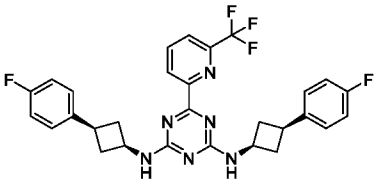
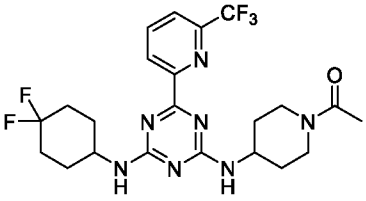
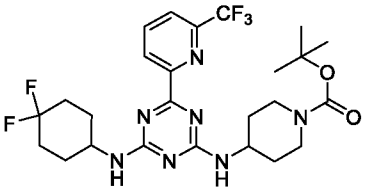
رقم المركب	البنية
242	
243	
244	
245	
246	

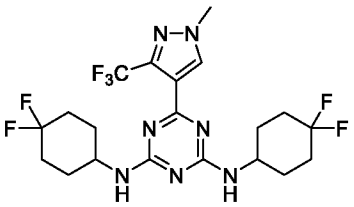
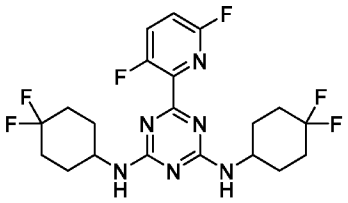
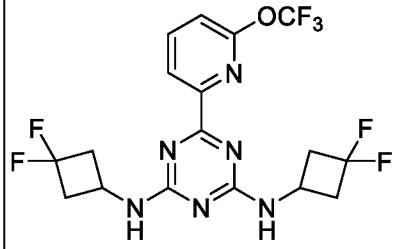
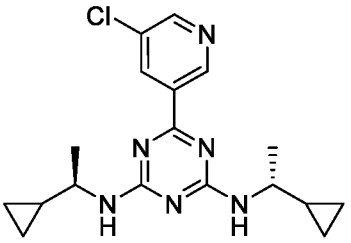
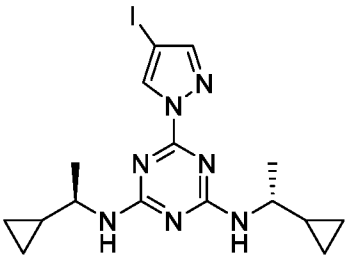
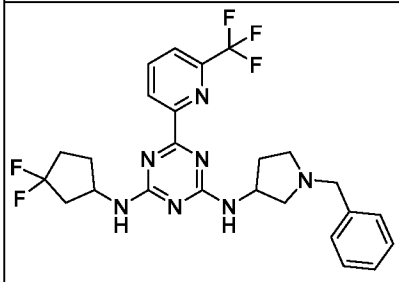
رقم المركب	البنية
247	
248	
249	
250	
251	
252	

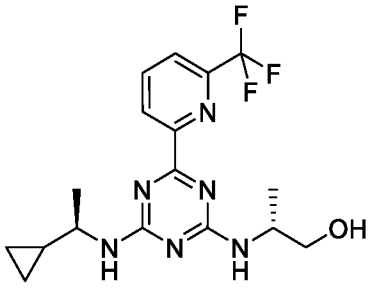
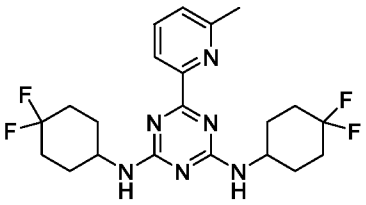
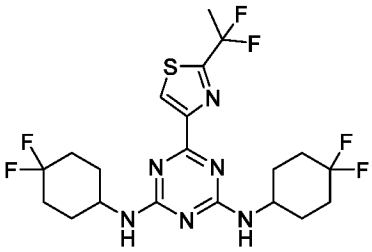
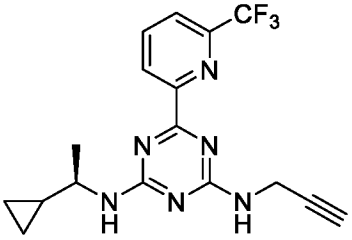
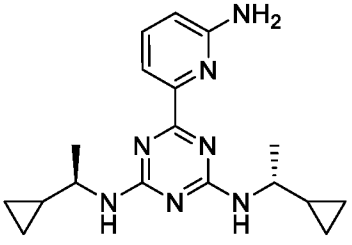
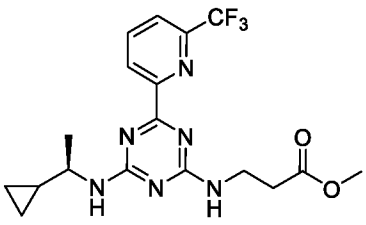
رقم المركب	البنية
253	
254	
255	
256	
257	
258	

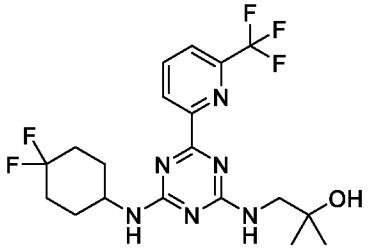
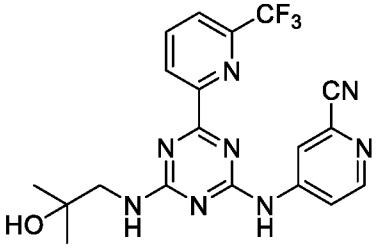
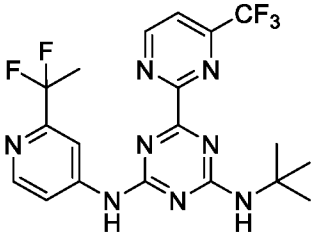
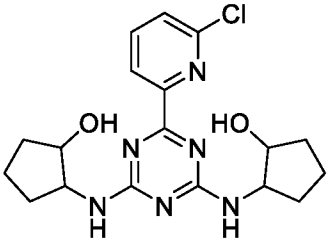
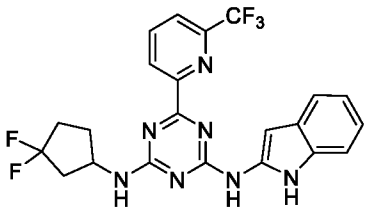
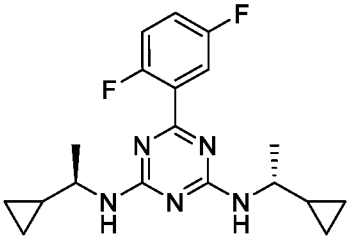
رقم المركب	البنية
259	
260	
261	
262	
263	

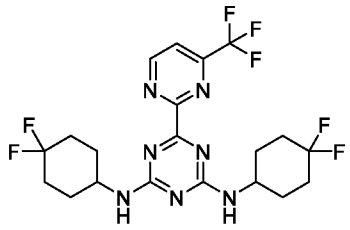
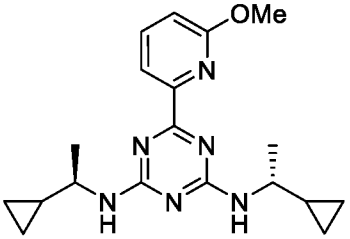
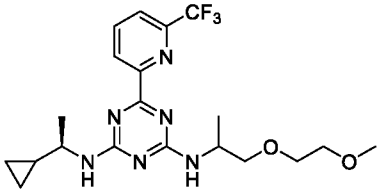
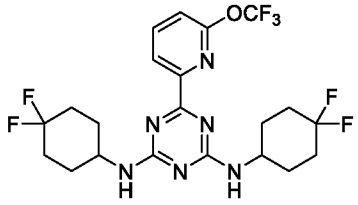
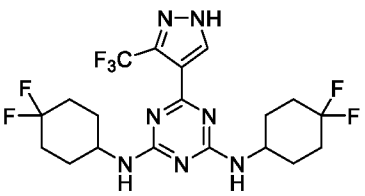
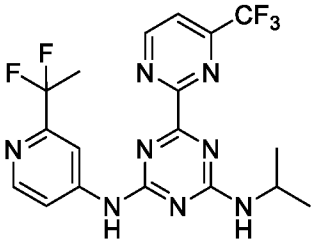
رقم المركب	البنية
264	
265	
266	
267	
268	

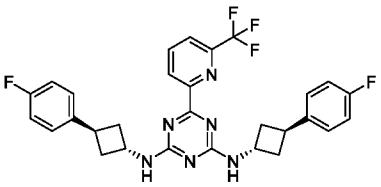
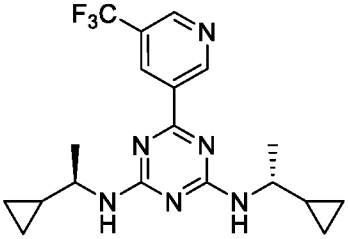
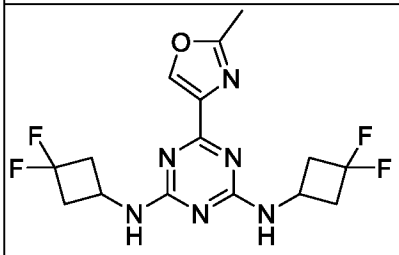
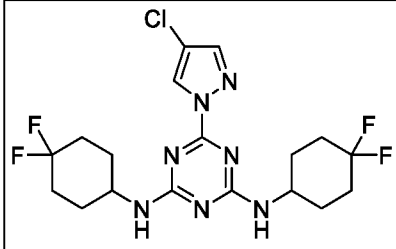
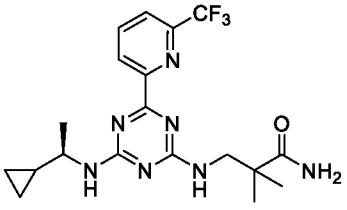
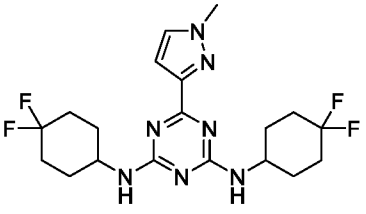
رقم المركب	البنية
269	
270	
271	
272	
273	
274	

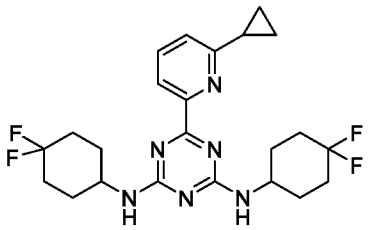
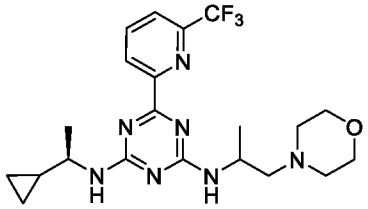
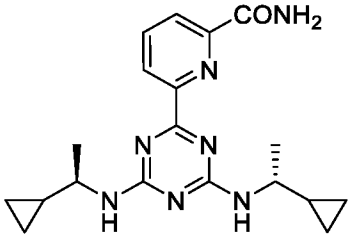
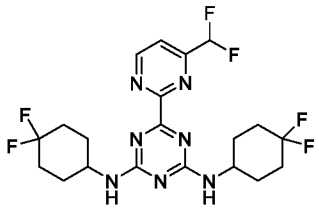
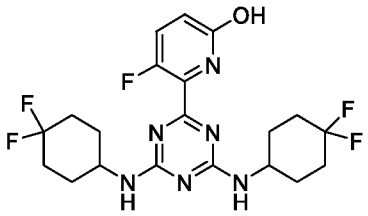
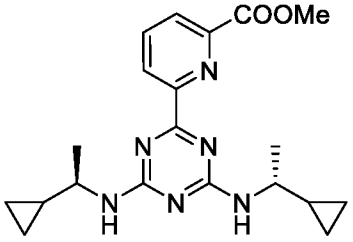
رقم المركب	البنية
275	
276	
277	
278	
279	
280	

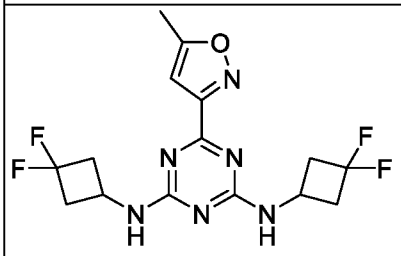
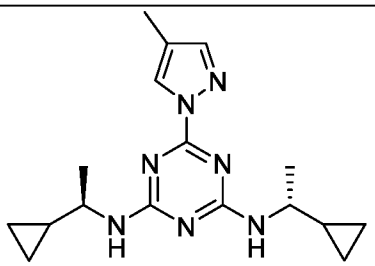
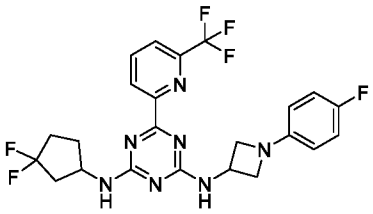
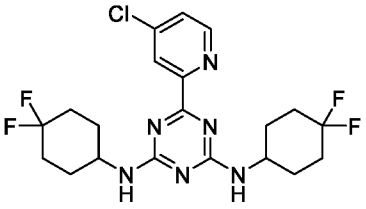
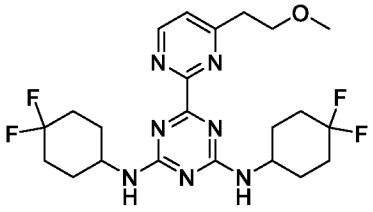
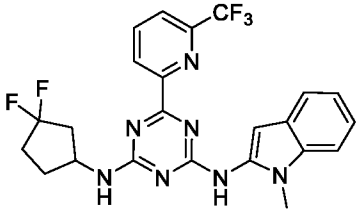
رقم المركب	البنية
281	
282	
283	
284	
285	
286	

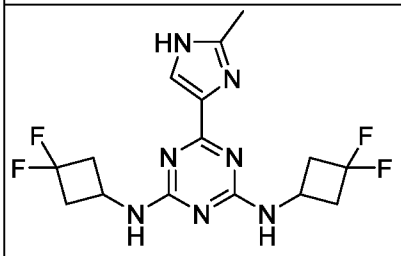
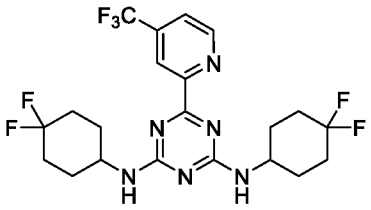
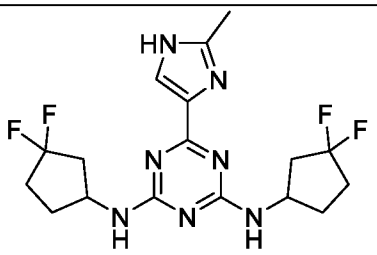
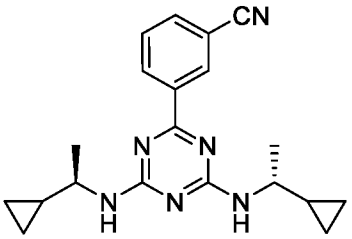
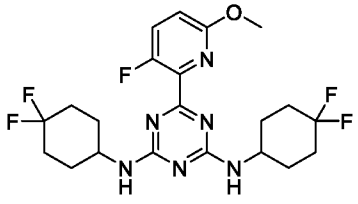
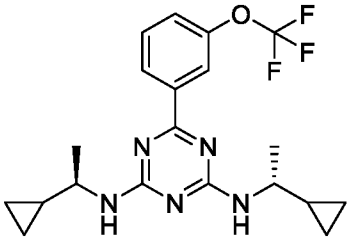
رقم المركب	البنية
287	
288	
289	
290	
291	
292	

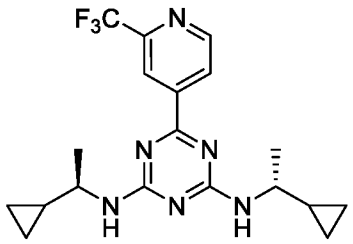
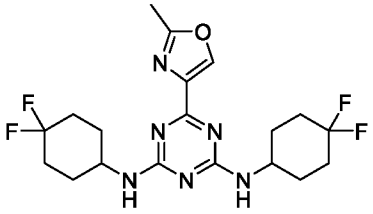
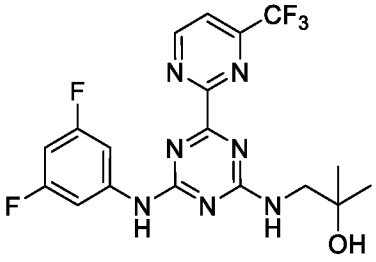
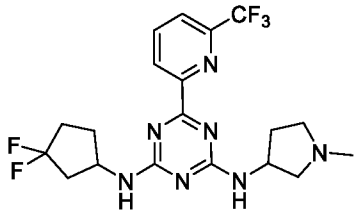
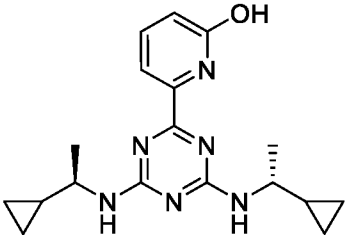
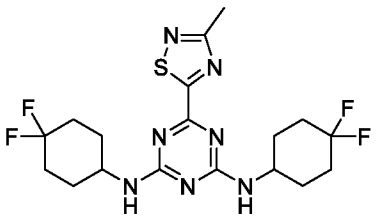
رقم المركب	البنية
293	
294	
295	
296	
297	
298	

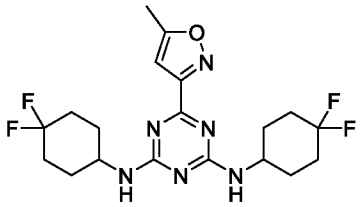
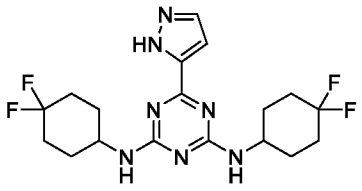
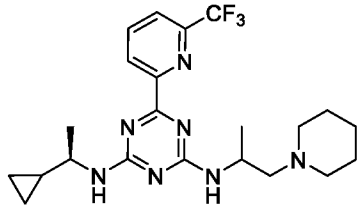
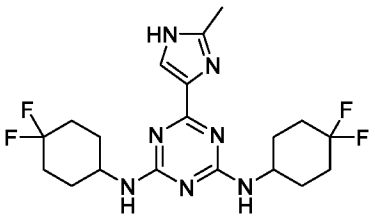
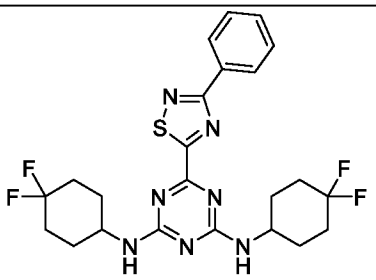
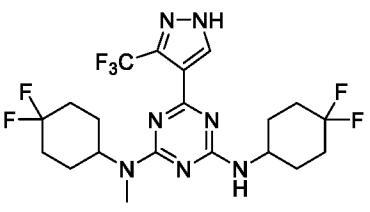
رقم المركب	البنية
299	
300	
301	
302	
303	
304	

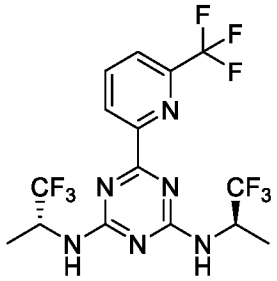
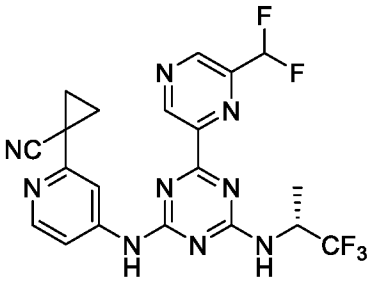
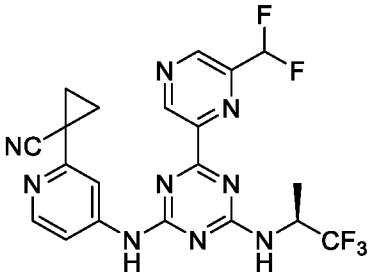
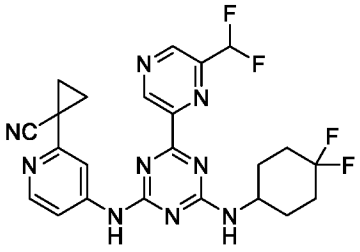
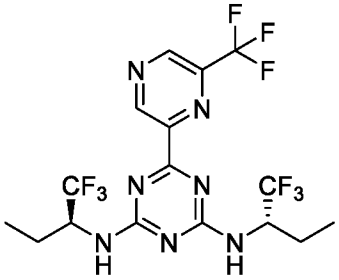
رقم المركب	البنية
305	
306	
307	
308	
309	
310	

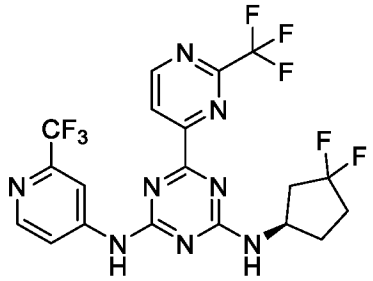
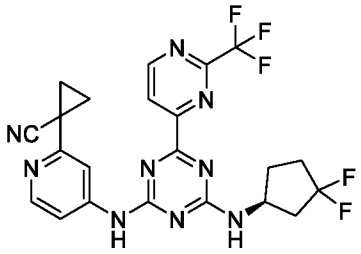
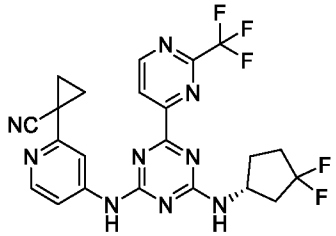
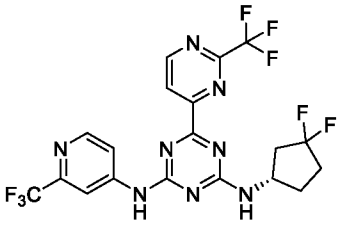
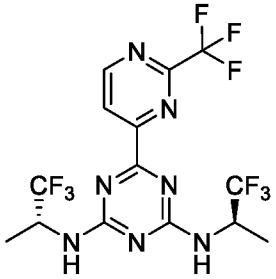
رقم المركب	البنية
311	
312	
313	
314	
315	
316	

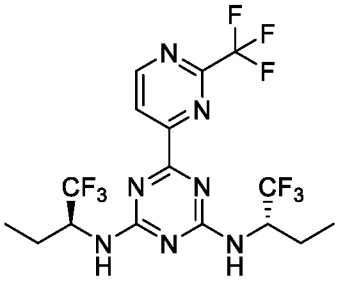
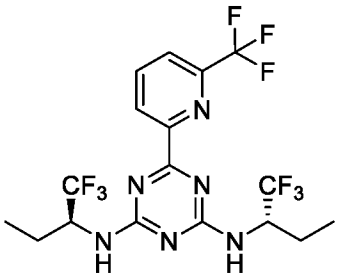
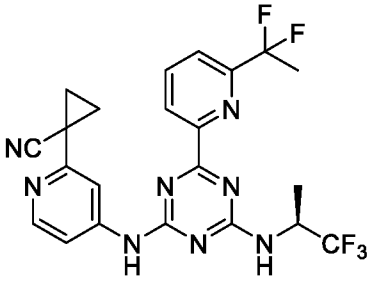
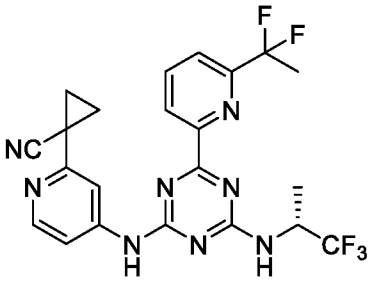
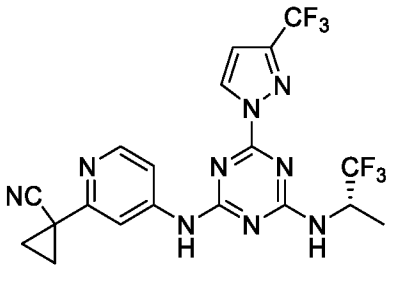
رقم المركب	البنية
317	
318	
319	
320	
321	
322	

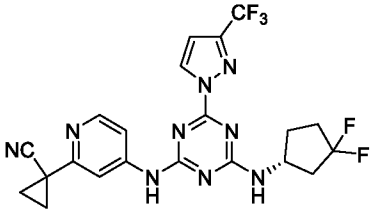
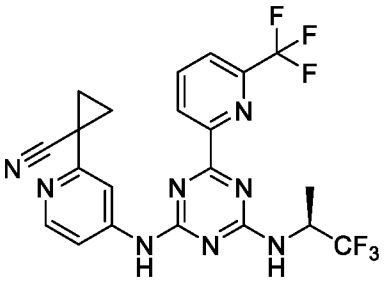
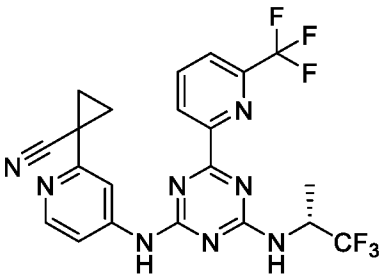
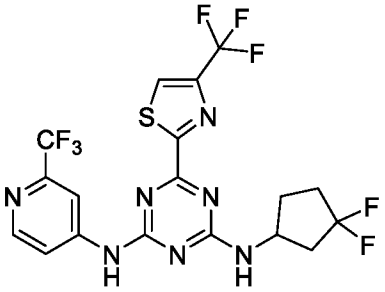
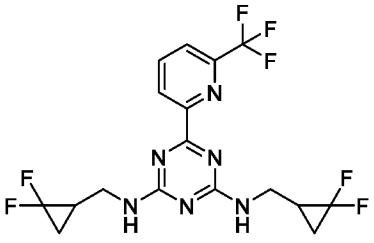
رقم المركب	البنية
323	
324	
325	
326	
327	
328	

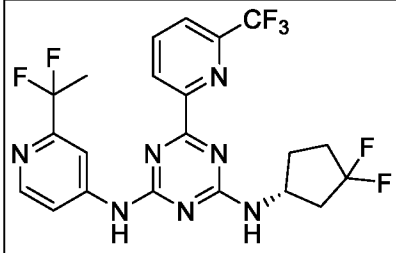
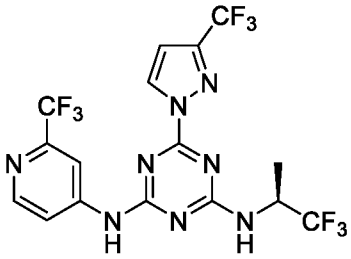
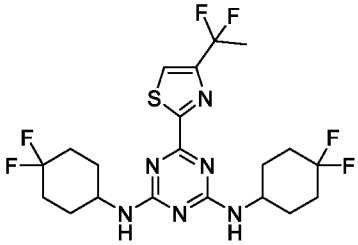
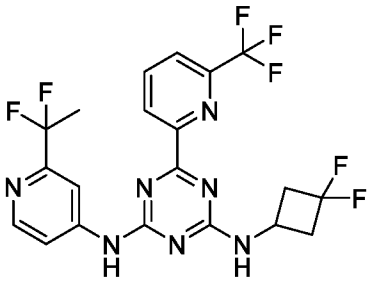
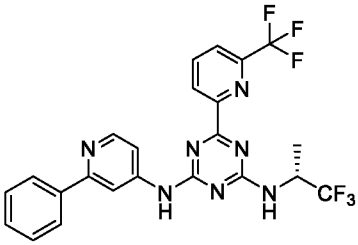
رقم المركب	البنية
329	
330	
331	
332	
333	
334	

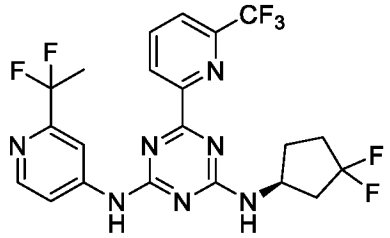
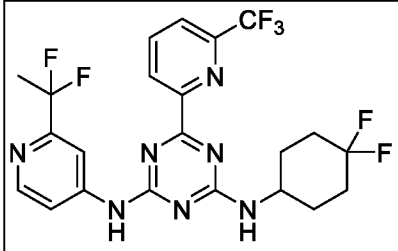
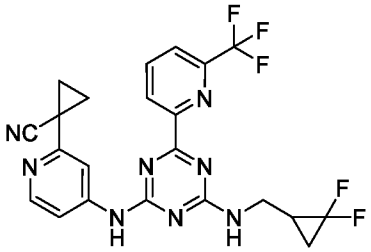
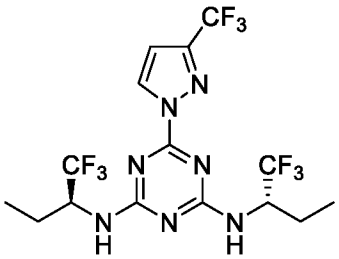
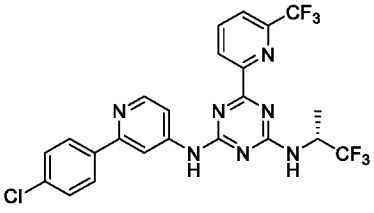
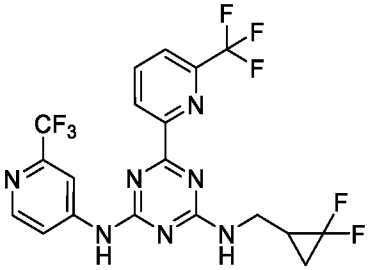
رقم المركب	البنية
335	
336	
337	
338	
339	

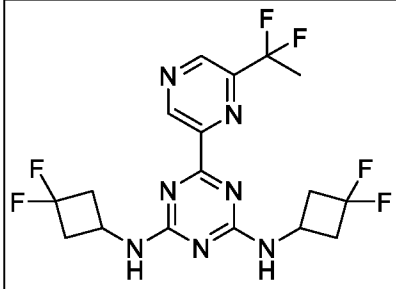
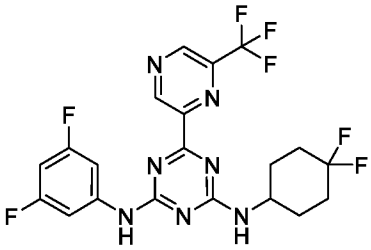
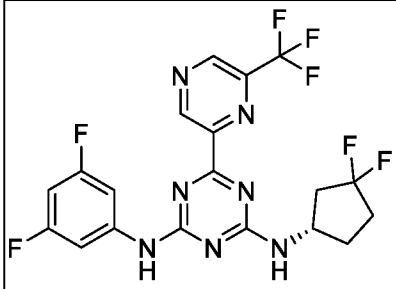
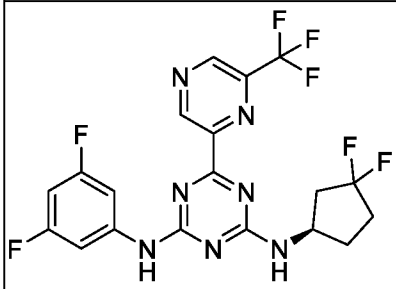
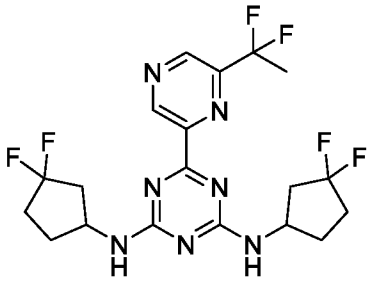
رقم المركب	البنية
340	
341	
342	
343	
344	

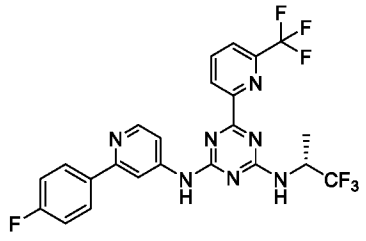
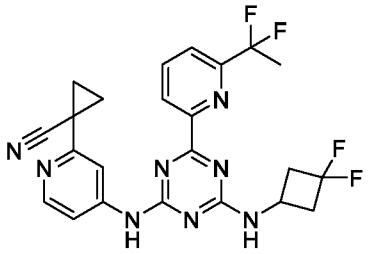
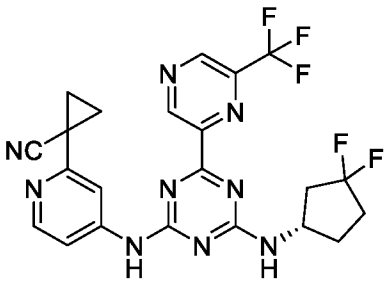
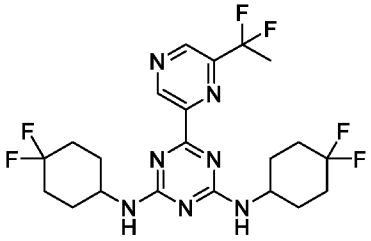
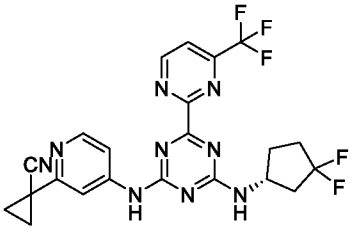
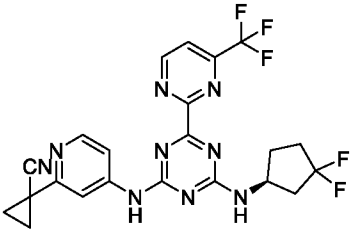
رقم المركب	البنية
345	
346	
347	
348	
349	

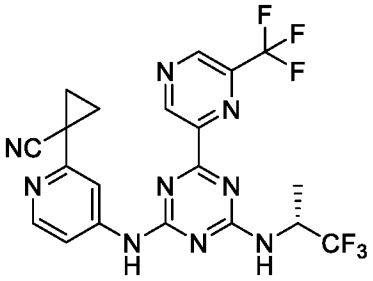
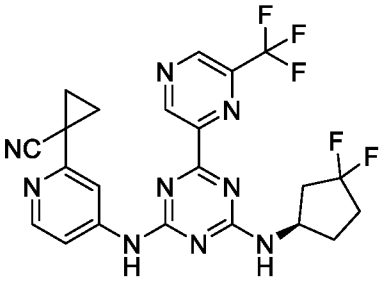
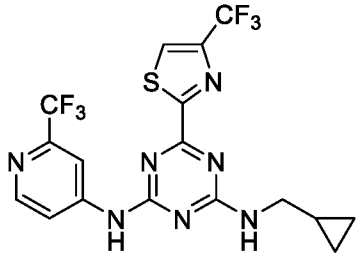
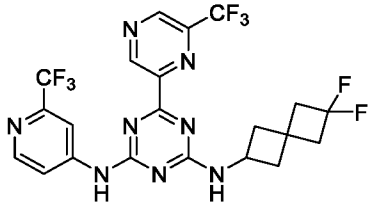
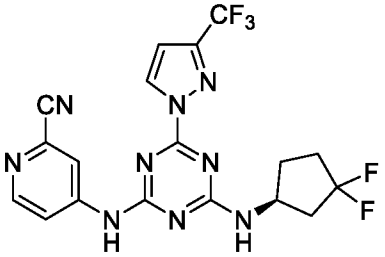
رقم المركب	البنية
350	
351	
352	
353	
354	

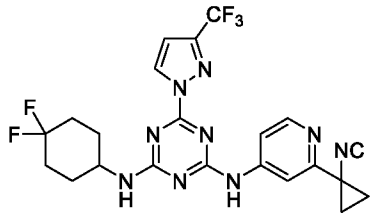
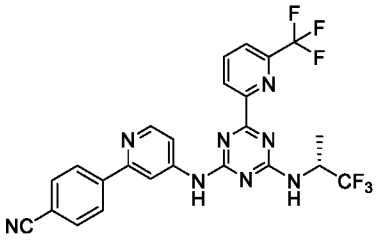
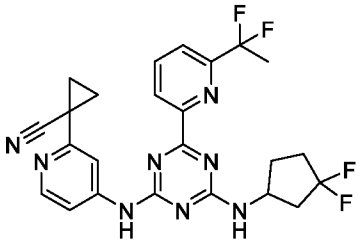
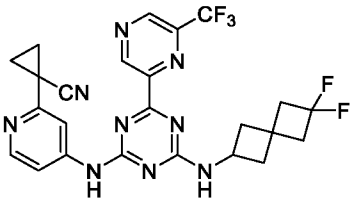
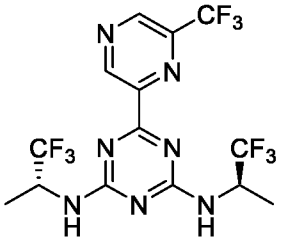
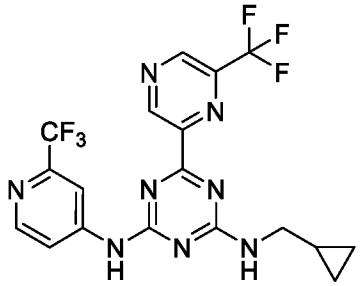
رقم المركب	البنية
355	
356	
357	
358	 260
359	 261

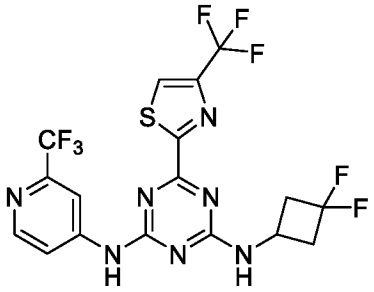
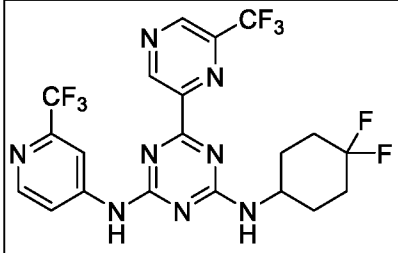
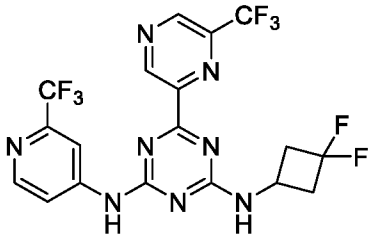
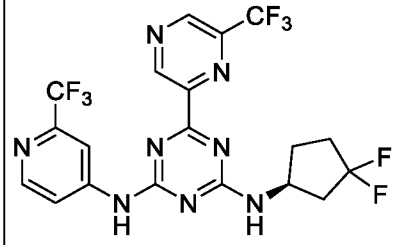
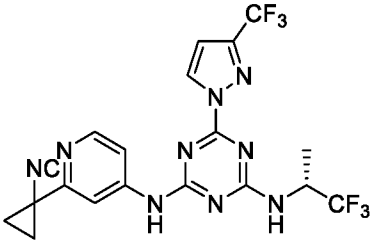
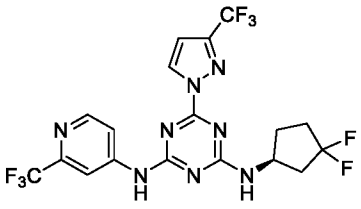
رقم المركب	البنية
360	
361	
362	
363	
364	
365	

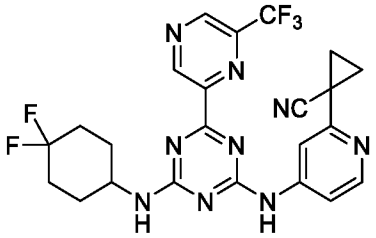
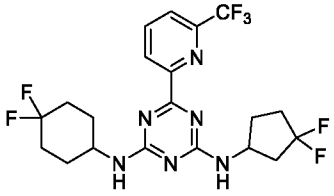
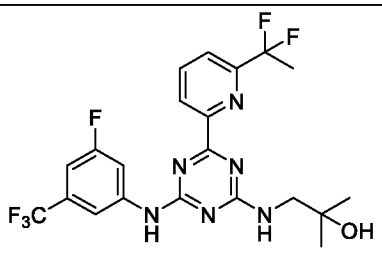
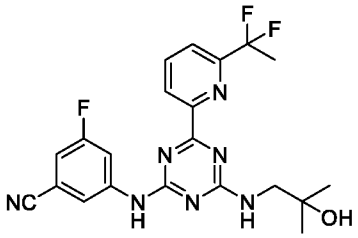
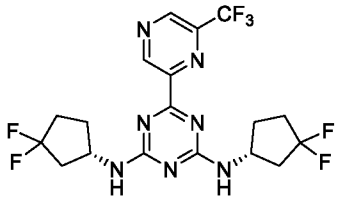
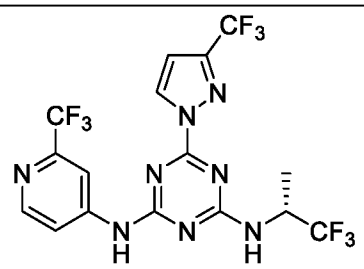
رقم المركب	البنية
366	
367	
368	
369	
370	

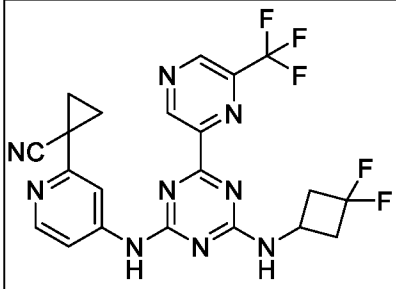
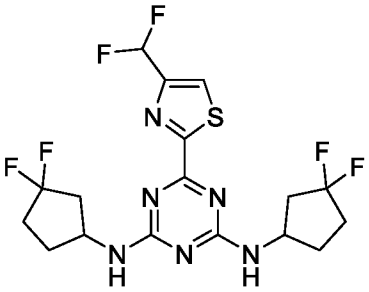
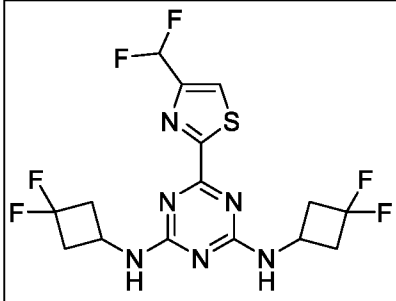
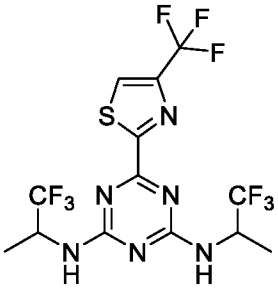
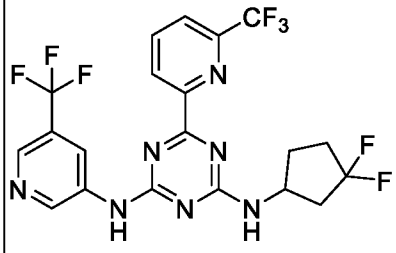
رقم المركب	البنية
371	
372	
373	
374	
375	
376	

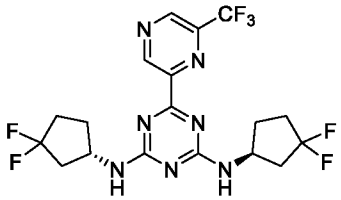
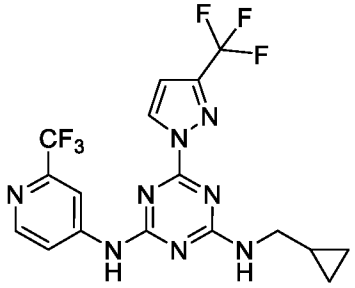
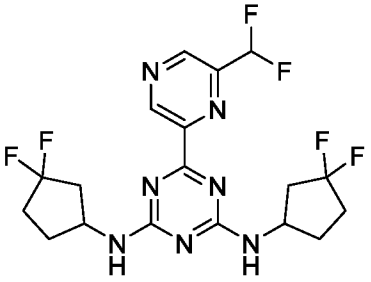
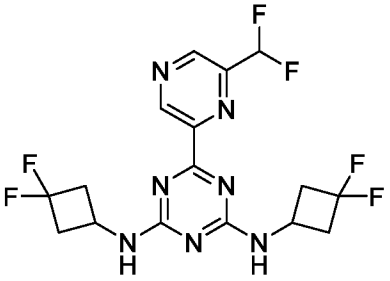
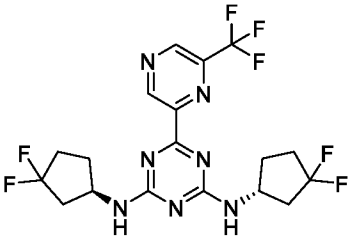
رقم المركب	البنية
377	
378	
379	
380	
381	

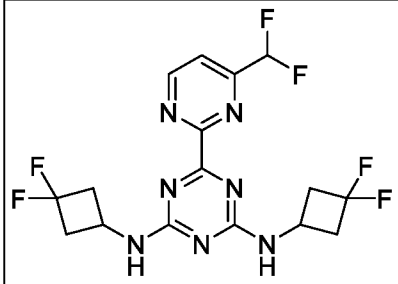
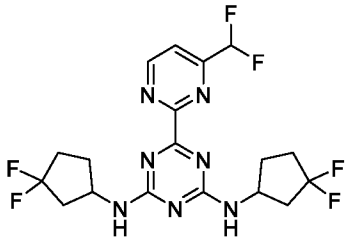
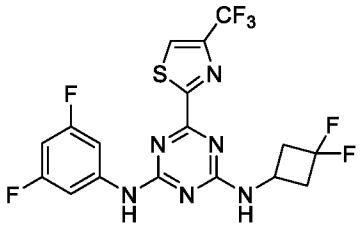
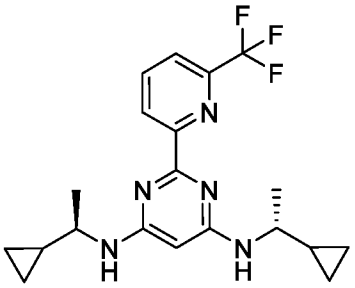
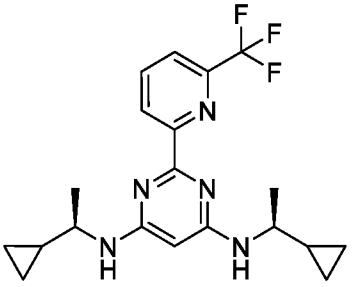
رقم المركب	البنية
382	
383	
384	
385	
386	
387	

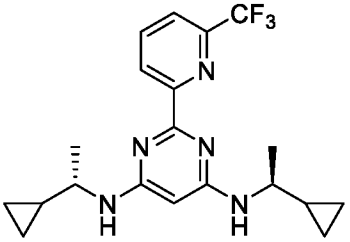
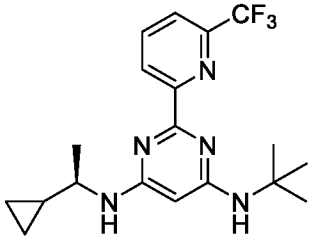
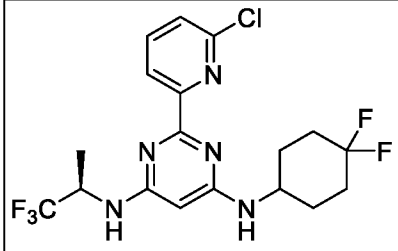
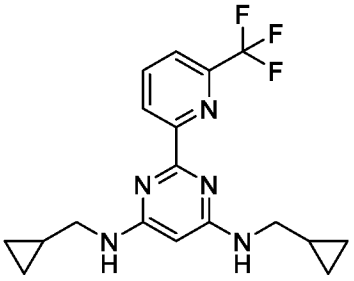
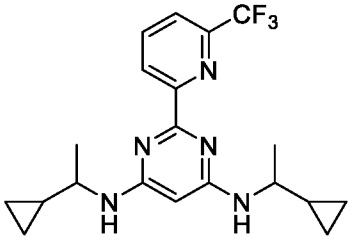
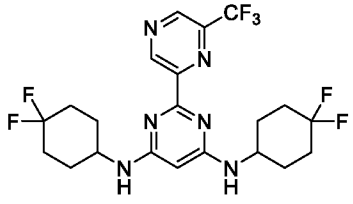
رقم المركب	البنية
388	
389	
390	
391	
392	
393	

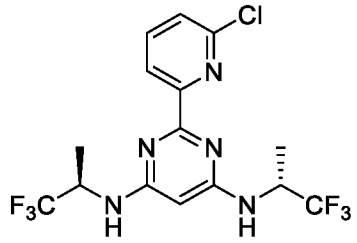
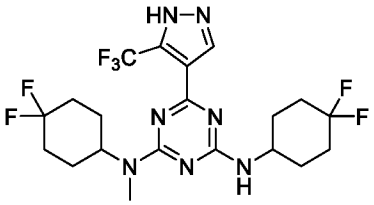
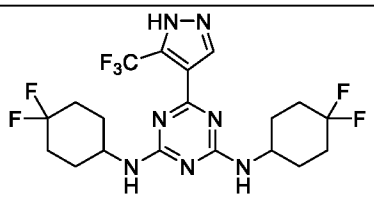
رقم المركب	البنية
394	
395	
397	
398	
399	
400	

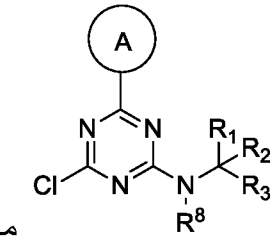
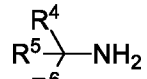
رقم المركب	البنية
401	
402	
403	
404	
405	

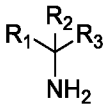
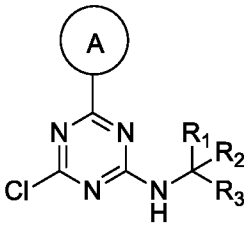
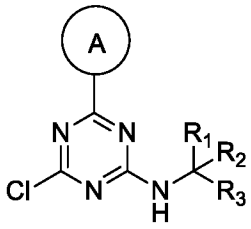
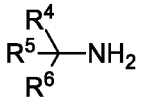
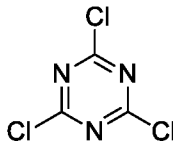
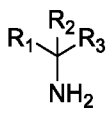
رقم المركب	البنية
406	
407	
408	
409	
410	

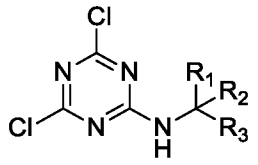
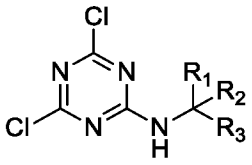
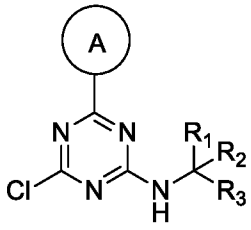
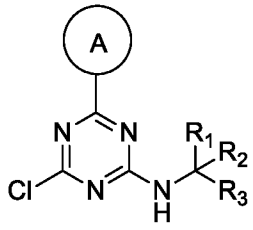
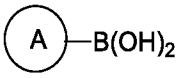
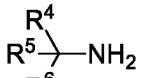
رقم المركب	البنية
411	
412	
413	
414	
415	

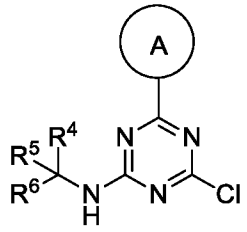
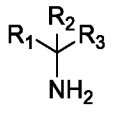
رقم المركب	البنية
416	
417	
418	
419	
420	
421	

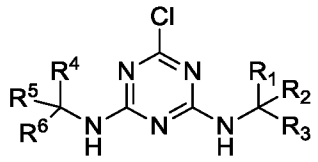
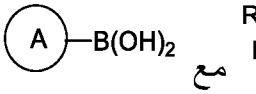
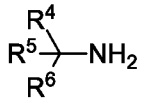
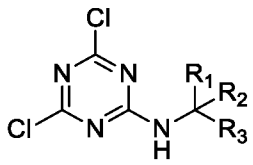
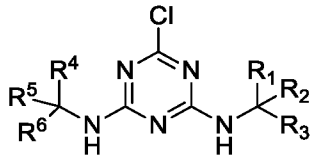
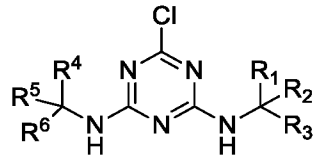
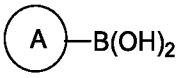
رقم المركب	البنية
422	
423	
424	

يتم أيضاً في هذه الوثيقة تضمين طرق لتحضير مركبات بالصيغة I أو مركب من أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة تشتمل على تفاعل  مع  .

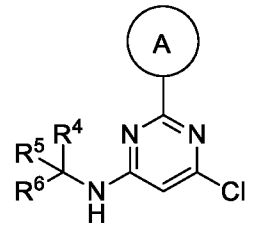
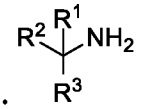
في بعض التجسيدات، تشتمل الطرق السابقة على الخطوة (1) تفاعل مع  للحصول على  ؛ والخطوة (2) تفاعل  مع  . في التجسيدات الأخرى، تشتمل الطرق السابقة على الخطوة (1) تفاعل  مع 

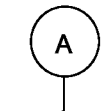
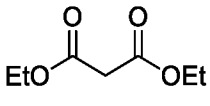
للحصول على  ؛ الخطوة (2) تفاعل  مع  ؛ والخطوة (3) تفاعل  للحصول على  مع  .

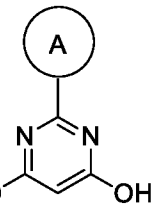
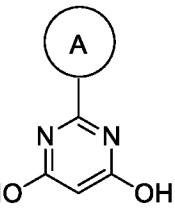
يتم أيضاً تضمين طرق لتحضير مركبات بالصيغة I أو مركب من أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة تشتمل على تفاعل  مع  .

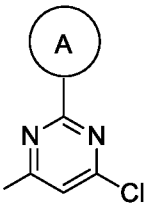
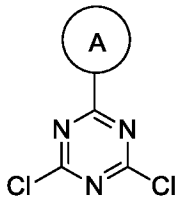
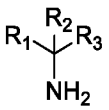
يتم أيضاً تضمين طرق لتحضير مركبات بالصيغة I أو مركب من أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة تشتمل على تفاعل  مع  . في بعض التجسيدات، تشتمل الطرق السابقة على الخطوة (1) تفاعل  مع  للحصول على  ؛ والخطوة (2) تفاعل  مع  .

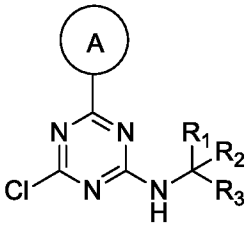
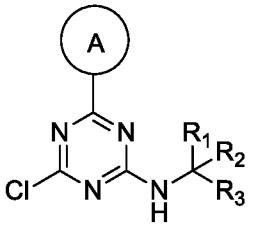
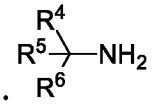
يتم أيضاً تضمين طرق لتحضير مركبات بالصيغة I أو مركب من أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة تشتمل على تفاعل

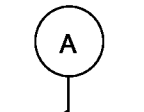


مع
. في التجسيدات الأخرى، تشتمل الطرق السابقة على الخطوة

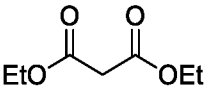
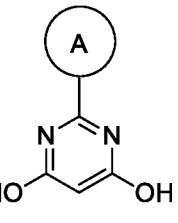
(1) تحويل

مع

تحت ظروف قاعدية للحصول على

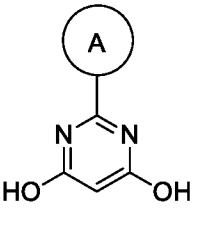
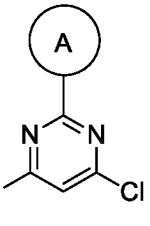

؛ الخطوة (2) تفاعل

مع PCl5، POCl3 للحصول على

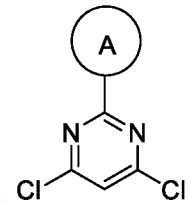
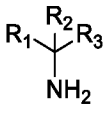
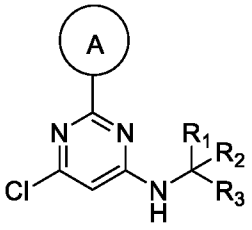

؛ الخطوة (3) تفاعل

مع

للحصول على

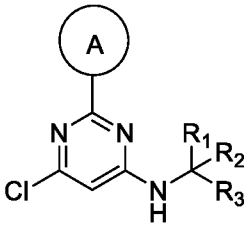
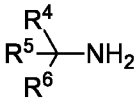

؛ والخطوة (4) تفاعل

مع

. في

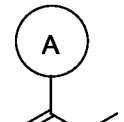
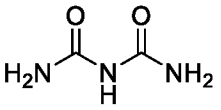
التجسيدات الأخرى، تشتمل الطرق السابقة على الخطوة (1) تحويل

مع

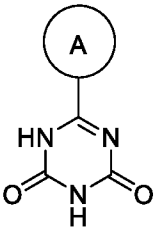
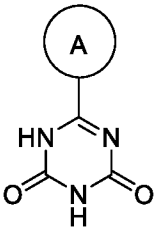

تحت ظروف قاعدية للحصول على

؛ الخطوة (2) تفاعل

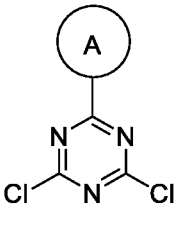
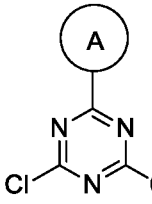
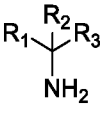

مع PCl5، POCl3 للحصول على

؛ الخطوة (3) تفاعل

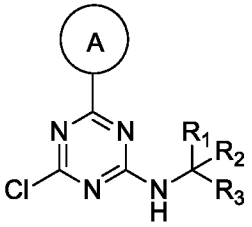
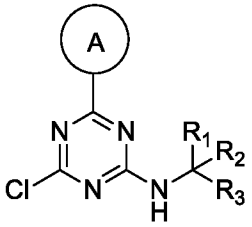
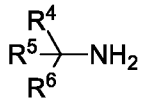
 مع  للحصول على  ؛ والخطوة (4) تفاعل

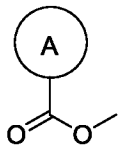
 مع  . في التجسيدات الأخرى، تشتمل الطرق السابقة على

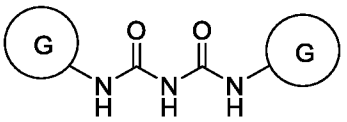
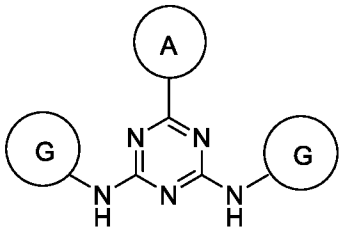
الخطوة (1) تحويل  مع  تحت ظروف قاعدية للحصول على

 ؛ الخطوة (2) تفاعل  مع PCl5، POCl3 للحصول على

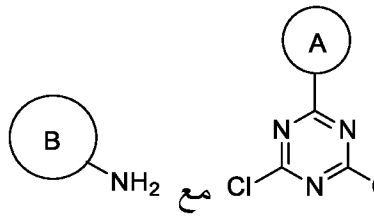
 ؛ الخطوة (3) تفاعل  مع  للحصول على

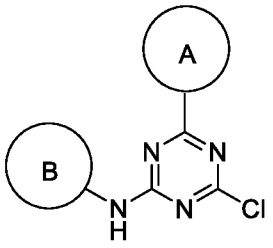
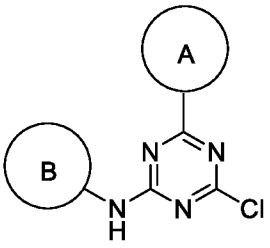
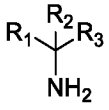
 ؛ والخطوة (4) تفاعل  مع  . في

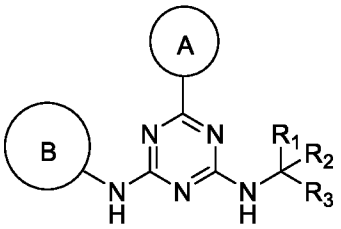
التجسيدات الأخرى، تشتمل الطريقة على خطوة تفاعل  مع

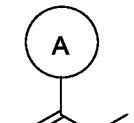
 تحت ظروف قاعدية للحصول على  ،

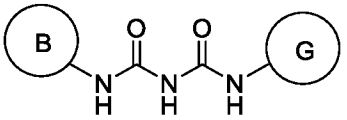
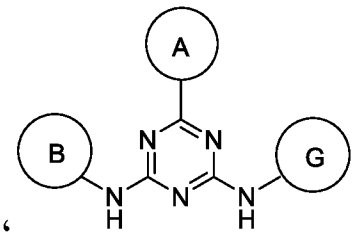
حيث تكون الحلقة G هي حلقة كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة. في التجسيدات الأخرى،

تشتمل الطريقة على خطوة 1) تفاعل  مع للحصول على

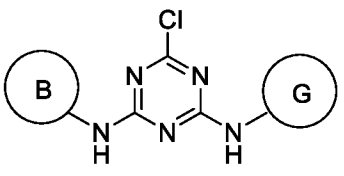
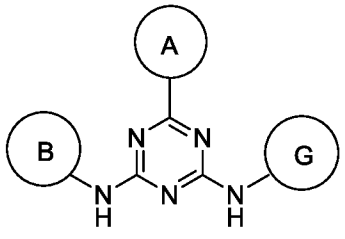
 و2) تفاعل  مع  للحصول على

 ، حيث تكون الحلقة B هي حلقة أريل أو أريل غير متجانسة. في

التجسيدات الأخرى، تشتمل الطريقة على خطوة تفاعل  مع

 تحت ظروف قاعدية للحصول على  ،

حيث تكون الحلقة B هي حلقة أريل أو أريل غير متجانسة، وتكون الحلقة G هي حلقة كربوسيكليل أو سيكليل غير متجانسة. في التجسيدات الأخرى، تشتمل الطريقة على خطوة تفاعل

 مع الحلقة A لتشكيل  .

يمكن أن تحتوي المركبات وفقاً لإحدى سمات ذلك الاختراع على واحد أو أكثر من المراكز غير المتماثلة وبالتالي تظهر على هيئة مركبات راسيمية، خلائط راسيمية، خلائط سكاليمية، وخلائط

مزدوجة التجاسم، بالإضافة إلى متشاكلات منفردة أو أيزومرات فراغية مستقلة حيث تكون خالية إلى حدٍ كبير من المتشاكل أو المتجاسم المحتمر الآخر. يشير التعبير "خالي إلى حدٍ كبير من متجاسمات أخرى " كما هو مستخدم في هذه الوثيقة إلى مستحضر مخصب في مركب به كيميائية فراغية منتقاة عند واحد أو أكثر من الكيميائية الفراغية المنتقاة عند واحد أو أكثر من المراكز الفراغية المنتقاة بواسطة على الأقل حوالي 60٪، 65٪، 70٪، 75٪، 80٪، 85٪، 90٪، 95٪، 96٪، 97٪، 98٪، أو 99٪. يشير التعبير "مخصب" إلى أن النسبة المئوية المطلوبة من مستحضر هي مركب له كيميائية فراغية منتقاة عند واحد أو أكثر من المراكز الفراغية المنتقاة. تكون طرق الحصول على أو تخليق متشاكل أو متجاسم مستقل لمركب معين معروفة في المجال ويمكن تطبيقها حسب الملائمة على المركبات النهائية أو على المادة البادئة أو المركبات الوسيطة.

في تجسيدات معينة، يكون المركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId، مخصّبب للبنية أو التركيبات البنائية التي لها كيميائية فراغية منتقاة عند واحدة أو أكثر من ذرات الكربون. على سبيل المثال، يكون المركب مخصب في المتجاسم الخاص بواسطة على الأقل حوالي 60٪، 65٪، 70٪، 75٪، 80٪، 85٪، 90٪، 95٪، 96٪، 97٪، 98٪، أو 99٪.

يمكن أن تشتمل المركبات بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أيضاً على واحد أو أكثر من استبدالات مناظرة. على سبيل المثال، يمكن أن تكون H في أي صورة مناظرة، تتضمن 1H، 2H (D أو ديوتيريوم)، و3H (T أو تريتيوم)؛ يمكن أن تكون C في أي صورة مناظرة، تتضمن 11C، 12C، 13C، و14C؛ N يمكن أن تكون في أي صورة مناظرة، تتضمن 13N، 14N و15N؛ O يمكن أن تكون في أي صورة مناظرة، تتضمن 15O، 16O و18O؛ F يمكن أن تكون في أي صورة مناظرة، تتضمن 18F؛ وما شابه ذلك. على سبيل المثال، يكون المركب مخصب في صور مناظرة معينة من H، C، N، O و/ أو F بواسطة على الأقل حوالي 60٪، 65٪، 70٪، 75٪، 80٪، 85٪، 90٪، 95٪، 96٪، 97٪، 98٪، أو 99٪.

ما لم يشار إلى خلاف ذلك عند تسمية أو تصوير مركب تم الكشف عنه بواسطة بنية بدون تخصيص الكيميائية الفراغية وبه واحد أو أكثر من المراكز الكيرالية، يكون من المفهوم أنه يتم عرض كل المتجاسمات المتاحة من المركب.

يمكن تمثيل المركبات وفقاً لإحدى سمات ذلك الاختراع أيضاً في صور صنوية متعددة، في تلك الحالات، تشتمل إحدى سمات الاختراع بشكل واضح على كل الصور الصنوية من المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة، حتى بالرغم من إمكانية عرض صور صنوية منفردة (على سبيل المثال، يمكن أن تؤدي ألكلة نظام حلقي ألكيل إلى ألكلة عند مواقع متعددة، تشتمل إحدى سمات الاختراع بشكل واضح على كل منتجات التفاعل هذه؛ ومركبات كيتو- إينول صنوية). يتم تضمين كل تلك الصور الأيزومرية من تلك المركبات بشكل واضح في هذه الوثيقة.

وقد يكون من المناسب أو المفضل تحضير، تنقية، و/أو معالجة ملح مناظر لمركب نشط، مثل، ملح مقبول صيدلانياً. ويتم مناقشة أمثلة للأملاح المقبولة صيدلانياً في Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, الصفحة 1-19.

على سبيل المثال، إذا كان المركب أنيوني، أو به مجموعة وظيفية يمكن أن تكون أنيونية (مثل، -COOH يمكن أن تكون $-COO^-$)، فعندئذ يمكن تشكيل ملح بكاتيون مناسب. وتشتمل أمثلة الكاتيونات غير العضوية المناسبة على سبيل المثال، لا الحصر، على أيونات معدنية قلوية مثل Na^+ وK^+، وكاتيونات أقلاء أرضية مثل Ca^{2+} وMg^{2+}، وكاتيونات أخرى مثل Al^{3+}. وتشتمل أمثلة الكاتيونات العضوية المناسبة على سبيل المثال، لا الحصر، على أيون أمونيوم (أي، NH_4^+) وأيونات أمونيوم بها استبدال (مثل، NR_4^+, NHR_3^+, $NH_2R_2^+$, NH_3R^+). وتكون أمثلة بعض أيونات الأمونيوم المناسبة التي يوجد بها استبدال في تلك المشتقة من: إيثيل أمين، وداي إيثيل أمين، وداي سيكلو هكسيل أمين، وتراي إيثيل أمين، وبيوتيل أمين، وإيثيلين داي أمين، وإيثانول أمين، وداي إيثانول أمين، وبنزيل أمين، وفينيل بنزيل أمين، وكولين، وميجلومين، وتروميثامين، وبالإضافة إلى أحماض أمينو، مثل ليسين وأرجنين. ويتمثل أيون الأمونيوم الرباعي الشائع في $N(CH_3)_4^+$.

وإذا كان المركب كاتيوني، أو به مجموعة وظيفية يمكن أن تكون كاتيونية (مثل، $-NH_2$ يمكن أن تكون $-NH_3^+$)، فعندئذ يمكن تشكيل الملح باستخدام أنيون مناسب. وتشتمل أمثلة الأنيونات غير العضوية المناسبة، على سبيل المثال لا الحصر، على تلك المشتقة من الأحماض غير العضوية التالية: هيدروكلوريك، وهيدروبروميك، وهيدرويوريك، وكبريتيك، وكبريتوز، ونيتريك، ونيتروز، وفوسفوريك، وفوسفوروز.

وتشتمل أمثلة الأنيونات العضوية المناسبة، على سبيل المثال لا الحصر، على تلك المشتقة من الأحماض العضوية التالية: 2- أسيتوكسي بنزويك، أسيتيك، أسكوربيك، أسبارتيك، بنزويك، كامفور سلفونيك، سيننامايك، سيتريك، إديتيك، إيثان داي سلفونيك، إيثان سلفونيك، فيوماريك، جلوكوهيبتانويك، جلوكونيك، جلوتاميك، جليكوليك، هيدروكسي ماليك، هيدروكسي نافثالين كربوكسيليك، إيزثيونيك، لاكتيك، لاكتوبيونيك، لاوريك، ماليك، مالونيك، ميثان سلفونيك، موكيك، أوليك، أوكساليك، بالميتيك، باموبك، بانتوثينيك، فينيل أسيتيك، فينيل سلفونيك، بروبيونيك، بيروفيك، ساليكيليك، ستياريك، سكسينيك، سلفانيليك، ترتاريك، تولوين سلفونيك، وڤاليريك. تكون الميسيلات من كل مركب من الجدول 1 مضمنة بوضوح هنا. تشتمل أمثلة الأنيونات العضوية البوليمرية المناسبة، بدون حصر، على تلك المشتقة من الأحماض البوليمرية التالية: حمض تاننيك، كربوكسي ميثيل سيلولوز.

تشتمل المركبات المقدمة في هذه الوثيقة بالتالي على المركبات نفسها، بالإضافة أملاحها، الهيدرات وعقاقيرها الأولية، متى كان ممكناً. يمكن أن تكون المركبات المقدمة في هذه الوثيقة معدلة ومحولة إلى عقاقير أولية عن طريق إلحاق المجموعات الوظيفية الملائمة لتعزيز الخواص الحيوية المنتقاة، على سبيل المثال، استهداف نسيج معين. تكون تلك التعديلات (أي، عقاقير أولية) معروفة في المجال وتشتمل تلك التي تزيد من الاختراق الحيوي في غرفة حيوية محددة (على سبيل المثال، الدم، نظام ليمفاوي، نظام عصبي مركزي)، زيادة توافر حيوي عبر الفم، زيادة قابلية ذوبان للسماح بالإعطاء بالحقن، استبدال الاستقلاب واستبدال معدل الإفراز. تشتمل أمثلة العقاقير الأولية على الإسترات (على سبيل المثال، فوسفات، أحماض أمينية (على سبيل المثال، ڤالين) إسترات)، كربامات ومشتقات مقبولة صيدلانياً أخرى، حيث، أثناء الإعطاء إلى خاضع، تكون قادرة على توفير مركبات نشطة. يتم تضمين فوسفات كالسيوم وفوسفات صوديوم من كل مركب في الجدول

1، متى أمكن تطبيقه، بوضوح هنا. تم تضمين إسترات الأحماض الأمينية (على سبيل المثال، ڤالين) لكل مركب في الجدول 1، متى أمكن تطبيقه، بوضوح هنا.

تركيبات وطرق الإعطاء

يمكن صياغة المركبات المستخدمة في الطرق الموصوفة في هذه الوثيقة بالترافق مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً أو مادة مساعدة في التركيبات المقبولة صيدلانياً قبل إعطاؤها إلى خاضع. في تجسيد آخر، تشتمل تلك التركيبات المقبولة صيدلانياً أيضاً على العوامل العلاجية الإضافية في الكميات الفعّالة لتحقيق تعديل مرض أو أعراض مرض، بما في ذلك تلك الموصوفة في هذه الوثيقة.

يشير التعبير "مادة مقبولة صيدلانياً أو مساعدة" إلى مادة حاملة أو مادة مساعدة يمكن أن يتم إعطاؤها إلى خاضع، مع المركب وفقاً لإحدى سمات الاختراع، والذي لا يدمر الفعالية الدوائية لها وتكون غير سامة عند إعطاؤها بجرعات كافية لتوصيل مقدار علاجي من المركب.

يمكن أن يتم استخدام المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً، تتضمن المواد المساعدة المقبولة صيدلانياً والمواد الناقلة المقبولة صيدلانياً والتي يمكن أن يتم استخدامها في التركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع، لكنها لا تقتصر على، المبادلات الأيونية، الألومينا، ستيارات الألومنيوم، الليسيتين، أنظمة توصيل العقار ذات الاستحلاب الذاتي (SEDDS) مثل سوكسينات □-d-توكوفيرول بولي إيثيلين جليكول 1000، مواد خافضة للتوتر السطحي المستخدمة في صور الجرعات الصيدلية مثل مركبات تويين (Tweens) أو كتل توصيل بوليمرية مماثلة أخرى، بروتينات المصل، مثل زلال مصل بشري، مواد منظمة مثل مركبات فوسفات، جلِيسين، حمض سوربيك، سوربات البوتاسيوم، خلائط جليسيريد جزئية من الأحماض الدهنية النباتية المشبعة، الماء، الأملاح أو الشوارد الكهربائية، مثل سلفات بروتامين، داي صوديوم فوسفات هيدروجين، بوتاسيوم فوسفات هيدروجين، صوديوم كلوريد، أملاخ الزنك، السيليكا الغروية، ترايسيليكات ماجنسيوم، بولي فنيل بيروليدون، مواد أساسها السليولوز، بولي إيثيلين جليكول، صوديوم كربوكسي ميثيل سليولوز، مركبات بولي أكريلات، شموع، بوليمرات كتلية من بولي إيثيلين- بولي أوكسي بروبيلين، بولي إيثيلين جليكول ودهن صوفي. يمكن كذلك أن يتم بشكل مفضل استخدام مركبات

سيكلوديكسترين مثل α-، β-، وγ- سيكلو ديكسترين، أو مشتقات معدلة كيميائياً مثل هيدروكسي ألكيل سيكلو ديكسترين، تتضمن مركبات 2- و3-هيدروكسي بروبيل -β-سيكلو ديكسترين، أو يمكن كذلك أن يتم بشكل مميز استخدام مشتقات قابلة للذوبان أخرى لتعزيز توصيل مركبات الصيغ الموصوفة في هذا الطلب.

يمكن أن يتم إعطاء التركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع عبر الفم، عن طريق الحقن غير المعوي، بواسطة رش الاستنشاق، موضعيًا، عن طريق المستقيم، عن طريق الأنف، عن طريق الشدق، مهبلياً أو من خلال خزان مغروس، بشكل مفضل بواسطة الإعطاء عبر الفم أو الإعطاء بالحقن. يمكن أن تحتوي التركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع على أي مواد حاملة مقبولة صيدلانياً غير سمية تقليدية، أو مواد مساعدة أو مواد ناقلة. في بعض الحالات، يمكن أن يتم ضبط الرقم الهيدروجيني للصيغة بأحماض مقبولة صيدلانياً، قواعد أو مواد منظمة لتعزيز ثبات المركب المصاغ أو صورة توصيله. يتضمن التعبير عن طريق الحقن غير المعوي كما هو مستخدم هنا تحت الجلد، داخِل الجِلْد، داخل الوريد، داخل العضل، داخل المفاصل، داخل الشرايين، داخِل الزَّليلِي، داخِل القَص، داخل الغمد، داخل الآفة والحقن داخل الجمجمة أو تقنيات التسريب.

يمكن أن تكون التركيبات الصيدلية في صورة مستحضر قابل للحقن معقم، على سبيل المثال، في صورة معلق مائي قابل للحقن معقم أو معلق زيتي. يمكن أن تتم صياغة هذا المعلق وفقاً للتقنيات المعروفة في المجال باستخدام عوامل تشتيت مناسبة أو ترطيب مناسبة (مثل، على سبيل المثال، توين 80) وعوامل تعليق. يمكن كذلك أن يكون المستحضر القابل للحقن المعقم عبارة عن محلول أو معلق قابل للحقن معقم في مادة مخففة مقبولة صيدلانياً غير سامة أو مذيب، على سبيل المثال، في صورة محلول في 1، 3-بيوتانديول. من بين المواد الناقلة والمذيبات المقبولة التي يمكن استخدامها المانيتول، الماء، محلول Ringer (رينجرز) ومحلول كلوريد صوديوم متساوي التوتر. بالإضافة إلى ذلك، يتم بشكل تقليدي استخدام زيوت ثابتة، معقمة في صورة مذيب أو وسط تعليق. لهذا الغرض، يمكن أن يتم استخدام أي زيت ثابت ملطف يتضمن الجليسيريدات الأحادية أو الثنائية التخليقية. تعد الأحماض الدهنية، مثل حمض الأوليك ومشتقاته من الجليسيريد مفيدة في تحضير المواد القابلة للحقن، كما في صورة زيوت مقبولة صيدلانياً طبيعية، مثل زيت الزيتون

أو زيت الخروع، خاصةً في صور معالجة بالبولي أوكسي إيثيل منها. يمكن كذلك أن تحتوي هذه المحاليل أو المعلقات الزيتية على مادة مخففة أو مادة مشتتة من الكحول طويلة السلسلة، أو كربوكسي ميثيل سليولوز أو عوامل تشتيت مماثلة يتم بشكل شائع استخدامها في صياغة صور الجرعات المقبولة صيدلانياً مثل المستحلبات و/أو المعلقات. يمكن كذلك أن يتم استخدام المواد الخافضة للتوتر السطحي المستخدمة بشكل شائع الأخرى مثل مركبات التويين أو السبان و/أو عوامل الاستحلاب المماثلة الأخرى أو معززات الإتاحة الحيوية التي يتم استخدامها بشكل شائع في تصنيع مادة صلبة مقبولة صيدلانياً، سائل، أو صور جرعات أخرى لأغراض الصياغة.

يمكن أن يتم إعطاء التركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع عبر الفم في أي صورة جرعات مقبولة تتضمن، لكنها لا تنحصر في، الكبسولات، الأقراص، المستحلبات والمعلقات المائية، المشتتات والمحاليل. في حالة الأقراص المخصصة للاستخدام عبر الفم، تتضمن المواد الحاملة التي يمكن استخدامها بشكل شائع اللاكتوز ونشا الذرة. يتم كذلك إضافة عوامل تزليق، مثل ستيارات ماجنسيوم، كالمعتاد. للإعطاء عبر الفم في صورة كبسولة، تتضمن المواد المخففة المفيدة اللاكتوز ونشا الذرة المجفف. عندما يتم إعطاء المعلقات و/أو المستحلبات المائية عبر الفم، يمكن أن يتم تعليق أو إذابة المكون الفعال في طور زيتي يتم مزجه مع عوامل الاستحلاب و/أو التعليق. عند الرغبة، يمكن أن تتم إضافة عوامل تحلية و/أو إكساب نكهة و/أو تلوين.

يمكن كذلك أن يتم إعطاء التركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع في صورة تحاميل للإعطاء عبر المستقيم. يمكن أن يتم تحضير هذه التركيبات بواسطة خلط مركب وفقاً لإحدى سمات الاختراع بسواغ غير مهيج مناسب صلب في درجة حرارة الغرفة لكنه يتخذ الصورة السائلة في درجة حرارة المستقيم وبالتالي يذوب في المستقيم ليطلق المكونات الفعالة. تتضمن تلك المواد، لكنها لا تقتصر على، زبدة الكاكاو، شمع النحل ومركبات بولي إيثيلين جليكول.

يعد الإعطاء الموضعي للتركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع في هذا الطلب مفيداً عندما تتضمن المعالجة المرغوبة مناطق أو أعضاء يمكن الوصول إليها بسهولة بواسطة الاستخدام الموضعي. للاستخدام الموضعي على الجلد، ينبغي أن تتم صياغة التركيبة الصيدلية مع مرهم مناسب يحتوي على المكونات الفعالة المعلقة أو الذائبة في مادة حاملة. تتضمن مواد جاملة للإعطاء الموضعي للمركبات وفقاً لإحدى سمات الاختراع في هذا الطلب، لكنها لا تقتصر على،

زيت معدني، بترول سائل، بترول أبيض، بروبيلين جليكول، مركب بولي أوكسي إيثيلين بولي أوكسي بروبيلين، شمع استحلاب والماء. بشكل بديل، يمكن أن تتم صياغة التركيبة الصيدلية بغسول مناسب أو كريم يحتوي على المركب النشط المعلق أو الذائب في مادة حاملة مع عوامل الاستحلاب المناسبة. تتضمن المواد الحاملة المناسبة، لكنها لا تقتصر على، زيت معدني، مونو ستيارات سوربيتان، بولي سوربات 60، شمع إسترات السيتيل، كحول سيتيأريل، 2- أوكتيل دوديكانول، كحول بنزيل والماء. يمكن كذلك أن يتم الاستخدام الموضعي للتركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع على المسار المعوي الأدنى بواسطة صيغة تحميلة مستقيم أو في صيغة مناسبة لحقنة شرجية. يتم كذلك تضمين الضمادات الموضعية - عبر الجلد في إحدى سمات الاختراع.

يمكن أن يتم إعطاء التركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع في هذا الطلب بواسطة أيروسول أنفي أو بالاستنشاق. يتم تحضير التركيبات المذكورة وفقاً للتقنيات المعروفة جيداً في المجال من الصيغة الصيدلية ويمكن أن يتم تحضيرها في صورة محاليل في محلول ملحي، يستخدم بنزيل كحول أو مود حافظة مناسبة أخرى، معززات امتصاص لتعزيز الإتاحة الحيوية، مركبات الفلوروكربون، و/أو عوامل الإذابة الأخرى أو عوامل التشتيت المعروفة في المجال.

عندما تشتمل التركيبات وفقاً لإحدى سمات الاختراع على توليفة من مركب له الصيغ الموصوفة في هذا الطلب وواحدة أو أكثر العوامل العلاجية أو الوقائية الإضافية، كل من المركب وينبغي أن يوجد العامل الإضافي بمستويات جرعات تتراوح بين حوالي 1 إلى 100 ٪، وبشكل مفضل أكثر بين حوالي 5 إلى 95 ٪ من الجرعات التي يتم إعطاؤها بشكل طبيعي في نظام علاجي أحادي. يمكن أن يتم إعطاء العوامل الإضافية بشكل منفصل، كجزء من نظام جرعات متعدد، من المركبات وفقاً لإحدى سمات الاختراع في هذا الطلب. بشكل بديل، يمكن أن تمثل هذه العوامل جزءاً من صورة جرعة أحادية مخلوطة مع المركبات وفقاً لإحدى سمات الاختراع في تركيبة منفردة.

يمكن أن يتم إعطاء المركبات الموصوفة في هذا الطلب، على سبيل المثال، بواسطة الحقن، داخل الوريد، داخل الشريان، تَحْت الجِلْد، داخل العشاء البريتوني، داخل العضل، أو تحت الجلد؛ أو عبر الفم، عبر الشدق، عبر الأنف، عبر المخاط، موضعياً، في مستحضر متعلق بالعين، أو بواسطة الاستنشاق، بجرعات تتراوح من حوالي 0.5 إلى حوالي 100 مجم/كجم من وزن الجسم، بشكل

بديل جرعات تتراوح بين 1 مجم و1000 مجم/الجرعة، من كل 4 إلى 120 ساعة، أو وفقاً لمتطلبات العقار المحدد. تتناول الطرق الواردة في هذا الطلب إعطاء مقدار فعال من مركب أو تركيبة مركب لتحقيق التأثير المرغوب أو الواقع. عادةً، سيتم إعطاء التركيبات الصيدلية وفقاً لإحدى سمات الاختراع بما يتراوح من حوالي 1 إلى حوالي 6 مرات كل يوم أو بشكل بديل، في صورة تسريب مستمر. يمكن أن يتم استخدام هذا الإعطاء في صورة علاج مزمن أو حاد. سيختلف مقدار المكون الفعال الذي يمكن مزجه مع المواد الحاملة للحصول على صورة جرعة منفردة حسب العائل الذي تتم معالجته والأسلوب المحدد للإعطاء. سيتضمن مستحضر تقليدي ما يتراوح من حوالي 5 ٪ إلى حوالي 95 ٪ مركب نشط (وزن/وزن). بشكل بديل، تحتوي هذه المستحضرات على ما يتراوح من حوالي 20 ٪ إلى حوالي 80 ٪ من المركب النشط.

يمكن أن يكون من المطلوب جرعات أقل أو أعلى مما هو وارد أعلاه. ستعتمد الجرعات المحددة وأنظمة المعالجة لأي خاضع محدد على مجموعة مختلفة من العوامل، التي تتضمن فعالية المركب المحدد المستخدم، العمر، وزن الجسم، حالة الصحة العامة، النوع، النظام الغذائي، زمن الإعطاء، معدل الإفراز، توليفة العقار، حدة المرض ومساره، الحالة أو الأعراض، نزعة الخاضع للإصابة بالمرض، الحالة أو الأعراض، ورؤية الطبيب المعالج.

وبتحسن حالة الخاضع، يمكن أن يتم إعطاء جرعة مداومة من مركب، تركيبة أو توليفة وفقاً لإحدى سمات الاختراع، عند الضرورة. بالتالي، يمكن أن يتم تقليل، جرعات الإعطاء وتكرارها، أو كليهما، كدالة للأعراض، إلى مستوى يتم الحفاظ عنده على الحالة المحسنة عندما يتم تخفيف الأعراض إلى المستوى المرغوب. يمكن للخاضعين، مع ذلك، تتطلب المعالجة المتقطعة على أساس طويل الأمد أي انتكاس لأعراض المرض.

تشتمل التركيبات الصيدلانية الموصوفة أعلاه على مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو يمكن أن يشتمل مركب موصوف في أي من التجسيدات هنا، أيضاً على عامل علاجي آخر مفيد لعلاج السرطان.

طرق الاستخدام

يتم تقديم طريقة لتثبيط نشاط طفرة IDH1 تشتمل على ملامسة خاضع بحاجة لها مع مركب (بما في ذلك مركبات الصنوية و/ أو نظائر بنيوية) بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId، أو مركب موصوف في أي من التجسيدات هنا، أو ملح مقبول صيدلانياً منه. في أحد التجسيدات، يتميز السرطان الذي سيتم علاجه بالليل طفرة من IDH1 حيث تؤدي طفرة IDH1 إلى قدرة جديدة للإنزيم لتحفيز انخفاض يعتمد على NAPH لـ α-كيتو جلوتارات إلى R(-)-2- هيدروكسي جلوتارات في خاضع. في إحدى سمات ذلك التجسيد، يكون لطفرة IDH1 طفرة R132X. في إحدى سمات ذلك التجسيد، يتم اختيار طفرة R132X من R132H، R132C، R132L، R132V، R132S وR132G. في سمة أخرى، تكون طفرة R132X عبارة عن R132H أو R132C. في سمة أخرى أيضاً، تكون طفرة R132X عبارة عن R132H.

يتم أيضاً تقديم طرق لعلاج سرطان تتميز بوجود أللیل طفرة من IDH1 تشتمل على خطوة إعطاء خاضع بحاجة لها (أ) مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId، أو مركب موصوف في أي من التجسيدات هنا، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، أو (ب) تركيبة صيدلانية تشتمل على (أ) ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

في أحد التجسيدات، يتميز السرطان الذي سيتم علاجه بالليل طفرة من IDH1 حيث تؤدي طفرة IDH1 إلى قدرة جديدة للإنزيم لتحفيز انخفاض يعتمد على NAPH لـ α-كيتو جلوتارات إلى R(-)-2- هيدروكسي جلوتارات في مريض. في إحدى سمات ذلك التجسيد، تكون طفرة IDH1 عبارة عن طفرة R132X. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يتم اختيار طفرة R132X من R132H، R132C، R132L، R132V، R132S وR132G. في سمة أخرى، تكون طفرة R132X عبارة عن R132 H أو R132C. يمكن تحليل سرطان عن طريق تتالي عينات خلية لتحديد وجود والطبيعة الخاصة لـ (على سبيل المثال، الحمض الأميني المتغير الموجود عند) طفرة عند حمض أميني 132 من IDH1.

بدون التقيّد بنظرية، يعتقد مقدمي الطلب بأن أللیلات الطفرة من IDH1 حيث تؤدي طفرة IDH1 إلى قدرة جديدة للإنزيم لتحفيز انخفاض يعتمد على NAPH لـ α-كيتو جلوتارات إلى R(-)-2- هيدروكسي جلوتارات، وبالتحديد تطفيرات R132H لـ IDH1، تميز مجموعة ثانوية من كل أنواع

السرطانات، بغض النظر عن طبيعتها الخلوية وموقعها في الجسم. بالتالي، تكون مركبات وطرق ذلك الاختراع مفيدة لعلاج أي نوع من السرطان يتميز بوجود أللیل طفرة من IDH1 لإضفاء ذلك النشاط وبالتحديد طفرة IDH1 R132H أو R132C.

في إحدى سمات ذلك التجسيد، يتم مراقبة فعالية معالجة السرطان عن طريق قياس مستويات 2HG في الخاضع. يتم قياس المستويات النمطية لـ 2HG قبل المعالجة، حيث يتم الإشارة إلى مستوع مرتفع لاستخدام المركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId، أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة لعلاج السرطان. بمجرد تحقيق المستويات المرتفعة، يتم تحديد مستوى 2HG أثناء سير و/ أو بعد توقف المعالجة لتحقيق الفعالية. في تجسيدات معينة، يتم تحديد مستوى 2HG فقط أثناء سير و/ أو بعد توقف المعالجة. يكون انخفاض مستويات 2HG أثناء سير المعالجة وبعد المعالجة دليلاً على الفعالية. بالمثل، تحديد أن مستويات 2HG لا تكون مرتفعة أثناء سير أو بعد المعالجة يكون دليلاً أيضاً على الفعالية. نمطياً، سوف يتم استخدام قياسات 2HG هذه بالترافق مع التحديدات المعروفة جيداً الأخرى لفعالية معالجة السرطان، مثل الانخفاض في عدد وحجم الأورام و/ أو الجروح المرتبطة بالسرطان الأخرى، التحسين في الصحة العامة للخاضع، والاستبدالات في المرمزات الحيوية الأخرى التي ترتبط بفعالية معالجة السرطان.

يمكن كشف 2HG في عينة بواسطة LC/MS. يتم خلط العينة 80: 20 مع ميثانول، وفصلها بالطرد المركزي عند 3،000 لفة بالدقيقة لمدة 20 دقيقة عند 4 °م. يمكن تجميع المادة الطافية الناتجة وتخزينها عند −80 °م قبل MS/LC–MS لتقييم مستويات 2− هيدروكسي جلوتارات. يمكن استخدام مجموعة متنوعة من طرق فصل بكروماتوجراف سائل (LC) مختلفة. يمكن تجميع كل طريقة بواسطة تأيين بالرش الكهربي السلبي (ESI، −3.0 كيلوڤولط) بمقاييس طيف كتلي ثلاثية−رباعية الأقطاب تعمل في نظام مراقبة تفاعل متعدد (MRM)، بمتغيرات MS محسنة على محاليل قياسية أيضية منصهرة. يمكن فصل النواتج الأيضية بواسطة كروماتوجراف الطور العكسي باستخدام 10 مللي مولار تراي بيوتيل − أمين على هيئة عامل إقران أيون في الطور المتحرك المائي، وفقاً لمتغير بطريقة مسجلة مسبقاً (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153−64, 2007). تسمح إحدى الطرق بخفض نواتج أيض TCA: t = 0، 50٪ B؛ t = 5، 95٪

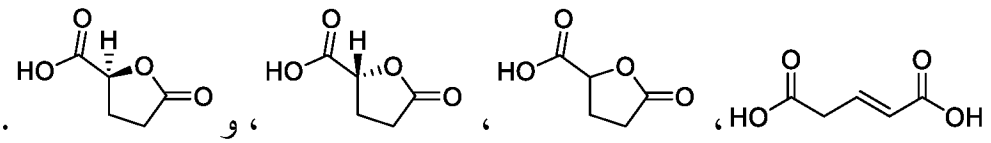
B؛ t= 7، 95٪ B؛ t= 8، 0٪ B، حيث B تشير إلى طور متحرك عضوي بـ 100٪ ميثانول. تكون طريقة أخرى مخصصة لـ 2- هيدروكسي جلوتارات، تعمل على هيئة تدرج خطي سريع من 50٪ -95٪ B (المحاليل المنظمة المحددة أعلاه) على مدار 5 دقائق. يمكن استخدام Synergi Hydro-RP، 100 مم × 2 مم، 2.1 ميكرو متر حجم جسيم (Phenomonex) على هيئة العمود، كما تم وصفه أعلاه. يمكن تحديد كمية نواتج الأيض عن طريق مقارنة مساحات القمة مع معايير ناتج أيض نقية عند تركيز معروف. يمكن تنفيذ دراسات فيض ناتج أيض من 13C- جلوتامين كما تم وصفه، على سبيل المثال، في Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

في أحد التجسيدات يتم تقييم 2HG مباشرةً.

في تجسيد آخر يتم تقييم مشتق من 2HG مشكل في عملية لتنفيذ الطريقة التحليلية. على سبيل المثال يمكن أن يكون ذلك المشتق عبارة عن مشتق مشكل في تحليل MS. يمكن أن تشتمل المشتقات على فائض ملح، على سبيل المثال، فائض Na، متغير هيدرة، أو متغير هيدرجة حيث يكون أيضاً عبارة عن فائض ملح، على سبيل المثال، فائض Na، على سبيل المثال، كما تم تشكيله في تحليل MS.

في تجسيد آخر يتم تقييم مشتق أيضي من 2HG. تشتمل الأمثلة على أنواع تكوّن أو ترتفع، أو تنخفض، كنتيجة لوجود 2HG، مثل جلوتارات أو جلوتامات سوف ترتبط بـ 2HG، على سبيل المثال، R-2HG.

تشتمل مشتقات 2HG نموذجية على مشتقات منزوعة الهيدرات مثل المركبات المقدمة أدناه أو فائض ملح منها:



في أحد التجسيدات يكون السرطان عبارة عن ورم حيث على الأقل 30، 40، 50، 60، 70، 80 أو 90٪ من خلايا الورم التي تحمل طفرة IDH1، وبالتحديد طفرة IDH1 R132H أو R132C، في وقت التشخيص أو المعالجة.

تكون طفرات IDH1 R132X معروفة بالظهور في أنواع معينة من السرطانات كما تمت الإشارة إليه في الجدول 2، أدناه.

الجدول 2. طفرات IDH المرتبطة بسرطانات معينة

نوع السرطان	طفرة IDH1 R132X	نوع الورم
أورام المخ	R132H	ورم أولي
	R132C	ورم أولي
	R132S	ورم أولي
	R132G	ورم أولي
	R132L	ورم أولي
	R132V	ورم أولي
السركوما الليفية	R132C	سلالة خلية HT1080 السركوما الليفية
سرطان الدم النخاعي الحاد (AML)	R132H	ورم أولي
	R132G	ورم أولي
	R132C	ورم أولي

سرطان البروستاتا	R132H	ورم أولي
	R132C	ورم أولي
سرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL)	R132C	ورم أولي
أورام دبقية نموذجية	R132C	ورم أولي

تم تعريف تطفيرات IDH1 R132H في ورم أرومي دبقي، ابيضاض الدم النقوي الحاد، السركوما، الورم الجلدي، سرطان الرئة للخلية غير الصغيرة، سرطانة الأوعية الصفراوية، السركوما الغضروفية، متلازمات خلل النسج النقوي (MDS)، أورام التكاثر النقوي (MPN)، سرطان القولون، وورم ليمفي أرومي مناعي وعائي غير Hodgkin (NHL). وفقاً لذلك، في أحد التجسيدات، يتم في هذه الوثيقة وصف الطرق المستخدمة لعلاج ورم دبقي (ورم أرومي دبقي)، ابيضاض الدم النقوي الحاد، السركوما، الورم الجلدي، سرطان الرئة للخلية غير الصغيرة (NSCLC)، سرطانة الأوعية الصفراوية، السركوما الغضروفية، متلازمات خلل النسج النقوي (MDS)، أورام التكاثر النقوي (MPN)، سرطان القولون، أو ورم ليمفي أرومي مناعي وعائي غير Hodgkin (NHL) في مريض.

في تجسيد آخر، يتم في هذه الوثيقة وصف الطرق المستخدمة لعلاج ورم دبقي (ورم أرومي دبقي)، ابيضاض الدم النقوي الحاد، السركوما، الورم الجلدي، سرطان الرئة للخلية غير الصغيرة (NSCLC)، سرطانة الأوعية الصفراوية (على سبيل المثال، سرطانة الأوعية الصفراوية داخل الكبد (IHCC))، السركوما الغضروفية، متلازمات خلل النسج النقوي (MDS)، أورام التكاثر النقوي (MPN)، سرطان البروستاتا، سرطان الدم المزمن الوحيدي النقوي (CMML)، سرطانات الدم الليمفاوية الحادة B (B-ALL)، سرطانات الدم الليمفاوية الحادة B (B-ALL)، السركوما النخاعية، المايلوما المتعددة، سرطان القولون الليمفاوي، أو ورم ليمفي أرومي مناعي وعائي غير Hodgkin (NHL) في مريض.

في تجسيد آخر، يكون الورم الخبيث الدموي المتقدم الذي سيتم علاجه هو سرطان الغدة الليمفاوية (على سبيل المثال، سرطان الغدة الليمفاوية غير Hodgkin (NHL) مثل سرطان الغدة الليمفاوية بالخلية B (على سبيل المثال، سرطان الغدة الليمفاوية Burkitt، سرطان الدم الليمفاوي المزمن/ سرطان الغدة الليمفاوية الليمفاوي الصغير (SLL/CLL)، سرطان الغدة الليمفاوية بالخلية B الكبير المنتشر، سرطان الغدد الليمفاوية الجريبي، سرطان الغدد الليمفاوية بالخلية المناعية الكبيرة، سرطان الغدد الليمفاوية الأولي الليمفاوي B، وسرطان الغدد الليمفاوية بعباءة الخلية) وسرطان الغدة الليمفاوية بالخلية T (على سبيل المثال، الفطار الفطراني، سرطان الغدد الليمفاوية بالخلية الكبيرة الكشمية، وسرطان الغدد الليمفاوية البادئة الليمفاوية T).

وفقاً لذلك في أحد التجسيدات، يكون السرطان هو سرطان منتقى من أي من أنواع السرطان المدرجة في الجدول 2، وتكون طفرة IDH R132X هي واحدة أو أكثر من طفرات IDH1 R132X المدرجة في الجدول 2 لذلك النوع الخاص من السرطان.

يمكن أن تشتمل طرق المعالجة الموصوفة في هذه الوثيقة بشكل إضافي على خطوات تقييم مختلفة قبل و/ أو بعد المعالجة باستخدام مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة.

في أحد التجسيدات، قبل و/ أو بعد المعالجة باستخدام مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة، تشتمل الطريقة أيضاً على خطوة تقييم نمو، حجم، وزن، اجتياح، مرحلة و/ أو نمط ظاهري آخر من السرطان.

في أحد التجسيدات، قبل و/ أو بعد المعالجة باستخدام مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة، تشتمل الطريقة أيضاً على خطوة تقييم النمط الظاهري IDH1 للسرطان. يمكن تحقيق ذلك بواسطة الطرق العادية في المجال، مثل تتالي DNA، التحليل المناعي، و/ أو تقييم وجود، توزيع أو مستوى 2HG.

في أحد التجسيدات، قبل و/ أو بعد المعالجة باستخدام مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة، تشتمل الطريقة أيضاً على خطوة تحديد مستوى 2HG في الخاضع. يمكن تحقيق ذلك بواسطة التحليل الطيفي، على سبيل المثال، تحليل بأساس رنين مغناطيسي، على سبيل المثال، قياس MRI و/ أو MRS، تحليل عينة من مائع جسم، مثل تحليل مصل أو سائل الحبل الشوكي، أو عن طريق تحليل مادة جراحية، على سبيل المثال، بواسطة مطياف كتلي.

يتم أيضاً تقديم طريقة لتثبيط نشاط طفرة IDH2 تشتمل على ملامسة خاضع بحاجة لها with مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId، مركب موصوف في أي من التجسيدات هنا، أو ملح مقبول صيدلانياً منه. في أحد التجسيدات، يتميز السرطان الذي سيتم علاجه بالليل طفرة من IDH2 حيث تؤدي طفرة IDH2 إلى قدرة جديدة للإنزيم لتحفيز انخفاض يعتمد على NAPH لـ α-كيتو جلوتارات إلى R(−)-2- هيدروكسي جلوتارات في خاضع. في إحدى سمات ذلك التجسيد، يكون لطفرة IDH2 تطفير R140X. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون التطفير R140X هي تطفير R140Q. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون التطفير R140X هي تطفير R140W. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون التطفير R140X هي تطفير R140L. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون لطفرة IDH2 تطفير R172X. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون تطفير R172X هو تطفير R172K. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون تطفير R172X هو تطفير R172G.

يتم أيضاً تقديم طرق لعلاج سرطان تتميز بوجود أللیل طفرة من IDH2 تشتمل على خطوة إعطاء خاضع بحاجة لها (أ) مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات هنا، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، أو (ب) تركيبة صيدلانية تشتمل على (أ) ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

في أحد التجسيدات، يتميز السرطان الذي سيتم علاجه بالليل طفرة من IDH2 حيث تؤدي طفرة IDH2 إلى قدرة جديدة للإنزيم لتحفيز انخفاض يعتمد على NAPH لـ α-كيتو جلوتارات إلى R(−)-2- هيدروكسي جلوتارات في مريض. في إحدى سمات ذلك التجسيد، يكون لطفرة IDH2 تطفير R140X. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون التطفير R140X هي تطفير R140Q.

في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون التطفير R140X هي تطفير R140W. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون التطفير R140X هي تطفير R140L. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون لطفرة IDH2 تطفير R172X. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون تطفير R172X هو تطفير R172K. في سمة أخرى من ذلك التجسيد، يكون تطفير R172X هو تطفير R172G. يمكن تحليل سرطان عن طريق تتالي عينات خلية لتحديد وجود والطبيعة الخاصة لـ (على سبيل المثال، الحمض الأميني المتغير الموجود عند) طفرة عند حمض أميني 140 و/ أو 172 من IDH2.

بدون التقيّد بنظرية، يعتقد مقدمي الطلب بأن أليلات الطفرة من IDH2 حيث تؤدي طفرة IDH2 إلى قدرة جديدة للإنزيم لتحفيز انخفاض يعتمد على NAPH لـ α-كيتو جلوتارات إلى R(−)-2-هيدروكسي جلوتارات، وبالتحديد R140Q و/ أو تطفيرات R172K من IDH2، تميز مجموعة ثانوية من كل أنواع السرطانات، بغض النظر عن طبيعتها الخلوية وموقعها في الجسم. بالتالي، تكون مركبات وطرق وفقاً لإحدى سمات ذلك الاختراع مفيدة لعلاج أي نوع من السرطان يتميز بوجود أليل طفرة من IDH2 لإضفاء ذلك النشاط وبالتحديد تطفير IDH2 R140Q و/ أو R172K.

في إحدى سمات ذلك التجسيد، يتم مراقبة فعالية معالجة السرطان عن طريق قياس مستويات 2HG على النحو الموصوف في هذه الوثيقة.

في أحد التجسيدات يكون السرطان هو ورم حيث على الأقل 30، 40، 50، 60، 70، 80 أو 90٪ من خلايا الورم التي تحمل تطفير IDH2، وبالتحديد تطفير IDH2 R140Q، R140W، أو R140L و/ أو R172K أو R172G، في وقت التشخيص أو المعالجة.

في تجسيد آخر، تقدم إحدى سمات الاختراع طريقة لعلاج سرطان منتقى من ورم أرومي دبقي (ورم دبقي)، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، أورام التكاثر النقوي (MPN)، ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML)، السركوما، الورم الجلدي، سرطان الرئة للخلية غير الصغيرة، السركوما الغضروفية، سرطانة الأوعية الصفراوية أو سرطان الغدة الليمفاوية المناعي الوعائي في مريض بواسطة إعطاء المريض مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو

IIId في كمية فعّالة لعلاج السرطان. في تجسيد أكثر تحديداً يكون السرطان الذي سيتم معالجته هو ورم دبقي، متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS)، أورام التكاثر النقوي (MPN)، ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML)، الورم الجلدي، السركوما الغضروفية، أو سرطان الغدة الليمفاوية غير Hodgkin مناعي وعائي (NHL).

تكون 2HG معروفة بالتراكم في الاضطراب الأيضي الطبيعي 2- هيدروكسي جلوتاريك حمض يوريا. يحدث ذلك المرض عن طريق النقص في الإنزيم 2- هيدروكسي جلوتارات ديهيدروجيناز، حيث تحول 2HG إلى α-KG (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, (2005) 60-358). يعاني المرضى المصابون بـ 2- هيدروكسي جلوتارات ديهيدروجيناز من نقص تراكم 2HG في المخ كما تم تقييمه بواسطة تحليل MRI وCSF، تطوير اعتلال بيضاء الدماغ، وله خطر زائد من تطوير أورام المخ (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). علاوة على ذلك، تؤدي مستويات 2HG المرتفعة بالمخ إلى مستويات ROS زائدة (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, (2003) 2017-22)، يساهم بشكل قوي في خطر زائد للسرطان. يمكن أن تساهم قابلية 2HG للعمل على هيئة مستقبل NMDA مقابل في ذلك التأثير (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). يمكن أن تكون 2HG أيضاً سامة للخلايا بواسطة تثبيط تنافسي للجلوتامات و/ أو αKG باستخدام إنزيمات. وتشتمل على نواقل حيث تسمح باستخدام جلوتامات نيتروجين لأمينو وتخليق حيوي لحمض نووي، وبروليل هيدروكسيلازات تعتمد على αKG مثل تلك التي تنظم مستويات HIF1-ألفا.

بالتالي، وفقاً لتجسيد آخر، تقدم إحدى سمات الاختراع طريقة لعلاج 2- هيدروكسي جلوتاريك حمض يوريا، بالتحديد D-2- هيدروكسي جلوتاريك حمض يوريا، في مريض بواسطة إعطاء المريض مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة.

يتم أيضاً تقديم طرق لعلاج مرض منتقى من متلازمة Maffucci ومرض Ollier، تتميز بوجود أللیل طفرة من IDH1 تشتمل على خطوة إعطاء خاضع بحاجة لها (أ) مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId، أو مركب موصوف في أي من التجسيدات هنا، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، أو (ب) تركيبة صيدلانية تشتمل على (أ) ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

يمكن أن تشتمل طرق المعالجة الموصوفة في هذه الوثيقة بشكل إضافي على خطوات تقييم مختلفة قبل و/ أو بعد المعالجة باستخدام مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة.

في أحد التجسيدات، قبل و/ أو بعد المعالجة باستخدام مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة، تشتمل الطريقة أيضاً على خطوة تقييم نمو، حجم، وزن، اجتياح، مرحلة و/ أو نمط ظاهري آخر من السرطان.

في أحد التجسيدات، قبل و/ أو بعد المعالجة باستخدام مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة، تشتمل الطريقة أيضاً على خطوة تقييم النمط الظاهري لـ IDH2 للسرطان. يمكن تحقيق ذلك بواسطة الطرق العادية في المجال، مثل تتالي DNA، التحليل المناعي، و/ أو تقييم وجود، توزيع أو مستوى 2HG.

في أحد التجسيدات، قبل و/ أو بعد المعالجة باستخدام مركب بالصيغة I، Ia، Ib، B، C، Ic، Id، Ie، If، Ig، II، III، IIIa، IIIb، IIIc، أو IIId أو مركب موصوف في أي من التجسيدات الموصوفة في هذه الوثيقة، تشتمل الطريقة أيضاً على خطوة تحديد مستوى 2HG في الخاضع. يمكن تحقيق ذلك بواسطة التحليل الطيفي، على سبيل المثال، تحليل بأساس رنين مغناطيسي، على سبيل المثال، قياس MRI و/ أو MRS، تحليل عينة من مائع جسم، مثل تحليل مصل أو سائل الحبل الشوكي، أو عن طريق تحليل مادة جراحية، على سبيل المثال، بواسطة مطياف كتلي.

العلاجات المجمعة

في بعض التجسيدات، تشتمل الطرق الموصوفة في هذه الوثيقة على الخطوة الإضافية لإعطاء مشترك لخاضع بحاجة لها علاج ثاني على سبيل المثال، عامل علاجي للسرطان إضافي أو معالجة سرطان إضافية. تشتمل العوامل العلاجية للسرطان الإضافية النموذجية على سبيل المثال، على علاج كيميائي، علاج مستهدف، علاجات بجسم مضاد، علاج مناعي، وعلاج هورموني. تشتمل معالجات السرطان الإضافية، على سبيل المثال على: جراحة، وعلاج بالإشعاع. يتم تقديم أمثلة كل تلك المعالجات أدناه.

يشير التعبير "إعطاء مشترك" كما هو مستخدم في هذه الوثيقة بالنسبة لعوامل علاجية للسرطان إضافية إلى أن العامل العلاجي للسرطان الإضافي يمكن إعطاؤه الترافق مع مركب وفقاً لإحدى سمات ذلك الاختراع كجزء من صورة جرعة منفردة (مثل تركيبة لإحدى سمات ذلك الاختراع تشتمل على مركب من إحدى سمات الاختراع وعامل علاجي ثاني كما تم وصفه أعلاه) أو في صورة منفصلة، صور جرعة متعددة. على نحو بديل، يمكن إعطاء العامل العلاجي للسرطان الإضافي قبل، على التوالي مع، أو بعد إعطاء مركب من إحدى سمات ذلك الاختراع. في تلك المعالجة بعلاج مجمع، يتم إعطاء كلاً من المركبات وفقاً لإحدى سمات ذلك الاختراع والعامل (العوامل) العلاجي الثاني بواسطة الطرق التقليدية. لا يستثني إعطاء تركيبة وفقاً لإحدى سمات ذلك الاختراع، تشتمل على كلاً من مركب من إحدى سمات الاختراع وعامل علاجي ثاني، إلى خاضع الإعطاء المنفصل لنفس العامل العلاجي، أي عامل علاجي ثاني آخر أو أي مركب من إحدى سمات ذلك الاختراع إلى الخاضع المذكور في نفس الوقت أثناء سياق المعالجة. يشير التعبير "إعطاء مشترك" كما هو مستخدم في هذه الوثيقة بالنسبة لمعالجة سرطان إضافية إلى أن معالجة السرطان الإضافية يمكن أن تحدث قبل، على التوالي مع، بالتزامن مع أو بعد إعطاء مركب من إحدى سمات ذلك الاختراع.

في بعض التجسيدات، يكون العامل العلاجي للسرطان الإضافي عبارة عن عامل علاج كيميائي. تشتمل أمثلة العوامل العلاجية الكيميائية المستخدمة في علاج سرطان، على سبيل المثال، على مضادات الأيض (على سبيل المثال، حمض فوليك، بورين، ومشتقات بيريميدين)، عامل ألكلة (على سبيل المثال، نيتروجين خردل، نيتروزو يوريات، بلاتينيوم، ألكيل سلفونات، هيدرازينات،

ترايازينات، أزيريدينات، سم مغزلي، عوامل سامة للخلية، مثبطات توبو أيزوميراز وغيرها)، وعوامل معالجة بالهيبوميثيل (على سبيل المثال، ديكيتابين (5-آزا- ديوكسي سيتيدين)، زيبولارين، أيزو ثيو سيانات، أزا سيتيدين (5- آزاسيتيدين)، 5- فلورو -2'- ديوكسي سيتيدين، 5، 6- داي هيدرو - 5- آزاسيتيدين وغيرها). تشتمل العوامل النموذجية على أكلاروبيسين، أكتينوميسين، أليتريتينوين، ألتريتامين، أمينوبتيرين، حمض أمينو لوڤولينيك، أمروبيسين، أمساكرين، أنجريليد، أرسينيك ترايوكسيد، أسباراجيناز ، أتراسينتان، بيلوتيكان، بيكساروتين، بنداموستين، بليوميسين، بروتيزوميب، بوسلفان، كامبتوثيكين، كابيكتابين، كاربوبلاتين، كاربوكون، كارموفور ، كارموستين، سيلوكسيب، كلورامبوسيل، كلورميثين، سيبلاتين، كلادريبين، كلوفارابين، كريسانتاسباز ، سيكلو فوسفاميد، سيتارابين، داكاربازين، داكتينوميسين، داونوروبيسين، ديكيتابين، ديميكولكين، دوسيتاكسيل، دوكسوروبيسين، إيفابروكسيرال، إليسكلومول، إساميتروسين، إنوسيتابين، إبيروبيسين، إستراموستين، إتوجلوسيد، إيتوبوسيد، فلوكسوريدين، فلودارابين، فلورو يوراسيل (5FU)، فوتيموستين، جيمسيتابين، غرسات جلياديل، هيدروكسي كرباميد، هيدروكسي يوريا، إداروبيسين، لفوسفاميد، إرينوتيكان، إروفولڤين، لكسابيلون، لاروتاكسيل، ليوكوڤورين، ليبوزومية دوكسوروبيسين، داونوروبيسين ليبوزومية، لونيدامين، لوموستين، لوكانثون، ماننوسلفان، ماسوبروكول، ميلفالان، ميركابتوبورين، ميسنا، ميثوتريكسات، ميثيل أمينو لوڤولينات، ميتوبرونيتول، ميتوجوانزون، ميتوتان، ميتوميسين، ميتوكسانترون، نيدابلاتين، نيموستين، أوبليميرسين، أوماكيتاكسين، أورتاتكسيل، أوكساليبلاتين، باكليتاكسيل، بيجاسبارجاز ، بيميتريكسيد، بينتوستاتين، بيراروبيسين، بيكسانترون، بليكاميسين، بورفيمير صوديوم، بريدنيموستين، بروكاربازين، رالتيتريكسيد، رانيموستين، روبيتيكان، ساباكتيابين، سيموستين، سيتيماجين كارادينوڤيك، ستراتابلاتين، ستريبتوزوسين، تالابورفين، تيجافور -أوراسيل، تيموبورفين، تيموزولوميد، تينيبوسيد، تيسيتاكسيل، تيستولاكتون، تترانيترات، ثيوتيبا، تيازوفورين، تيوجوانين، تيبيفارنيب، توبوتيكان، ترابكتيدين، ترايازيكون، تراي إيثيلين ميلامين، ترايبلاتين، تريتينوين، تريوسولفان، تروفوسفاميد، أوراموستين، ڤالروبيسين، ڤيرتيبورفين، ڤينبلاستين، ڤينكريستين، ڤيندسين، ڤينفلونين، ڤينوريلبين، ڤورينوستات، زوروبيسين، وعوامل مسكنة خلوية أو سامة للخلية أخرى الموصوفة في هذه الوثيقة.

بما أن بعض العقاقير تعمل بشكل أفضل سوياً عنها وهي مستقلة، يتم إعطاء اثنين أو أكثر من العقاقير في نفس الوقت في الغالب. في الغالب، يتم استخدام اثنين أو أكثر من عوامل العلاج الكيميائي على هيئة علاج كيميائي مجمعة.

في بعض التجسيدات، يكون العامل العلاجي للسرطان الإضافي عبارة عن عامل تباين. تشتمل عوامل التباين هذه على ريتينويدات (مثل حمض ألل-ترانس-ريتينويك (ATRA)، حمض 9-سيس ريتينويك، حمض 13-سيس- ريتينويك (13-cRA) و4- هيدروكسي - فينريتين أميد (4-HPR))؛ أرسينيك تراي أكسيد؛ مثبطات هيستون دي أسيتيلاز HDACs (مثل آزاسيتيدين (Vidaza) وبيوتيراتات (على سبيل المثال، صوديوم فينيل بيوتيرات))؛ مركبات قطبية هجينة (مثل هكسا ميثيلين بيس أسيتاميد ((HMBA))؛ ڤيتامين D؛ وسيتوكينات (مثل عوامل تحفيز لمستعمرة تتضمن G-CSF و GM-CSF، وإنترفيرونات).

في بعض التجسيدات يكون العامل العلاجي للسرطان الإضافي عبارة عن عامل علاجي استهدافي. يشكل العلاج الاستهدافي استخدام للعوامل النوعية تجاه البروتينات غير المنظمة للخلايا السرطانية. تعد عقاقير العلاج الاستهدافي ذات الجزئ الصغير عبارة عن مثبطات بشكل عام للمجالات الإنزيمية على البروتينات المطفرة، التي يتم التعبير عنها بشكل مفرط، أو بشكل آخر الحرجة داخل الخلية السرطانية. تعد الأمثلة البارزة في مثبطات تيروزين كيناز مثل الأكسيتينيب، بوسوتينيب، سيديرانيب، دازاتينيب، أرلوتينيب، إيماتينيب، جيفيتاينيب، لاباتينيب، ليستايوريتينيب، نيلوتينيب، سيماكسانيب، سورافينيب، سونيتينيب، وفانديتانيب، وكذلك مثبطات كيناز تعتمد على السيكلين مثل ألفوسيديب وسيلسيسليب. يعد العلاج بالجسم المضاد أحادي النسيلة عبارة عن استراتيجية أخرى والتي يكون فيها العامل العلاجي عبارة عن جسم مضاد يرتبط نوعياً ببروتين على سطح خلايا السرطان. تتضمن الأمثلة جسم مضاد لـ HER2/جسم مضاد neu تراستوزوماب (Herceptin®) المستخدم عادةً في سرطان الثدي، والجسم المضاد لـ CD20 ريتوكسيماب وتوسيتوموماب المستخدم عادةً في مجموعة مختلفة من الأمراض الخبيثة بالخلية B. تتضمن الأجسام المضادة التمثيلية الأخرى ستوكسيماب، بانيتوموماب، تراستوزوماب، أليمتوزوماب، بيفاسيزوماب، إدريكولوماب، وجيمتوزوماب. تتضمن بروتينات الاندماج التمثيلية أفليبرسبت وثنائي فيتيتوكس الدينيلوكين. في بعض التجسيدات، يمكن أن يتم استخدام العلاج الاستهدافي في توليفة

مع مركب موصوف في هذا الطلب، على سبيل المثال، ببيجوانيد مثل ميتافورمين أو فينوفورمين، ويفضل فينوفورمين.

يمكن كذلك أن ينطوي العلاج الاستهدافي على استخدام ببتيدات صغيرة في صورة "وسائل استضافة" والتي يمكن أن ترتبط بمستقبلات سطح الخلية أو تؤثر على الكتلة خارج الخلية المحيطة بالورم. تقتل تدريجياً النوكليْدات المُشِعة التي ترتبط بهذه الببتيدات (أي، RGDs) خلايا السرطان إن تحلل النوكليد بالقرب من الخلية. يتضمن مثال هذا العلاج ®BEXXAR.

في بعض التجسيدات، يكون العامل العلاجي للسرطان الإضافي عبارة عن عامل علاجي مناعي. يشير التعبير علاج مناعي للسرطان إلى مجموعة متنوعة من الاستراتيجيات علاجية مخصصة لحث نظام مناعي خاص بالخاضع لمواجهة الورم. تشتمل طرق معاصرة لتوليد استجابة مناعية ضد الأورام على علاج مناعي BCG داخل الوريد لسرطان المثانة السطحية، واستخدام إنترفيرونات وسيتوكينات أخرى لحث استجابة مناعية في سرطانة خلية كلوية وخاضعين بالورم الجلدي.

يمكن اعتبار نقل خلية جذية مكونة للدم خيفية يشكل علاج مناعي، بما أن الخلايا المناعية للمانح سوف تهاجم في الغالب الورم في تأثير طعم مقابل الورم. في بعض التجسيدات، يمكن استخدام العوامل العلاجية في توليفة مع مركب أو تركيبة موصوفة في هذه الوثيقة.

في بعض التجسيدات، يكون العامل العلاجي للسرطان الإضافي عبارة عن عامل علاجي هورموني. يمكن أن يتم تثبيط نمو بعض السرطانات بواسطة توفير أو إعاقة هرمونات معينة. تتضمن الأمثلة الشائعة من الأورام الحساسة للهرمونات أنواع معينة من سرطانات الثدي والبروستاتا. تعد عادةً إزالة الإستروجين أو التستوستيرون أو إعاقتهما معالجة إضافية هامة. في سرطانات معينة، يمكن أن يعد إعطاء المساعدات الهرمونية، مثل هرمونات البروجستيرون مفيد علاجياً. في بعض التجسيدات، يمكن أن يتم استخدام العلاج الهرموني في توليفة مع مركب موصوف في هذا الطلب.

تشتمل المواد العلاجية الإضافية المتاحة الأخرى على إيماتينيب، علاج جين، لقاحات خلية ببتيدية وشجيرية، سموم كلورو مخلقة، وعقاقير مرمزة إشعاعياً وأجسام مضادة.

الأمثلة

ملاحظات التجربة العامة

في الأمثلة التالية، تم شراء المواد الكاشفة (المواد الكيميائية) من مصادر تجارية (مثل Alfa، Acros، Sigma Aldrich، TCI و Shanghai Chemical Reagent Company)، واستخدامها دون تنقية إضافية. تم الحصول على أطياف الرنين المغناطيسي النووي (NMR) على AMX-400 NMR (Brucker, Switzerland). وردت الإزاحات الكيميائية في أجزاء من المليون (جزء من المليون، δ) أسفل المجال من تترا ميثيل سيلان. تم الحصول على أطياف الكتلة من خلال التأين بالرش الإلكتروني (ESI) من جهاز قياس الطيف الكتلي Waters LCT TOF من (Waters, USA) و Shimadzu LCMS-2020 Mass Spectrometer (Shimadzu, Japan). تم تشغيل تفاعلات الموجات الدقيقة على جهاز Initiator 2.5 Microwave Synthesizer من (Biotage, Sweden).

بالنسبة للمركبات النموذجية التي تم الكشف عنها في ذلك القطاع، يشير وصف متجاسم (على سبيل المثال، متجاسم (R) أو (S)) إلى تحضير ذلك المركب بحيث يكون المركب مخصب عند المركز الفراغي المعين بواسطة على الأقل حوالي 90٪، 95٪، 96٪، 97٪، 98٪، أو 99٪. تم توليد الاسم الكيميائي لكل مركب نموذجي موصوف أدناه بواسطة برنامج ChemDraw.

قائمة الاختصارات:

اختصارات عامة

.anhy	غير مائي
.aq	مائي
min	دقيقة (دقائق)
hrs	ساعات
mL	ملليلتر
mmol	ملي مول (ملي مولات)
mol	مول (مولات
MS	مطياف كتلي mass spectrometry
NMR	رنين مغناطيسي نووي nuclear magnetic resonance
TLC	كروماتوجراف بطبقة رقيقة thin layer chromatography
HPLC	كروماتوجراف سائل عالي الكفاءة high-performance liquid chromatography
	مشبع

الطيف

Hz	هرتز
δ	التحول الكيميائي chemical shift
J	ثابت الاقتران coupling constant
s	منفرد singlet

d	مزدوج doublet
t	ثلاثي triplet
q	رباعي quartet
m	متعدد multiplet
br	عريض broad
qd	رباعي الازدواجات quartet of doublets
dquin	ازدواج من خماسيات doublet of quintets
dd	ازدواج من ازدواجات doublet of doublets
dt	ازدواج من ثلاثيات doublet of triplets

المذيبات Solvents والكواشف Reagents

DAST	داي إيثيل أمينو كبريت تراي فلوريد diethylaminosulfurtrifluoride
CHCl3	كلوروفورم chloroform
DCM	داي كلورو ميثان dichloromethane
DMF	داي ميثيل فورماميد dimethylformamide
Et2O	داي إيثيل إيثر diethyl ether
EtOH	كحول إيثيلي ethyl alcohol
EtOAc	أسيتات إيثيل ethyl acetate
MeOH	كحول ميثيلي methyl alcohol

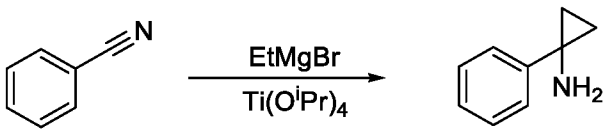
MeCN	أسيتو نيتريل acetonitrile
PE	إيثر بترولي petroleum ether
THF	تتراهيدرو فيوران tetrahydrofuran
DMSO	داي ميثيل سلفوكسيد dimethyl sulfoxide
AcOH	حمض أسيتيك acetic acid
HCl	حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid
H2SO4	حمض كبريتيك sulfuric acid
NH4Cl	كلوريد أمونيوم ammonium chloride
KOH	هيدروكسيد بوتاسيوم potassium hydroxide
NaOH	هيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide
K2CO3	كربونات بوتاسيوم potassium carbonate
Na2CO3	كربونات صوديوم sodium carbonate
TFA	حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid
Na2SO4	كبريتات صوديوم sodium sulfate
NaBH4	بوروهيدريد صوديوم sodium borohydride
NaHCO3 NaHMDS	بيكربونات صوديوم sodium bicarbonate صوديوم هكسا ميثيل داي سيليل أميد sodium hexamethyldisilylamide

LiHMDS	ليثيوم هكسا ميثيل داي سيليل أميد lithium hexamethyldisilylamide
LAH	ليثيوم هيدريد ألومينيوم lithium aluminum hydride
NaBH4	بوروهيدريد صوديوم sodium borohydride
LDA	ليثيوم داي أيزو بروبيل أميد lithium diisopropylamide
Et3N	تراي إيثيل أمين triethylamine
Py	بيريدين pyridine
DMAP	4-(داي ميثيل أمينو) بيريدين 4-(dimethylamino)pyridine
DIPEA	N،N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين N,N-diisopropylethylamine
Xphos	2- داي سيكلو هكسيل فوسفينو-2، 4، 6- تراي أيزو بروبيل باي فينيل 2-dicyclohexylphosphino-2,4,6-triisopropylbiphenyl
BINAP	2، 2'- بيس (داي فينيل فوسفانيل)-1، 1'-باي نافثيل 2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl
dppf	1، 1'- بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
TBTU	2-(1H-بنزو ترايازول -1- يل)-1، 1، 3، 3- تترا ميثيل يورونيوم تترا فلورو بورات

	2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
DPPA	داي فينيل فوسفوريل أزيد diphenylphosphoryl azide
NH4OH	أمونيوم هيدروكسيد ammonium hydroxide
EDCI	1- إيثيل -3-(3-داي ميثيل أمينو بروبيل) كربو داي إيميد 1- ethyl 3 (3 dimethylaminopropyl)carbodiimide
HOBt	1- هيدروكسي بنزو ترايازول 1- hydroxybenzotriazole
Py	بيريدين
Dppf	1، 1'- بيس (داي فينيل فوسفينو) فيروسين 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
HATU	O-(7- آزا بنزو ترايازول -1- يل)-N، N، N'، N'- تترا ميثيل يورونيوم O (7 azabenzotriazol 1 yl) N,N,N',N' tetra methyluronium
BINAP	2، 2'- بيس (داي فينيل فوسفانيل)-1، 1'-باي نافثيل 2,2' bis(diphenylphosphanyl) 1,1' binaphthyl

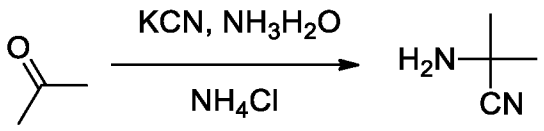
تحضير المركبات الوسيطة

تحضير 1- فينيل سيكلو بروبان أمين phenylcyclopropanamine .



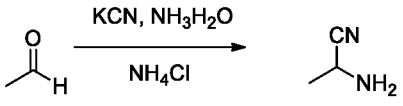
إيثيل ماغنسيوم بروميد Ethylmagnesium bromide (48.5 مل، 146 مللي مول) تمت إضافة بالتقطير على مدار 30 دقيقة إلى محلول من بنزو نيتريل benzonitrile (5 جم، 48 مللي مول، 3 مكافئ) وتيتانيوم تترا أيزو بروبانولات titanium tetraisopropanolate (21.5 مل، 73 مللي مول، 1.5 مكافئ) في THF جاف (140 مل) عند -70 °م. تم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1.5 ساعة، يلي ذلك الإضافة بالتقطير لبورون تراي فلوريد إيثرات boron trifluorideetherate (15 مل، 121 مللي مول، 2.5 مكافئ) على مدار 15 دقيقة. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة أخرى 1.5 ساعة يلي ذلك إضافة 1 ع HCl مائي و Et2O. تم صب الخليط الناتج في 10٪ NaOH مائي، والاستخلاص باستخدام Et2O. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف باستخدام NH3.H2O/PE/EtOAc (4: 1: 0.1٪) للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 134.1 (M+H)+.

تحضير 2- أمينو -2- ميثيل بروبان نيتريل



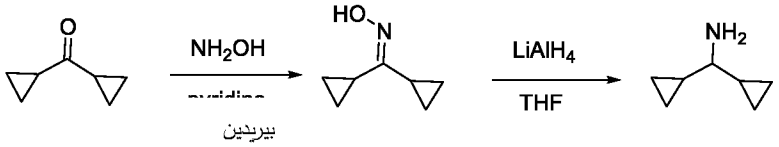
إلى خليط من NH4Cl (4.9 جم، 92.3 مللي مول) وأسيتون acetone (7 مل، 92.3 مللي مول) في أمونيوم هيدروكسيد ammonium hydroxide (40 مل، 230.7 مللي مول) تمت إضافة KCN (5 جم، 76.9 مللي مول) عند درجة حرارة الغرفة تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 أيام. تم استخلاص الخليط باستخدام DCM (2 x 30 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز للحصول على المنتج المطلوب الذي تم استخدامه مباشرةً في الخطوة التالية بدون أي تنقية إضافية.

تحضير 2- أمينو بروبان نيتريل aminopropanenitrile

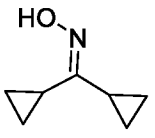


إلى خليط من NH4Cl (981 مجم، 18.5 مللي مول)، أسيتالدهيد acetaldehyde (1 مل، 18.5 مللي مول) في أمونيوم هيدروكسيد (3 مل) تمت إضافة KCN (1 جم، 15.4 مللي مول) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 يوم. تم استخلاص الخليط باستخدام DCM (2 x 30 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز للحصول على المنتج المطلوب الذي تم استخدامه مباشرةً في الخطوة التالية بدون أي تنقية إضافية.

تحضير داي سيكلو بروبيل ميثان أمين dicyclopropylmethanamine



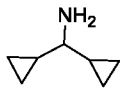
الخطوة 1. تحضير داي سيكلو بروبيل ميثانون أوكزيم. إلى خليط من داي سيكلو بروبيل ميثانون (500 مجم، 4.5 مللي مول) في بيريدين (5 مل) تمت إضافة هيدروكسيل أمين هيدروكلوريد hydroxylamine hydrochloride (469 مجم، 6.75 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 100 °م لمدة 4 ساعات والتبريد إلى درجة حرارة الغرفة يلي ذلك إضافة EtOAc. تم غسل الخليط الناتج باستخدام 1 ع HCl مائي وبراين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب الذي تم استخدامه مباشرةً في الخطوة التالية بدون أي تنقية إضافية.



.LC-MS: m/z 124.1 (M-H)-

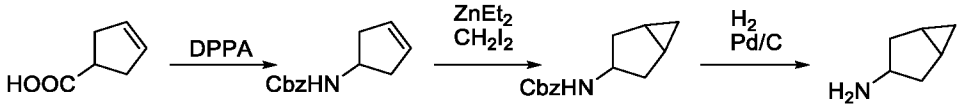
الخطوة 2. تحضير داي سيكلو بروبيل ميثان أمين dicyclopropylmethanamine. إلى محلول مبرّد من داي سيكلو بروبيل ميثانون dicyclopropylmethanoneoxime أوكزيم (550 مجم، 4.4 مللي مول) في THF (5 مل) تمت إضافة LiAlH4 (200 مجم، 5.3 مللي مول). ثم تم تقليب الخليط عند 80 °م لمدة 6 ساعات والتبريد إلى درجة حرارة الغرفة. تم إخماد الخليط بواسطة 1 ع مائي من NaOH حتى انطلاق غاز وبعد ذلك الترشيح. تم استخلاص ناتج الترشيح

باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب الذي تم استخدامه مباشرةً في الخطوة التالية بدون أي تنقية إضافية.

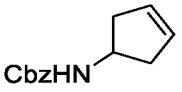


LC-MS: m/z 112.1 (M+H)+.

تحضير bicyclo[3.1.0]hexan-3-amine



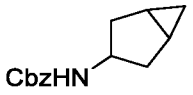
الخطوة 1: تحضير بنزيل سيكلو بنت-3- إينيل كربامات benzyl cyclopent-3-enylcarbamate. إلى محلول من حمض سيكلو بنت-3- إين كربوكسيليك cyclopent-3-enecarboxylic acid (5 جم، 44.6 مللي مول، 1 مكافئ) وDPPA (13.5 جم، 49 مللي مول، 1.1 مكافئ) في تولوين toluene (80 مل) تمت إضافة Et3N (7.4 مل، 53.5 مللي مول، 1.2 مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة. ثم تم تقليب الخليط عند الإرجاع لمدة 2 ساعة خلال تلك الفترة انطلقت كمية كبيرة من النيتروجين. بعد إضافة BnOH (7 مل، 66.9 مللي مول، 1.5 مكافئ)، تم تقليب الخليط الناتج عند 100 °م طوال الليل والتبريد إلى درجة حرارة الغرفة. بعد الإخماد باستخدام NaHCO3 مائية مشبعة. تم استخلاص الخليط الناتج باستخدام EtOAc. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين brine ، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي باستخدام PE/EtOAc (5: 1) على هيئة مادة تصفية للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 218.0 (M+H)+.

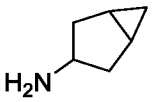
الخطوة 2: تحضير بنزيل باي سيكلو [3.1.0] هكسان -3- يل كربامات benzyl bicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarbamate. إلى محلول من بنزيل سيكلو بنت-3- إينيل

كربامات benzyl cyclopent-3-enylcarbamate (1 جم، 4.6 مللي مول، 1 مكافئ) في DCM غير مائية عند 0 °م تحت جو من نيتروجين تمت إضافة ZnEt2 (9.7 مل، 9.7 مللي مول، 2.1 مكافئ)، يلي ذلك الإضافة بالتقطير لـ CH2I2 (0.78 مل، 9.7 مللي مول، 2.1 مكافئ). تم تدفئة خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 4 ساعات. تم إخماد خليط التفاعل الناتج باستخدام براين والاستخلاص باستخدام DCM. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف باستخدام PE/EtOAc (5: 1) على هيئة مادة تصفية للحصول على المنتج المطلوب.



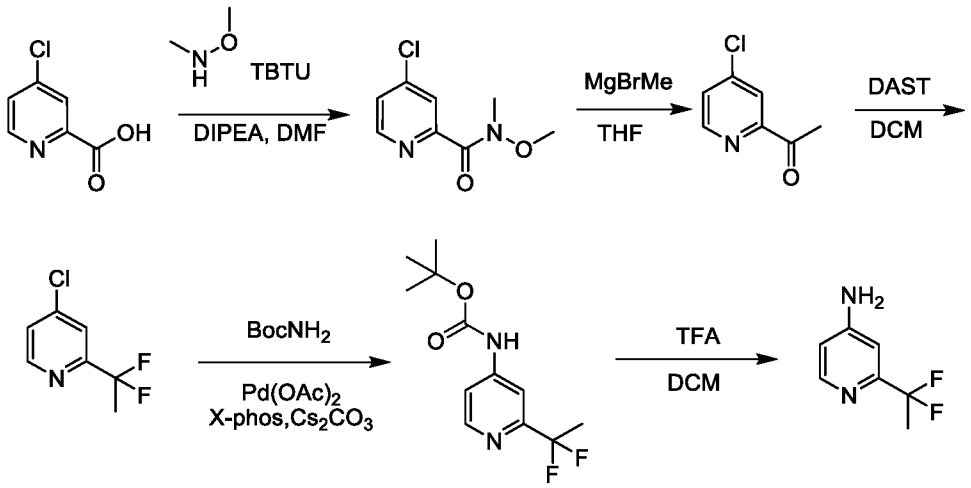
LC-MS: m/z 232.1 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير باي سيكلو [3.1.0] هكسان -3- أمين bicyclo[3.1.0]hexan-3-amine. إلى محلول من بنزيل باي سيكلو [3.1.0] هكسان -3- يل كربامات (2 جم) في MeOH (20 مل) عند درجة حرارة الغرفة تحت جو من نيتروجين تمت إضافة C/Pd (0.2 جم) في جزء واحد. ثم تم تقليب الخليط الناتج تحت باللون هيدروجين طوال الليل. تم ترشيح خليط التفاعل وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب الذي تم استخدامه مباشرةً في الخطوة التالية بدون أي تنقية إضافية.

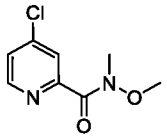


LC-MS: m/z 98.1 (M+H)+.

تحضير 2-(1,1-difluoroethyl)pyridin-4-amine



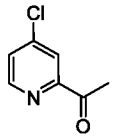
الخطوة 1: تحضير 4- كلورو -N- ميثوكسي -N- ميثيل بيكولينااميد -4-chloro-N-methoxy-N-methylpicolinamide. إلى محلول من حمض 4- كلورو بيكولينيك chloropicolinic (10 جم، 63.5 مللي مول) في DMF (150 مل) تمت إضافة TBTU (30.6 جم، 95.2 مللي مول)، N، O-داي ميثيل هيدروكسيل أمين dimethylhydroxylamine (9.3 جم، 95.2 مللي مول) وDIPEA (24.6 جم، 190.4 مللي مول) عند 0 °م. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام NH4Cl مائي مشبع والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق Na2SO4 والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 201.0 (M+H)+.

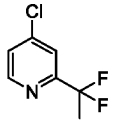
الخطوة 2: تحضير 1-(4- كلورو بيريدين -2- يل) إيثانون 1-(4-chloropyridin-2-yl)ethanone. إلى محلول من 4- كلورو -N- ميثوكسي -N- ميثيل بيكولينااميد (11.25 جم، 56.08 مللي مول) في THF (50 مل) عند 0 °م تمت إضافة MeMgBr (28.04 مل، 84.12 مللي مول). ثم تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل والإخماد باستخدام NH4Cl مائي مشبع. تم استخلاص الخليط الناتج باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطبقة العضوية

فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).LC-MS: m/z 156.0 (M+H)+.

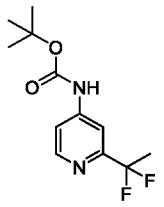
الخطوة 3: 4- كلورو -2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين 4-chloro-2-(1,1-difluoroethyl)pyridine. إلى محلول من 1-(4- كلورو بيريدين -2- يل) إيثانون 1-(4-chloropyridin-2-yl)ethanone (6.3 جم، 40.5 مللي مول) في DCM (30 مل) تمت إضافة DAST (65.2 جم، 405 مللي مول) عند 0 °م. ثم تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل والإخماد باستخدام NaHCO3 مائية مشبعة. تم استخلاص الخليط الناتج باستخدام DCM. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3):δ8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H) , 1.90-1.99 (m, 3H).LC-MS: m/z 178.0 (M+H)+.

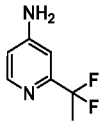
الخطوة 4: تحضير تيرت- بيوتيل (2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل) كربامات tert-butyl (2-(1,1-difluoroethyl)pyridin-4-yl)carbamate. إلى محلول من 4- كلورو -2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين (6.0 جم، 33.8 مللي مول) في دايوكسان dioxane (20 مل) تمت إضافة BocNH2(4.74 جم، 40.5 مللي مول)، X-phos (1.14 جم، 1.7 مللي مول)، CsCO3 (16.5 جم، 50.7 مللي مول) وPd(OAc)2 (1.32 جم، 2.7 مللي مول) عند درجة حرارة الغرفة. ثم تم تقليب الخليط عند 80 °م طوال الليل وثم التبريد

إلى درجة حرارة الغرفة. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام NH4Cl مائي مشبع والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف ومضي للحصول على المنتج المطلوب.



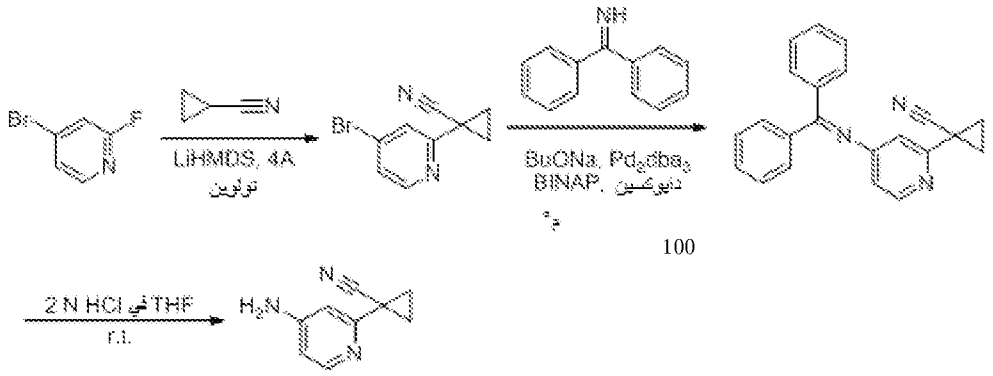
LC-MS: m/z 259.1(M+H)+.

الخطوة 5: تحضير 2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- أمين -1,1)-2 difluoroethyl)pyridin-4-amine. تم تبريد محلول من تيرت- بيوتيل (2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل) كربامات -4-pyridin(1,1-difluoroethyl)-2) tert-butyl yl)carbamate (7.97 جم، 30.86 مللي مول) في DCM (30 مل) تحت حمام ثلج-ماء. ثم تمت إضافة TFA (10 مل) بالتقطير. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات والمراقبة بواسطة TLC. بمجرد اكتمال التفاعل، تم تخفيف الخليط بالماء وتعديل pH>7 بواسطة NaHCO3 مائية مشبعة. تم استخلاص الخليط الناتج باستخدام DCM. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز للحصول على المنتج المطلوب الذي تم استخدامه في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

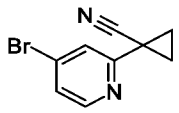


LC-MS: m/z 159.1 (M+H)+.

تحضير of1-(4-aminopyridin-2-yl)cyclopropanecarbonitrile



الخطوة 1: تحضير 1-(4- برومو بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل -4)-1 bromopyridin-2-yl)cyclopropanecarbonitrile. تمت إضافة LiHMDS (1 مولار في تولوين toluene ، 17.6 مل، 17.6 مللي مول، 3.1 مكافئ) بالتقطير إلى خليط بارد (-5 °م) من 4- برومو -2- فلورو بيريدين 4-bromo-2-fluoropyridine (1 جم، 5.7 مللي مول)، سيكلوبان كربو نيتريل cyclopanecarbonitrile (1.25 مل، 17 مللي مول، 3 مكافئ) و4أنجستروم MS في تولوين (20 مل). تم ترك خليط التفاعل ليدفأ إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 16 ساعة. بعد ذلك تم صبه في الماء، تم ترشيح الخليط. تم تخفيف ناتج الترشيح باستخدام EtOAc وH2O، والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم غسل الطور العضوي بالماء وبراين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف باستخدام PE/EtOAc (9: 1) على هيئة مادة تصفية للحصول على المنتج المطلوب.

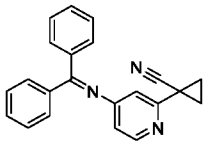


LC-MS: m/z 223.0 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير of1-(4-(diphenylmethyleneamino)pyridin-2-yl) cyclopropanecarbonitrile.

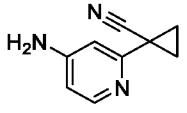
إلى خليط من 1-(4- برومو بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل -4)-1 bromopyridin-2-yl)cyclopropanecarbonitrile (0.45 جم، 2.1 مللي مول)، BINAP (0.04 جم، 0.063 مللي مول)، Pd2(dba)3 (0.019 جم، 0.021 مللي مول) وNaOtBu

(0.282 جم، 2.94 مللي مول) في تولوين (6 مل) عند درجة حرارة الغرفة تحت جو من نيتروجين تمت إضافة داي فينيل ميثان إيمين (0.45 جم، 2.51 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند الإرجاع لمدة 2 ساعة وثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة. تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 324.1 (M+H)+.

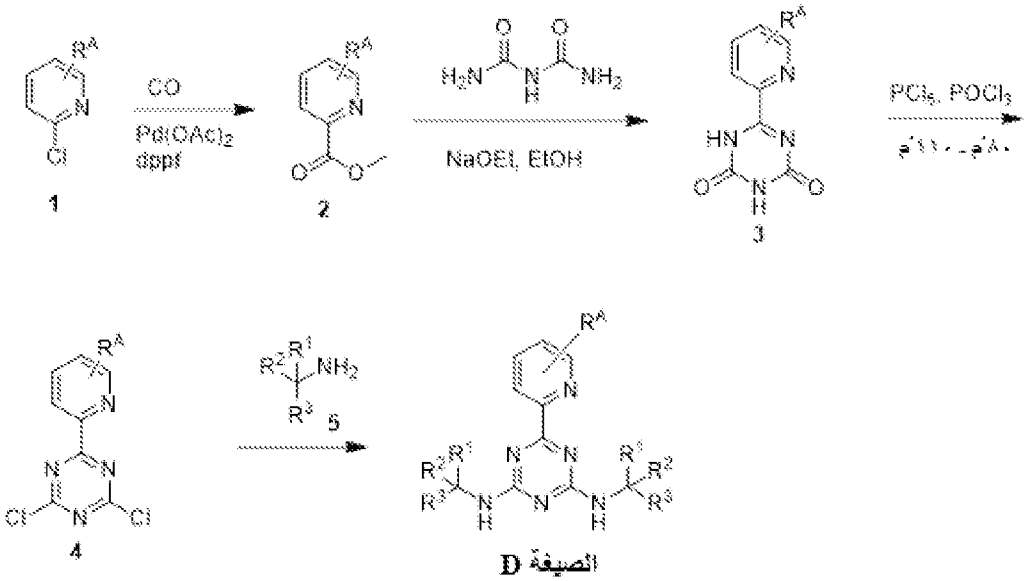
الخطوة 3: تحضير 1-(4- أمينو بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل. تم تقليب خليط من 1-(4-(داي فينيل ميثيلين أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل (0.48 جم، 1.49 مللي مول)، THF (10 مل) و HCl مائي (2 ع، 2.0 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. ثم تم تقسيم الخليط بين EtOAc (15 مل) والماء (15 مل). تم استخلاص الطور المائي باستخدام EtOAc (2 x 25 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 160.1 (M+H)+.

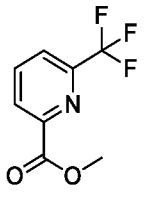
المثال 1. تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية بالصيغة D حيث تكون الحلقة A هي بيريدين -2- يل بها استبدال أو فينيل. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 1، المذكور أدناه.

المخطط ١



الخطوة 1: تحضير 6 trifluomethyl pyridine 2 carboxylic acid methyl ester (2).

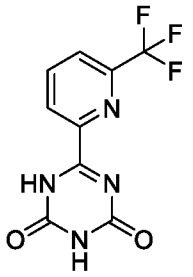
إلى محلول من 2- كلورو -6- تراي فلورو ميثيل - بيريدين 2-chloro-6-trifluoromethyl- pyridine (2 جم، 11.1 مللي مول، 1.0 مكافئ) في MeOH (20 مل) تمت إضافة Pd(OAc)2 (124 مجم، 0.05 مكافئ) وdppf (600 مجم، 0.1 مكافئ) تحت جو من نيتروجين. ثم تمت إضافة Et3N (2.3 مل، 1.5 مكافئ) إلى المحلول البرتقالي الناتج. ثم تم تقليب محلول التفاعل تحت جو من أول أكسيد الكربون carbon monoxide (40 رطل لكل بوصة مربعة) عند 60 °م لمدة 22 ساعة. بمجرد اكتمال التفاعل، تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح في تفريغ عالي. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف للحصول على المنتج المطلوب.



1HNMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).LC-MS: m/z 206 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 6 (6 trifluomethylpyridin 2 yl) 1,3,5 triazine 2,4 dione

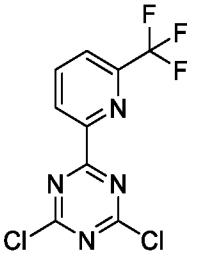
إلى محلول من محضر حديثاً NaOEt من Na (3.84 جم، 0.16 مول، 3 مكافئ) في إيثانول ethanol (500 مل) تمت إضافة ميثيل 6- تراي فلورو ميثيل بيكولينات methyl 6 trifluoromethylpicolinate (33 جم، 0.16 مول، 3 مكافئ) وبيوريت biuret (5.3 جم، 0.052 مول). تم تسخين الخليط الناتج إلى الإرجاع لمدة 1 ساعة وبعد ذلك التركيز. تم صب المادة المتبقية في الماء والمعالجة باستخدام NaHCO3 مائي مشبع لتعديل pH إلى 7. تم تجميع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح والتجفيف تحت الهواء للحصول على المركب المطلوب.



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.88 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H).LC-MS: m/z 259 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير 6 (6 trifluomethyl-pyridin 2 yl) 1,3,5 triazine of 2,4 dichloro

إلى محلول من 6-(6- تراي فلورو ميثيل - بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4(H1، H3)- دايون (3.37 جم، 0.013 مول) في POCl3 (48 مل) تمت إضافة PCl5 (23 جم، 0.1 مول). تم تقليب الخليط عند 100 °م لمدة 2 ساعة وبعد ذلك التركيز. تمت إذابة المادة المتبقية في EtOAc وبعد ذلك الغسل باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق Na2SO4 غير مائي وبعد ذلك التركيز للحصول على المنتج المطلوب.

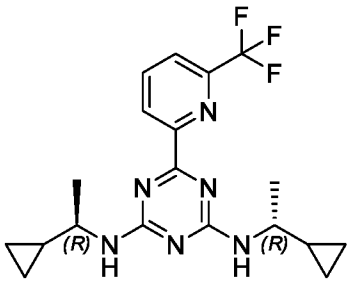


1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H).LC-MS: m/z 294.9 (M+H)+.

الخطوة 4: تحضير :

N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl) -pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

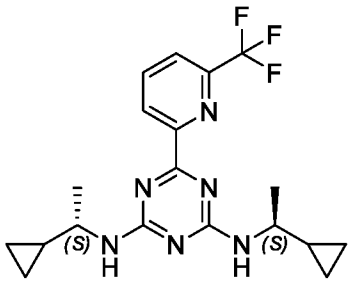
إلى خليط من 2، 4- داي كلورو -6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5- ترايازين (600 مجم، 2.0 مللي مول، 1.0 مكافئ) وملح -1-(R) cyclopropylethanamine hydrochloride (536 مجم، 4.4 مللي مول، 2.2 مكافئ) في THF (12 مل) تمت إضافة CsF (1.2 جم، 8.0 مللي مول، 2 مكافئ) وDIPEA (1.4 مل، 8.0 مللي مول، 4 مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط عند 60 °م طوال الليل وبعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70-8.68 (m, 1 H), 8.34-8.32 (m, 1 H), 8.16-8.14 (m, 1 H), 3.61-3.57 (m, 2 H), 1.36-1.32 (m, 6 H), 1.06-1.01 (m, 2 H), 0.61-0.39 (m, 8 H).LC-MS: m/z 393.2 (M+H)+.

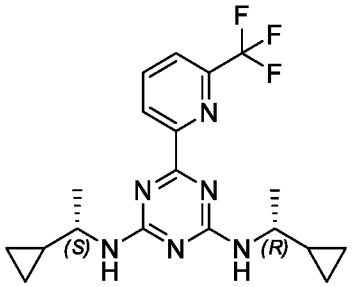
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 1 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب N2,N4-bis((S)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine



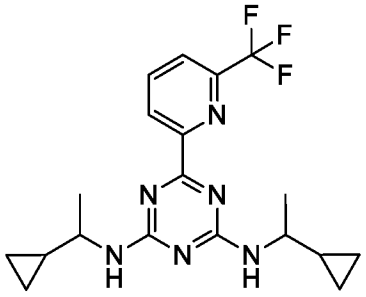
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.44 – 5.18 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 1.27 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 0.93 – 0.88 (m, 2H), 0.52 – 0.27 (m, 8H).LC-MS: m/z 393.2 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-((S)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-(trifluoro methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



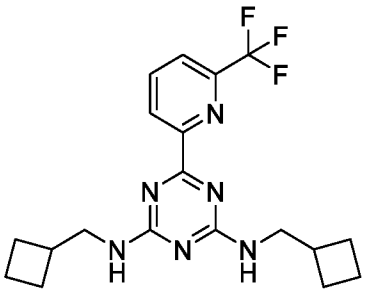
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.46 – 5.19 (m, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 6H), 0.95 – 0.83 (m, 2H), 0.59 – 0.23 (m, 8H).LC-MS: m/z 393.2(M+H)+.

المركب N2,N4-bis(1-cyclopropylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5 -triazine-2,4-diamine



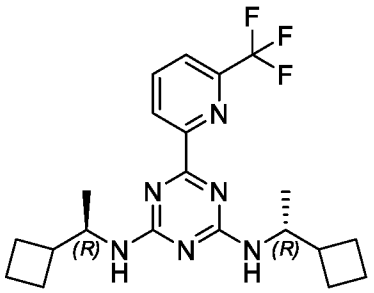
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ8.6 (m, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 4.0-3.52 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 6H), 1.0 (m, 2H), 0.6-0.35 (m, 6H), 0.35-0.2 (m, 2H).LC-MS: m/z 393.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(cyclobutylmethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5 -triazine-2,4-diamine



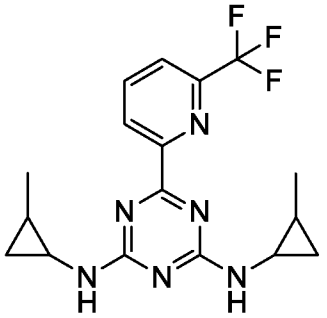
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.54 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.27 (m, 2H), 3.69 – 3.32 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.84 – 1.62 (m, 4H).LC-MS: m/z 393.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((R)-1-cyclobutylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine



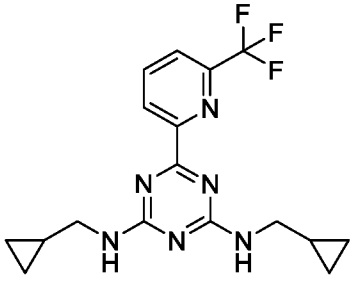
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.71 – 8.41 (m, 1H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.34 – 4.84 (m, 2H), 4.30 – 3.96 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 4H), 1.93 – 1.78 (m, 8H), 1.14 (d, J = 5.9 Hz, 6H).LC-MS: m/z 421.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(2-methylcyclopropyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5 -triazine-2,4-diamine



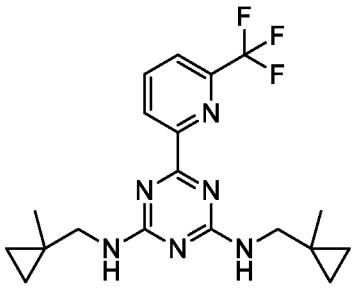
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ8.65-8.4 (m, 1H), 8.1-7.75 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 2H), 1.2-1.0 (m, 6H), 0.9-0.8 (m, 2H), 0.7-0.6 (m, 2H), 0.5-0.38 (m, 2H).LC-MS: m/z 365.3 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(cyclopropylmethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5 -triazine-2,4-diamine



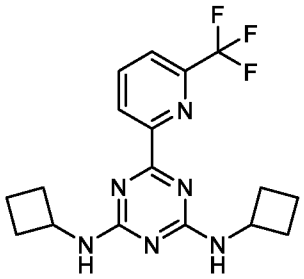
1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.60-8.68 (m, 1H), 8.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 4H), 1.08-1.19 (m, 2H), 0.51-0.58 (m, 4H), 0.25-0.34 (m, 4H).LC-MS: m/z 365.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((1-methylcyclopropyl)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2 -yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



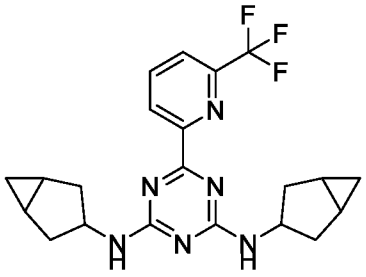
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.61-8.59 (m, 1 H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 4H), 1.14 (s, 6H), 0.55-0.53 (m, 4H), 0.34-0.32 (m, 4H).LC-MS: m/z 393.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-dicyclobutyl-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine- 2,4-diamine



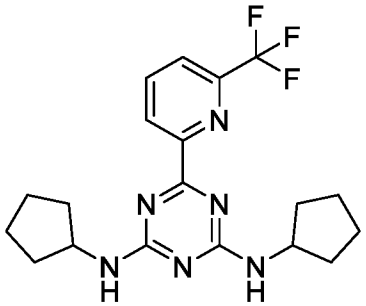
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.67 – 8.38 (m, 1H), 7.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.52 (m 2H), 4.80 – 4.32 (m, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.20 (s, 1H), 2.06 – 1.62 (m, 8H).LC-MS: m/z 365.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-di(bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl) -1,3,5-triazine-2,4-diamine



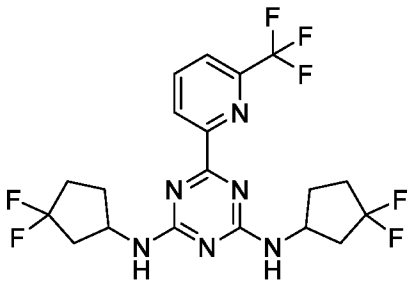
1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.66 – 8.57 (m, 1H), 8.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 -4.44 (m, 2H), 2.44 – 2.21 (m, 4H), 1.80 – 1.69 (m, 4H), 1.35 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 0.69 – 0.53 (m, 2H), 0.32 (d, J = 4.3 Hz, 2H).LC-MS: m/z 417.2 (M+H)+.

المركب N,N'-dicyclopentyl-6-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)- [1,3,5]triazine- 2,4-diamine



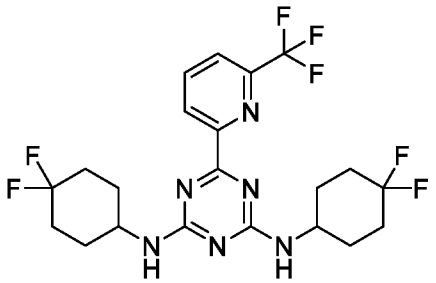
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.60-8.68 (m, 1H), 8.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 4.29-4.55 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 4H), 1.51-1.74 (m, 8H).LC-MS : m/z 393.5 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine



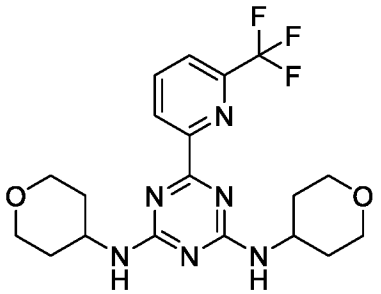
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.53 (m, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 5.78 – 5.18 (m, 2H), 4.82 – 4.38 (m, 2H), 2.82 – 2.50 (m, 2H), 2.31 – 2.05 (m, 8H), 1.93 - 1.80 (m, 2H).LC-MS: m/z 465.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine



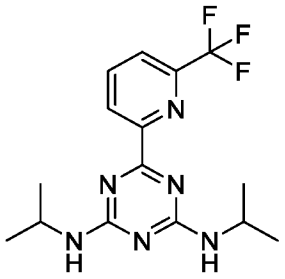
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.64 – 8.42 (m, 1H), 8.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.24 – 5.25 (m, 2H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 2.43 – 1.48 (m, 16H).LC-MS: m/z 493.2 (M+H)+.

المركب N,N'-bis-(tetrahydro-pyran-4-yl)-6-(6-trifluoromethyl-pyridin- 2-yl)-[1,3,5]triazine-2,4-diamine



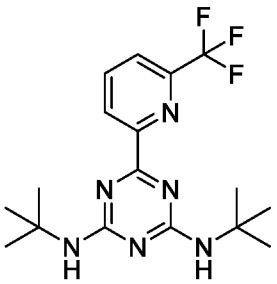
1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.43-8.55 (m, 5H), 3.82-4.15 (m, 6H), 3.48-3.50 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 4H), 1.46-1.60 (m, 4H).LC-MS : m/z 425.1 (M+H)+.

المركب N2,N4-diisopropyl-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine -2,4-diamine



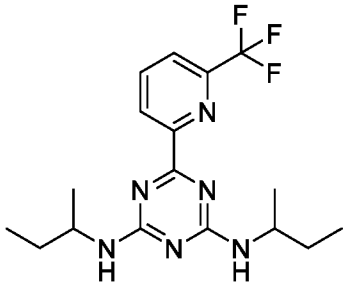
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.67 – 8.41 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.45 – 4.03 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.26 (d, J = 4.5 Hz, 12H).LC-MS: m/z 341.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-di-tert-butyl-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine -2,4-diamine



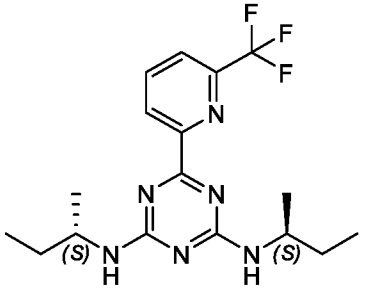
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.44 – 8.31 (m, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 – 6.77 (m, 2H), 1.35 (s, 18H).LC-MS: m/z 369.2 (M+H)+.

المركب N,N'-di-sec-butyl-6-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazine- 2,4-diamine



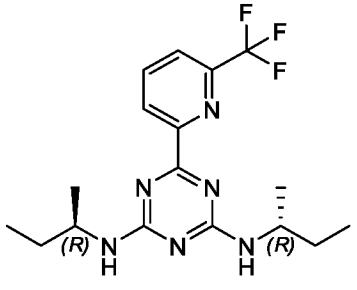
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.42-8.68 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01-4.29 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.19-1.30 (m, 6H), 0.95-1.05 (m, 6H).LC-MS : m/z 369.5 (M+H)+.

المركب N,N'-Di-sec-butyl-6-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazine-2,4 -diamine



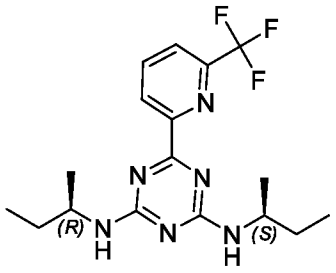
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1H), 4.13-4.45 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 6H), 1.01-1.05 (m, 6H).LC-MS: m/z 369.2 (M+H)+.

المركب N,N'-Di-sec-butyl-6-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[1,3,5]triazine-2,4 -diamine



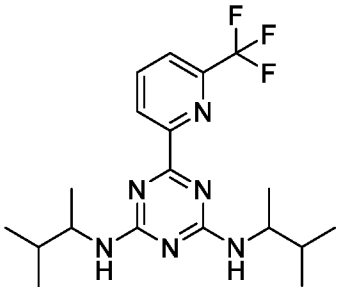
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1H), 4.13-4.45 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 6H), 1.01-1.05 (m, 6H).LC-MS: m/z 369.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-di-sec-butyl-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4- diamine



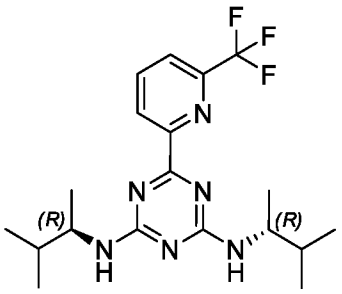
1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.59-8.65 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1 H), 7.94-7.95 (m, 1H), 4.06-4.24 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 4H), 1.21-1.26 (m, 6H), 0.98-1.01 (m, 6H).LC-MS: m/z 369.2 (M+H)+.

المركب N2-((R)-sec-butyl)-N4-((S)-sec-butyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin- 2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



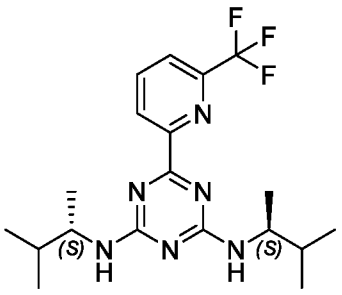
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.58 – 8.47 (m, 1H), 7.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.30 – 5.03 (m, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.97 – 0.93 (m, 12H).LC-MS: m/z 397.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(3-methylbutan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine



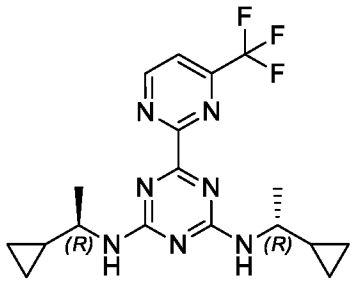
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.46 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 3.90 (m 2H), 1.79 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 12H).LC-MS: m/z 397.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((R)-3-methylbutan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine



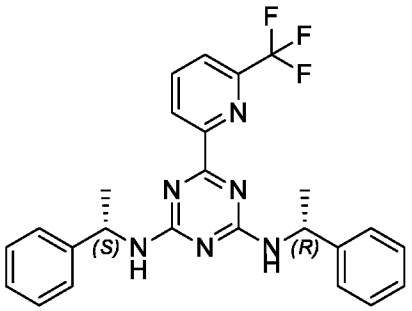
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.25 – 3.78 (m, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.8 Hz, 12H).LC-MS: m/z 397.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((S)-3-methylbutan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine



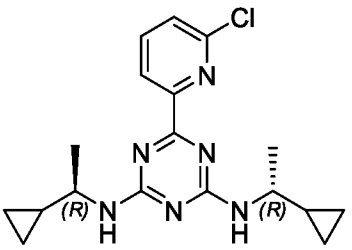
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.20 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.46 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.26 (m, 8H), 0.91 (s, 2H), 0.65 – -0.27 (m, 8H).LC-MS: m/z 394.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



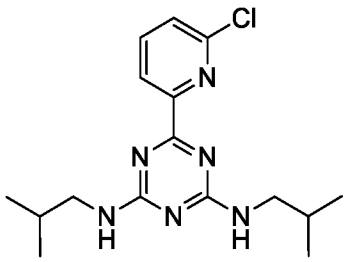
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.52 – 8.33 (m, 1H), 8.05 – 7.86 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.18 (m, 10H), 5.82 – 5.40 (m, 2H), 5.37 – 4.92 (m, 2H), 1.65 – 1.39 (m, 6H).LC-MS: m/z 465.2 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-phenylethyl)-N4-((S)-1-phenylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



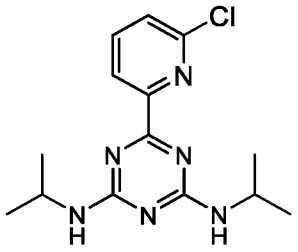
1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 3.74 – 3.54 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.08 – 0.94 (m, 2H), 0.63 – 0.21 (m, 8H).LC-MS: m/z 359.2 (M+H)+.

المركب 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-tria -zine-2,4-diamine



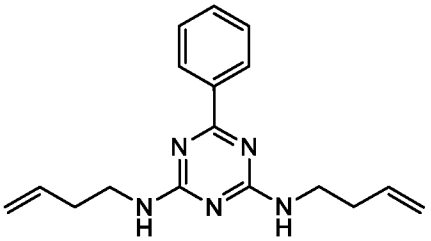
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ8.5-8.38 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 4H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 12H).LC-MS: m/z 335.1 (M+H)+.

المركب 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2,N4-diisobutyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine



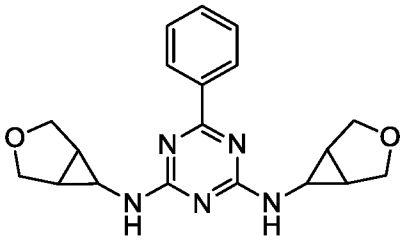
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.81 (brs, 1 H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26-4.11 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 12H).LC-MS: m/z 307.1 (M+H)+.

المركب N2,N4-di(but-3-en-1-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine



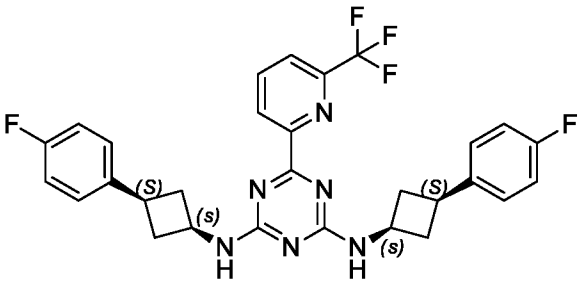
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ8.19-8.13 (m, 2H), 7.77-7.61 (m, 3H), 5.95-5.85 (m, 2H), 5.20-5.11 (m, 4H), 3.72-3.59 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H).LC-MS: m/z 296.3 (M+H)+.

المركب N2,N4-di(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4- diamine



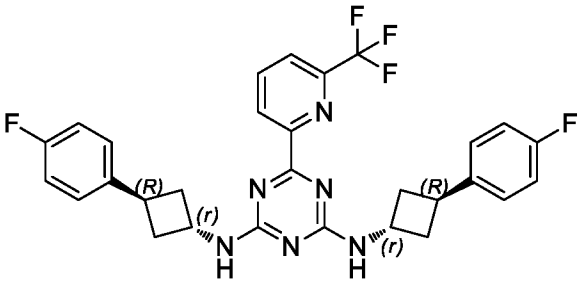
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.35-8.1 (m, 2H), 8.3-8.2 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 3.85-3.7 (m, 4H), 2.9-2.55 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H).LC-MS: m/z 352.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((1S,3S)-3-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine إلى خليط من 2,4-dichloro-6-(6-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)-1,3,5-triazine (600 مجم، 2.0 مللي مول، 1.0 مكافئ) و(1s,3s)-3-(4-fluorophenyl)cyclobutanamine (726 مجم، 4.4 مللي مول، 2.2 مكافئ) في THF (12 مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة CsF (0.6 جم، 2.0 مللي مول، 1 مكافئ) وDIPEA (0.7 مل، 4.0 مللي مول، 2 مكافئ). تم تقليب الخليط الناتج عند 60 °م طوال الليل وبعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة التقنيات القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



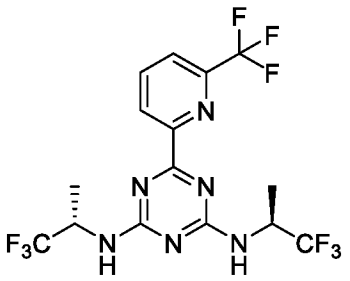
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.48 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 4H), 6.93 (t, J = 8.5 Hz, 4H), 6.46 – 5.32 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 2.81 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 2.01 (m, 4H).LC-MS: m/z 553.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((1R,3R)-3-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



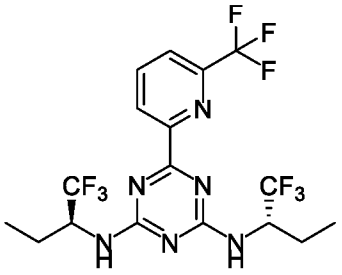
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.56 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 – 6.93 (m, 8H), 5.64 (m, 2H), 4.82 – 4.37 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.09 – 1.98 (m, 2H). LC-MS: m/z 553.2 (M+H)+.

المركب 6-(6-(Trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



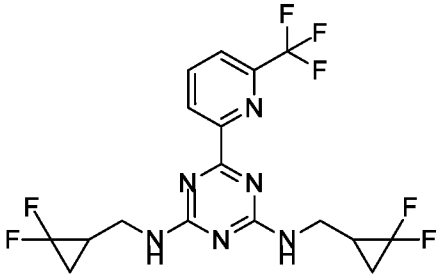
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.62 (m, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.34 (m, 3H), 1.42 (m, 6H); LC-MS: m/z 449 (M+H)+.

المركب (6- N2,N4-bis((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



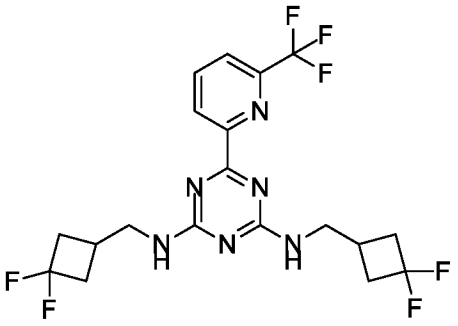
1H NMR(400 MHz, CDCl3) δ 8.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8Hz, 1H), 5.64 - 5.15 (m, 2H), 4.93 - 4.71 (m, 2H), 2.0 - 1.94 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 6H). LCMS: m/z 477 (M+H)+.

المركب (6- N2,N4-bis((2,2-difluorocyclopropyl)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



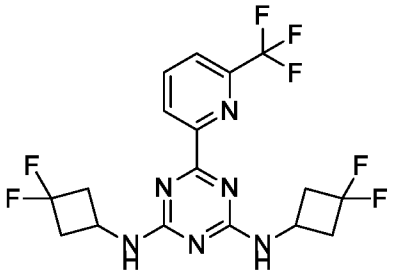
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59- 8.51 (m, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.38 (m, 2H), 3.81- 3.41 (m, 4H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.73- 1.59 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 2H). LC-MS: m/z 437 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



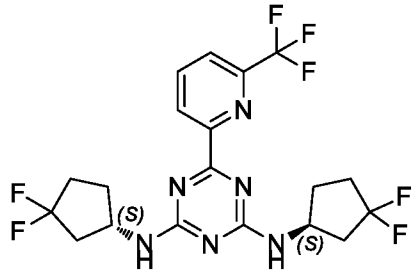
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.54 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.84 – 5.11 (m, 2H), 3.95 – 3.27 (m, 4H), 2.94 – 1.99 (m, 10H). LC-MS: m/z 465 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(3,3-difluorocyclobutyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



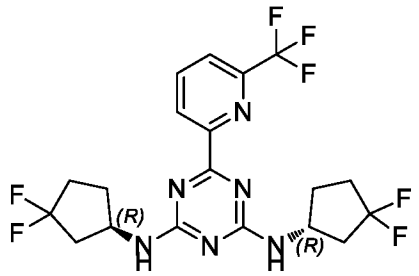
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 5.76 - 5.41 (m, 2H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 3.06 (bs, 4H), 2.63 - 2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z 437.1 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((S)-3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



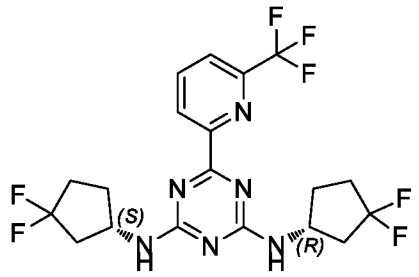
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.54 - 8.38 (m, 1H), 7.95 (m 1H), 7.73 (m, 1H), 5.60 - 5.25 (m, 2H), 4.63 - 4.42 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.16 - 1.77 (m, 10H). LCMS: m/z 465.1 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis((R)-3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



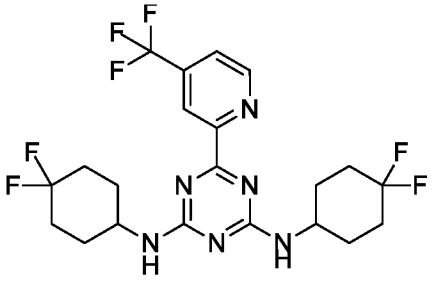
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 57-8.48 (m, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.66-5.32 (m, 2H), 4.71-4.49 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 8H), 1.86-1.79 (m, 2H). LC-MS: m/z 465 (M+H)+.

المركب N2-((R)-3,3-difluorocyclopentyl)-N4-((S)-3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



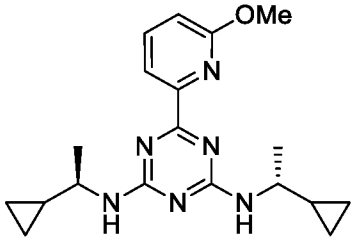
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.56-8.48 (m, 1H), 8.02(d, J=8 Hz, 1H),7.80-7.81 (m, 1H), 5.66-5.32 (m, 2H),4.71-4.54 (m, 2H),2.65-2.60 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 8H), 1.86-1.81 (m, 2H). LC-MS: m/z 465 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



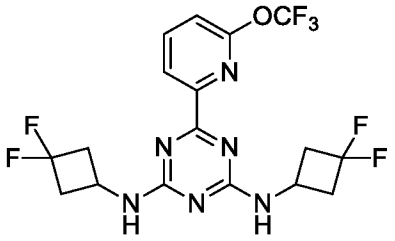
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.70-8.62 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 6.70-6.43 (m, 1H), 5.22-3.95 (m, 3H), 2.11-1.69 (m, 16H). LCMS: m/z 493(M+H) +.

المركب N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-methoxypyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



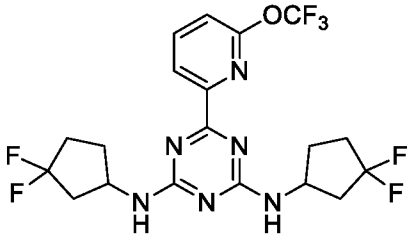
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.18 – 7.65 (m, 2H), 7.15 – 6.98 (m, 1H), 6.34 – 5.67 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.71 -3.48 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 6H), 0.98 – 0.86 (m, 2H), 0.62 – 0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 355.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(3,3-difluorocyclobutyl)-6-(6-(trifluoromethoxy)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



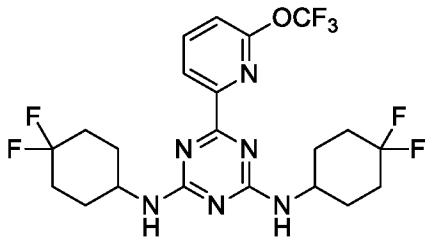
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.34 - 8.27 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8 Hz,1H), 5.83 - 5.41 (m, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 3.05 (d, J = 4 Hz, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 4H). LCMS: m/z 453 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethoxy)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



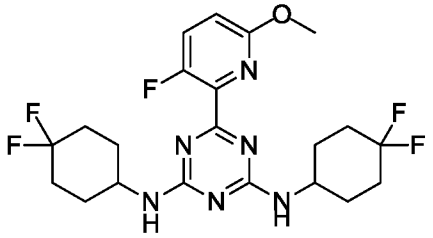
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.65 - 5.28 (m, 2H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 1.79 (m, 10H) . LCMS: m/z 481 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-(trifluoromethoxy)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.24 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.44 – 5.08 (m, 2H), 4.16 – 3.98 (m, 2H), 2.15 – 1.65 (m, 16H). LCMS: m/z 509 (M+H). +

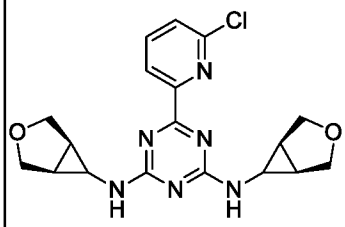
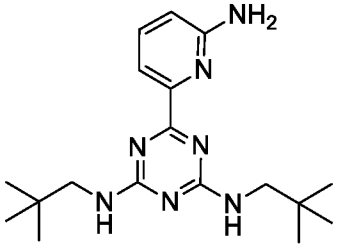
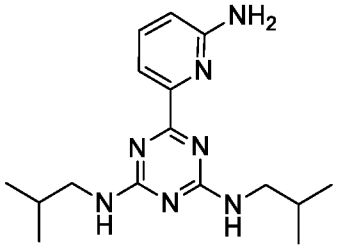
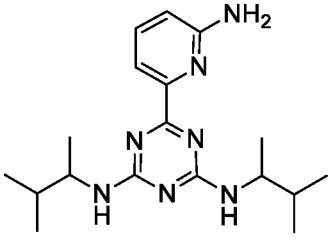
المركب N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(3-fluoro-6-methoxypyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.45-7.41 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.43-5.07 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 5H), 2.11-2.01 (m, 8H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 4H). LCMS : m/z 473(M+H) +.

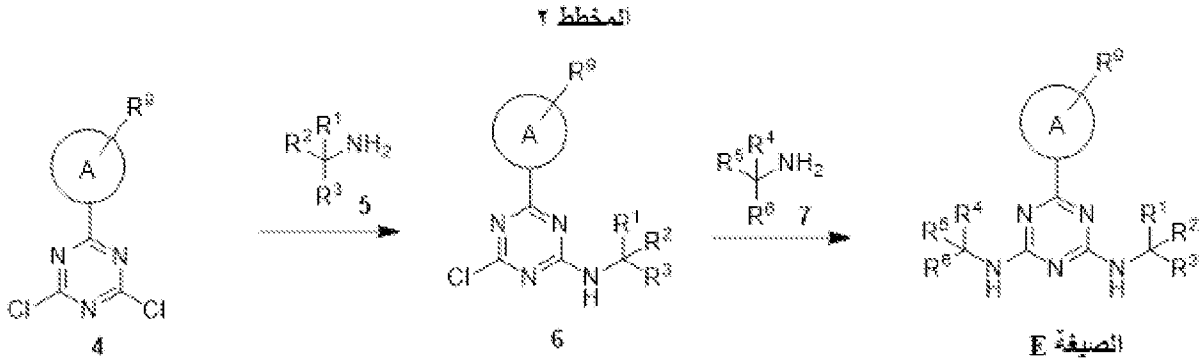
الجدول 1: تم تحضير المركبات التالية باتباع الإجراء الموصوف في المخطط 1 أعلاه.

رقم المركب	الاسم	البنية	LCMS	
			MW المتوقع	(M+1)+ المكتشف

387.1	386.1		N2,N4-di((1R,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-6-(6-chloropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine	72
344.2	343.2		6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2,N4-dineopentyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine	73
316.2	315.2		6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2,N4-diisobutyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine	74
344.2	343.2		6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2,N4-	

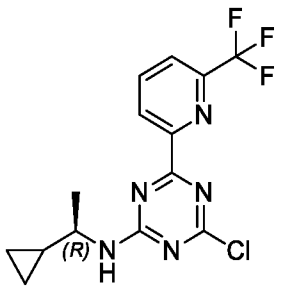
			bis(3-methylbutan-2-yl)-1,3,5-triazine- 2,4-diamine	

المثال 2. تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتيةDi-aliphatic Triazine بالصيغة E حيث تكون الحلقة A هي بيريدين -2- يل بها استبدال أو فينيل. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 2، المذكور أدناه.



الخطوة 1: تحضير (6-(6-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amine)-4-chloro-N-(1-cyclopropylethyl)-6-(R)-

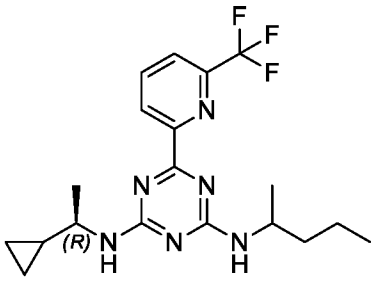
إلى خليط من 2,4-dichloro-6-(6-(trifluoromethyl)pyridine -2-yl)-1,3,5-triazine (600 مجم، 2.0 مللي مول، 1.0 مكافئ) وملح (R)-1-cyclopropylethanamine hydrochloride (268 مجم، 2.2 مللي مول، 1.1 مكافئ) في THF (6 مل) تمت إضافة CsF (608 مجم، 4.0 مللي مول، 2 مكافئ) وDIPEA (0.7 مل، 4.0 مللي مول، 2 مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط عند 40 °م طوال الليل وبعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 344.1 (M+H)+.

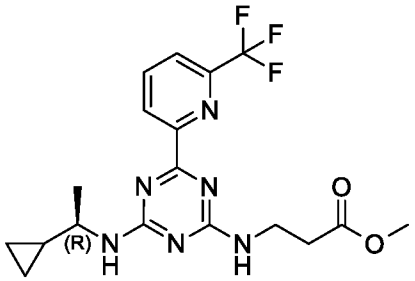
الخطوة 2: تحضير N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(pentan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl) -1,3,5-triazine-2,4-diamine

إلى خليط من (R)-4-chloro-N-(1-cyclopropylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amine (80 مجم، 0.23 مللي مول، 1.0 مكافئ) وبنتان-2-أمين pentan-2-amine (25 مجم، 0.28 مللي مول، 1.2 مكافئ) في THF (2 مل) تمت إضافة CsF (70 مجم، 0.46 مللي مول، 2 مكافئ) وDIPEA (0.08 مل، 0.46 مللي مول، 2 مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط عند 60 °م طوال الليل والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وبعد ذلك التنقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



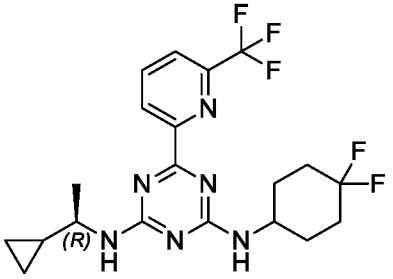
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.54 – 8.42 (m, 1H), 8.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 – 3.96 (m, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 3H), 1.22 (d, 6.5 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.01 – 0.96 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.50 – 0.29 (m, 3H), 0.26 – 0.07 (m, 1H).LC-MS: m/z 395.2 (M+H)+.

تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 2 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.



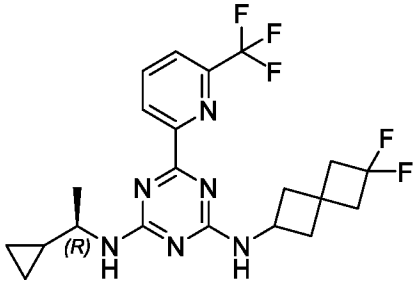
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (m, 2H), 3.73 (m, 9H), 2.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.01 – 0.79 (m, 1H), 0.60 – 0.17 (m, 4H).LC-MS: m/z 411.2 (M+H)+.

المركب (R)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-(trifluoro methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



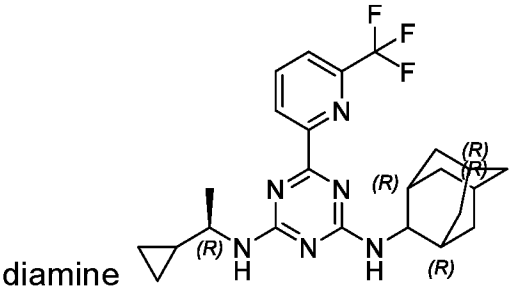
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.34 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.32 – 1.54 (m, 9H), 1.29 (m, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.70 – 0.16 (m, 4H).LC-MS: m/z 443.2 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



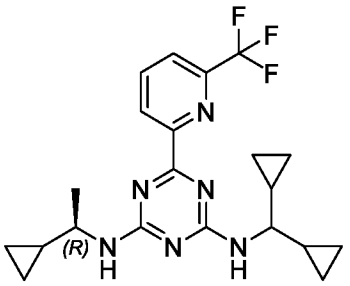
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.54 – 8.49 (m, 1H), 8.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.60 – 5.27 (m, 2H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.22 – 1.92 (m, 4H), 1.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.93 (s, 1H), 0.54 – 0.29 (m, 4H).LC-MS: m/z 455.2 (M+H)+.

المركب N2-((1R,3R,5R,7R)-adamantan-2-yl)-N4-((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



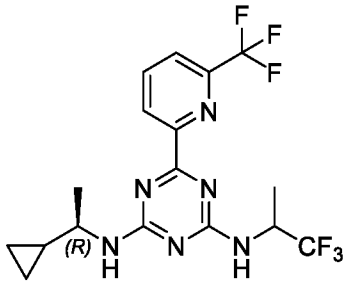
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.63 – 8.34 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.57 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.85 – 3.32 (m, 1H), 2.22 – 1.57 (m, 15H), 1.25 (m, 4H), 0.90 (m, 1H), 0.66 –0.24 (m, 4H).LC-MS: m/z 459.2 (M+H)+.

المركب (6-)-6-(dicyclopropylmethyl)-N4-(1-cyclopropylethyl)-N2-(R)
(trifluoro methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



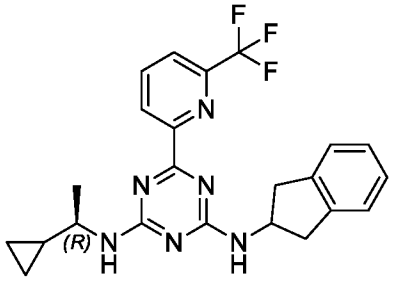
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.71 – 5.05 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.07 – 0.80 (m, 3H), 0.64 – 0.19 (m, 12H).LC-MS: m/z 419.2 (M+H)+.

المركب (6-)-6-(dicyclopropylmethyl)-N4-(1-cyclopropylethyl)-N2-(R)
(trifluoro methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



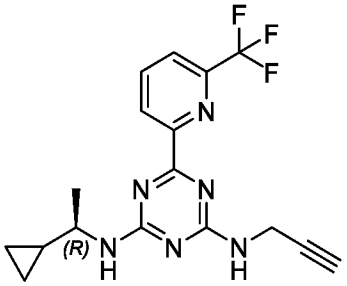
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.91 – 4.65 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 1.51 – 1.15 (m, 6H), 0.93 (s, 1H), 0.74 – 0.10 (m, 4H).LC-MS: m/z 421.1 (M+H)+.

المركب (R)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4-(dicyclopropylmethyl)-6-(6-(trifluoro methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



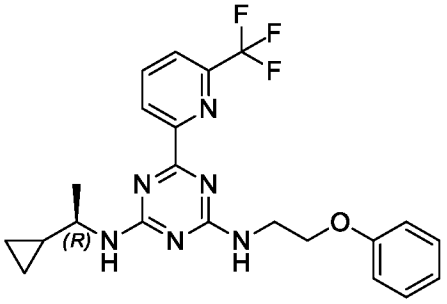
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.61 – 8.46 (m, 1H), 7.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 5.75 – 5.30 (m, 2H), 5.11 – 4.75 (m, 1H), 3.78 – 3.54 (m, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24 – 1.19 (m, 1H), 0.98 – 0.86 (m, 1H), 0.52 – 043(m, 3H), 0.29 (s, 1H).LC-MS: m/z 441.2 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-N4- (1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



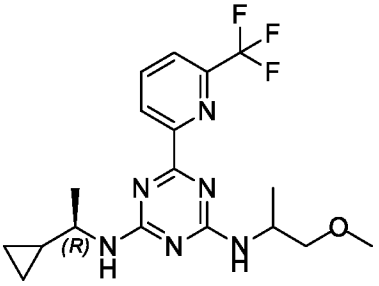
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 (m, 1H), 8.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.12 (m, 2H), 4.30 (m 2H), 3.59 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.59 – 0.16 (m, 4H).LC-MS: m/z 363.1 (M+H)+.

المركب (R)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



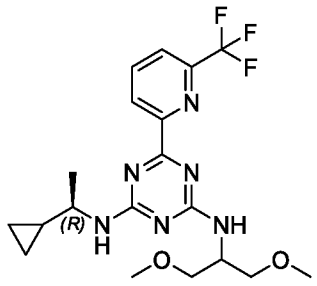
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.00 – 6.69 (m, 3H), 6.03 – 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 – 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.34 – 1.04 (m, 4H), 0.35 (m, 4H). LC-MS: m/z 445.2 (M+H)+.

المركب (R)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4-(prop-2-yn-1-yl)-6-(6-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



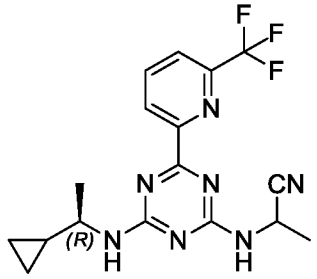
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.51 (m, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.55 – 5.33 (m, 2H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 3.68 – 3.39 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.28 – 0.93 (m, 6H), 0.60 – 0.27 (m, 3H).LC-MS: m/z 397.2 (M+H)+.

المركب (R)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4-(2-phenoxyethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



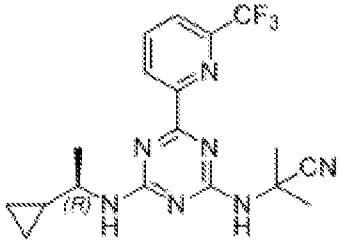
1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8.47 (m, 1H), 8.05 – 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.90 – 5.06 (m, 2H), 4.57 – 4.05 (m, 1H), 3.65 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (m, 6H), 1.23 (m, 4H), 0.84 (m, 1H), 0.61 – 0.05 (m, 4H).LC-MS: m/z 427.2 (M+H)+.

المركب 2-((4-(((R)-1-cyclopropylethyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridine -2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanenitrile

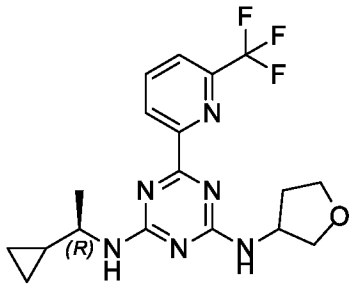


1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.56 (m, 1H), 8.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.16 – 4.85 (m, 1H), 3.76 – 3.44 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 3H), 1.39 – 1.21 (m, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.65 – 0.16 (m, 4H).LC-MS: m/z 378.2 (M+H)+.

المركب (R)-2-(4-(1-cyclopropylethylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)- 1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-methylpropanenitrile

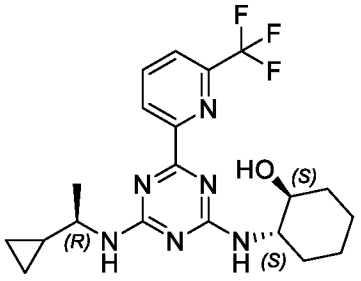


المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



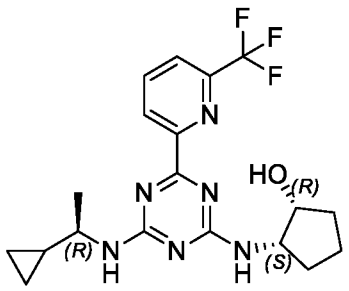
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 7.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.73 – 5.32 (m, 2H), 4.79 – 4.60 (m, 1H), 3.99 – 3.49 (m, 5H), 2.29 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 0.56 – 0.23 (m, 4H).LC-MS: m/z 395.2 (M+H)+.

المركب (1S,2S)-2-(4-((R)-1-cyclopropylethylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)cyclohexanol



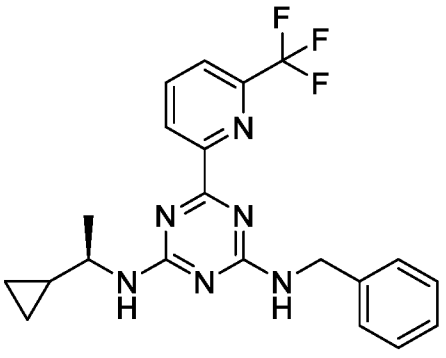
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.67 – 5.28 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.47 – 1.23 (m, 8H), 0.92 (s, 1H), 0.62 – 0.40 (m, 3H), 0.30 (s, 1H).LC-MS: m/z 423.2 (M+H)+.

المركب (1R,2S)-2-(4-((R)-1-cyclopropylethylamino)-6-(6-(trifluoromethyl) -pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)cyclopentanol



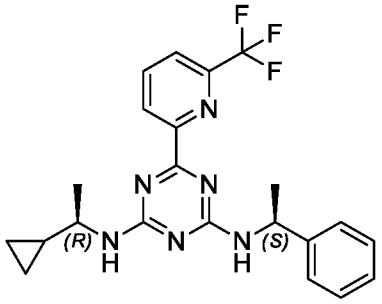
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.51 (m, 1H), 8.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.69 – 3.52 (m, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.55 (m, 7H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 0.66 – 0.16 (m, 4H).LC-MS: m/z 409.2 (M+H)+.

المركب (R)-N2-benzyl-N4-(1-cyclopropylethyl)-6-(6- (trifluoromethyl)pyridin- 2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



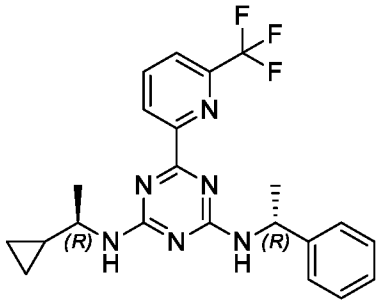
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 5.51 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 1.27 (m, 3H), 0.91 (s, 1H), 0.38 (m, 4H).LC-MS: m/z 415.2 (M+H)+.

المركب -N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-((S)-1-phenylethyl)-6-(6-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



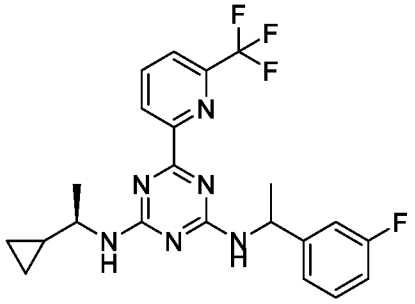
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.45 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.03 (m, 5H), 5.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.96 (m, 3H), 0.64 – 0.18 (m, 4H).LC-MS: m/z 429.2 (M+H)+.

المركب -N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-((R)-1-phenylethyl)-6-(6-(trifluoro methyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



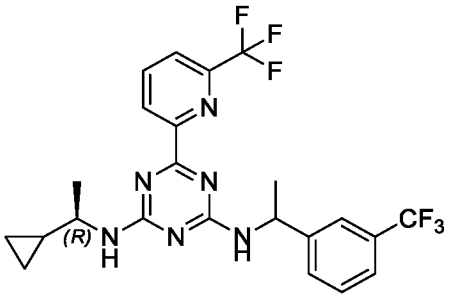
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.02 (m, 5H), 5.78 – 5.07 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.58 – 0.15 (m, 4H).LC-MS: m/z 429.2 (M+H)+.

المركب -N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(1-(3-fluorophenyl)ethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



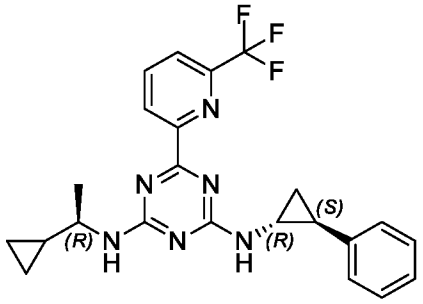
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 – 8.36 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 – 6.90 (m, 3H), 5.71 – 5.06 (m, 3H), 3.78 – 3.32 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 – 1.22 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 0.94 – 0.72 (m, 1H), 0.54 – 0.37 (m, 2H), 0.31 – 0.20 (m, 1H).LC-MS: m/z 447.2 (M+H)+.

المركب 3- N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl) -6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.42 (m, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.38 (m, 4H), 5.84 – 5.49 (m, 1H), 5.49 – 5.03 (m, 2H), 3.72 – 3.16 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.73 (m, 1H), 0.53 – 0.41 (m, 1H), 0.37 (m, 1H), 0.25 (m, 1H).LC-MS: m/z 497.2 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)-6-(6 -(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

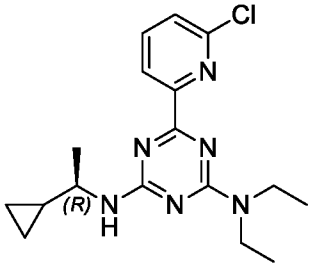


1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 5.81 – 5.05 (m, 3H), 3.55 (m 1H), 1.72 (s, 1H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (m 3H), 0.63 – 0.18 (m, 4H).LC-MS: m/z 441.2 (M+H)+.

المركب R)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4-(1-phenylcyclopropyl)-6-(6-(trifluoro methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

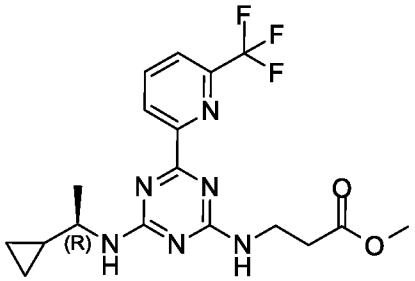
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.53 – 8.13 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 – 7.04 (m, 5H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 1.38 – 1.09 (m, 5H), 1.07 – 0.75 (m, 3H), 0.43 – -0.09 (m, 4H).LC-MS: m/z 441.2 (M+H)+.

المركب Compound (R)-6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4,N4-diethyl- 1,3,5-triazine-2,4-diamine



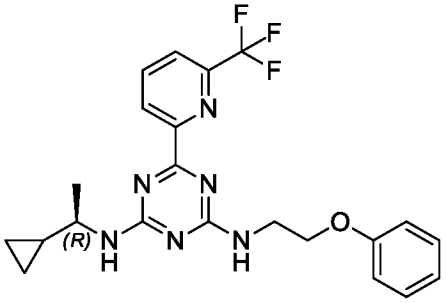
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.62 (m, 5H), 1.42 – 1.03 (m, 9H), 0.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 0.63 – 0.17 (m, 4H). LC-MS: m/z 347.2 (M+H)+.

المركب (R)-methyl 3-((4-((1-cyclopropylethyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyri -din-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propanoate



1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (m, 2H), 3.73 (m, 9H), 2.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.01 – 0.79 (m, 1H), 0.60 – 0.17 (m, 4H).LC-MS: m/z 411.2 (M+H)+.

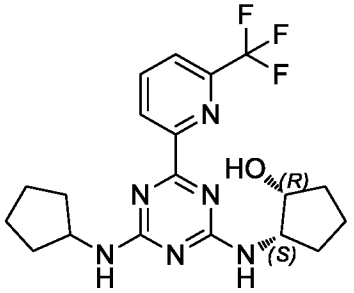
المركب (R)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4-(2-phenoxyethyl)-6-(6-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.00 – 6.69 (m, 3H), 6.03 – 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 – 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, J

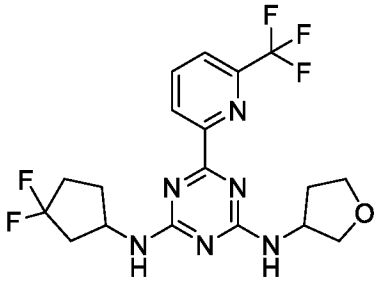
= 6.8 Hz, 1H), 1.34 – 1.04 (m, 4H), 0.35 (m, 4H).LC-MS: m/z 445.2 (M+H)+.

Compound (1R,2S)-2-((4-(cyclopentylamino)-6-(6- المركب (trifluoromethyl)pyridin-2 -yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)cyclopentanol



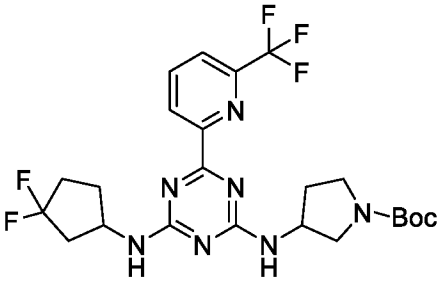
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ8.63-8.57 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1 H), 7.94-7.92 (m, 1H), 4.48-4.23 (m, 3H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 9H).LC-MS: m/z 409.3 (M+H).

N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(6- المركب (trifluoro methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



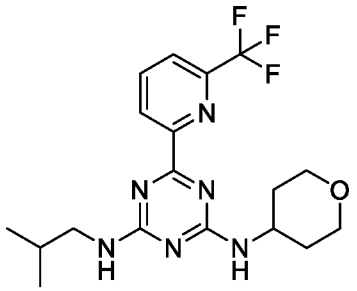
1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.68-8.56 (m, 1H), 8.15 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.43 (m, 2H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 2.74 - 2.50 (m, 1H), 2.38 – 1.75 (m, 7H).LC-MS: m/z 431.2 (M+H)+.

المركب tert-butyl 3-((4-((3,3-difluorocyclopentyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate



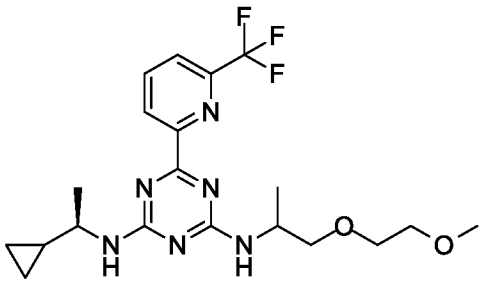
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.62 – 8.46 (m, 1H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.91 – 5.19 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.82 – 3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.43 – 2.06 (m, 5H), 1.97 (s, 1H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z 530.2 (M+H)+.

المركب N2-isobutyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



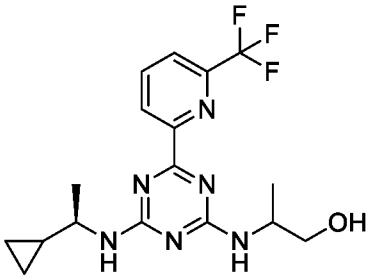
1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ8.7-8.6 (m, 1H), 8.25-8.15 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 3H), 1.63-1.5 (m, 2H), 1.05-0.9 (m, 6H). LC-MS: m/z 397.3 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(1-(2-methoxyethoxy)propan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



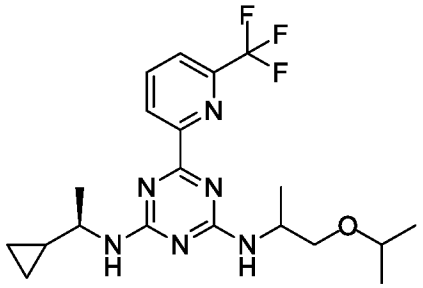
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 – 8.42 (m, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.78 – 5.37 (m, 2H), 4.52 – 4.22 (m, 1H), 3.79 – 3.47 (m, 7H), 3.40 (s, 3H), 1.29 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 0.99 – 0.80 (m, 1H), 0.61 – 0.21 (m, 4H). LC-MS: m/z 441 (M+H)+.

المركب 2-((4-(((R)-1-cyclopropylethyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)propan-1-ol



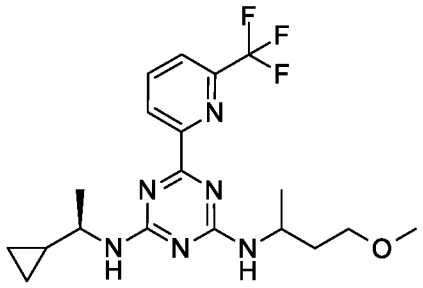
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 8.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.62- 5.20 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.82 – 3.49 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 6H), 0.93 (m, 1H), 0.58 – 0.29 (m, 4H). LCMS: m/z 383.2 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(1-isopropoxypropan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



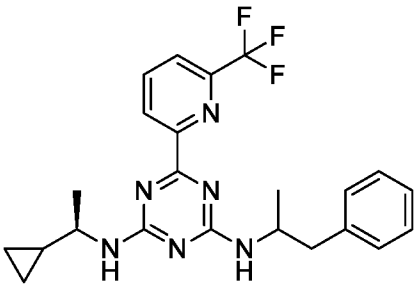
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.92 – 5.08 (m, 2H), 4.44 – 4.13 (m, 1H), 3.73 – 3.27 (m, 4H), 1.27 (m, 6H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.04 – 0.84 (m, 1H), 0.63 – 0.16 (m, 4H). LC-MS: m/z 425 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(4-methoxybutan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



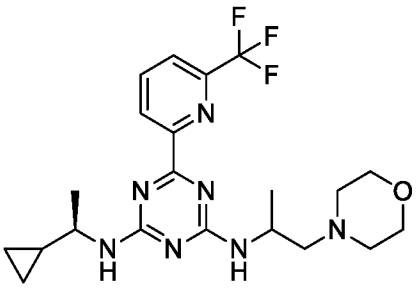
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.54 - 5.25 (m, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 3H), 3.33 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 5H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.53 - 0.28 (m, 4H). LCMS: m/z 411 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(1-phenylpropan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



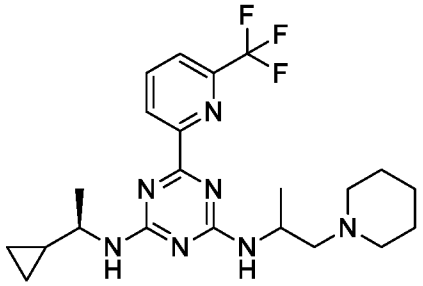
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 5H), 5.50 – 4.92 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.68 – 3.39 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.26 – 1.06 (m, 8H), 0.52 – 0.28 (m, 3H). LC-MS: m/z 443 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(1-morpholinopropan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



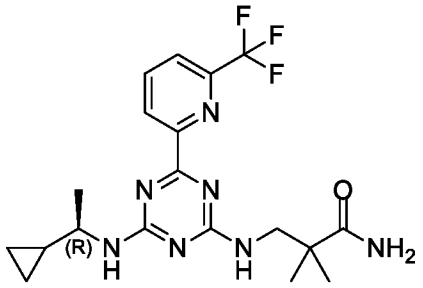
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.51 - 8.50 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 6.39 - 5.86 (m, 2H), 4.44 (m, 7H), 3.79 - 3.52 (m, 5H), 3.25 - 2.53 (m, 5H), 0.95 (s, 1H), 0.54 - 0.26 (m, 4H). LCMS: m/z 452 (M+H)+.

المركب N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(1-(piperidin-1-yl)propan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



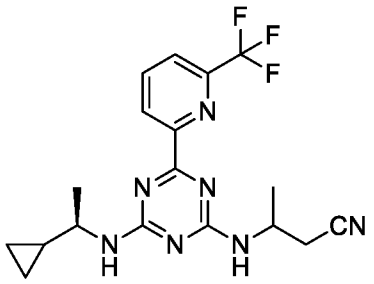
1H NMR (400 MHz, CDCl3) : δ 8.54 - 8.51 (m , 2H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz , 1H), 6.66 - 6.17 (m, 1H), 5.72 - 5.54 (m, 1H), 4.84 - 4.44 (m, 1H), 4.21 (s, 5H), 3.67 - 2.63 (m, 7H), 1.77 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.53 (s, 2H), 0.93(d, J = 4 Hz, 1H), 0.52 - 0.27 (m, 4H). LCMS: m/z 450 (M+H)+.

المركب (R)-3-((4-((1-cyclopropylethyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2,2-dimethylpropanamide



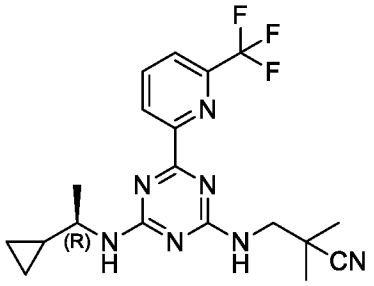
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.52 - 8.37 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 6.01- 5.22 (m, 2H), 4.26 - 3.53 (m, 3H), 2.32 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 8H), 1.23 - 1.21 (m, 1H), 0.97 - 0.28 (m, 5H). LCMS: m/z 424 (M+H)+.

المركب 3-((4-(((R)-1-cyclopropylethyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)butanenitrile



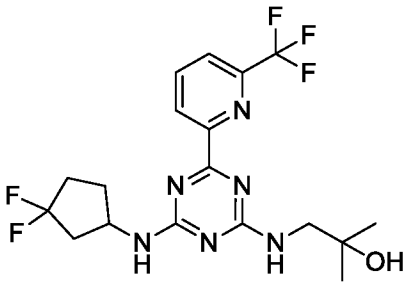
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7. 80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.17 (m, 2H), 4.55 - 4.32 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 1H), 0.55- 0.30 (m, 4H). LCMS: m/z 392 (M+H)+.

المركب (6-((4-((1-cyclopropylethyl)amino)-6-((R)-3-((trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2,2-dimethylpropanenitrile



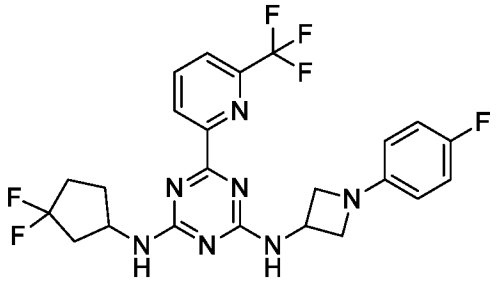
1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.55 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 1.47 - 1.42 (m, 7H), 1.37 - 1.35 (m, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.40 - 0.34 (m, 2H). LCMS: m/z 406 (M+H)+.

المركب 1-((4-((3,3-Difluorocyclopentyl)amino)-6-((6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-methylpropan-2-ol



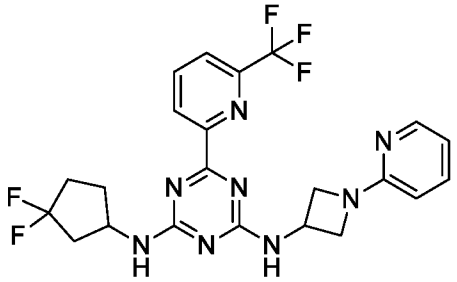
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.68 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.83 – 3.03 (m, 3H), 2.74 – 2.56 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.19 – 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.30 (s, 6H). LCMS: m/z 433 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(1-(4-fluorophenyl)azetidin-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



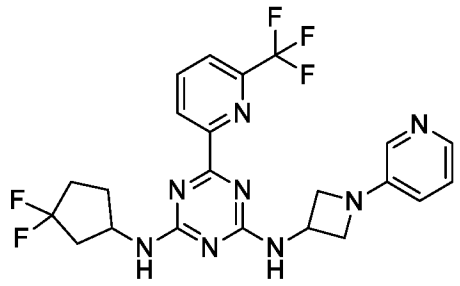
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.05 – 8.37 (m, 1H), 8.31 – 7.54 (m, 2H), 7.60 – 6.68 (m, 4H), 5.49 – 4.41 (m, 4H), 3.80 – 3.35 (m, 2H), 2.55 – 2.12 (m, 6H). LC-MS: m/z 510 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(1-(pyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



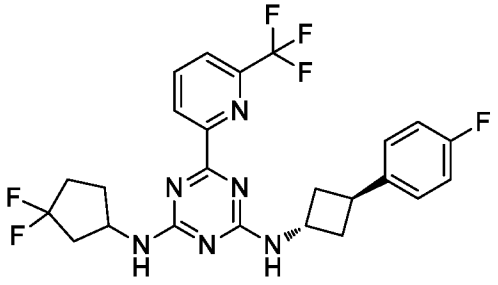
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.26 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 4.99 – 4.34 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 2.42 – 1.71 (m, 6H). LCMS: m/z 493 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(1-(pyridin-3-yl)azetidin-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400MHz, CDCl3) : δ 8.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 6.15 – 5.34 (m, 2H), 5.14 – 4.51 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m , 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 5H). LCMS: m/z 493 (M+H)+.

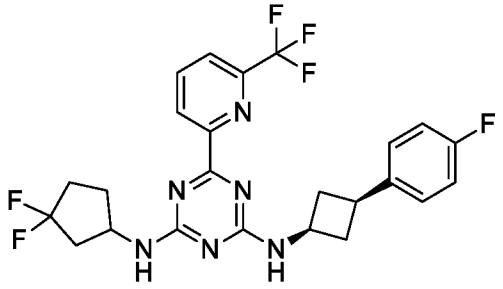
المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-((1r,3r)-3-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 – 8.01 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.89 –

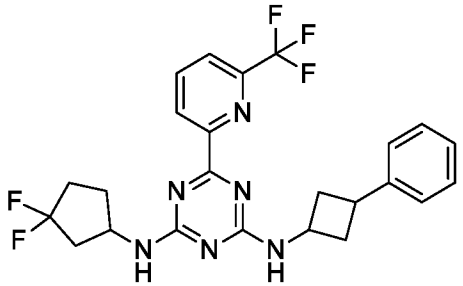
4.35 (m, 2H), 3.88 – 3.40 (m, 1H), 3.00 – 1.75 (m, 11H). LC-MS: m/z 509 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-((1s,3s)-3-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



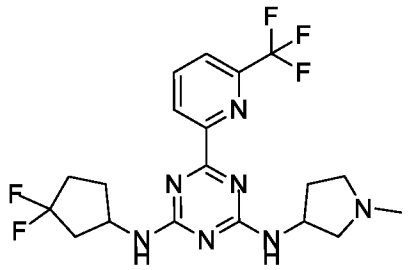
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 8.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.82 – 5.20 (m, 2H), 4.83 – 4.37 (m, 2H), 3.40 – 3.11 (m, 1H), 3.00 – 1.75 (m, 10H). LC-MS: m/z 509 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(3-phenylcyclobutyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



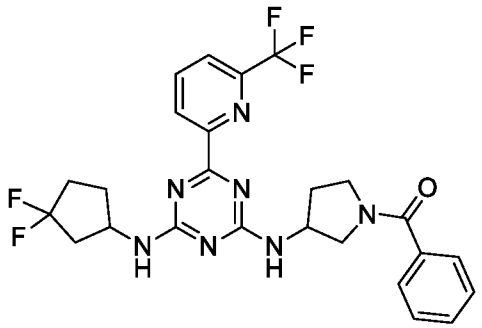
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 8.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.07 – 5.20 (m, 2H), 4.90 – 4.40 (m, 2H), 4.13 – 3.56 (m, 1H), 2.75 – 1.75 (m, 10H). LC-MS: m/z 491 (M+H)+.

المركب -6)-N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



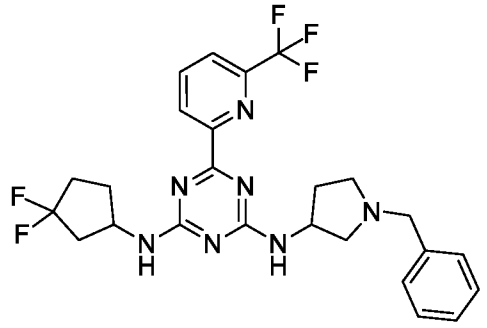
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.62 – 8.48 (m, 1H), 8.09 – 7.94 (m, 1H), 7.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 – 4.27 (m, 2H), 3.42 – 2.56 (m, 9H), 2.44 – 2.22 (m, 4H), 2.00 – 1.57 (m, 4H). LC-MS: m/z 444 (M+H)+.

المركب -6)-(3-((4-((3,3-Difluorocyclopentyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)(phenyl)methanone



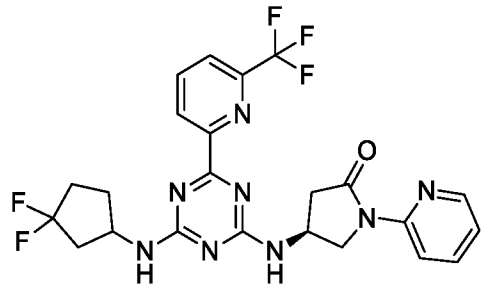
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.76 – 8.35 (m, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 5.75 – 5.29 (m, 2H), 4.86 – 3.77 (m, 4H), 3.70 – 3.23 (m, 2H), 2.79 – 1.74 (m, 8H). LC-MS: m/z 534 (M+H)+.

المركب (6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-N4-(3,3-difluorocyclopentyl)-N2-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



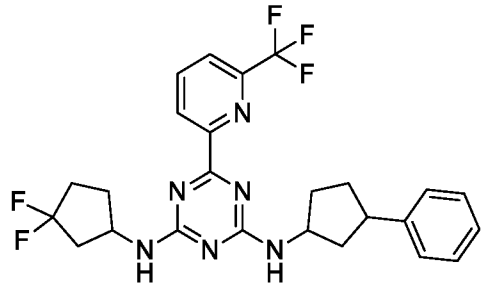
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.62 – 8.40 (m, 1H), 8.12 – 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.28 (m, 5H), 6.23 – 5.45 (m, 2H), 5.07 – 3.75 (m, 4H), 3.06 – 2.40 (m, 4H), 2.38 – 1.60 (m,8H). LC-MS: m/z 520 (M+H)+.

المركب (6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-2-one (4S)-4-((4-((3,3-difluorocyclopentyl)amino)-6-(6-



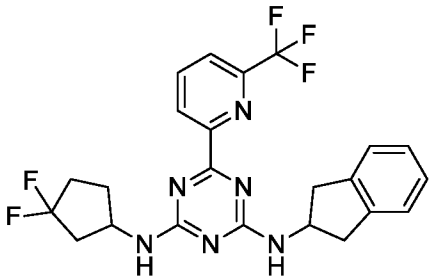
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.66 – 8.29 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 5.73 (m, 2H), 5.00 – 4.40 (m, 3H), 4.24 – 4.05 (m, 1H), 3.15 (m, 6.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.51 (m, 2H), 2.21 (m, 5H). LCMS: m/z 521 (M+H)+.

المركب (6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(3-phenylcyclopentyl)-6-(6-



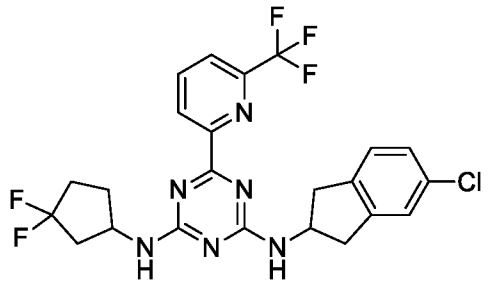
1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.59 - 8.48 (m, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 5.63 - 5.31 (m, 2H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.65 - 2.04 (m, 9H), 1.81 (m, 3H). LCMS: m/z 505 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



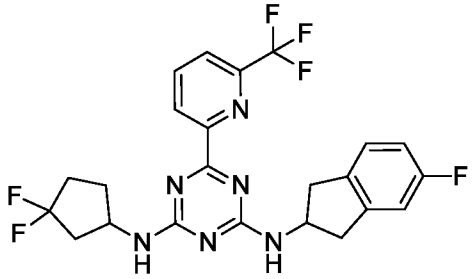
1H NMR (400MHz, CDCl3) : δ 8.64 - 8.46 (m, 1H), 8.01 (d, J = 12.8 Hz , 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz , 1H), 7.21 (m, 3H), 5.76 - 5.31 (m, 2H), 5.02 - 4.44 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.68 - 2.58(m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.25 (m, 1H). LCMS: m/z 477(M+H)+.

المركب N2-(5-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-N4-(3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



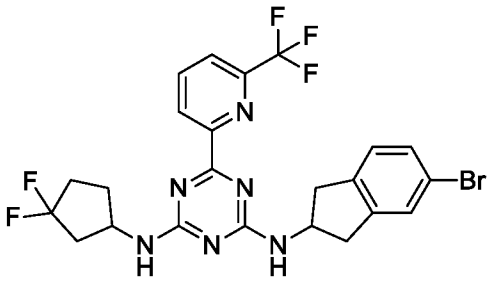
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.57 – 8.48 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz,1H), 7.26 – 7.18 (m, 3H), 6.02 – 5.36 (m, 2H), 5.05 – 4.43(m, 2H), 3.48 – 3.32 (m, 2H), 3.04 – 2.87 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.36 – 2.10 (m, 4H), 1.99 – 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 511 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(5-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



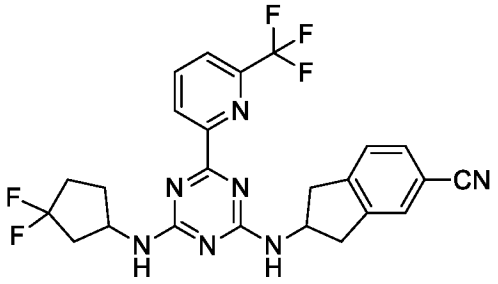
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59 – 8.47 (m, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 5.75 – 5.30 (m, 2H), 5.06 – 4.44 (m, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.95 – 2.62 (m, 3H), 2.33 – 2.05 (m, 4H), 1.87 – 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 495 (M+H)+.

المركب N2-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-N4-(3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



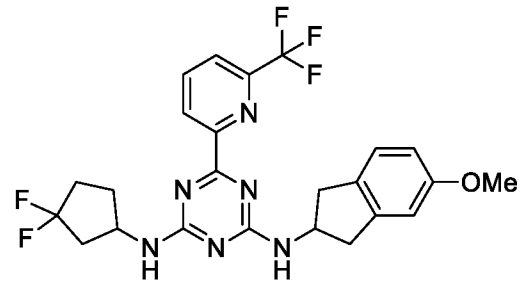
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 2H), 7.18 – 7.00 (m, 1H), 5.70 – 5.30 (m, 2H), 5.03 – 4.48 (m, 2H) , 3.40 – 3.30 (m, 2H), 2.96 – 2.63 (m, 3H), 2.35 – 2.07 (m, 4H), 1.87 – 1.25 (m, 1H). LCMS: m/z 556 (M+H)+ .

المركب 2-((4-((3,3-Difluorocyclopentyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2,3-dihydro-1H-indene-5-carbonitrile



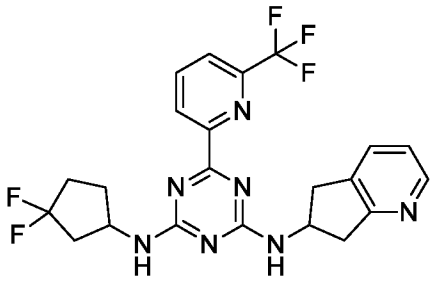
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 5.77 – 5.34 (m, 2H), 5.07 – 4.56 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.03 – 2.99 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.32 – 2.04 (m, 5H). LCMS: m/z 502 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



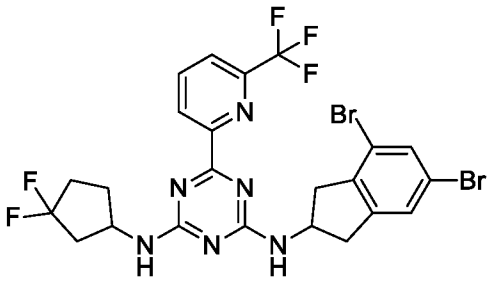
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.69 – 8.46 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 5.76 – 5.33 (m, 2H), 5.02 – 4.78 (m, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 2.93 – 2.62 (m, 4H), 2.31 – 2.10 (m, 4H). LCMS: m/z 507 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-6-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



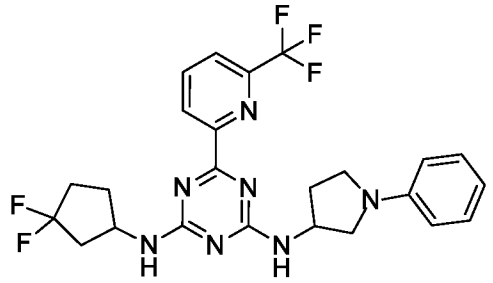
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.64 – 8.35 (m, 2H), 8.07 – 7.76 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.86 – 5.30 (m, 2H), 5.01 – 4.54 (m, 2H), 3.62 – 2.60 (m, 5H), 2.40 – 1.86 (m, 5H). LCMS: m/z 478.2 (M+H)+.

المركب N2-(4,6-dibromo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-N4-(3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



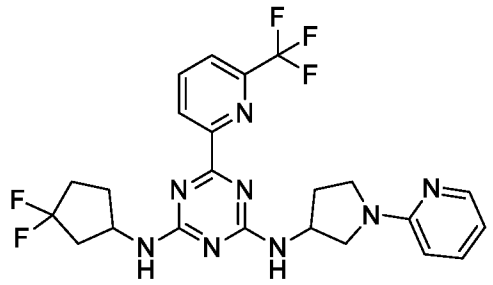
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz,1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.03 - 5.38 (m, 2H), 5.03 - 4.43 (m, 2H), 3.48 - 3.25 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.31- 2.29 (d, J = 8 Hz, 2H) ,2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H). LCMS: m/z 635 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(1-phenylpyrrolidin-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



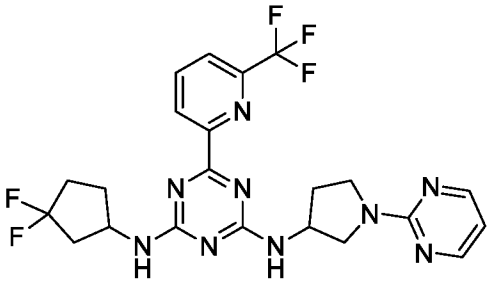
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61-8.49 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.74-6.70 (t, 1H), 6.59 (d, 2H), 5.73-5.33 (m, 2H), 4.91-4.48 (m, 2H) , 3.75-3.28 (m, 4H), 2.62-1.87(m, 8H). LCMS: m/z 506 (M+H) +.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



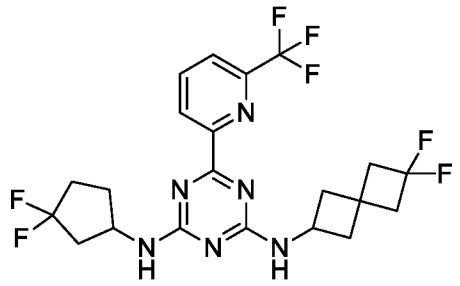
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.67 – 8.44 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84 – 4.30 (m, 4H), 4.07 – 3.51 (m, 4H), 2.83 – 1.97 (m, 8H). LC-MS: m/z 507 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



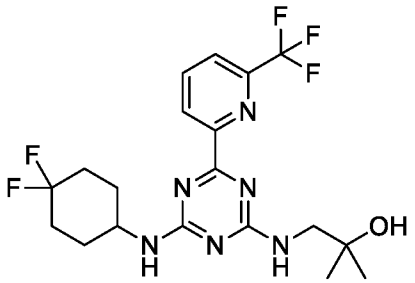
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.64 - 8.48 (m, 1H), 8.34 - 8.33 (m, 2H), 8.04 - 7.38 (m, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 6.54 - 6.52 (m, 1H), 5.73 - 5.35 (m, 2H), 4.61 - 4.58 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 3H), 2.90 - 2.61 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 6H), 1.88 - 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 508 (M+H)+.

المركب N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



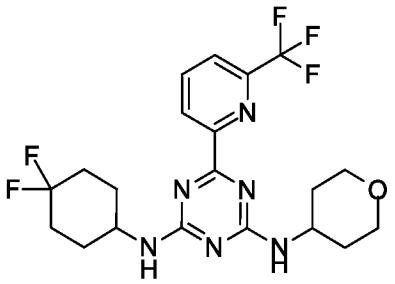
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.73 – 5.20 (m, 2H), 4.80 – 4.30 (m, 2H), 2.83 – 1.78 (m, 14H). LC-MS: m/z 491 (M+H)+.

المركب 1-((4-((4,4-Difluorocyclohexyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-methylpropan-2-ol



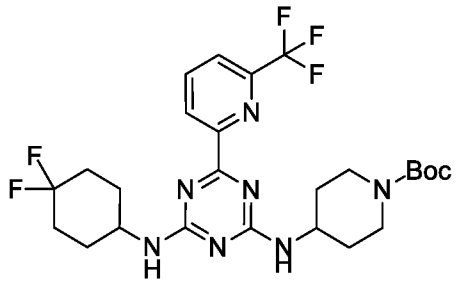
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 – 8.45 (m, 1H), 8.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.10 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.03-4.04 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.62 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H). LC-MS: m/z 447 (M+H)+.

المركب N2-(4,4-difluorocyclohexyl)-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



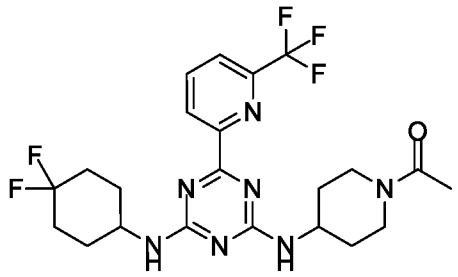
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.55 – 8.48 (m, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.44 – 5.12 (m, 2H), 4.26 – 4.01 (m, 4H), 3.74 – 3.52 (m, 2H), 2.20 – 1.83 (m, 8H), 1.73 – 1.50 (m, 4H); LCMS: m/z 459.2 (M+H)+.

المركب Tert-butyl 4-((4-((4,4-difluorocyclohexyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin -2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)piperidine-1-carboxylate



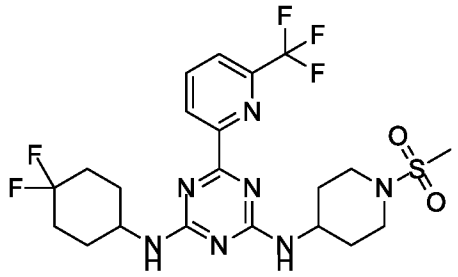
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.48 - 8.40 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 5.56 - 5.15 (m, 2H), 4.18 - 3.85 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.10 - 1.54 (m, 9H), 1.40 (m, 12H). LCMS: m/z 558.3 (M+H)+.

المركب 1-(4-((4-((4,4-Difluorocyclohexyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)piperidin-1-yl)ethanone



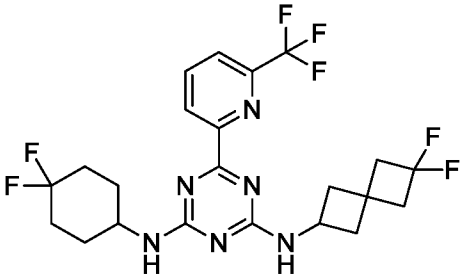
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.54 – 8.48 (m, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57 – 5.14 (m, 2H), 4.54 – 3.83 (m, 4H), 3.25 – 2.83 (m, 4H), 2.24 – 2.05 (m, 7H), 1.77 – 1.44 (m, 6H). LCMS: m/z 500.2 (M+H)+.

المركب N2-(4,4-difluorocyclohexyl)-N4-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



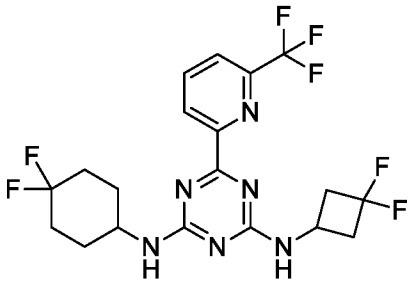
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.58 – 8.48 (m, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.56 – 5.18 (m 2H), 4.25 – 3.95 (m, 4H), 3.64 – 3.45 (m, 2H), 2.26 – 1.55 (m, 15H). LCMS: m/z 536.2 (M+H)+.

المركب N2-(4,4-difluorocyclohexyl)-N4-(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



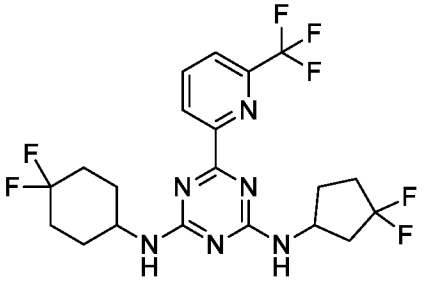
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.14 – 7.94 (m, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.04 – 5.01 (m, 2H), 4.74 – 3.74 (m, 2H), 2.79 – 2.42 (m, 6H), 2.31 – 1.96 (m, 6H), 1.85 – 1.50 (m, 4H). LC-MS: m/z 505 (M+H)+.

المركب 6- N2-(3,3-difluorocyclobutyl)-N4-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



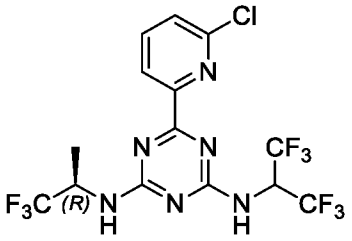
1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4Hz, 1H), 5.77 - 5.14 (m, 2H), 4.53 – 3.96 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H). LCMS: m/z 465 (M+H)+.

المركب 6- N2-(4,4-difluorocyclohexyl)-N4-(3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



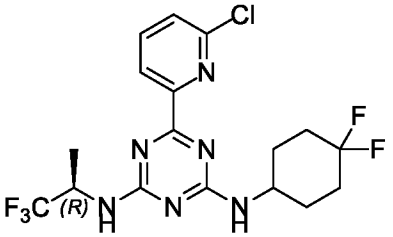
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.48 - 8.56 (m, 1H), 8.01 (d, J = 4Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4Hz, 1H), 5.63 - 5.13 (m, 2H), 4.72 – 3.97 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.14 – 1.86 (m, 9H), 1.74 (m, 2H). LCMS: m/z 479 (M+H)+.

المركب (R)-6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)-N4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



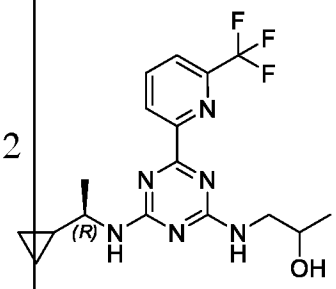
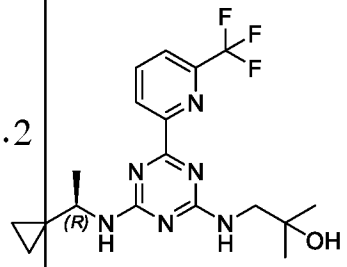
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.40-8.34 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), -6.15-5.83 (m, 1H), 5.77-5.31 (m, 2H), 5.17-4.76 (m, 1H), 1.51- 1.43 (m, 3H) ; LC-MS: m/z 469 (M+H)+.

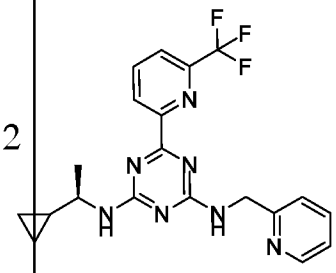
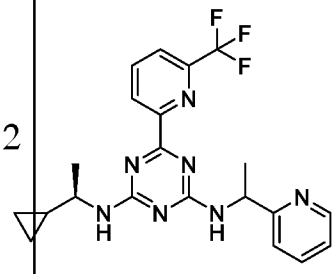
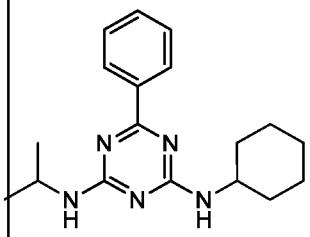
المركب (R)-6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2-(4,4-difluorocyclohexyl)-N4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

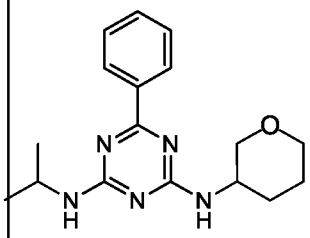


1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (m, 2H), 8.13 – 7.92 (m, 2H), 7.78 – 7.59 (m, 1H), 5.21 – 4.76 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.23 – 1.45 (m, 8H), 1.42 – 1.25 (m, 3H). LCMS: m/z 437 (M+H)+.

الجدول 2: تم تحضير المركبات المستهدفة التالية بواسطة الإجراء الموصوف في المخطط 2 أعلاه.

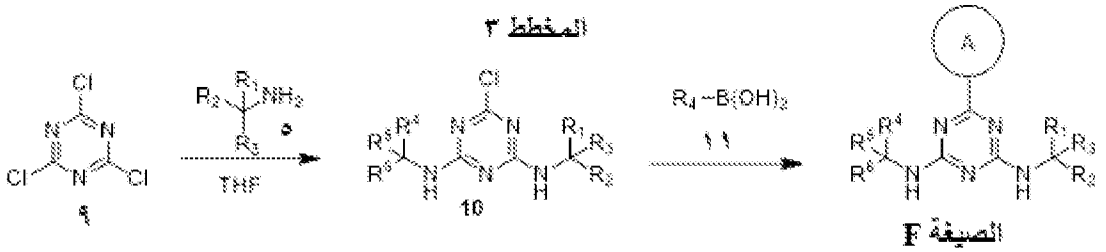
هوية المركب	الاسم	البنية	LCMS	
			MW المتوقع	(M+1) + المكتشف
12	1-(4-((R)-1-cyclopropylethylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)propan-2-ol		382.2	383.2
10	1-(4-(1-cyclopropylethylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-methylpropan-2-ol		396.2	397.2

416.2	415.2		(R)-N2-(1-cyclopropylethyl)-N4-(pyridin-2-ylmethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine	24
430.2	429.2		N2-((R)-1-cyclopropylethyl)-N4-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine	25
312.2	311.2		N2-cyclohexyl-N4-isopropyl-6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine	

69	N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1,3,5-triazine-2,4 -diamine		313.2	314.2

المثال 3. تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية بالصيغة F. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 3، المذكور أدناه.

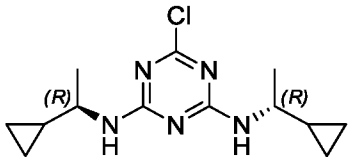
المخطط ٣



الصيغة F

الخطوة 1: تحضير 6-chloro-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl) -1,3,5-triazine-2,4-diamine

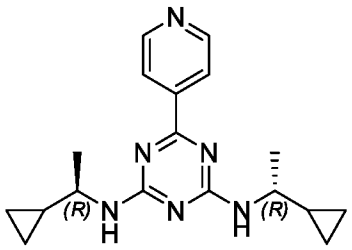
. إلى خليط من 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (2 جم، 10.9 مللي مول، 1 مكافئ) و(R)-1-cyclopropylethanamine hydrochloride (2.7 جم، 22.8 مللي مول، 2.1 مكافئ) في أسيتون (50 مل) تمت إضافة DIPEA (4.5 مل، 27.3 مللي مول، 2.5 مكافئ) و CsF (3.3 جم، 21.8 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند 40 °م لمدة 3 ساعات وبعد ذلك عند 50 °م لمدة 3 ساعات أخرى. تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 282.1 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

. إلى خليط من of 6-chloro-N2,N4-bis((R)-1-cyclo -propylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (100 مجم، 0.36 مللي مول)، pyridin-4-ylboronic acid (66 مجم، 0.52 مللي مول)، و K2CO3 (99 مجم، 0.72 مللي مول) في 1، 4- دايوكسان dioxane (3 مل) والماء (1 مل) التقليب عند درجة حرارة الغرفة تحت جو من نيتروجين تمت إضافة Pd(PPh3)4 (42 مجم، 0.036 مللي مول) في جزء واحد. تم تقليب خليط التفاعل عند 80 °م طوال الليل. تم تقسيم الخليط بين الماء و EtOAc. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.

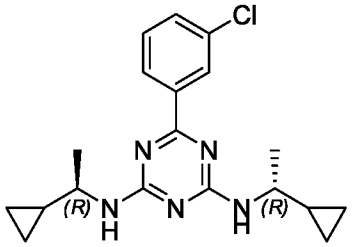


1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.61 – 7.28 (m, 6H), 3.58 – 3.39 (m, 2H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 1.02 – 0.89 (m, 2H), 0.48 – 0.26 (m, 6H), 0.20 – 0.10 (m, 2H). LC-MS: m/z 325.2 (M+H)+..

لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة..

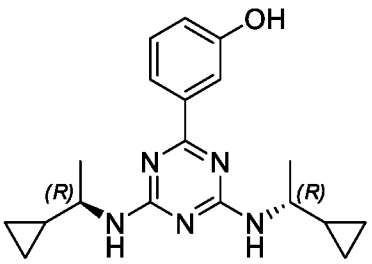
تم استخدام الإجراء المذكور أعلاه

المركب 6-(3-chlorophenyl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-triazine -2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):δ 8.30 – 8.14 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 3.70 – 3.43 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.49 – 0.30 (m, 6H), 0.26 – 0.11 (m, 2H).LC-MS: m/z 358.2 (M+H)+.

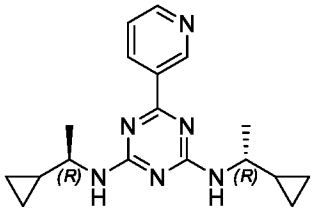
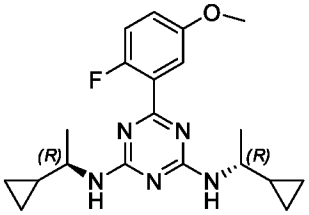
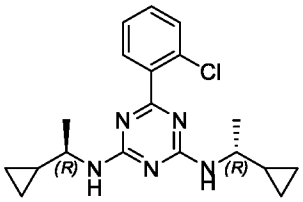
المركب 3-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol

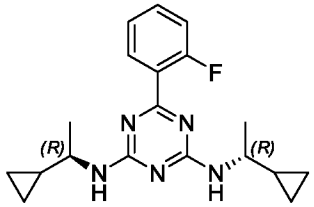
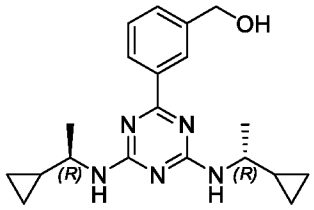
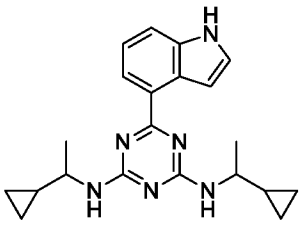


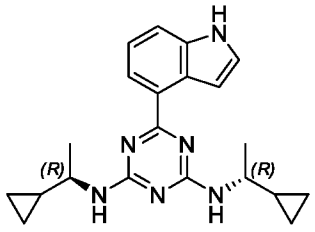
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7.99 – 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.78 – 5.04 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 1.27 (d, J = 4.3 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 0.43 (m, 8H). LC-MS: m/z 340.2 (M+H)+.

الجدول 3: تم تحضير المركبات المستهدفة التالية بواسطة الإجراء الموصوف في المخطط 3 أعلاه.

هوية المركب	الاسم	البنية	LCMS	
			MW المتوقع	(M+1)+

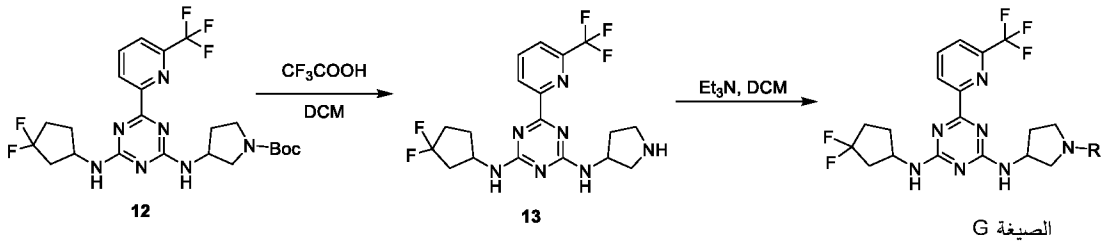
المكتشف				
325.2	324.2		N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(pyridin-3-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine	92
372.2	371.2		N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine	78
358.2	357.2		6-(2-chlorophenyl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-	66

			triazine -2,4-diamine	
342.2	341.2		6-(2-fluorophenyl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-triazine -2,4-diamine	77
354.2	353.2		(3-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl) methanol	82
363.2	362.2		N2,N4-bis(1-cyclopropylethyl)-6-(1H-indol-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4- diamine	

363.2	362.2		N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(1H-indol-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4- diamine	

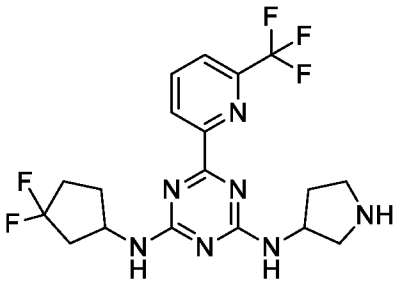
المثال 4. تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية بالصيغة G. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 4، المذكور أدناه.

Scheme 4



الخطوة 1. تحضير N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(pyrrolidin-3-yl)-6-(6-(trifluoro methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

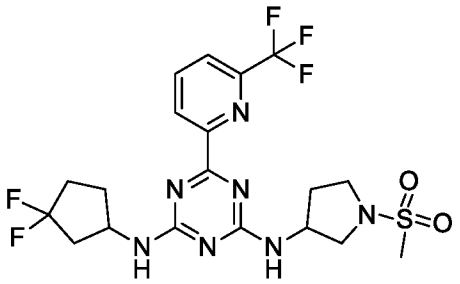
. إلى محلول من tert-butyl 3-(4-(3,3-difluorocyclopentylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyrrolidine-1-carboxylate (160 مجم، 0.3 مللي مول) في DCM (3 مل) عند 0 °م تمت إضافة TFA (1 مل). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة وبعد ذلك التركيز. تم استخلاص المادة المتبقية باستخدام EtOAc. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام NaHCO3 مائية مشبعة وبراين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي وبعد ذلك التركيز للحصول على المنتج المطلوب الذي تم استخدامه في الخطوة التالية بدون أي تنقية إضافية.



LC-MS: m/z 430.2 (M+H)+.

الخطوة 2. تحضير N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(1- (methylsulfonyl)pyrroli -din-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

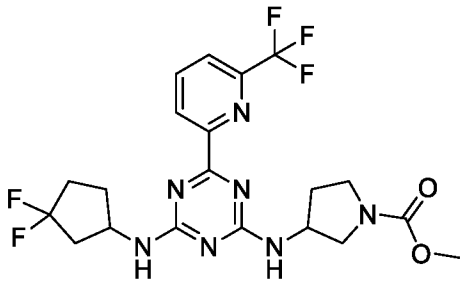
تم تقليب خليط من N2-(3,3-difluorocyclopentyl)-N4-(pyrrolidin-3-yl)-6-(6-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (20 مجم، 0.05 مللي مول)، Et3N (9.4 مجم، 0.09 مللي مول)، MsCl (6 مجم، 0.06 مللي مول) في DCM (2 مل) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تركيز الخليط وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.62 – 8.46 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.79 – 5.38 (m, 2H), 4.80 – 4.53 (m, 2H), 3.76 – 3.52 (m, 2H), 3.39 – 3.23 (m,1H), 2.91 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 3H), 2.20 – 1.98 (m, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.22 – 1.18 (m, 1H).LC-MS: m/z 508.1 (M+H)+.

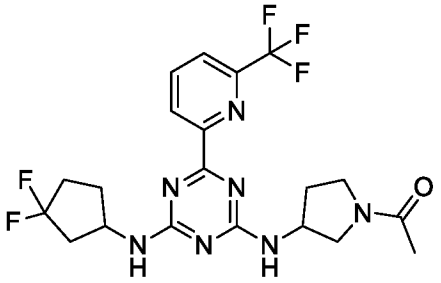
تم استخدام الإجراء المذكور أعلاه لإنتاج المركبات التالية باستخدام المادة البادئة الملائمة.

المركب methyl 3-((4-((3,3-difluorocyclopentyl)amino)-6-(6-(trifluoro .methyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate



1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.58-8.48 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.94 – 5.18 (m, 2H), 4.72 - 4.47 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.28 (m, 1H), 2.45 – 1.80 (m, 7H).LC-MS: m/z 488.2 (M+H)+.

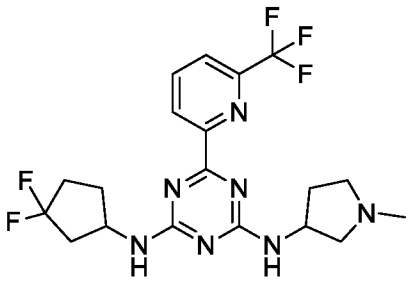
المركب : 1-(3-((4-((3,3-difluorocyclopentyl)amino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin -2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)ethanone



1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 (m, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.30 (m, 2H), 3.97 – 3.52 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.50 – 2.22 (m, 3H), 2.22 – 1.98 (m, 3H), 1.25 (s, 3H).LC-MS: m/z 472.2 (M+H)+.

المركب -6-(6- (1-methylpyrrolidin-3-yl)-N4-(3,3-difluorocyclopentyl)-N2-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

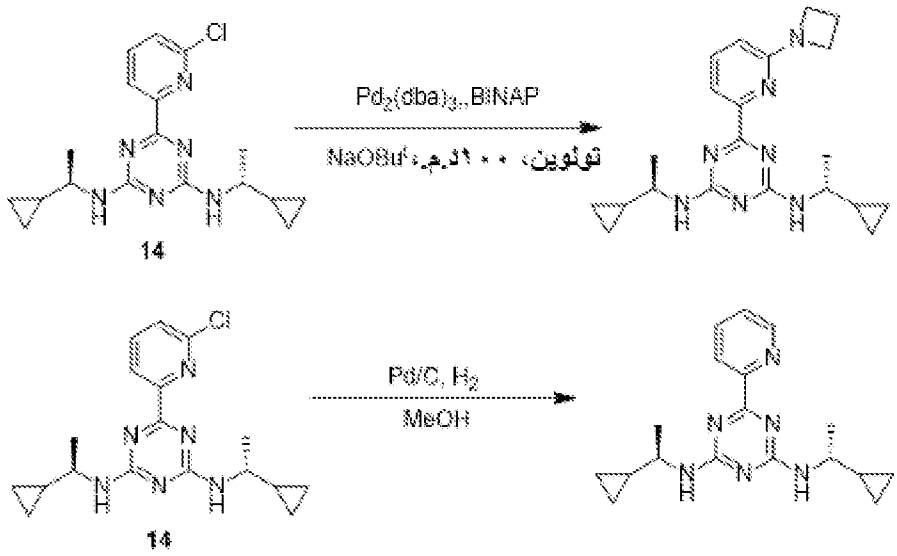
إلى محلول من tert-butyl 3-(4-(3,3-difluorocyclopentylamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)pyrrolidine-1-carboxylate (25 مجم، 0.05 مللي مول) في THF (3 مل) عند 0 °م تمت إضافة LiAlH4(5 مجم، 0.14 مللي مول). تم تقليب الخليط عند حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة، وفي النهاية عند 60 °م لمدة 2 ساعة. تم إخماد خليط التفاعل بالماء والاستخلاص بواسطة EtOAc. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 (m, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 1H), 7.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.47 – 2.87 (m, 3H), 2.69 (m, 6H), 2.28 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).LC-MS: m/z 444.2 (M+H)+.

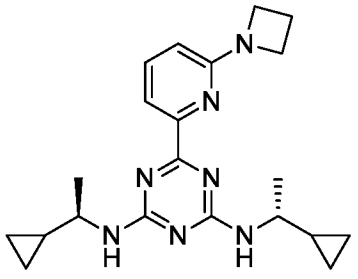
المثال 5. تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 5، المذكور أدناه.

المخطط 5



الخطوة 1: تحضير 6-(6-(azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropyl -ethyl) -1,3,5-triazine-2,4-diamine

تم تقليب خليط من 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl) -1,3,5-triazine-2,4-diamine (40 مجم، 0.11 مللي مول)، أزيتيدين azetidine (7.6 مجم، 0.13 مللي مول)، 2,2'-bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (6.9 مجم، 0.01 مللي مول)، sodium tert-butoxide (15 مجم، 0.16 مللي مول) و tris(dibenzylideneacetone) -dipalladium (10.2 مجم، 0.01 مللي مول) في تولوين toluene (3 مل) عند 100 °م تحت جو من نيتروجين طوال الليل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.

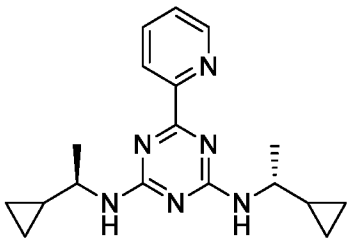


1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 2H), 6.56 (d, J=7.4, 1H), 4.11 (t, J=7.4, 4H), 3.59 (m, 2H), 2.42 (p, J=7.4, 2H),

1.30 (d, J=6.5, 6H), 0.98 (s, 2H), 0.67 – 0.13 (m, 8H). LC-MS: m/z 380.2 (M+H)+.

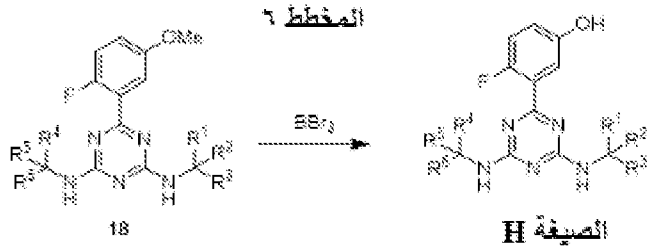
الخطوة 2: تحضير 6-(pyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

إلى محلول من 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (20 مجم، 0.05 مللي مول) في ميثانول (2 مل) تمت إضافة C/Pd (2 مجم) تحت جو من نيتروجين. ثم تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة تحت باللون هيدروجين طوال الليل. تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



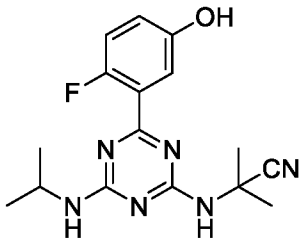
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.82 – 8.03 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 3.79 – 3.45 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.07 – 0.84 (m, 2H), 0.55 – 0.05 (m, 8H). LC-MS: m/z 325.2 (M+H)+.

المثال 6. تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية بالصيغة H. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 6، المذكور أدناه.



الخطوة 1: تحضير 2-((4-(2-fluoro-5-hydroxyphenyl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-methylpropanenitrile. إلى محلول من 2-((4-(2- of

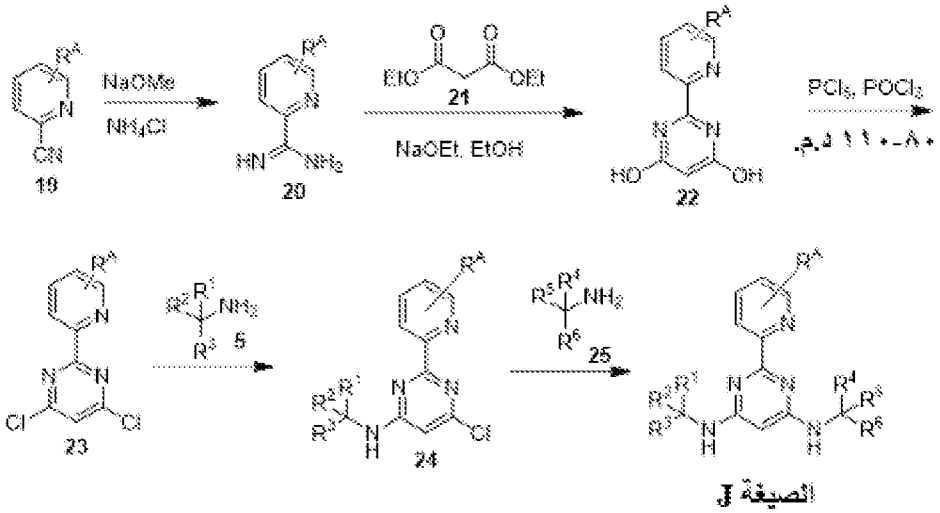
fluoro-5-methoxyphenyl)-6-(isopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-methylpropanenitrile (200 مجم، 0.6 مللي مول) في DCM غير مائية (3 مل) عند -65 °م تمت إضافة بالتقطير BBr3 (0.6 مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة 20 دقيقة. تم تدفئة الخليط ببطء إلى 0 °م والتقليب لمدة 10 دقائق. وثم التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. تم إخماد التفاعل باستخدام كمية مائية مشبعة ثلجية من NaHCO3 حتى رقم هيدروجيني = 8. تم استخلاص الخليط الناتج باستخدام EtOAc(2 x 10 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



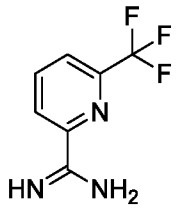
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7.20 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.72 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 6H). LC-MS: m/z 331.2 (M+H)+.

المثال 7. تحضير مركبات بيريميدين ثنائية الأليفاتية Di-aliphatic Pyrimidine بالصيغة J. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 7، المذكور أدناه.

المخطط Y



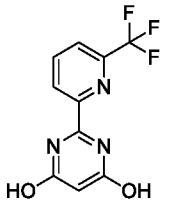
الخطوة 1: تحضير 6-(trifluoromethyl)picolinonitrile (50 مجم، 0.3 مللي مول، 1 مكافئ) في EtOH (3 مل) تمت إضافة NaOMe (1.6 مجم، 0.03 مللي مول، 0.1 مكافئ) عند 0 °م. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة، يلي ذلك إضافة NH4Cl (21 مجم، 0.39 مللي مول، 13 مكافئ). تم تقليب الخليط الناتج عند 90 °م لمدة 1 ساعة والتبريد إلى درجة حرارة الغرفة. تم تعديل تعديل الرقم الهيدروجيني للخليط إلى 9 باستخدام NaHCO3 مائية مشبعة وبعد ذلك الاستخلاص باستخدام EtOAc. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 190.1 (M+H)+.

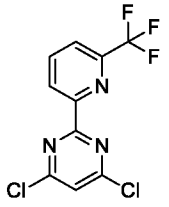
الخطوة 2: تحضير 2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pyrimidine-4,6-diol. إلى محلول من صوديوم sodium (366 مجم، 15.9 مللي مول، 5.0 مكافئ) في EtOH غير مائية (6 مل) تمت إضافة بالتقطير محلول من 6-(trifluoromethyl)picolinimidamide (600 مجم، 3.2 مللي مول) في EtOH. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1

ساعة، يلي ذلك إضافة داي إيثيل مالونات (1 مل، 6.4 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند الإرجاع طوال الليل وثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة. تم تعديل الرقم الهيدروجيني للخليط الناتج إلى 7 بواسطة 1 ع محلول HCl مائي. تم ترشيح المعلق وتم غسل عجينة المرشح بالماء. تم تعليق المادة الصلبة في MeOH والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب الذي تم استخدامه مباشرةً في الخطوة التالية بدون أي تنقية إضافية.



LC-MS: m/z 256.0 (M-H)-.

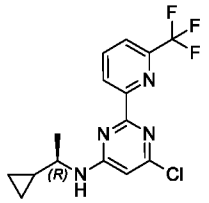
الخطوة 3: تحضير 4,6-dichloro-2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pyrimidine. تم تقليب محلول من 2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pyrimidine-4,6-diol (1 جم، 3.9 مللي مول) في POCl3 (6 مل) عند 90 °م طوال الليل وبعد ذلك التركيز لإزالة المادة المتطايرة. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 294.0 (M+H)+.

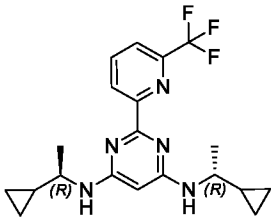
الخطوة 4: تحضير (R)-6-chloro-N-(1-cyclopropylethyl)-2-(6-(trifluoromethyl) -pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine. إلى محلول من 4,6-dichloro-2-(6-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl)pyrimidine (80 مجم، 0.27 مللي مول، 1 مكافئ) في THF (3 مل) تمت إضافة (R)-1- -cyclopropylethanamine (0.06 مل، 0.6 مللي مول، 2.2 مكافئ) وEt3N (0.07 مل، 0.54 مللي مول، 2 مكافئ).

تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 343.1 (M+H)+.

الخطوة 5: تحضير of N4,N6-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-2-(6- (trifluoromethyl)pyri din-2-yl)pyrimidine-4,6-diamine إلى محلول من (R)-6-chloro-N-(1-cyclopro pylethyl)-2-(6-(trifluoromethyl) -pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine (50 مجم، 0.15 مللي مول، 1 مكافئ) في DMSO (2 مل) تمت إضافة (R)-1-cyclopropylethanamine hydrochloride (22 مجم، 0.18 مللي مول، 1.2 مكافئ) وDIPEA (0.08 مل، 0.45 مللي مول، 3 مكافئ). تم معالجة الخلط بالإشعاع تحت ميكروويف عند 160 °م لمدة 1.5 ساعة. بعد إضافة (R)-1-cyclopropylethanamine (0.18 مللي مول، 1.2 مكافئ)، تم تقليب الخليط الناتج والمعالجة بالإشعاع تحت ميكروويف عند 160 °م لمدة 2 ساعة أخرى. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وثم التقسيم بين EtOAc والماء. تم غسل الطبقة العضوية بالماء وبراين brine ، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة طريقة قياسية للحصول على المنتج المطلوب.

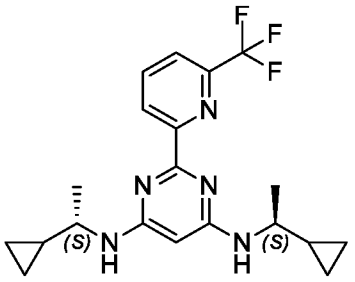


1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19 (m, 3H), 3.13 (d, J = 6.3 Hz,

2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.96 – 0.72 (m, 2H), 0.52 – 0.33 (m, 4H), 0.33 – 0.10 (m, 4H).LC-MS: m/z 392.2 (M+H)+.

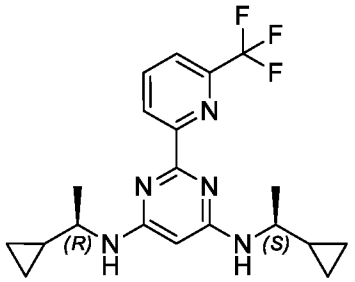
تم استخدام الإجراء المذكور أعلاه لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب N4,N6-bis((S)-1-cyclopropylethyl)-2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl) pyrimidine-4,6-diamine



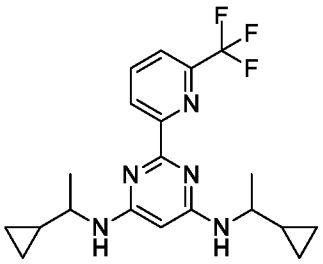
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (m, 3H), 3.22 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.40 – 1.15 (m, 6H), 0.95 (m, 2H), 0.61 – 0.44 (m, 4H), 0.31 (m, 4H).LC-MS: m/z 392.2 (M+H)+.

المركب N4-((R)-1-cyclopropylethyl)-N6-((S)-1-cyclopropylethyl)-2-(6-(trifluoro methyl)pyridin-2-yl)pyrimidine-4,6-diamine



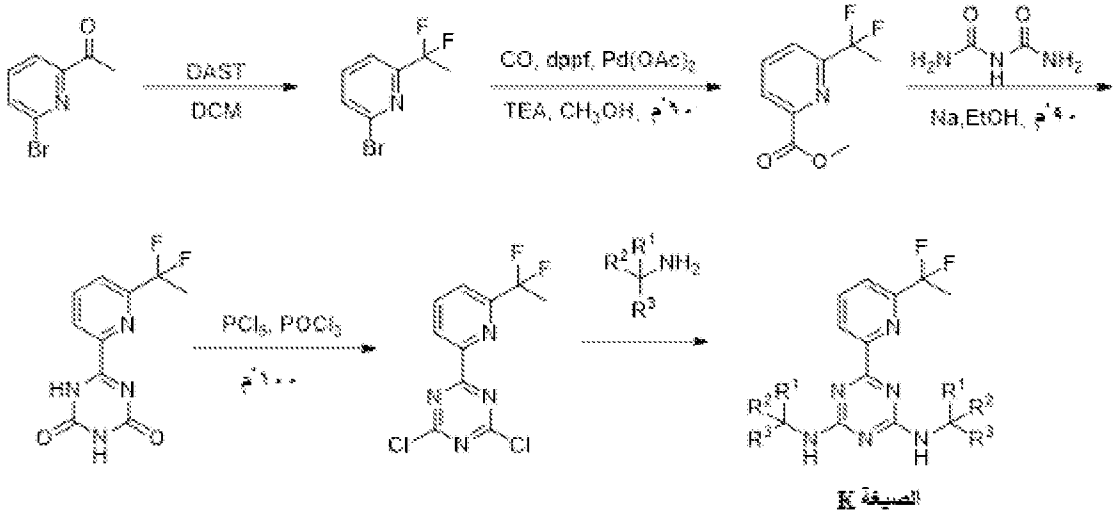
1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (m, 3H), 3.22 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.68 – 1.25 (m, 6H), 0.97 (m 2H), 0.61 – 0.44 (m, 4H), 0.31 (m, 4H).LC-MS: m/z 392.2 (M+H)+.

الجدول 7: تم تحضير المركبات التالية بواسطة الإجراء الموصوف في المخطط 7 أعلاه.

هوية المركب	الاسم	البنية	LCMS	
			MW المتوقع	(M+1)+ المكتشف
	N4,N6-bis(1-cyclopropylethyl)-2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pyrimidine-4,6-diamine		391.2	392.2

المثال 9. تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية المتماثلة بالصيغة K. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 9، المذكور أدناه.

المخطط ٩



الصيغة K

الخطوة 1: 2-bromo-6-(1,1-difluoroethyl)pyridine.

إلى محلول من 1-(6-bromopyridin-2-yl)ethanone of (26 جم، 130 مللي مول) في DCM جاف (150 مل) عند 0 °م تمت إضافة بالتقطير DAST (84 مل، 650 مللي مول) على مدار 30 دقيقة. ثم تم ترك خليط التفاعل ليدفأ ببطء إلى درجة حرارة الغرفة، والتقليب حتى يكتمل التفاعل. تم صب الخليط الناتج ببطء في ثلج (300 جم) والاستخلاص باستخدام DCM (2 x 50 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة بالماء، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 2-برومو -6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين. +(M+H) 222.0 m/z :LC-MS.

الخطوة 2: تحضير methyl 6-(1,1-difluoroethyl)picolinate.

إلى محلول من 2-bromo-6-(1,1-difluoroethyl)pyridine (30.2 جم، 136 مللي مول) في MeOH (300 مل) تمت إضافة 1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene (7.5 جم، 13.6 مللي مول)، تراي إيثيل أمين triethylamine (28.4 مل، 204 مللي مول)، و2(OAc)Pd (1.52 جم، 6.7 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 60 °م تحت جو CO لمدة 16 ساعة. تم ترشيح الخليط الناتج والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على methyl 6-(1,1-difluoroethyl) picolinate. LC-MS: m/z 202.2 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير 6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4 (1H,3H)-dione. إلى محلول من NaOEt في EtOH (محضر حديثاً من صوديوم (1.9 جم، 82.6 مللي مول و EtOH (150 مل)) تمت إضافة methyl 6-(1,1-difluoroethyl)picolinate (14.0 جم، 70 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 90 °م لمدة 16 ساعة والتركيز تحت ضغط منخفض. إلى المادة المتبقية تمت إضافة الماء (50 مل). تم تعديل الرقم الهيدروجيني للخليط الناتج إلى 7 باستخدام 1 ع HCl، وبعد ذلك الترشيح. تم غسل عجينة المرشح بالماء، والتجفيف تحت تفريغ عالي للحصول على 6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4(1H,3H)-dione. LC-MS: m/z 255.1 (M+H)+.

الخطوة 4: تحضير 2,4-dichloro-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine إلى محلول من 6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4 (1H,3H)-dione (6 جم، 25 مللي مول) في POCl3 (60 مل) تمت إضافة PCl5 (26 جم، 125 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 100 °م لمدة 16 ساعة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 2,4-dichloro-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine.

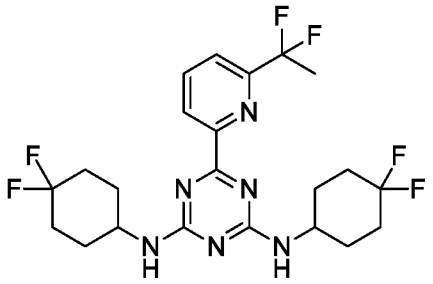
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.62 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 2.16 (q, 3H). LC-MS: m/z 292.1 (M+H)+.

الخطوة 5: تحضير :

N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-(1,1-difluoroethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

. إلى خليط من 2,4-dichloro-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine (582 مجم، 2.0 مللي مول، 1.0 مكافئ) و 4,4-difluorocyclohexanamine hydrochloride (752 مجم، 4.4 مللي مول، 2.2 مكافئ) في THF (12 مل) عند درجة

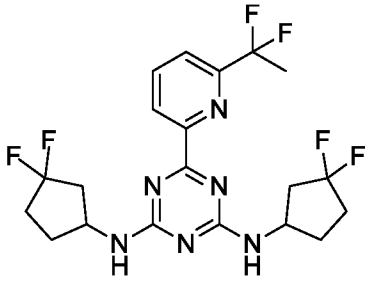
حرارة الغرفة تمت إضافة CsF (1.2 جم، 8.0 مللي مول، 2 مكافئ) وDIPEA (1.4 مل، 8.0 مللي مول، 4 مكافئ). تم تقليب الخليط عند 60 °م طوال الليل وبعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.32-8.40 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.07-5.46 (m, 2H), 3.99-4.18 (m, 2H), 1.71-2.17 (m, 19H). LC-MS: m/z 489.2 (M+H)+.

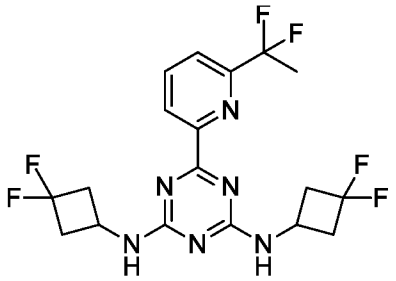
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 9 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب N2,N4-bis(3,3-difluorocyclopentyl)-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



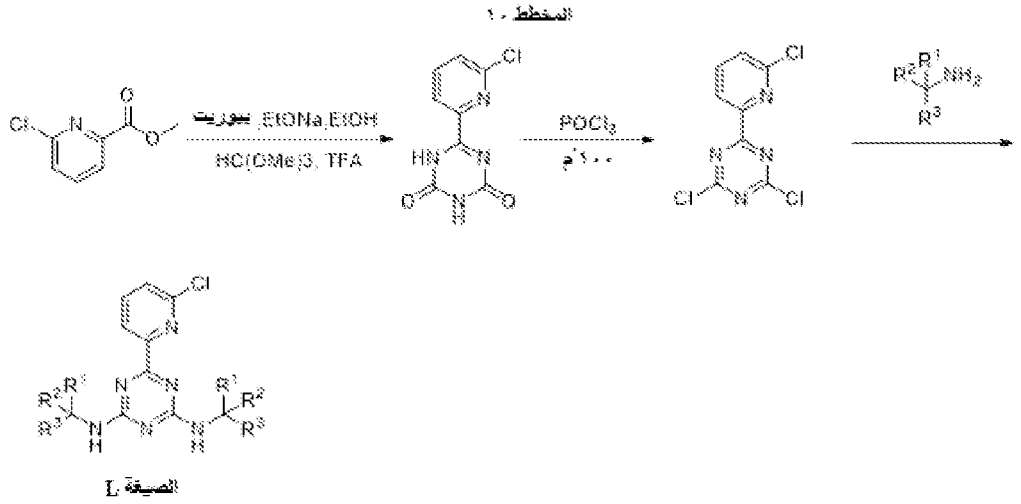
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.32-8.43 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.28-5.70 (m, 2H), 4.54-4.71 (m, 2H), 1.72-2.65(m, 15H). LC-MS: m/z 461.2 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(3,3-difluorocyclobutyl)-6-(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.35-8.42 (m, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 5.42-5.85 (m, 2H), 4.35-4.52 (m, 2H), 3.04 (bs, 4H), 2.62 (bs, 4H), 2.04-2.16(m, 3H). LC-MS: m/z 433.2 (M+H)+.

المثال 10. تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية المتماثلة بالصيغة L. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 10، المذكور أدناه.

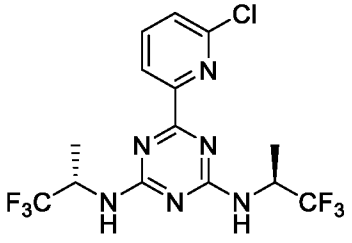


الخطوة 1: تحضير 6-(6-chloropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4(1H,3H)-dione. إلى دورق مستدير القاع ذو ثلاث أعناق مجفف تمت إضافة بيوريت biuret (14.8 جم، 0.14 مول)، methyl 6-chloropicolinate (21 جم، 0.12 مول) وEtOH (250 مل). تم نزع غاز الخليط باستخدام N2 ثلاث مرات وثم التقليب عند 25 °م لمدة 20 دقيقة. ثم تم ترك درجة الحرارة لترتفع إلى 50 °م، يلي ذلك إضافة HC(OMe)3 (17 مل، 0.14 مول) وTFA (1.37 جم، 0.01 مول). تم تقليب خليط التفاعل (ملاط أصفر باهتس) عند نفس درجة الحرارة لمدة 30 دقيقة، يلي ذلك الإضافة بالتقطير لمحلول من NaOEt في EtOH (20٪ بالوزن، 163 جم، 0.48 مول). تم تسخين الملاط السميك باللون الأصفر الناتج إلى الإرجاع لمدة

2 ساعة حتى يكتمل التفاعل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم معالجة المادة المتبقية بالماء (200 مل) والتركيز تحت ضغط منخفض لإزالة الإيثانول المتبقي. بعد ذلك تمت إضافة الماء (300 مل) إلى المادة المتبقية (أثناء التقليب) لتشكيل محلول بلون بني رائق. تم تبريد المحلول إلى 10 °م والتعديل ببطء إلى رقم هيدروجيني 1 بواسطة 6 ع HCl. تم تقليب الخليط الناتج لمدة أخرى 2 ساعة والترشيح. تم غسل عجينة المرشح باستخدام HCl مائي (pH=1)، التجميع والتعليق في DCM (300 مل). تم تقليب المعلق عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة، والترشيح والتجفيف للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 225.0 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 2,4-dichloro-6-(6-chloropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 3 الموصوف أعلاه. LC-MS: m/z 260.9 (M+H)+.

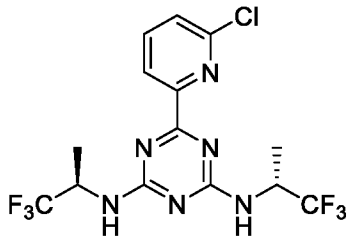
الخطوة 3 : تحضير 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine. تم تقليب خليط من 2,4-dichloro-6-(6-chloro -pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine (0.27 جم، 1.04 مول)، (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amine hydrochloride (0.39 جم، 2.6 مول)، وكربونات بوتاسيوم potassium carbonate (0.43 جم، 3.1 مول) في 1، 4- دايوكسان جاف (2.5 مل) تحت جو من N2 عند 50 °م لمدة 36 ساعة بعد ذلك عند 100 °م لمدة أخرى 36 ساعة حتى يكتمل التفاعل. تم ترشيح الخليط الناتج خلال سيليت وتم غسل العجينة باستخدام EtOAc. تم تركيز ناتج الترشيح وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.32 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.61 (m, 1.5H), 5.25 (m, 0.5H), 5.09 (m, 0.5H), 4.88 (m, 1.5H), 1.54 – 1.26 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 (M+H)+.

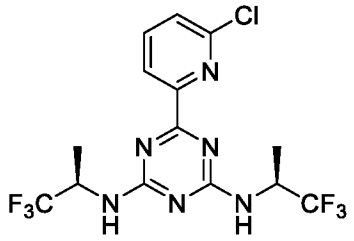
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 10 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



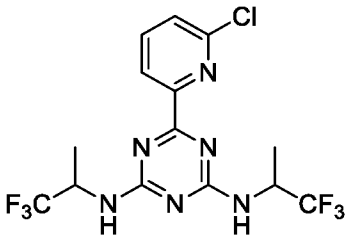
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.70 – 5.13 (m, 2H), 5.09 – 4.71 (m, 2H), 1.34 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 (M+H)+.

المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-N4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.41 – 8.23 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.68 – 5.20 (m, 2H), 5.18 – 4.81 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 (M+H)+.

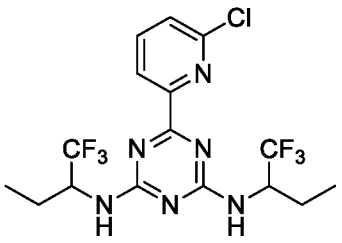
Compound 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(1,1,1-المركب
trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.70 – 5.13 (m, 2H), 5.09 – 4.71 (m, 2H), 1.34 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 (M+H)+.

المركب :

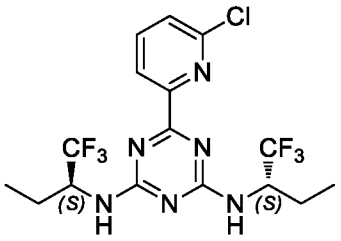
6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.39 – 8.31 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.67 – 5.12 (m, 2H), 4.98 – 4.65 (m, 2H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.06 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 443 (M+H)+.

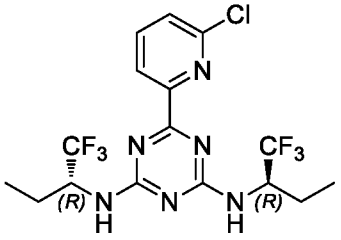
المركب :

6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(1,1,1-trifluorobutan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



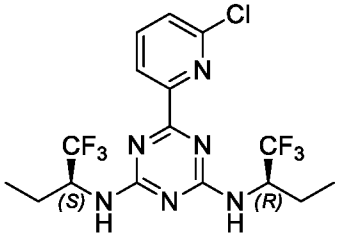
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.30-8.35 (t, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 5.49-5.63 (m, 2H), 4.72-4.89 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.02-1.08 (t, 6H). LC-MS: m/z 443 (M+H)+.

المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis((S)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.31-8.35 (t, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 5.16-5.71 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 2H), 1.02-1.08 (t, 6H). LC-MS: m/z 443 (M+H)+.

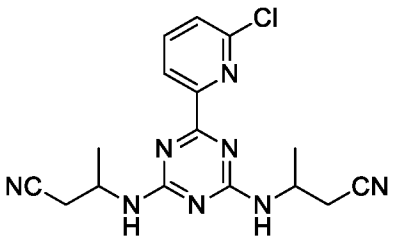
المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.30-8.35 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47-7.49 (d, 1H), 5.35-5.66 (m, 2H), 4.91-5.13 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.00-

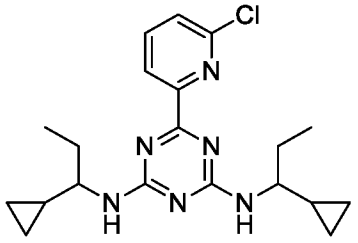
2.23 (d, 3H), 1.31-1.42 (d, 1H), 1.03-1.07 (m, 6H). LC-MS: m/z 443 (M+H)+.

المركب 3,3'-((6-(6-Chloropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(azanediyl))dibutanenitrile



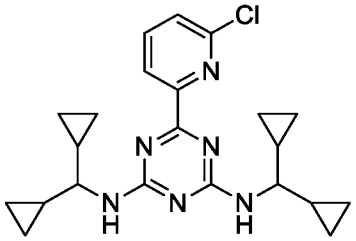
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.61 – 5.18 (m, 2H), 4.59 – 4.20 (m, 2H), 2.85 – 2.60 (m, 4H), 1.44 – 1.36 (m, 6H). LC-MS: m/z 357 (M+H)+.

المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(1-cyclopropylpropyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



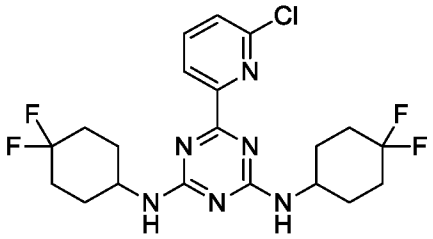
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 – 5.08 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 0.92 – 0.80 (m, 2H), 0.66 – 0.20 (m, 8H). LC-MS (m/z): 387.2 (M+H)+.

المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(dicyclopropylmethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



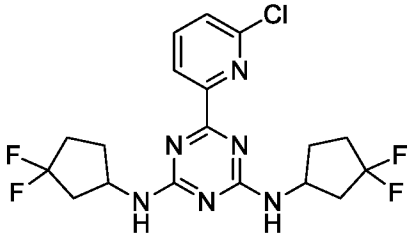
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 – 5.01 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 0.89 (m, 4H), 0.50 – 0.21 (m, 16H). LC-MS: m/z 411.2 (M+H)+.

المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64-6.12 (m, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H), 2.17-1.70 (m, 16H). LC-MS: m/z 459 (M+H)+.

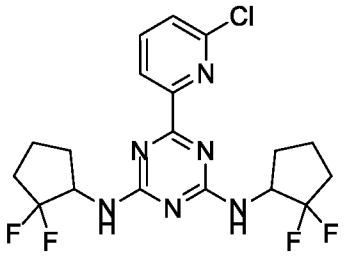
المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(3,3-difluorocyclopentyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.41 – 8.25 (m, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.78 – 5.37 (m, 2H), 4.69 – 4.53 (m, 2H),

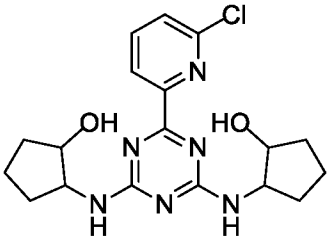
2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.51 – 1.98 (m, 8H), 1.85 – 1.76 (m, 2H). LCMS: m/z 431.1 (M+H)+.

المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(2,2-difluorocyclopentyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



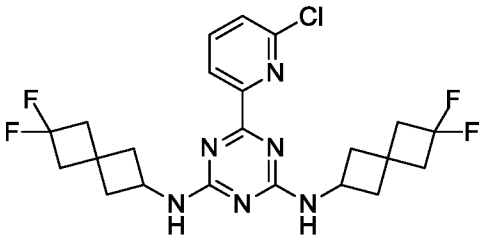
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.48 – 8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.63 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 2.41–2.08 (m, 6H), 1.83 (m, 4H), 1.66 (s, 2H). LCMS: m/z 431(M+H)+..

المركب 2,2'-((6-(6-Chloropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(azanediyl))dicyclopentanol



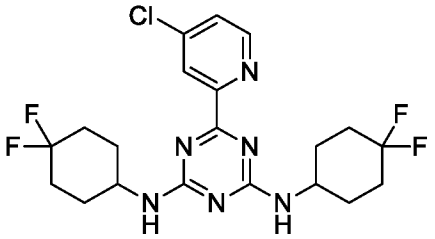
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.30 – 5.83 (m, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 6H), 1.51 (m, 2H). LCMS: m/z 391(M+H)+.

المركب 6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



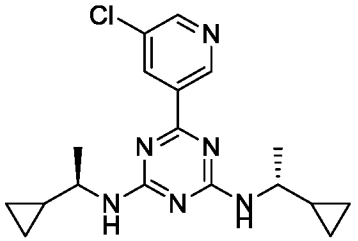
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 – 7.78 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 4.45 – 4.24 (m, 2H), 2.72– 2.66 (m, 4H), 2.61 – 2.50 (m, 4H), 2.46 – 2.41 (m, 4H), 2.22 – 2.19 (m, 4H). LCMS: m/z 483(M+H)+.

المركب 6-(4-Chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.02 (m, 2H), 1.98-1.61 (m, 16H). LC-MS: m/z 459.1 (M+H)+.

المركب 6-(5-Chloropyridin-3-yl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

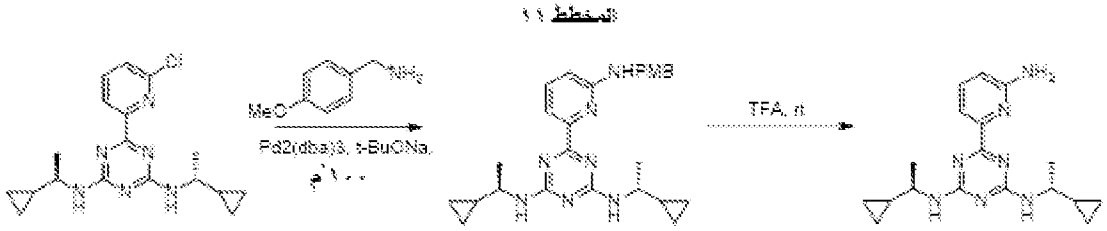


1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.36 (m, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.46 – 5.06 (m, 2H), 3.78 – 3.40 (m, 2H), 1.29

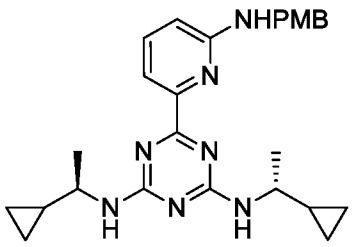
(s, 6H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.56 – 0.38 (m, 6H), 0.29 (s, 2H). LC-MS: m/z 359 (M+H)+.

المثال 11 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 11، المذكور أدناه.

المخطط ١١



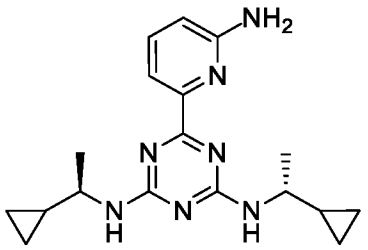
الخطوة 1. تحضير N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-((4-methoxybenzyl) amino)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine. إلى محلول من 6-(6-chloropyridin-2 -yl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (120 مجم، 0.33 مللي مول)، (4-methoxyphenyl)methanamine (69 مجم، 0.51 مللي مول)، BINAP (42 مجم، 0.66 مللي مول) و t-BuONa (63 مجم، 0.66 مللي مول) في دايوكسان غير مائي (2 مل) عند درجة حرارة الغرفة تحت جو N2 تمت إضافة Pd2(dba)3 (30 مجم، 0.033 مللي مول) في جزء واحد. ثم تم تقليب خليط التفاعل عند 100 °م طوال الليل ثم التركيز تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب.



LCMS: m/z 460 (M+H)+.

الخطوة 2. تحضير 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1-cyclopropyl ethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine of

تمت إذابة N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-(4-methoxybenzylamino) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (80 مجم، 0.17 ملي مول) في TFA (0.5 مل) تحت جو N2. ثم تم تقليب خليط المحلول عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.71 – 7.54 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 6.24 – 5.30 (m, 2H), 3.70 – 3.54 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 6H), 0.95 – 0.90 (m, 2H), 0.58 – 0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 340.2 (M+H)+.

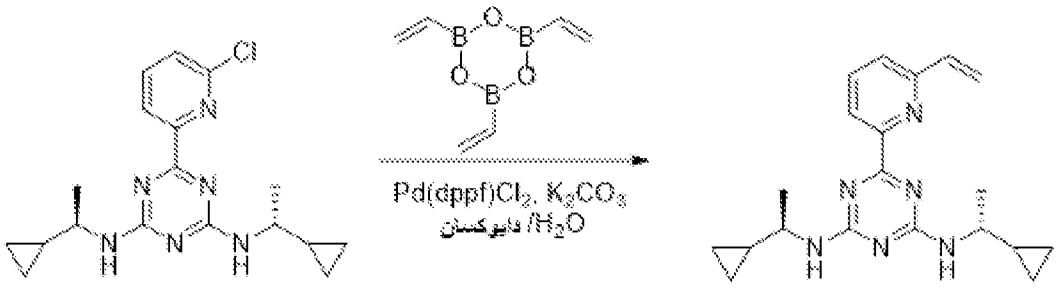
المثال 12 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 12، المذكور أدناه.

الخطوة 1. تحضير 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl pyridin-2-ol إلى خليط من N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-methoxypyridin -2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine (50 مجم، 0.14 ملي مول) و NaI (63 مجم، 0.42 ملي مول) في CH3CN غير مائي (1 مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة TMSCl (46 مجم، 0.42 ملي مول) في جزء واحد. تم تقليب خليط التفاعل 80 °م لمدة 6 ساعات ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.24 (br s, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 – 5.31 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 6H), 0.98 – 0.87 (m, 2H), 0.62 – 0.21 (m, 8H). LCMS: m/z 341.2 (M+H)+.

المثال 13 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 13، المذكور أدناه.

المخطط ١٣



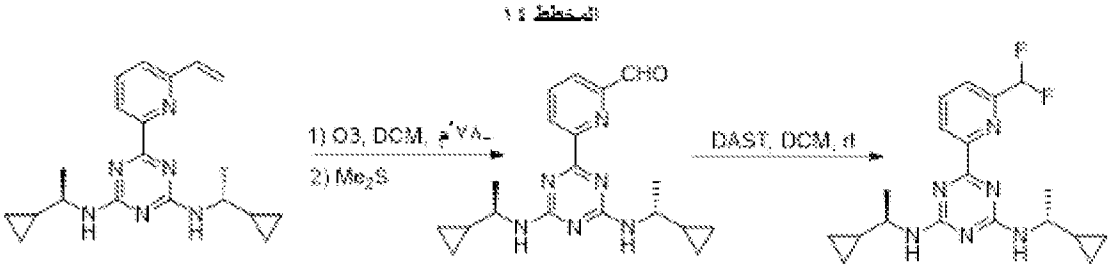
الخطوة 1. تحضير N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-vinylpyridin-2-yl)- 1,3,5-triazine-2,4-diamine إلى معلق من 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis ((R)-1-cyclopropylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (200 مجم، 0.56 مللي مول)، 2,4,6-trivinyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane (135 مجم، 0.84 مللي مول) وK2CO3 (154 مجم، 1.11 مللي مول) في دايوكسان (2 مل) وH2O (0.8 مل) تحت جو من N2 تمت إضافة Pd(dppf)Cl2 (41 مجم، 0.06 مللي مول) في جزء واحد. تم تقليب خليط التفاعل عند 100 °م طوال الليل ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والإخماد بالماء. تم استخلاص الخليط الناتج باستخدام EtOAc (20 مل × 2). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة بالماء وبراين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.44 – 5.16 (m, 2H), 3.72 – 3.52

(m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 6H), 0.98 – 0.86 (m, 2H), 0.58 – 0.21 (m, 8H).
LCMS: m/z 351.1 (M+H)+.

المثال 14 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 14، المذكور أدناه.

المخطط 14



الخطوة 1. تحضير 6-(4,6-bis(((R)-1-cyclopropylethyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl) picolinaldehyde. تم إمرار فقاعات أوزون داخل محلول من N2, N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-vinylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (120 مجم، 0.34 مللي مول) في DCM (2 مل) عند -78 °م لمدة 1 ساعة. بعد تطهير الأوزون الزائد بواسطة N2، تمت إضافة Me2S (0.2 مل) داخل خليط التفاعل عند 0 °م. تم تركيز الخليط الناتج وتم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LCMS: m/z 353 (M+H)+.

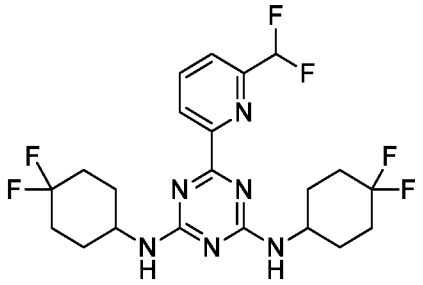
الخطوة 2. تحضير N2,N4-bis((R)-1-cyclopropylethyl)-6-(6-(difluoromethyl) pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

إلى محلول من 6-(4,6-bis((R)-1-cyclo propylethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)picolinaldehyde of (50 مجم، 0.14 مللي مول) في DCM غير مائية (2 مل) عند 0 °م تمت إضافة بالتقطير DAST (68 مجم، 0. 43 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم إخماد الخليط الناتج ببطء باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3 (5 مل) عند 0 °م، بعد ذلك الاستخلاص باستخدام DCM (40 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة بالماء وبراين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز، والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.70 (m, 1H), 5.47 – 5.21 (m, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 6H), 0.92 - 0.86 (m, 2H), 0.58 – 0.21 (m, 8H). LCMS: m/z 375 (M+H)+.

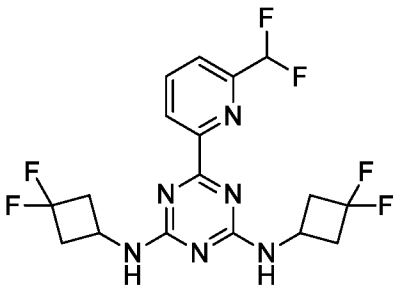
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 14 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



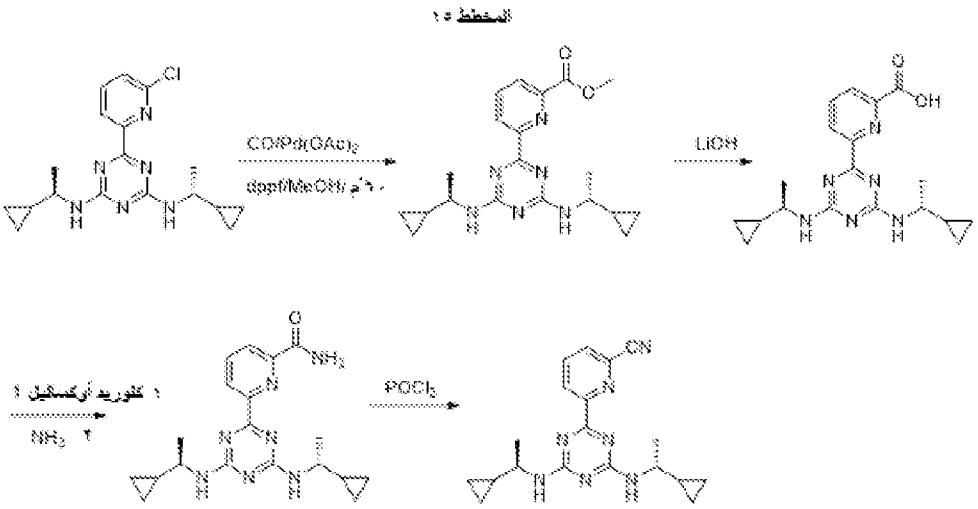
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.48 (, 1H), 8.01 (br s., 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 - 7.01 (m, 1H), 5.02 - 5.55 (m, 2H), 3.95 - 4.20 (m, 2H), 2.14 (m, 8H), 1.86 - 1.98 (m, 4H), 1.77 (m, 4H). LC-MS: m/z 475 (M+H)+.

المركب N2,N4-bis(3,3-difluorocyclobutyl)-6-(6-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.64 – 8.35 (m, 1H), 8.10 – 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.98 – 5.29 (m, 2H), 4.70 – 4.16 (m, 2H), 3.24 – 2.92 (m, 4H), 2.79 – 2.44 (m, 4H). LC-MS: m/z 419 (M+H)+.

المثال 15 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 15، المذكور أدناه.



الخطوة 1: تحضير methyl 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)picolinate إلى خليط من 6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis((R)-1- cyclopropylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (0.25 جم، 0.7 مللي مول) في MeOH (10 مل) تمت إضافة dppf (80 مجم، 0.15 مللي مول)، Pd(OAc)2 (60 مجم، 0. 27 مللي مول) وEt3N (150 مجم، 1.5 مللي مول). تم نزع غاز خليط التفاعل وإعادة التعبئة باستخدام CO ثلاث مرات وثم التقليب تحت جو من CO (60) عند 70 °م لمدة 12 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم سحن المادة المتبقية باستخدام EtOAc (100 مل) والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على methyl 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)picolinate.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50 (m, 1H), 8.24-8.22 (dd, 1H), 7.99-7.95 (t, 1H), 5.49 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 1.92 (s,6H) , 0.96-0.87 (m, 2H) , 0.52-0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 383 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير of 6-(4,6-bis(((R)-1-cyclopropylethyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl) picolinic acid إلى خليط من methyl 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethyl amino)-1,3,5- triazin-2-yl)picolinate (150 مجم، 0.40 مللي مول) في الماء (2.0 مل) و THF (3.0 مل) تمت إضافة هيدروكسيد ليثيوم lithium hydroxide (47 مجم، 2.0 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ثم التحميض باستخدام HCl مائي (1 ع) إلى pH 5-6 والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب. LCMS: m/z 367 (M-H)-.

الخطوة 3: تحضير 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-1,3,5- triazin-2-yl)picolinamide إلى خليط مبرّد بالثلج من 6-(4,6-bis(((R)-1-cyclopropylethyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)picolinic acid (120 مجم، 0.32 مللي مول) في DCM جاف (5.0 مل) و DMF (0.1 مل) تمت إضافة بالتقطير أوكساليل كلوريد (65 مجم، 0.5 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة ثم المعالجة باستخدام أمونيا ammonia . تم تقليب الخليط الناتج لمدة 10 دقائق عند 0 °م، وبعد ذلك التركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على give 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)- 1,3,5-triazin-2-yl)picolinamide

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 13.59 (s, 1H), 9.30-9.14 (m, 3H), 8.58-8.30 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 3.77-3.54 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.02 (m, 2H) , 0.50-0.30 (m, 8H). LCMS: m/z 368 (M+H)+.

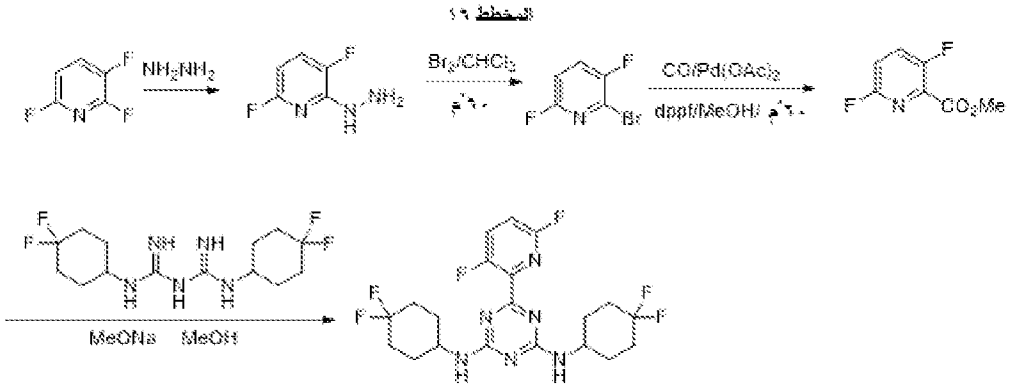
الخطوة 4: تحضير 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-1,3,5-triazin-2- yl)picolinonitrile إلى خليط من 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-

picolinamide(1,3,5 -triazin-2-yl) (36 مجم، 0.1 مللي مول) في بيريدين جاف dry pyridine (3.0 مل) تمت إضافة فوسفور تراي كلوريد phosphorous trichloride (0.1 مل). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 6-(4,6-bis((R)-1-cyclopropylethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl) picolinonitrile.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50-8.48 (m, 1H), 8.24-8.22 (t, 1H), 7.73-7.71 (dd, 1H), 5.46-5.14 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 6H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.46-0.20 (m, 8H). LCMS: m/z 350 (M+H)+.

المثال 16 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 16، المذكور أدناه.

المخطط ١٦



الخطوة 1: تحضير 3,6-difluoro-2-hydrazinylpyridine. إلى محلول مبرّد بالثلج من 2,3,6-trifluoropyridine (1.0 جم، 7.5 مللي مول) في إيثانول ethanol (10 مل) تمت إضافة هيدرازين هيدرات hydrazine hydrate (0.75 جم، 15.0 مللي مول). تم تدفئة خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وبعد ذلك التسخين عند الإرجاع لمدة 2 ساعة. بعد تبريده إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف خليط التفاعل بالماء (10 مل) والاستخلاص باستخدام DCM (2 x 20 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على 3,6-difluoro-2-hydrazinylpyridine. LC-MS (m/z): 146 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 2-bromo-3,6-difluoropyridine. إلى محلول مقلّب من 3,6-difluoro-2-hydrazinylpyridine (1.1 جم، 7.0 مللي مول) في كلورو تشكل (20 مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة بالتقطير بروم (1.8 جم، 11.2 مللي مول). تم تسخين خليط التفاعل إلى 60 °م لمدة 1.5 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، الإخماد باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3، والاستخلاص باستخدام داي كلورو ميثان (2 x 20 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 2-bromo-3,6-difluoropyridine. LC-MS: m/z 194 (M+H)+.

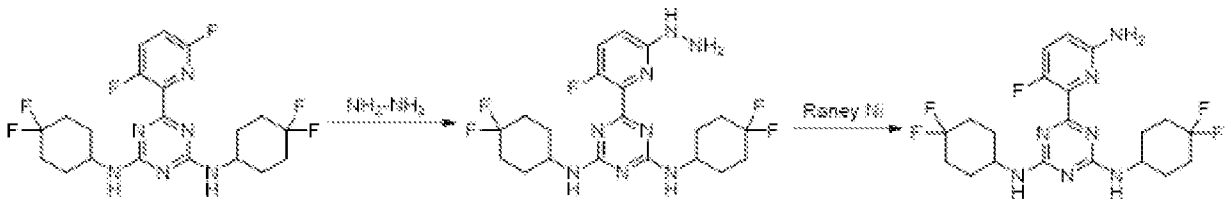
الخطوة 3: تحضير methyl 3,6-difluoropicolinate. إلى محلول من 2-bromo-3,6-difluoropyridine (0.8 جم، 4.1 مللي مول) في MeOH (10 مل) تمت إضافة dppf (0.3 جم، 0.56 مللي مول)، Pd(OAc)2 (0.1 جم، 0. 45 مللي مول) وEt3N (1.6 مل، 8.2 مللي مول). تم نزع الغاز من المعلق وإعادة التعبئة باستخدام جو CO ثلاث مرات. تم تقليب الخليط الناتج تحت جو CO (60 رطل لكل بوصة مربعة) عند 70 °م لمدة 12 ساعة، ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم سحن المادة المتبقية باستخدام EtOAc (150 مل) والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على methyl 3,6-difluoropicolinate. LC-MS: m/z 174 (M+H)+.

الخطوة 4: تحضير N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(3,6-difluoropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine. إلى معلق من N1، N5- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)- ببيجوانيد (167 مجم، 0.50 مللي مول) وميثيل 3، 6- داي فلورو بيكولينات (130 مجم، 0.75 مللي مول) في MeOH (5 مل) تمت إضافة NaOMe (81 مجم، 1.5 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم الصب في الماء، والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم تجفيف نواتج الاستخلاص العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على N2, N4-bis (4,4-difluorocyclohexyl)-6-(3,6-difluoropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.67-7.61 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.46-5.10 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 8H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 461 (M+H)+.

المثال 17 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 17، المذكور أدناه.

المخطط ١٧



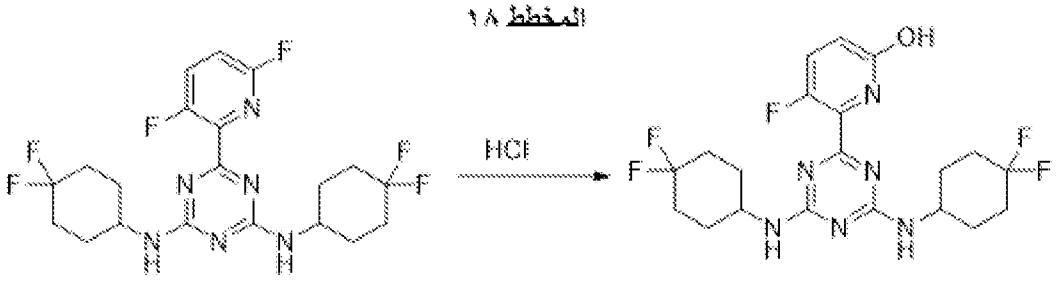
الخطوة 1: تحضير N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(3-fluoro-6-hydrazinyl pyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine. إلى محلول من N2,N4-bis(4,4-difluoro -cyclohexyl)-6-(3,6-difluoropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (230 مجم، 0.50 مللي مول) في THF (20 مل) تمت إضافة هيدرازين هيدرات (150 مجم، 3.0 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 60 °م لمدة 2.5 ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام DCM والغسل بالماء. تم فصل الطور العضوي، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS (m/z): 473.2 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 6-(6-amino-3-fluoropyridin-2-yl)-N2,N4-bis(4,4-difluoro cyclohexyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine. إلى محلول من N2,N4-bis(4,4-difluoro -cyclohexyl)-6-(3-fluoro-6-hydrazinylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (47 مجم، 0.1 مللي مول) في ميثانول (5.0 مل) تمت إضافة Raney Ni (100 مجم). تم تقليب خليط التفاعل تحت جو من H2 طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة بعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43-7.39 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 12H), 1.76-1.68 (m, 4H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H)+.

المثال 18 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 18، المذكور أدناه.

المخطط ١٨

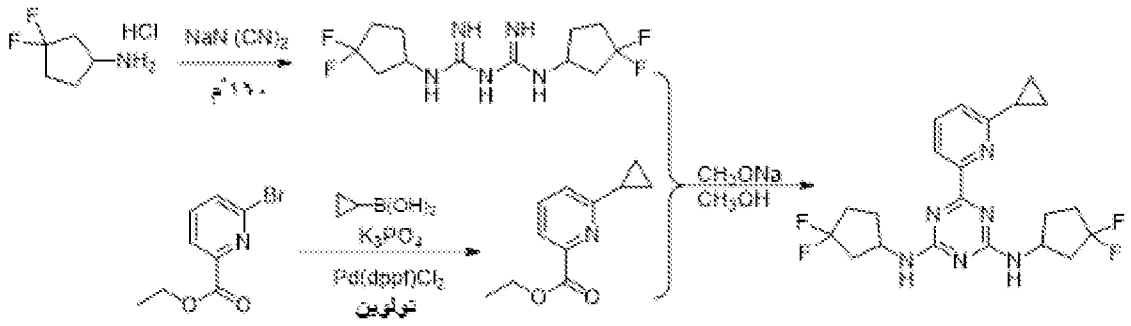


الخطوة 1: تحضير 6-(4,6-bis((4,4-difluorocyclohexyl)amino)-1,3,5-triazin-2-yl)-5-fluoropyridin-2-ol. تم تقليب خليط من N2,N4-bis(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(3,6 -difluoropyridin-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (100 مجم، 0.22 مللي مول) في HCl مركز (5.0 مل) عند 100 °م طوال الليل. تم تركيز الخليط الناتج والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.96 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 5.47-5.17 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 2H), 2.11-1.66 (m, 16H). LCMS: m/z 459 (M+H) +.

المثال 19 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 19، المذكور أدناه.

المخطط ١٩



الخطوة 1: تحضير N1، N5- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)- ببيجوانيد. تم تسخين خليط من 3، 3- داي فلورو سيكلو بنتان أمين هيدروكلوريد (3 جم، 19.1 مللي مول) وصوديوم داي سيان أميد (1.7 جم، 19.1 مللي مول) عند 160 °م لمدة 1 ساعة. تمت إذابة المنتج الناتج في MeOH بعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 310.2 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير إيثيل 6- سيكلو بروبيل بيكولينات. إلى خليط من إيثيل 6- برومو بيكولينات (200 مجم، 0.87 مللي مول) وحمض سيكلو بروبيل بورونيك (149 مجم، 1.74 مللي مول) في تولوين (15 مل) تمت إضافة K3PO4 (369 مجم، 1.74 مللي مول) وداي كلورو (داي فينيل فوسفينو فيروسين) بالاديوم (11 مجم، 0.017 مللي مول). تم تقليب الخليط الناتج تحت جو N2 عند 100 °م طوال الليل، ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 192.1 (M+H)+.

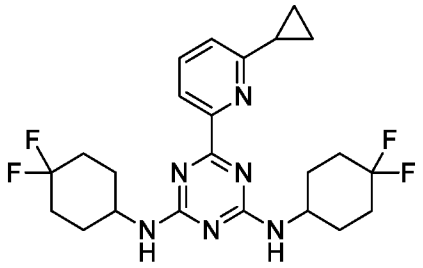
الخطوة 3: 6-(6- سيكلو بروبيل بيريدين -2- يل)-N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-1، 3، 5 -ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى خليط من N1، N5- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)- ببيجوانيد (50 مجم، 0.16 مللي مول) وإيثيل 6- سيكلو بروبيل بيكولينات (62 مجم، 0.33 مللي مول) في ميثانول (5 مل) تمت إضافة NaOMe (44 مجم، 0.80 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، وثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم تقسيم المادة المتبقية بين EtOAc والماء. تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز، والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.43-8.33 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.25-7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.66-6.52 (m, 1H), 5.90-5.79 (m, 1H), 4.74-4.45 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 8H), 1.90-1.88

(m, 2H), 1.42-1.40 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.25-1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 437.2 (M+H)+.

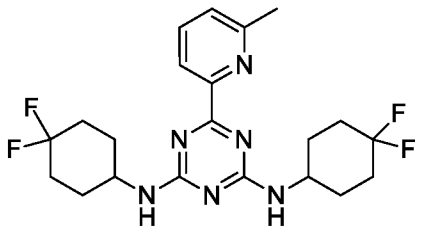
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 19 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب 6-(6- سيكلو بروبيل بيريدين -2- يل)-N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (s, 1H) , 7.87 (s, 1H) , 7.14 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H) , 2.43 (s, 1H), 2.16 - 1.74 (m, 16H), 1.25 (s, 2H), 1.02 (s, 2H), 0.87 (m, 1H). LCMS: m/z 465 (M+H)+ .

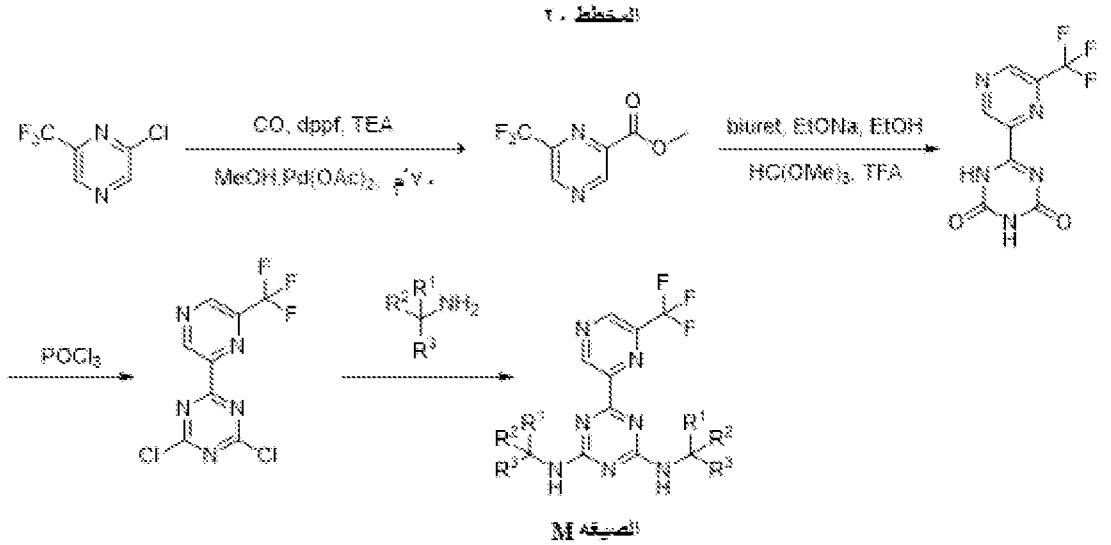
المركب N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(6- ميثيل بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.181 - 8.11 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.46 - 5.07 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 9H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 3H). LCMS: m/z 439 (M+H)+.

المثال 20 تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية المتماثلة بالصيغة M. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 20، المذكور أدناه.

المخطط ٢٠



الصيغة M

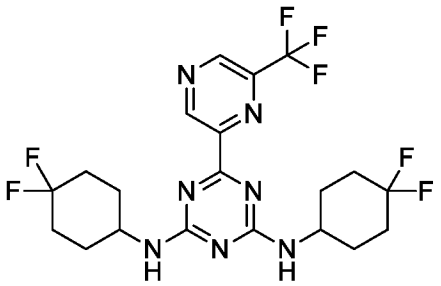
الخطوة 1: تحضير ميثيل 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكسيلات. إلى خليط من 2-كلورو -6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين (1 جم، 5.5 مول) في MeOH (5.5 مل) تمت إضافة dppf (0.16 جم، 0.29 مللي مول)، Pd(OAc)2 (0.1 جم، 0.44 مللي مول) وEt3N (0.12 مل، 8.2 مللي مول). تم نزع الغاز من المعلق تحت التفريغ وبعد ذلك إعادة التعبئة باستخدام CO ثلاث مرات. تم تقليب الخليط الناتج تحت جو CO (80 رطل لكل بوصة مربعة) عند 70 °م لمدة 2 يوم حتى يكتمل التفاعل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض عند 30 °م. إلى المادة المتبقية تمت إضافة EtOAc (150 مل). تم ترشيح المعلق وتم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 207 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4(H1، H3) - دايون. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 2 الموصوف أعلاه. LC-MS: m/z 260 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير 2، 4- داي كلورو -6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين. إلى محلول من 6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2،

4 (H1، H3)- دايون (2.8 جم، 0.011 مول) في POCl3 (30 مل) تمت إضافة Et3N (0.3 مل). تم تقليب الخليط عند 100 °م لمدة 16 ساعة حتى يكتمل التفاعل. تم تركيز الخليط الناتج والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 296 (M+H)+.

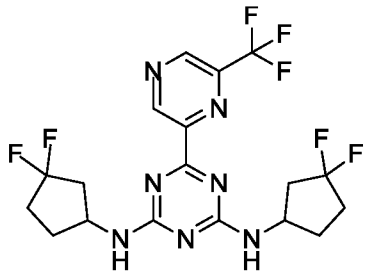
الخطوة 4: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2 - يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 4.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.73 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 5.49-5.15 (m, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 2.17-1.58 (m, 16H). LC-MS: m/z 494 (M+H)+.

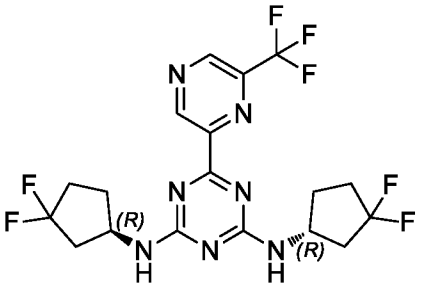
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 20 أعلاه لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



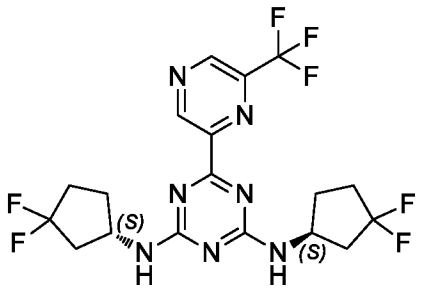
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.68 - 5.37 (m, 2H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 2.66 – 2.61 (m, 2H), 2.32 - 1.85 (m, 10H). LC-MS: m/z 466 (M+H)+.

N2، N4- بيس ((R)-3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



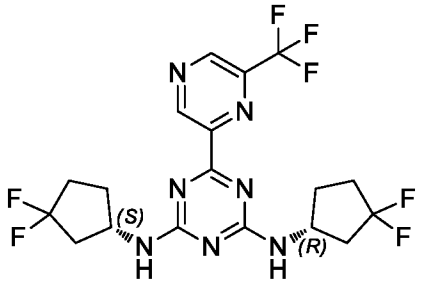
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.77-9.71 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 5.68-5.37 (m, 2H), 5.54-4.72 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.17-2.13 (m, 6H). LC-MS: m/z 466 (M+H)+.

N2، N4- بيس ((S)-3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



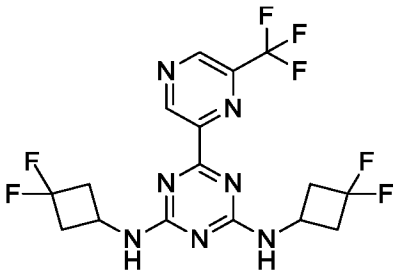
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.70 -5.38 (m, 2H), 4.83 – 4.38 (m, 2H), 2.80 – 1.76 (m, 12H). LC-MS: m/z 466 (M+H)+.

N2-((R)-3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-((S)-3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



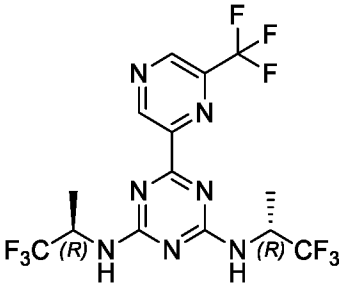
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.68 –5.37 (m, 2H), 4.81 – 4.40 (m, 2H), 2.79 – 1.73 (m, 12H).
LC–MS: m/z 466 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



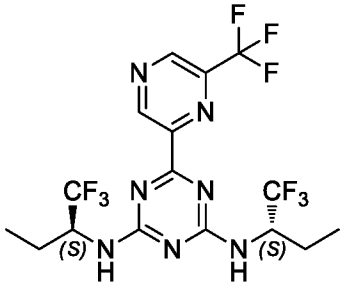
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.74 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 5.84 – 5.49 (m, 2H), 4.53 – 4.37 (m, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 4H), 2.70 – 2.57 (m, 4H).
LC–MS: m/z 438 (M+H)+.

6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-N2، N4- بيس ((R)-1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



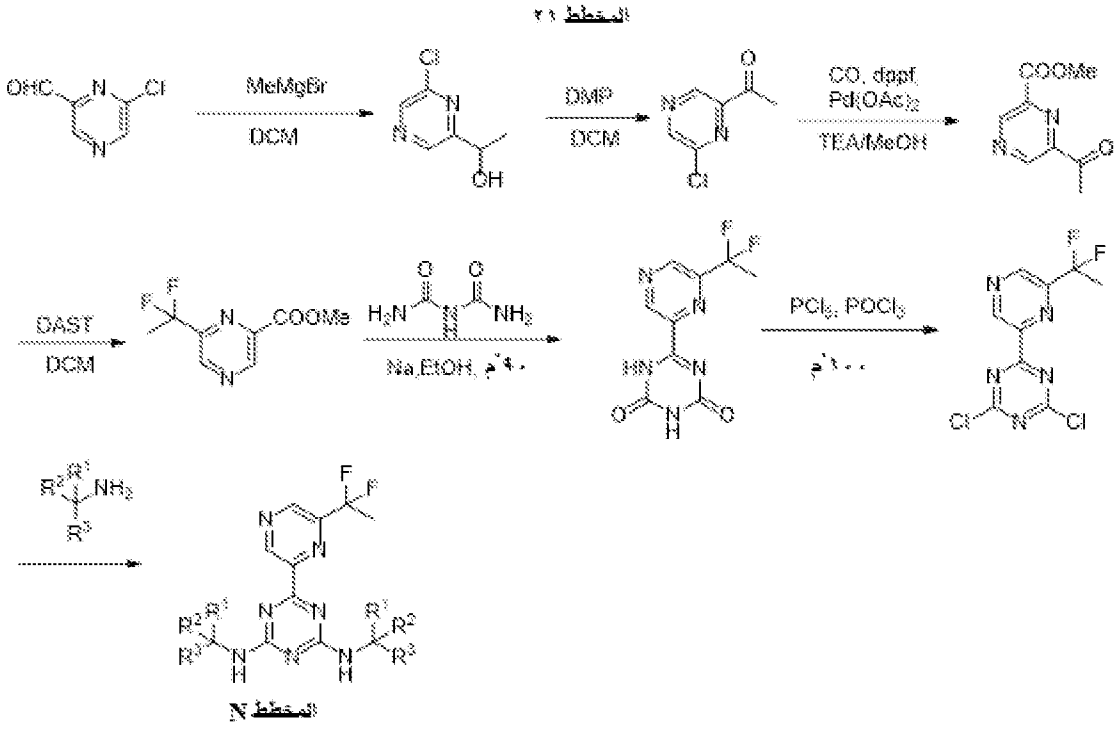
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.80 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 5.22-4.88 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 6H). LC-MS: m/z 450.1 (M+H)+.

N2، N4- بيس ((S)-1-، 1، 1- تراي فلورو بيوتان -2- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.86-9.69 (m, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.68-8.28 (m, 2H), 5.04-4.71 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 4H), 0.97-0.90, 6H). LC-MS: m/z 478.1 (M+H)+.

المثال 21 تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية المتماثلة بالصيغة N. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 21، المذكور أدناه.



الخطوة 1: تحضير 1-(6- كلورو بيرازين -2- يل)إيثانول. إلى محلول من ميثيل 6- فورميل بيرازين -2- كربوكسيلات (590 مجم، 4.15 مللي مول) في THF غير مائي (5 مل) عند -5 °م تمت إضافة بالتقطير CH3MgBr (2.1 مل، 6.2 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة، ثم الإخماد باستخدام كمية مائية مشبعة من NH4Cl عند 0 °م والاستخلاص باستخدام DCM (3 x 10 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 159.0 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 1-(6- كلورو بيرازين -2- يل) إيثانون. إلى محلول من 1-(6- كلورو بيرازين -2- يل) إيثانول (370 مجم، 2.3 مللي مول) في DCM (5 مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة DMP (1.5 جم، 3.5 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات بعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 2.72 (s, 3H). LC-MS: m/z 157.1 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير ميثيل 6- أسيتيل بيرازين -2- كربوكسيلات. إلى محلول من 1-(6- كلورو بيرازين -2- يل) إيثانون (260.0 مجم، 1.7 مللي مول) في MeOH (3 مل) تمت إضافة dppf (94.0 مجم، 0.17 مللي مول)، Pd(OAc)2 (20 مجم، 0.1 مللي مول) وEt3N (0.4 مل، 2.6 مللي مول). تم تقليب الخليط تحت جو CO (60 رطل لكل بوصة مربعة) عند 60 °م طوال الليل. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 181.0 (M+H)+.

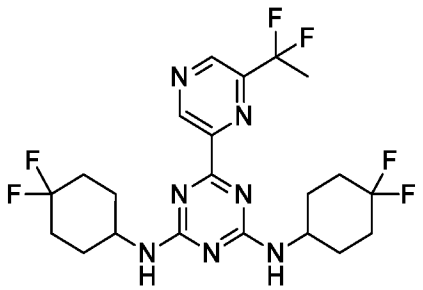
الخطوة 4: تحضير ميثيل 6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيرازين -2- كربوكسيلات. إلى محلول من ميثيل 6- أسيتيل بيرازين -2- كربوكسيلات (240 مجم، 1.3 مللي مول) في DCM غير مائية (3 مل) عند 0 °م تمت ببطء إضافة DAST (0.86 مل، 6.5 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات، ثم الإخماد باستخدام كمية مائية مشبعة باردة من

NaHCO3 عند 0 °م والاستخلاص باستخدام DCM (3 x 1 0 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 203.1 (M+H)+.

الخطوة 5: تحضير 6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4 (H1، H3)- دايون. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 2 الموصوف أعلاه. LC-MS: m/z 256.1 (M+H)+.

الخطوة 6: تحضير 2، 4- داي كلورو -6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيرازين -2- يل) - 1، 3، 5-ترايازين. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 3 الموصوف أعلاه. LC-MS: m/z 292.0 (M+H)+.

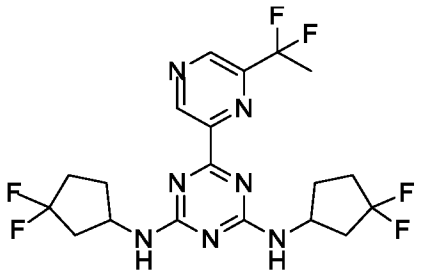
الخطوة 7: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 4 الموصوف أعلاه.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.59 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.79 – 1.55 (m, 8H). LC-MS: m/z 490.2 (M+H)+.

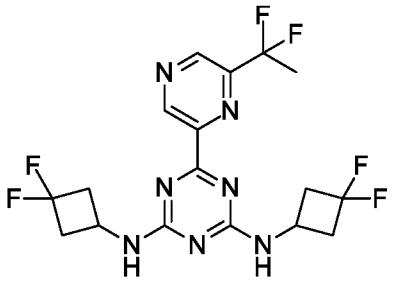
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 21 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.60 (m, 1H), 9.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 2.32 – 2.08 (m, 10H), 1.90 – 1.74 (m, 3H). LC-MS: m/z 462.2 (M+H)+.

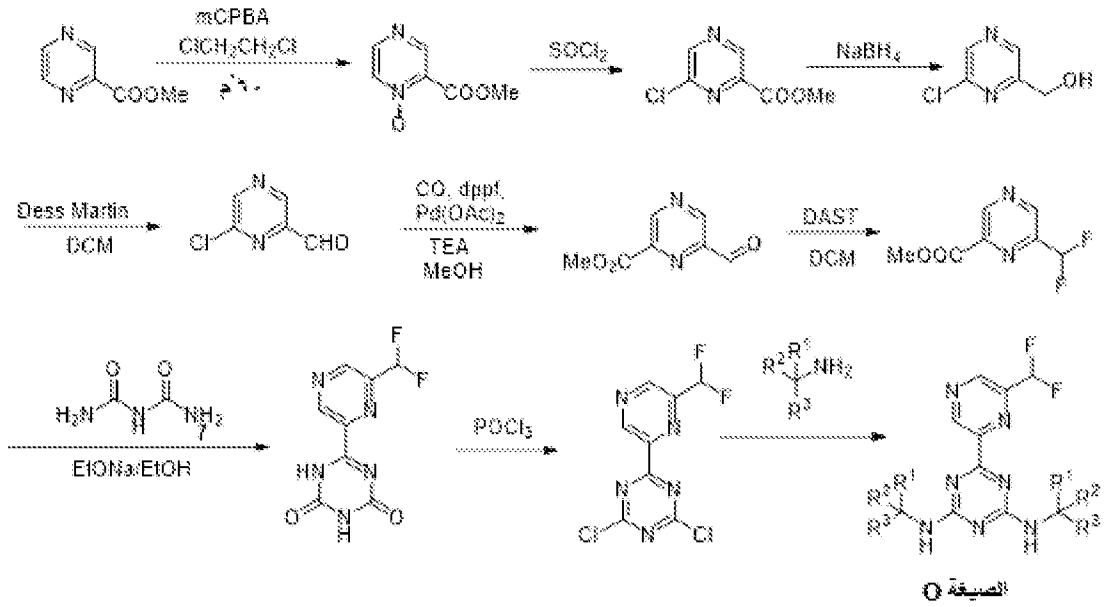
N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.62-9.57 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.75-5.44 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.65-2.61 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 3H). LC-MS: m/z 434.2 (M+H)+.

المثال 22 تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية المتماثلة بالصيغة O. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 22، المذكور أدناه.

المخطط ٢٢



الخطوة 1: تحضير 2-(ميثوكسي كربونيل) بيرازين 1- أكسيد. إلى محلول من ميثيل بيرازين -2- كربوكسيلات (10.0 جم، 70 مللي مول) في 1، 2- داي كلورو إيثان (120 مل) تمت إضافة حمض 3- كلورو بيروكسي بنزويك (25.0 جم، 140 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 60 °م طوال الليل. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح. تم تجفيف ناتج الترشيح فوق K2CO3 غير مائي والتركيز تحت ضغط منخفض. تم سحن المادة المتبقية باستخدام هكسان والترشيح والتجفيف للحصول على 2-(ميثوكسي كربونيل) بيرازين 1- أكسيد. LC-MS: m/z 155.0 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير ميثيل 6- كلورو بيرازين -2- كربوكسيلات. تم تقليب خليط من 2-(ميثوكسي كربونيل) بيرازين 1- أكسيد (4.8 جم، 30 مللي مول) في SOCl2 (50 مل) عند 85 °م طوال الليل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم معادلة المادة المتبقية بواسطة كمية مائية مشبعة من NaHCO3 والاستخلاص باستخدام DCM (3 x 20 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على ميثيل 6- كلورو بيرازين -2- كربوكسيلات.

1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1 H), 4.84 (s, 2H), 3.01 (s, 1H). LC-MS: m/z 173.0 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير (6- كلورو بيرازين -2- يل) ميثانول. إلى محلول من ميثيل 6- كلورو بيرازين -2- كربوكسيلات (2.0 جم، 11.6 مللي مول) في الماء (20 مل) عند 0 °م تمت إضافة NaBH4 (2.3 جم، 58.0 مللي مول) على دفعات. تم تدفئة خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب لمدة 30 دقيقة، يلي ذلك إضافة كمية مائية مشبعة من K2CO3 (40 مل) وEtOH (20 مل). تم تقليب الخليط الناتج لمدة أخرى 1 ساعة والاستخلاص باستخدام EA (2 x 20 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على (6- كلورو بيرازين -2- يل) ميثانول. LC-MS: m/z 145.0 (M+H)+.

الخطوة 4: تحضير 6- كلورو بيرازين -2-كربالدهيد. إلى محلول من (6- كلورو بيرازين -2- يل) ميثانول (600 مجم، 4.2 مللي مول) في DCM (10 مل) تمت إضافة كاشف Dess-Martin (2.6 جم، 6.3 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات، وبعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 6- كلورو بيرازين -2-كربالدهيد. LC-MS: m/z 143.0 (M+H)+.

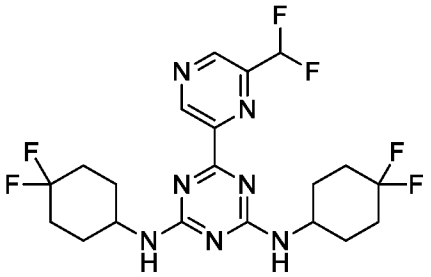
الخطوة 5: تحضير ميثيل 6- فورميل بيرازين -2- كربوكسيلات. إلى خليط من 6- كلورو بيرازين -2-كربالدهيد (1.0 جم، 7.0 مللي مول) في MeOH (10 مل) تمت إضافة dppf (388 مجم، 0.7 مللي مول)، Pd(OAc)2 (90 مجم، 0.4 مللي مول) وEt3N (1.5 مل، 10.5 مللي مول). تم تقليب المعلق تحت جو CO (60 رطل لكل بوصة مربعة) عند 60 °م طوال الليل. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على ميثيل 6- فورميل بيرازين -2- كربوكسيلات. LC-MS: m/z 167.0 (M+H)+.

الخطوة 6: تحضير ميثيل 6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكسيلات. إلى خليط من ميثيل 6- فورميل بيرازين -2- كربوكسيلات (4.1 جم، 24.7 مللي مول) في DCM غير مائية (40 مل) عند 0 °م تمت ببطء إضافة DAST (16.3 مل، 123.5 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات، ثم الإخماد باستخدام كمية مائية مشبعة باردة من NaHCO3 عند 0 °م والاستخلاص باستخدام DCM (2 x 20 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 189.0 (M+H)+.

الخطوة 7: تحضير 6-(6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4 (H1، H3)- دايون. إلى دورق مستدير القاع ذو ثلاث أعناق مجفف باللهب تمت إضافة بيوريت (659 مجم، 6.4 مللي مول) وميثيل 6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكسيلات (1.0 جم، 5.3 مللي مول)، يلي ذلك إضافة EtOH (12 مل). تم نزع غاز الخليط وإعادة التعبئة باستخدام N2 ثلاث مرات. تم تقليب الخليط عند 25 °م لمدة 20 دقيقة، وبعد ذلك التسخين إلى 50 °م. بعد ذلك تمت إضافة HC(OMe)3 (0.7 مل، 6.4 مللي مول) وTFA (0.04 مل، 0.53 مللي مول) إلى الخليط أعلاه. تم تقليب الخليط (ملاط أصفر باهت) عند نفس درجة الحرارة لمدة 30 دقيقة، يلي ذلك الإضافة بالتقطير لمحلول من NaOEt في EtOH (20٪ بالوزن، 7.2 جم، 21.2 مللي مول). تم تسخين الخليط الناتج عند الإرجاع لمدة 2 ساعة، ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم معالجة المادة المتبقية بالماء (10 مل) والتركيز مرة أخرى لإزالة الإيثانول المتبقي. تم تعليق المادة المتبقية النهائية في الماء (30 مل)، التبريد إلى 10 °م عندما تعديل الحموضة إلى pH=1 بإضافة ببطء 6 ع HCl (ترسبت مادة صلبة)، وثم التقليب لمدة 2 ساعة. تم ترشيح الخليط وتم غسل عجينة المرشح باستخدام HCl مائي (pH=1). تم تجميع المادة الصلبة والتعليق في DCM (30 مل). تم تقليب المعلق عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 ساعة وبعد ذلك الترشيح مرة أخرى. تم تجميع عجينة المرشح والتجفيف للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 242.0 (M+H)+.

الخطوة 8: تحضير 2، 4- داي كلورو -6-(6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 3 الموصوف أعلاه. LC-MS: m/z 2782.0 (M+H)+.

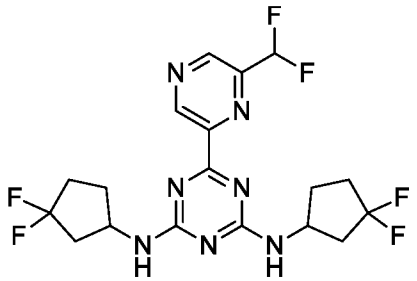
الخطوة 8: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 4 الموصوف أعلاه.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.69 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.53 – 5.12 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.23 – 1.67 (m, 16H). LC-MS: m/z 476.2 (M+H)+.

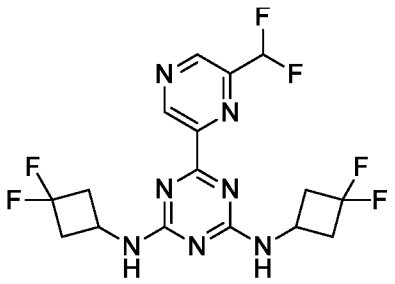
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 22 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



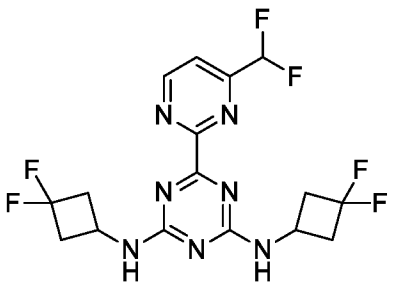
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.73-9.67 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.03-6.76 (m, 1H), 5.63-5.35 (m, 2H), 4.73-4.55 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 2.13-1.57 (m, 6H). LC-MS: m/z 448.2 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



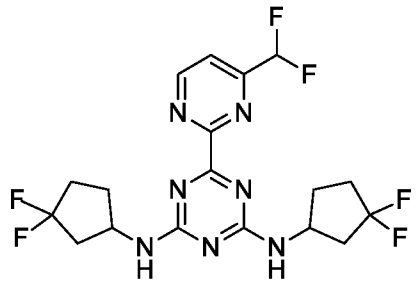
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.72-9.67 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.76-5.48 (m, 2H), 4.54-4.38 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.66-2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z 420.1 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(4-(داي فلورو ميثيل) بيريميدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



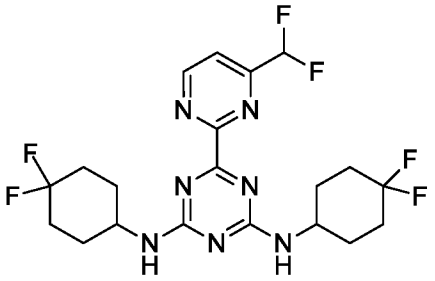
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.76 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.07 m, 4H), 2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z 420 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(4-(داي فلورو ميثيل) بيريميدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.25 (m, 9H), 1.83 (m, 2H). LC-MS: m/z 448 (M+H)+.

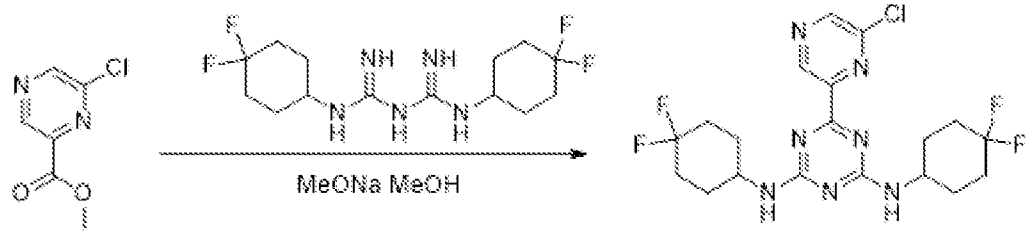
N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(4-(داي فلورو ميثيل) بيريميدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ (m, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 6.91-6.64 (m, 1H), 5.72-5.20 (m, 2H), 4.26-4.02 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H). LC-MS: m/z 476 (M+H)+.

المثال 23 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 23، المذكور أدناه.

المخطط ٢٣

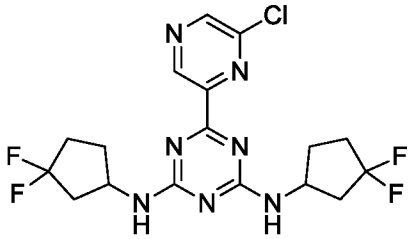


الخطوة 1: تحضير 6-(6- كلورو بيرازين -2- يل)-N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى خليط من ميثيل 6- كلورو بيرازين -2- كربوكسيلات (300 مجم، 1.74 مللي مول) و N1، N5-داي-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسان أمين)- بيجوانيد (700 مجم، 2.10 مللي مول) في MeOH (8 مل) تمت إضافة MeONa (340 مجم، 6.28 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، وثم التقسيم بين EtOAc (30 مل) و H2O (30 مل). تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين (30 مل)، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.48 - 9.32 (m, 1H), 8.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 - 7.59 (m, 2H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 2.08 - 1.60 (m, 16H). LCMS: m/z 460 (M+H)+.

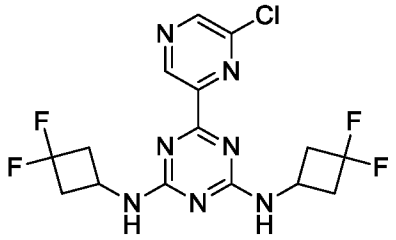
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 23 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

6-(6- كلورو بيرازين -2- يل)-N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-1، 3، 5- ترايازين -2، 4- داي أمين



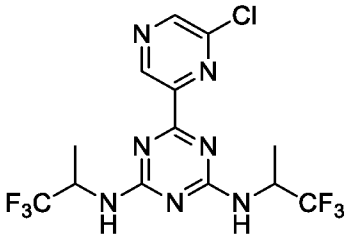
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 5.65 (d, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.07-2.60 (m, 8H). LC-MS: m/z 432 (M+H)+.

6-(6- كلورو بيرازين -2- يل)-N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.45 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 5.69–5.36 (m, 2H), 4.70–4.52 (m, 2H), 2.65–2.05 (m, 12H). LC–MS: m/z 404 (M+H)+.

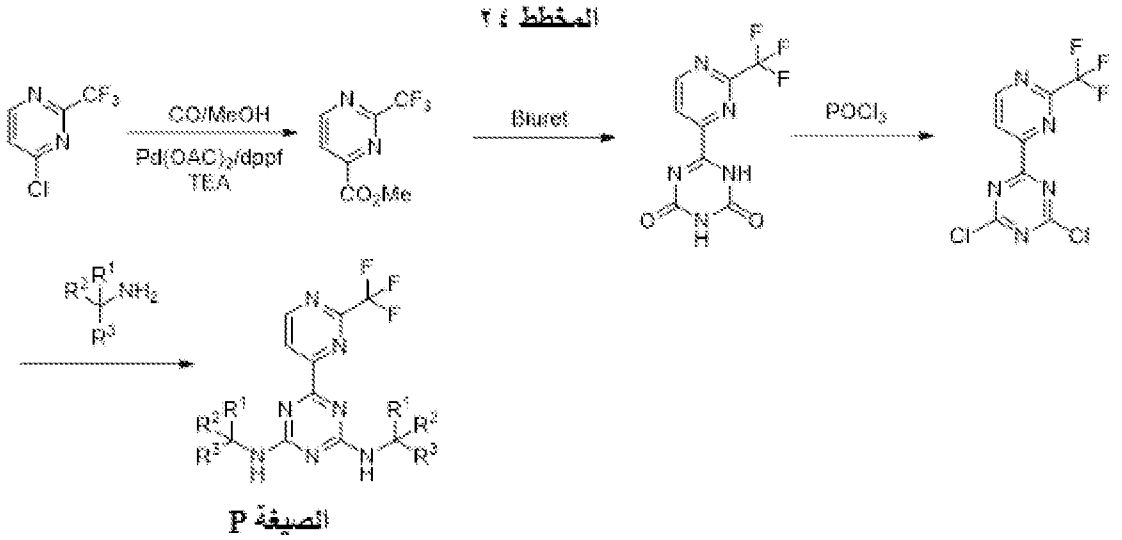
6-(6- كلورو بيرازين -2- يل)-N2، N4- بيس (1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.42 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 5.61–5.24 (m, 2H), 5.01 - 4.78 (m, 2H), 1.41–1.34 (m, 6H). LCMS: m/z 416(M+H)+.

المثال 24 تحضير مركبات ترايازين ثنائية الأليفاتية المتماثلة بالصيغة P. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 24، المذكور أدناه.

المخطط ٢٤



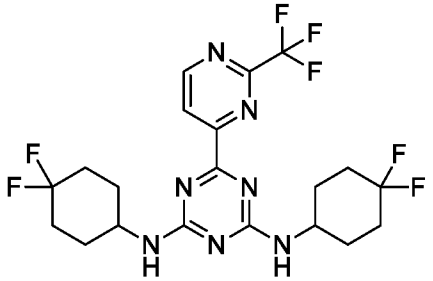
الصيغة P

الخطوة 1: تحضير ميثيل 2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- كربوكسيلات. إلى محلول من 4- كلورو -2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين (10 جم، 54.9 مللي مول) في MeOH (60 مل) تمت إضافة dppf (3.0 جم، 5.5 مللي مول)، Pd(OAc)2 (630 مجم، 2.8 مللي مول) وEt3N (11.4 مل، 41.2 مللي مول). تم تقليب الخليط تحت جو CO (60 رطل لكل بوصة مربعة) عند 60 °م طوال الليل. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 207.0 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4(H1، H3)- دايون. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 2 الموصوف أعلاه. LC-MS: m/z 260.0 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير 2، 4- داي كلورو -6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5- ترايازين. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 3 الموصوف أعلاه. LC-MS: m/z 296.0 (M+H)+.

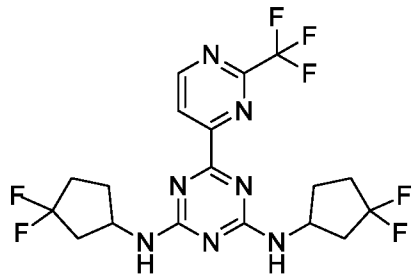
الخطوة 4: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل)بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. كان الإجراء هو نفس إجراء المثال 1 الخطوة 4 الموصوف أعلاه.



1 H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.08 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 5.54 – 5.19 (m, 2H), 4.16 – 3.99 (m, 2H), 2.29 – 1.73 (m, 16H). LC-MS: m/z 494.2 (M+H)+.

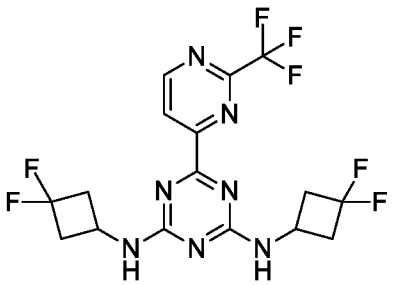
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 24 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



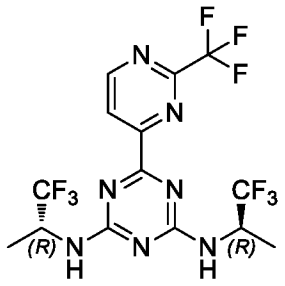
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.06-9.10 (m, 1H), 8.39-8.45 (m, 1H), 5.66-5.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.52-4.70 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.13-2.32 (m, 8H), 1.67-1.87 (m, 2H). LC-MS: m/z 466.2 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



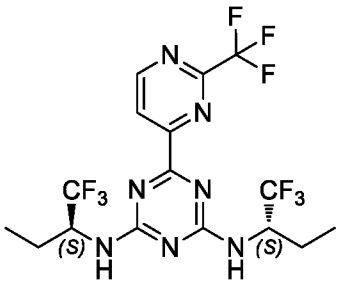
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.10 (m, 1H), 8.51 – 8.37 (m, 1H), 5.93 – 5.48 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.75 – 2.49 (m, 4H). LC-MS: m/z 438.1 (M+H)+.

6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-N2، N4- بيس ((R)-1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



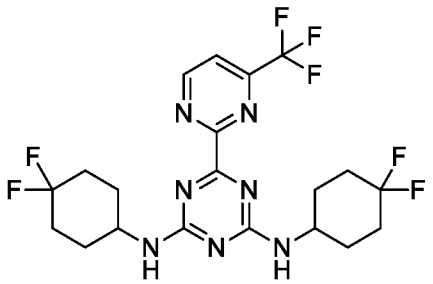
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.11 (m, 1H), 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.74 – 5.32 (m, 2H), 5.16 – 4.79 (m, 2H), 1.43 (m, 6H). LC-MS: m/z 450.1 (M+H)+.

N2، N4- بيس ((S)-1-، 1، 1- تراي فلورو بيوتان -2- يل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



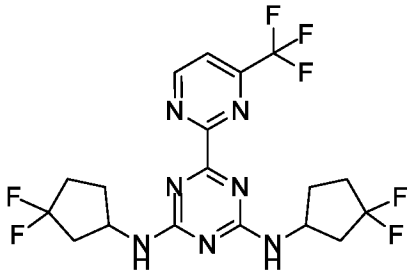
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.11 (m, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.78 – 5.22 (m, 2H), 4.97 – 4.63 (m, 2H), 2.12 – 1.90 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 478.1 (M+H)+.

N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل)بيريميدين -2-يل)-1، 3، 5- ترايازين -2، 4- داي أمين.



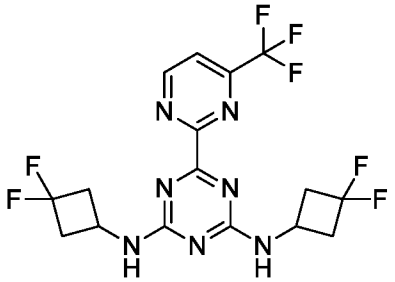
1 H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.64 – 5.16 (m, 2H), 4.21 – 4.01 (m, 2H), 2.28 – 1.52 (m, 16H). LC-MS: m/z 494.2 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



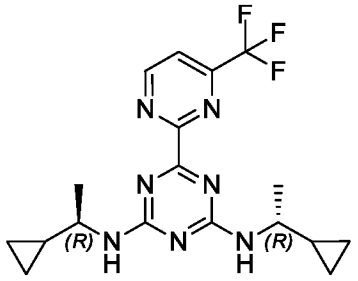
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.22 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 5.87 (d, 2H), 4.58-4.53 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.87-1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 466.2 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



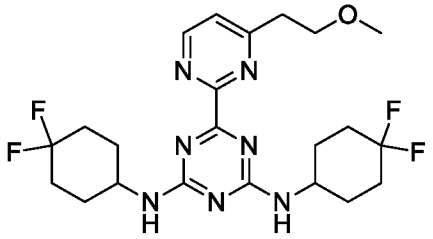
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.34 (m, 1H), 8.64 – 8.00 (m, 3H), 4.46 – 4.10 (m, 2H), 3.07 – 2.83 (m, 4H), 2.74 – 2.62 (m, 4H). LC-MS: m/z 438.1 (M+H)+.

N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.19 (s, 0.6H), 7.74-7.73 (m, 0.6H), 5.63-5.43 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 1.27-1.26 (m, 8H), 0.90 (m, 2H), 0.50-0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 394 (M+H)+.

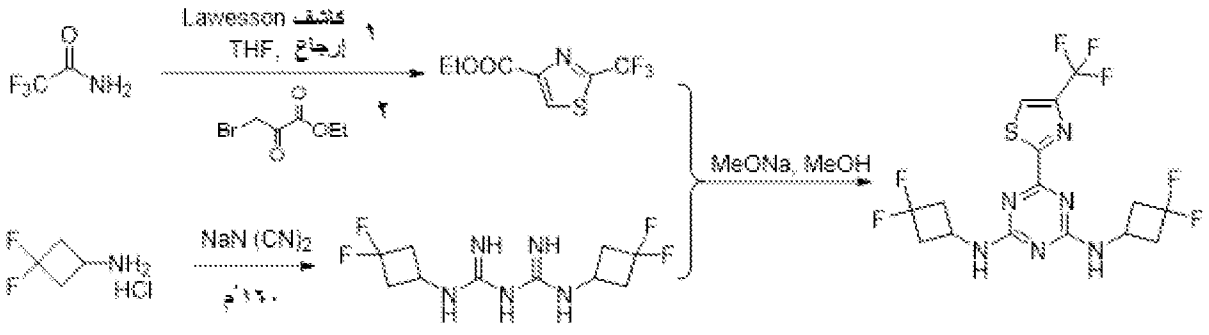
N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(4-(2- ميثوكسي إيثيل) بيريميدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.83-8.82 (m, 1H),7.40-7.39 (m, 1H),5.60-5.58 (m, 2H), 4.26-4.01 (m, 2H), 3.81-3.77 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, J = 8 Hz,2 H), 2.11-2.05 (m, 8H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 4H). LC-MS: m/z 484 (M+H)+.

المثال 25 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 25، المذكور أدناه.

المخطط ٢٥

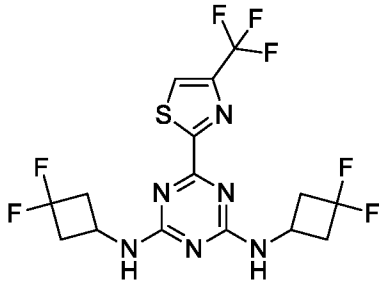


الخطوة 1: تحضير إيثيل 2-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -4- كربوكسيلات. إلى محلول من 2، 2، 2- تراي فلورو أسيتاميد (1.42 جم، 12.6 مللي مول) في THF جاف (60 مل) تمت إضافة كاشف Lawesson (3.06 جم، 7.56 مللي مول). تم تسخين خليط التفاعل عند الإرجاع لمدة 18 ساعة وبعد ذلك التبريد، يلي ذلك إضافة إيثيل 3- برومو -2- أوكسو بروبانوات (1.6 مل، 12.6 مللي مول). تم إرجاع الخليط لمدة أخرى 18 ساعة وثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة. تم تقسيم الخليط الناتج بين EtOAc والماء. تم فصل الطبقة العضوية، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على إيثيل 2-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -4- كربوكسيلات.

1H NMR (400 MHZ, CDCl3) δ 8.42 (s, 1H) 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 226 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير N1، N5-بيس(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)- ببيجوانيد. تم تقليب خليط من 3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتان أمين هيدروكلوريد (3.024 جم، 0.021 مول) و2NaN(CN) (890 مجم، 0.01 مول) بشدة عند 160 °م لمدة 2 ساعة ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة. تمت إذابة الخليط الناتج في MeOH والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 282 (M+H)+.

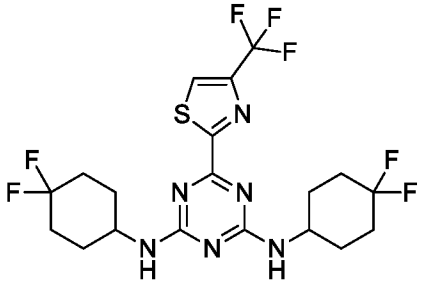
الخطوة 3: تحضير N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى خليط من N1، N5- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)- ببيجوانيد (60 مجم، 0.22 مللي مول) في MeOH (5 مل) تمت إضافة إيثيل 2-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -4- كربوكسيلات (58.5 مجم، 0.26 مللي مول) وNaOMe (23.7 مجم، 0.44 مللي مول). ثم تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة ثم التقسيم بين EtOAc وH2O. تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01-6.74 (m, 1H), 5.74-5.43 (m, 2 H) , 4.45-4.32 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.63-2.48 (m, 4H). LC-MS: m/z 443 (M+H)+.

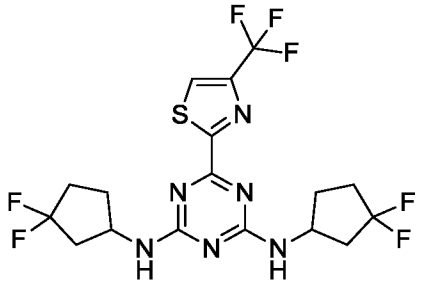
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 25 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



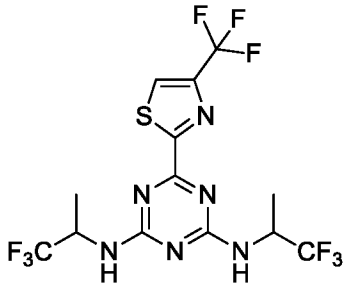
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.84 (s, 1H), 5.42 - 5.07 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.06 - 1.79 (m, 13H), 1.67 - 1.57 (m, 3H). LCMS: m/z 499 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



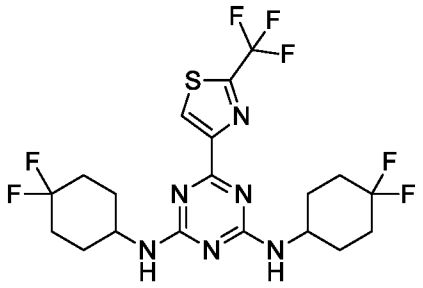
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.91 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.04 (m, 8H), 1.86 - 1.80 (m, 2H). LCMS: m/z 471 (M+H)+.

6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-N2، N4- بيس (1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



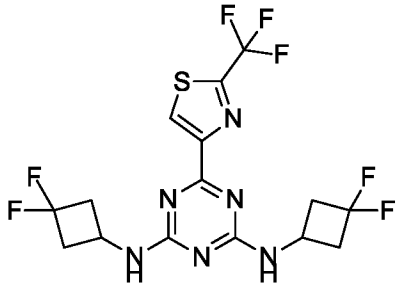
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.94 (s, 1H), 5.81 - 5.31 (m, 2H), 5.01 - 4.83 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 6H). LCMS: m/z 455 (M+H)+.

N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -4-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



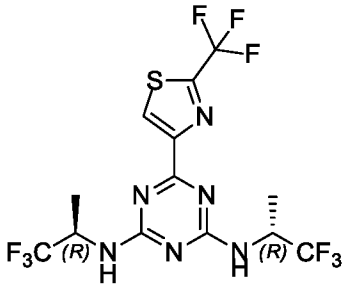
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.48 (m, 1H), 5.41-5.09 (m, 2H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.28 – 1.66 (m, 16H). LC-MS: m/z 499 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -4-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



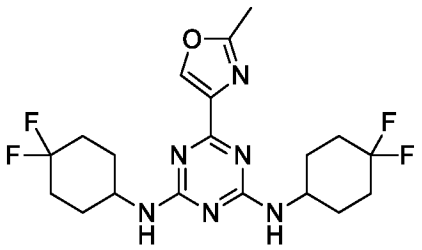
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50 (m, 1H), 6.73-6.38 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.61 (s, 4H). LC-MS: m/z 443 (M+H)+.

6-(2-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -4- يل)-N2، N4- بيس ((R)-1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



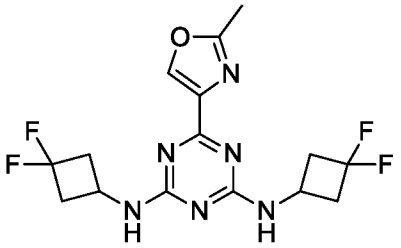
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.49 (d, 1H), 5.57-5.12 (m, 2H), 4.97-4.49 (m, 2H), 1.36-1.25(m,6H). LCMS: m/z 455 (M+H)+.

N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(2- ميثيل أوكسازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



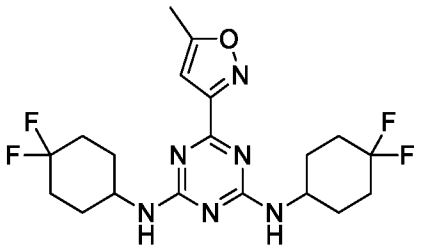
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.11 (s, 1H), 5.27 - 4.92 (m, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 12H), 1.63 - 1.54 (m, 4H). LCMS: m/z 429 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(2- ميثيل أوكسازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



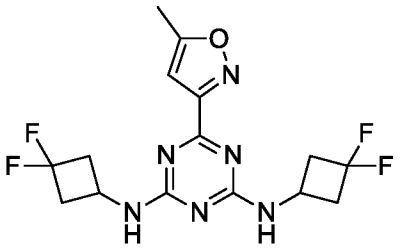
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.24 (m, 1H), 5.66 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 4H), 2.60 (m, 7H).LC-MS: m/z 373 (M+H)+.

N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(5- ميثيل أيزوكسازول -3- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



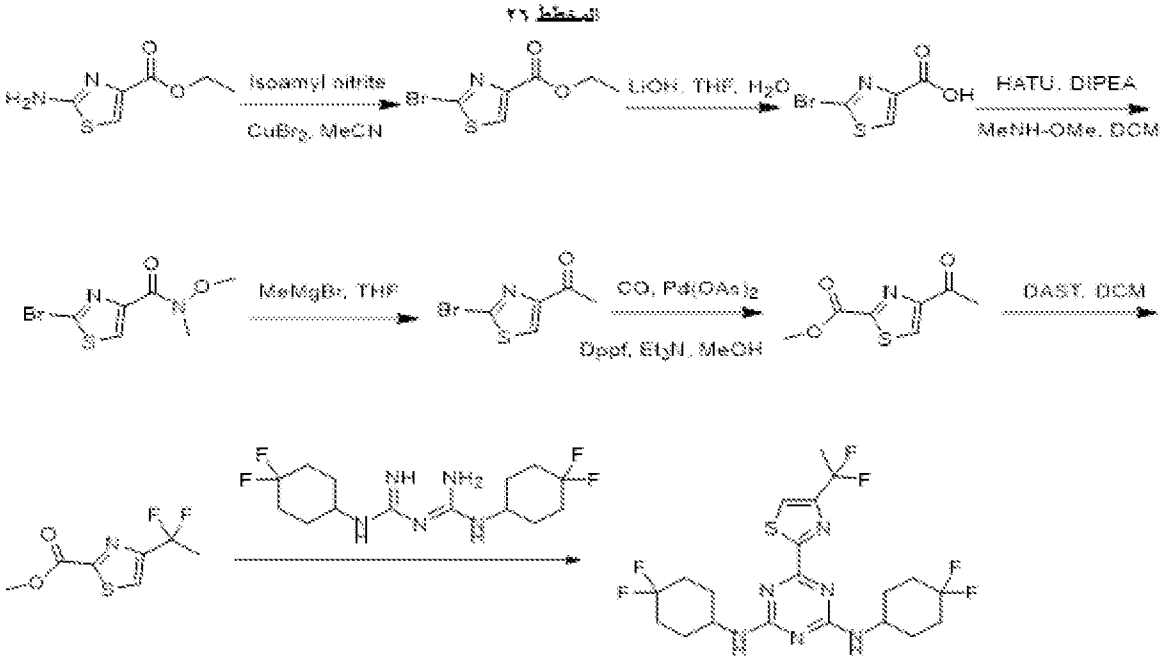
1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 6.52 - 6.48 (m, 1H), 5.44- 5.09 (m, 2H), 4.15- 3.96 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.11 - 1.89 (m, 13H), 1.70 - 1.63 (m, 3H). LCMS: m/z 429 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(5- ميثيل أيزوكسازول -3- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.51 (m, 1H), 5.86 – 5.33 (m, 2H), 4.65 – 4.13 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 6.2, 5.4 Hz, 4H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 2.50 (s, 3H). LC-MS: m/z 373 (M+H)+.

المثال 26 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 26، المذكور أدناه.



الخطوة 1: تحضير إيثيل 2- برومو ثيازول -4- كربوكسيلات. إلى محلول من إيثيل 2- أمينو ثيازول -4- كربوكسيلات (15.0 جم، 87.1 مللي مول) في MeCN (100 مل) تمت إضافة أيزو أميل نيتريت (24.5 جم، 209 مللي مول) وCuBr2 (27.5 جم، 122 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 70 °م طوال الليل، ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، والتخفيف بالماء (200 مل)، والاستخلاص باستخدام EtOAc (2 x 200 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على إيثيل 2- برومو ثيازول -4- كربوكسيلات. LC-MS: m/z 236 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير حمض 2- برومو ثيازول -4- كربوكسيليك. إلى محلول من إيثيل 2- برومو ثيازول -4- كربوكسيلات (18.0 جم، 76.0 مللي مول) في THF (90 مل) و H2O (90 مل) تمت إضافة LiOH (4.8 جم، 114 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات والاستخلاص باستخدام EtOAc (2 x 150 مل). تم فصل الطبقة المائية، التعديل إلى رقم هيدروجيني 2-3 باستخدام كمية مائية مشبعة من NH4Cl، والترشيح. تم تجميع المادة الصلبة والتجفيف تحت تفريغ عالي للحصول على حمض 2- برومو ثيازول -4- كربوكسيليك. LC-MS: m/z 206 (M-H)-.

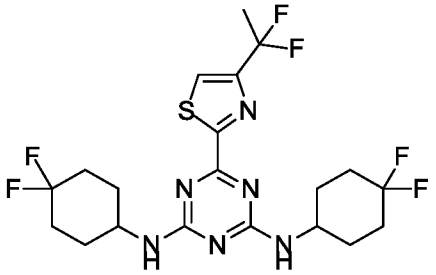
الخطوة 3: تحضير 2- برومو -N- ميثوكسي -N- ميثيل ثيازول -4- كربوكساميد. إلى محلول من حمض 2- برومو ثيازول -4- كربوكسيليك (11.4 جم، 55.0 مللي مول) في DCM (100 مل) تمت إضافة N، O-داي ميثيل هيدروكسيل أمين (6.9 جم، 71.0 مللي مول)، HATU (27.0 جم، 71.0 مللي مول) و DIPEA (21.2 جم، 164.0 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم الإخماد بالماء (200 مل) والاستخلاص باستخدام DCM (2 x 200 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 2- برومو -N- ميثوكسي -N- ميثيل ثيازول - 4- كربوكساميد. LC-MS: m/z 251 (M+H)+.

الخطوة 4: تحضير 1-(2- برومو ثيازول -4- يل) إيثانون. إلى محلول من 2- برومو -N- ميثوكسي -N- ميثيل ثيازول -4- كربوكساميد (6.8 جم، 27.0 مللي مول) في THF (60 مل) تحت جو N2 عند 0 °م تمت ببطء بالتقطير إضافة MeMgBr (9.9 مل، 29.7 مللي مول، 3 مولار في THF). تم تدفئة الخليط ببطء إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب عند نفس درجة الحرارة لمدة 30 دقيقة. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام كمية مائية مشبعة من NH4Cl (100 مل) والاستخلاص باستخدام EtOAc (2 x 100 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 1-(2- برومو ثيازول -4- يل) إيثانون. LC-MS: m/z 206 (M+H)+.

الخطوة 5: تحضير ميثيل 4- أسيتيل ثيازول -2- كربوكسيلات. إلى محلول من 1-(2- برومو ثيازول -4- يل) إيثانون (340 مجم، 1.65 مللي مول) في MeOH (10 مل) تمت إضافة Pd(OAc)2 (20.0 مجم، 0.08 مللي مول)، dppf (95.0 مجم، 0.16 مللي مول) و Et3N (250 مجم، 2.5 مللي مول). تم تسخين الخليط عند 60 °م تحت جو CO (0.4 مللي باسكال) طوال الليل. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح وتنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على ميثيل 4- أسيتيل ثيازول -2- كربوكسيلات. LC-MS: m/z 186 (M+H)+.

الخطوة 6: تحضير ميثيل 4-(1، 1- داي فلورو إيثيل) ثيازول -2- كربوكسيلات. إلى محلول من 4- أسيتيل ثيازول -2- كربوكسيلات (200 مجم، 1.07 مللي مول) في DCM (10 مل) عند 0 °م تمت ببطء بالتقطير إضافة DAST (1.64 جم، 10.2 مللي مول). ثم تم تدفئة الخليط إلى درجة حرارة الغرفة والتقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم إخماد الخليط ببطء باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3 (20 مل) والاستخلاص باستخدام DCM (2 x 20 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على ميثيل 4-(1، 1- داي فلورو إيثيل) ثيازول -2- كربوكسيلات. LC-MS: m/z 208 (M+H)+.

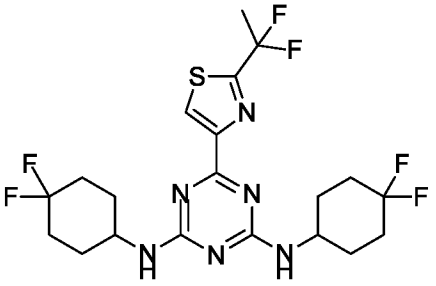
الخطوة 7: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(4-(1، 1- داي فلورو إيثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى خليط من N1، N5- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)- ببيجوانيد (60 مجم، 0.22 مللي مول) في MeOH (5 مل) تمت إضافة إيثيل 4-(1، 1- داي فلورو إيثيل) ثيازول -2- كربوكسيلات (50 مجم، 0.26 مللي مول) و NaOMe (23.7 مجم، 0.44 مللي مول). ثم تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة، وثم التقسيم بين EtOAc و H2O. تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(4-(1، 1- داي فلورو إيثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.05 (d, J = 49.4 Hz, 2H), 2.30 – 2.01 (m, 11H), 1.94 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 1.81 – 1.68 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 (M+H)+.

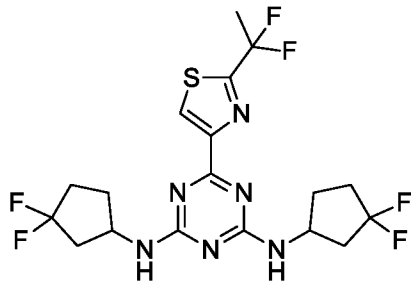
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 26 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) ثيازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



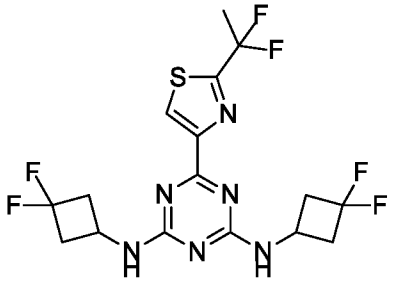
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.58 (m, 16H). LC-MS: m/z 494 (M+H)+.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) ثيازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.44 – 8.36 (m, 1H), 5.54 – 5.24 (m, 2H), 4.67 – 4.53 (m, 2H), 2.63 – 2.60 (m, 2H), 2.31 – 2.02 (m, 11H), 1.82 – 1.75 (m, 2H) .LCMS: m/z 467(M+H)+.

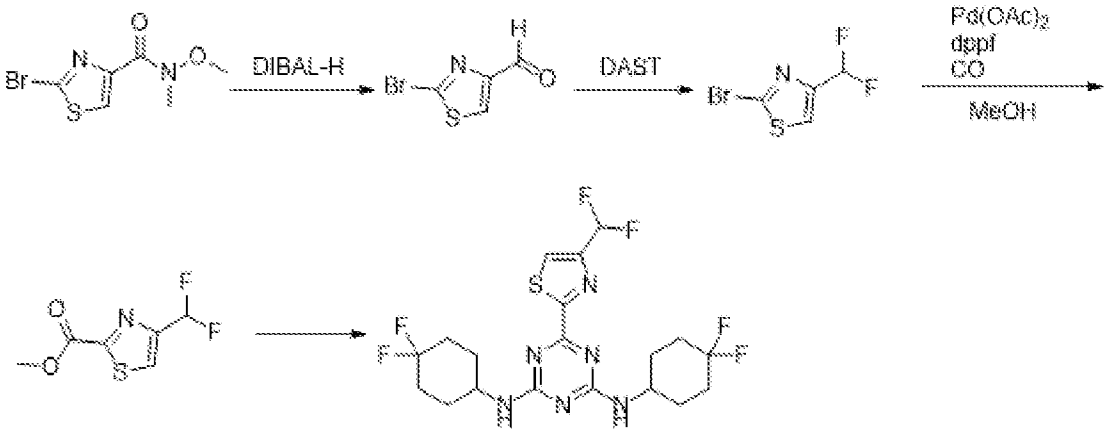
N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) ثيازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.45 – 8.36 (m, 1H), 5.71 – 5.36 (m, 2H), 4.47 – 4.35 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 3.6 1(s, 4H), 2.24 – 2.03 (m, 3H). LCMS: m/z 439 (M+H)+..

المثال 27 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 27، المذكور أدناه.

المخطط ٢٧



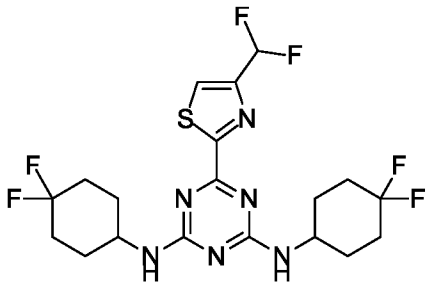
الخطوة 1: تحضير 2- برومو ثيازول -4-كربالدهيد. إلى خليط من 2- برومو -N- ميثوكسي -N- ميثيل ثيازول -4- كربوكساميد (10 جم، 0.04 مول) في THF (80 مل) عند -78 °م تمت ببطء إضافة DIBAL-H (7.35 جم، 0.052 مول). تم تقليب خليط التفاعل عند -78 °م لمدة 2 ساعة، ثم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى 5-6. تم تقسيم الخليط بين EtOAc (80 مل) و H2O (60 مل). تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين (40 مل)، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 192 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 2- برومو -4-(داي فلورو ميثيل) ثيازول. إلى خليط من 2- برومو ثيازول -4-كربالدهيد (0.764 جم، 0.004 مول) في DCM (7 مل) عند 0 °م تمت إضافة بالتقطير DAST (3.22 جم، 0.02 مول). تم تقليب الخليط عند 25 °م لمدة 48 ساعة، ثم الإخماد باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3 وتعديل الرقم الهيدروجيني إلى 8 - 10. تم استخلاص الخليط الناتج باستخدام DCM (2 x 40 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين (30 مل)، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 214 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير ميثيل 4-(داي فلورو ميثيل) ثيازول -2- كربوكسيلات. تم تقليب خليط من 2- برومو -4-(داي فلورو ميثيل) ثيازول (0.6 جم، 2.82 مللي مول)، dppf (0.14 جم، 0.28 مللي مول)، Et3N (0.43 جم، 4.23 مللي مول) و Pd(OAc)2 (0.13 جم، 0.56

مللي مول) في MeOH (10 مل) عند 60 °م تحت جو من CO لمدة 16 ساعة. تم ترشيح الخليط الناتج، تم تركيز ناتج الترشيح وتم تقسيم المادة المتبقية بين DCM (30 مل) و H2O. تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين (30 مل)، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 194 (M+H)+.

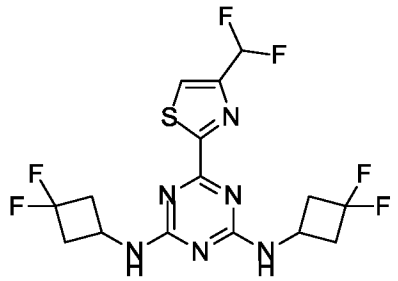
الخطوة 4: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(4-(داي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى معلق من N1، N5- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)- ببيجوانيد (45 مجم، 13.3 مللي مول) وميثيل 4-(داي فلورو ميثيل) ثيازول -2 - كربوكسيلات (40 مجم، 20.7 مللي مول) في MeOH (10 مل) تمت إضافة NaOMe (20 مجم، 37.0 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم الصب في الماء والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم تجميع الطبقة العضوية فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 6.94-6.67 (t, 1H), 5.40-5.08 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 8H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 4H). LC-MS: m/z 481 (M+H)+.

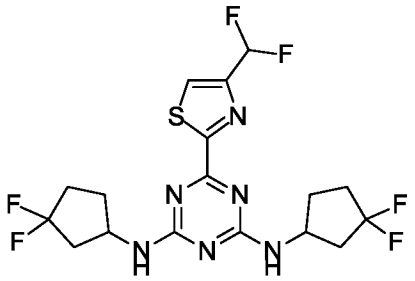
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 27 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(4-(داي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.02 – 6.74 (m, 1H), 5.74 – 5.44 (m, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 2H), 3.06 (d, J = 8 Hz, 4H), 2.63 – 2.59 (m, 4H). LCMS: m/z 425 (M+H)+.

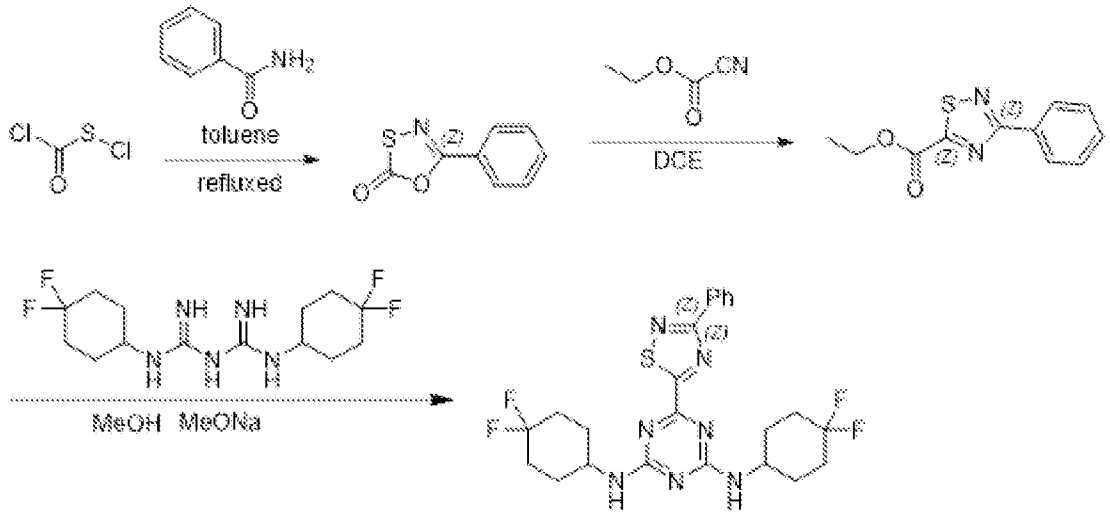
N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(4-(داي فلورو ميثيل) ثيازول -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.84 (s, 1H), 7.04 – 6.76 (m, 1H), 5.65 – 5.36 (m, 2H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 2.66 – 1.85 (m, 12H). LCMS: m/z 453 (M+H)+.

المثال 28 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 28، المذكور أدناه.

المخطط ٢٨

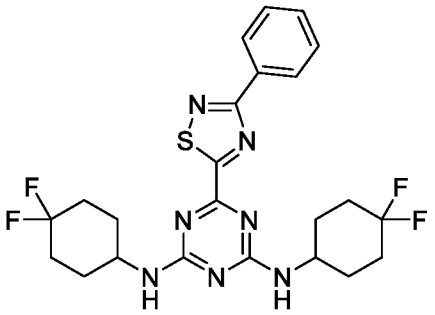


الخطوة 1: تحضير 5- فينيل -1، 3، 4- أوكسا ثيازول -2- أون. إلى محلول من بنزاميد (200 مجم، 1.65 مللي مول) في تولوين (2 مل) تحت جو N2 تمت إضافة كربونيل كلوريد ثيو هيبوكلوريت (0.16 مل، 1.98 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 120 °م لمدة 3 ساعات. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، ثم الإخماد باستخدام H2O والاستخلاص باستخدام EtOAc (2 x 10 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 180 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 3- فينيل -1، 2، 4- ثيادايازول -5- كربوكسيلات. تم تقليب خليط من 5- فينيل -1، 3، 4- أوكسا ثيازول -2- أون (270 مجم، 1.5 مللي مول) وإيثيل كربونوسيانيدات (790 مجم، 6.0 مللي مول) في DCE (2 مل) في دورق محكم الغلق تحت إشعاع ميكروويف عند 160 °م لمدة 0.5 ساعة. تم تركيز الخليط الناتج والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 235 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(3- فينيل -1، 2، 4- ثيادايازول -5- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى خليط من N1، N5- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)- بيجوانيد (90 مجم، 0.27 مللي مول) وإيثيل 3- فينيل -1، 2، 4- ثيادايازول -5- كربوكسيلات (75 مجم، 0.32 مللي مول) في MeOH (2 مل)

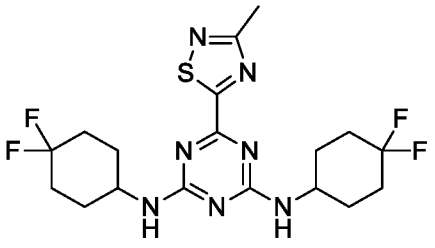
تمت إضافة NaOMe (43 مجم، 0.8 مللي مول). ثم تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم صب الخليط الناتج في الماء والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.40 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 3H), 5.68 – 5.01 (m, 2H), 4.27 – 3.87 (m, 2H), 2.26 – 1.63 (m, 8H). LC–MS: m/z 508.2 (M+H)+.

تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 28 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

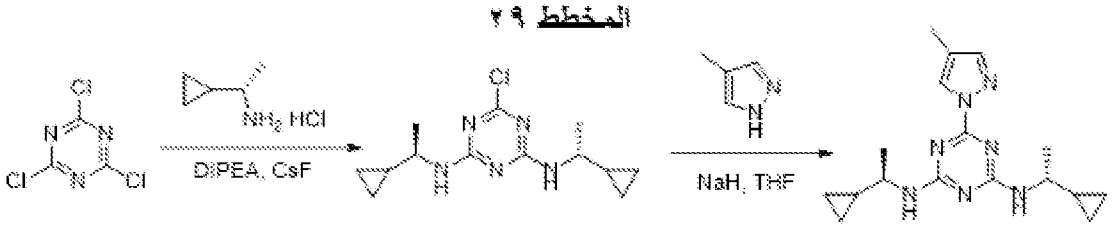
N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(3- ميثيل -1، 2، 4- ثيادايازول -5- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.58 – 5.10 (m, 2H), 4.20 – 3.84 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 – 1.63 (m, 16H). LC–MS: m/z 446 (M+H)+.

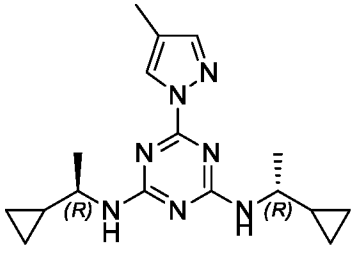
المثال 29 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 29، المذكور أدناه.

المخطط ٢٩



الخطوة 1. تحضير 6- كلورو -N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-1، 3، 5- ترايازين - 2، 4- داي أمين. إلى محلول من 2، 4، 6- تراي كلورو -1، 3، 5-ترايازين (2 جم، 10.9 مللي مول) في أسيتون (35 مل) تمت إضافة (S)-1- سيكلو بروبيل إيثانامين هيدروكلوريد (2.7 مجم، 22.8 مللي مول)، DIPEA (3.5 مجم، 27 مللي مول) و CsF (3.3 مجم، 21.8 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 50 °م طوال الليل، وبعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 282 (M+H)+.

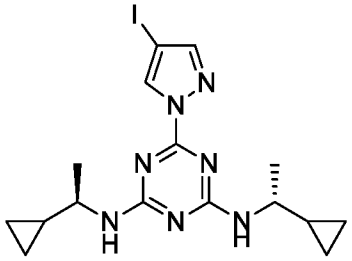
الخطوة ب. تحضير N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-6-(4- ميثيل -H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى محلول مبرّد بالثلج من 4- ميثيل -H1- بيرازول (207 مجم، 1.07 مللي مول) في THF جاف (5 مل) تمت ببطء إضافة NaH (34 مجم، 1.42 مللي مول) على مدار 30 دقيقة، يلي ذلك إضافة محلول من 6-chloro-N2,N4-bis((R)-1-cyclo -propylethyl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (200 مجم، 0.71 مللي مول) في THF (3 مل). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، وبعد ذلك التركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل) -6-(4- ميثيل -H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.50 – 5.12 (m, 2H), 3.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 0.94 – 0.84 (m, 2H), 0.54 – 0.32 (m, 6H), 0.26 (d, J = 4.1 Hz, 2H). LC-MS: m/z 328 (M+H)+.

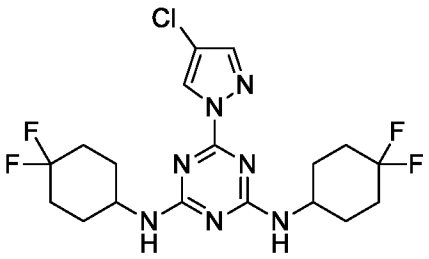
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 29 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب 2N، 4N- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-6-(4- يودو -1H- بيرازول -1-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



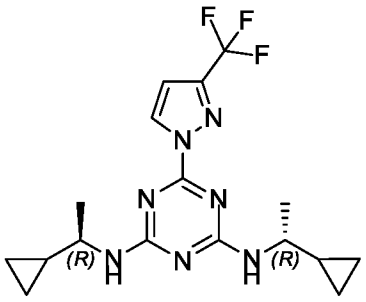
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.51 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.49 – 5.20 (m, 2H), 3.56 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.90 (s, 2H), 0.55 – 0.24 (m, 8H). LC-MS: m/z 440 (M+H)+.

المركب 6-(4- كلورو -1H- بيرازول -1- يل)-2N، 4N- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



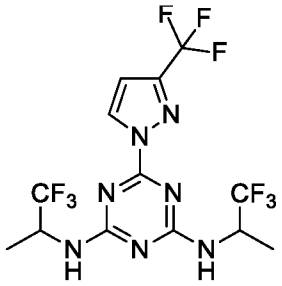
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.43 - 8.38 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 2.14 - 1.91 (m, 13H), 1.86 - 1.73 (m, 1.2H), 1.68 - 1.61 (m, 1.8H). LCMS: m/z 448 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1-بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



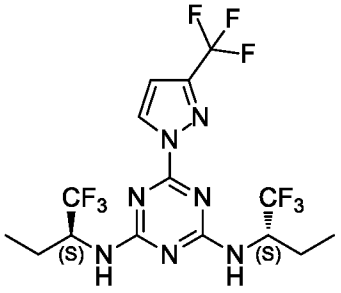
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.63 – 5.23 (m, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.58 – 0.26 (m, 8H). LC-MS: m/z 382 (M+H)+.

المركب 6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-N2، N4- بيس (1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



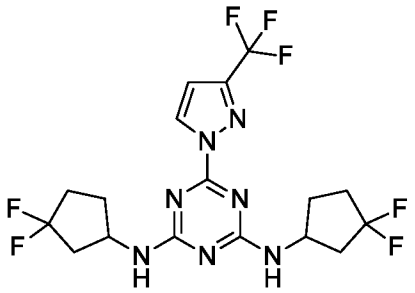
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.55 (m, 1H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.77 – 5.30 (m, 2H), 5.05 – 4.78 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 6H). LC-MS: m/z 438.1(M+H)+.

المركب N2، N4- بيس ((S)-1-، 1، 1- تراي فلورو بيوتان -2- يل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



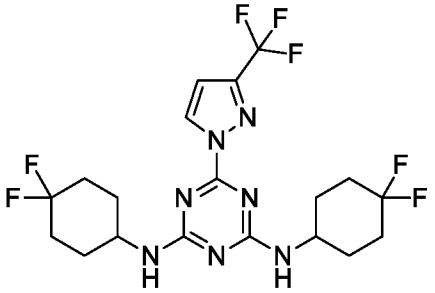
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.60 – 8.57 (m, 1H), 7.80 – 5.29 (m, 3H), 4.76 – 4.69 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.09 – 1.02 (m, 6H). LCMS: m/z 466 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين-2، 4- داي أمين



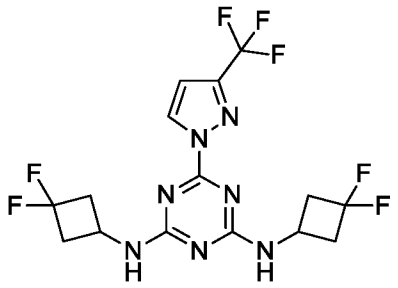
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.57 – 8.50 (m, 1H), 6.68 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.74 – 5.44 (m, 2H), 4.76 – 4.47 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.08 – 2.31 (m, 8H), 1.81 – 1.86 (m, 2H). LCMS: m/z 454 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 – 8.50 (m, 1H), 8.13 – 7.76 (m, 2H), 7.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.18 – 3.92 (m, 2H), 2.14 – 1.82 (m, 12H), 1.62 (s, 4H). LC-MS: m/z 482 (M+H)+.

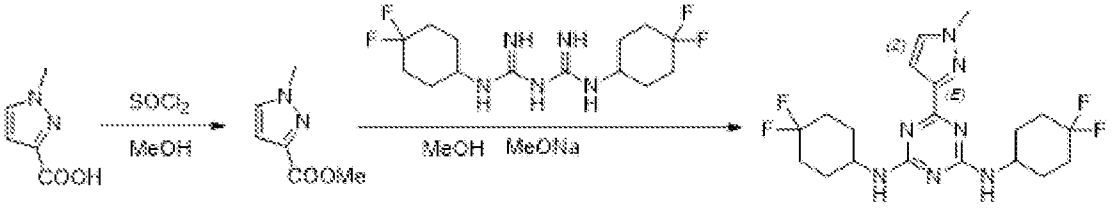
المركب N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 6.69 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.85 - 5.52 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 4H), 2.50 - 2.67 (m, 4H). LCMS: m/z 426 (M+H)+.

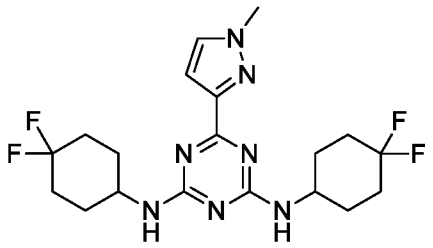
المثال 30 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 30، المذكور أدناه.

المخطط ٣٠



الخطوة 1: تحضير ميثيل 1- ميثيل -1H- بيرازول -3- كربوكسيلات. إلى محلول من حمض 1- ميثيل -1H- بيرازول -3- كربوكسيليك (504 مجم، 4 مللي مول) في MeOH (5 مل) تمت إضافة SOCl2 (1.4 مل، 20 مللي مول) عند 0 °م. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تمت إذابة المادة المتبقية في EtOAc، وغسلها باستخدام كمية مائية مشبعة NaHCO3 والتركيز للحصول على ميثيل 1- ميثيل -1H- بيرازول -3- كربوكسيلات. LC-MS: m/z 141 (M+H)+.

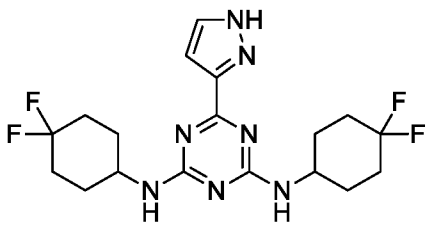
الخطوة 2: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(1- ميثيل -H1- بيرازول - 3- يل) -1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى محلول من N1، N5- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)- ببيجوانيد (120 مجم، 0.36 مللي مول) وميثيل 1- ميثيل -H1- بيرازول -3- كربوكسيلات (60 مجم، 0.43 مللي مول) في MeOH (2 مل) تمت إضافة NaOMe (28 مجم، 1.07 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم الصب في الماء والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(1- ميثيل - H1- بيرازول -3- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.75 – 4.94 (m, 2H), 4.28 – 3.85 (m, 5H), 2.26 – 1.54 (m, 16H).
LC-MS: m/z 428 (M+H)+.

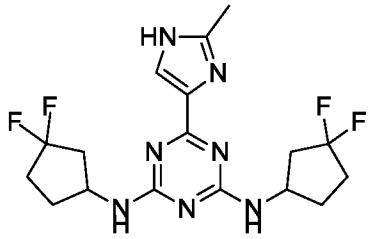
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 30 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(H1- بيرازول -3- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



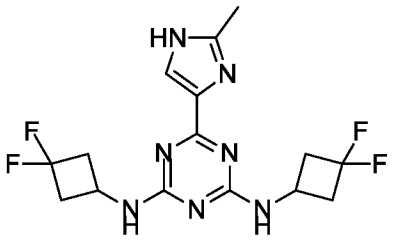
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.57 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.55 – 4.84 (m, 2H), 4.15 – 3.80 (m, 2H), 2.05 – 1.56 (m, 16H). LC-MS: m/z 414 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(2- ميثيل -H1- إيميدازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



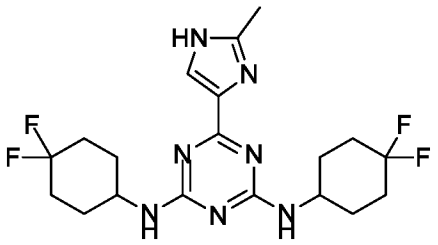
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.71 (s, 1H), 5.65-5.07 (m, 2H), 4.63-4.61 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.09-1.92 (m, 9H). LC-MS: m/z 400.1 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس (3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(2- ميثيل -H1- إيميدازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.62 (s, 1H), 6.49-6.34 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.69-2.49 (m, 8H). LC-MS: m/z 372 (M+H)+.

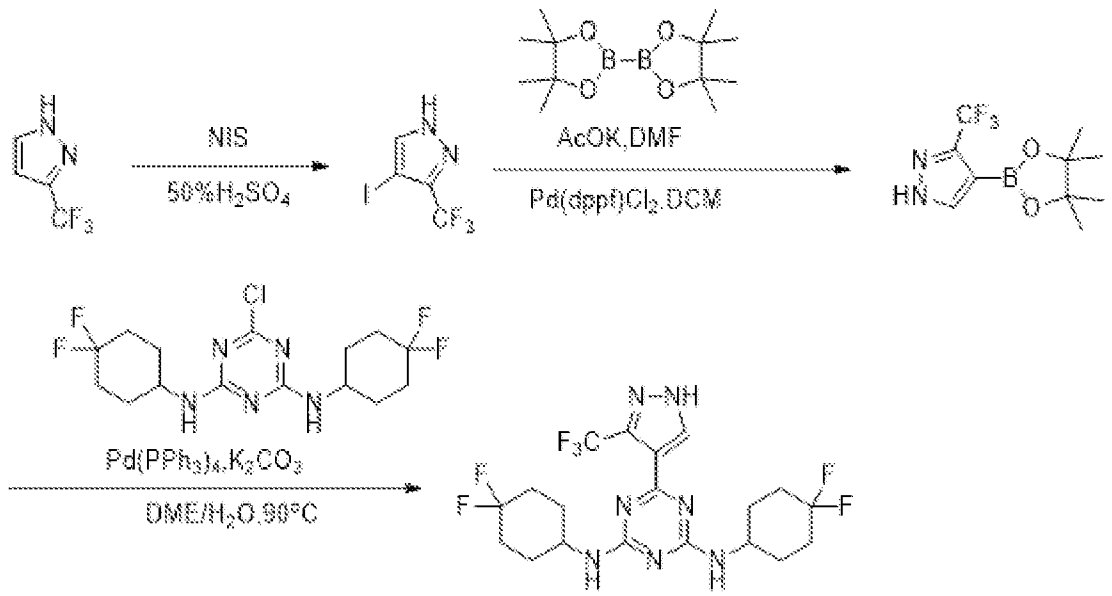
المركب N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(2- ميثيل -H1- إيميدازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.67-7.66 (m, 1H), 6.26-5.84 (m, 1H), 5.11-4.81 (m, 1H), 3.49-3.11(m, 7H), 2.48 (s, 2H), 2.10-1.66 (m, 12H). LC-MS: m/z 428.3 (M+H)+.

المثال 31 تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 31، المذكور أدناه.

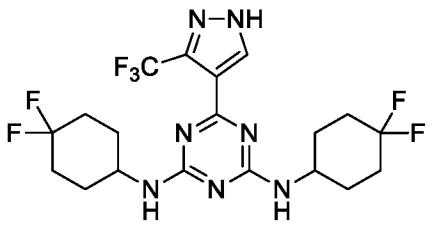
المخطط ٣١



الخطوة 1: تحضير 4- يودو -3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول. إلى محلول من 3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول (500 مجم، 3.7 مللي مول) في 50٪ H2SO4 عند 0 °م تمت إضافة NIS (992 مجم، 4.4 مللي مول). تم تقليب المعلق عند 0 °م لمدة 10 دقائق وبعد ذلك عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم إخماد الخليط الناتج بالماء (50 مل)، وثم التقليب طوال الليل. تم تجميع الراسب بالترشيح والتجفيف للحصول على 4- يودو -3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول. +(M+H) 263 m/z :LC-MS.

الخطوة 2: تحضير 4-(4، 4، 5، 5- تترا ميثيل -1، 3، 2- دايوكسا بورولان -2- يل)-3 - (تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول. إلى خليط من 4- يودو -3-(تراي فلورو ميثيل) -H1- بيرازول (100 مجم، 0.38 مللي مول) و(4، 4، 4'، 4'، 5، 5، 5'، 5'- أوكتا ميثيل -2، 2'- باي (1، 3، 2- دايوكسا بورولان) (397 مجم، 0.57 مللي مول) في DMF (3 مل) تمت إضافة معقد 1، 1'-بيس-(داي فينيل فوسفينو) فيروسين - بالاديوم (II) داي كلوريد داي كلورو ميثان (31 مجم، 0.04 مللي مول) وأسيتات بوتاسيوم (509 مجم، 0.76). تم تقليب خليط التفاعل عند 90 °م لمدة 2 ساعة، ثم الإخماد بالماء والاستخلاص باستخدام Et2O. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز للحصول على 4-(4، 4، 5، 5- تترا ميثيل -1، 3، 2- دايوكسا بورولان -2- يل)-3 -(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول. LC-MS: m/z 263 (M+H)+.

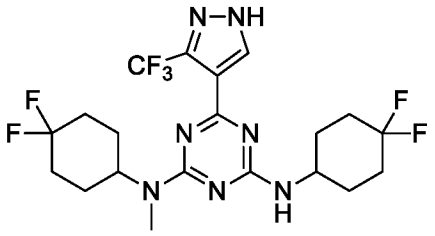
الخطوة 3: تحضير N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى محلول من 6- كلورو -N2، N4-بيس(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين (145 مجم، 0.38 مللي مول) و4-(4، 4، 5، 5- تترا ميثيل -1، 3، 2- دايوكسا بورولان -2- يل)-3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول (100 مجم، 0.38 مللي مول) في DME (3 مل) وH2O (1 مل) تمت إضافة K2CO3 (158 مجم، 1.15 مللي مول) وPd(PPh3)4 (44 مجم، 0.04 مللي مول) تحت جو N2. تم تقليب الخليط عند 90 °م لمدة 16 ساعة، وبعد ذلك الترشيح. تم تقسيم ناتج الترشيح بين EtOAc وH2O. تم فصل الطبقة المائية والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 – 7.47 (m, 3H), 7.29 – 7.00 (m, 1H), 4.11 – 3.76 (m, 2H), 2.19 – 1.46 (m, 16H). LC-MS: m/z 482 (M+H)+.

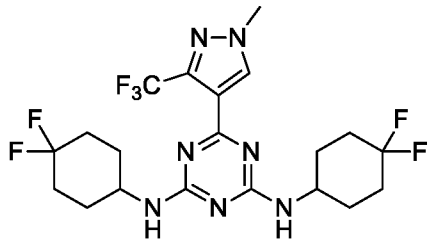
تم استخدام الإجراء المذكور المثال 31 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N2- ميثيل -6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



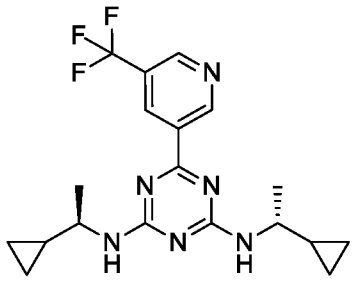
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.94 – 4.44 (m, 1H), 4.09 – 3.84 (m, 1H), 3.07 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.35 – 2.02 (m, 6H), 2.03 – 1.66 (m, 10H). LC-MS: m/z 496 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(1- ميثيل -3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



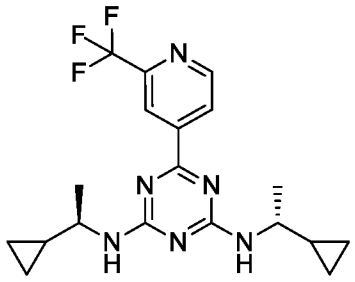
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.57 – 7.37 (m, 1H), 5.18 – 4.88 (m, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 5H), 2.21 – 1.46 (m, 16H). LC-MS: m/z 496 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-6-(5-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -3- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



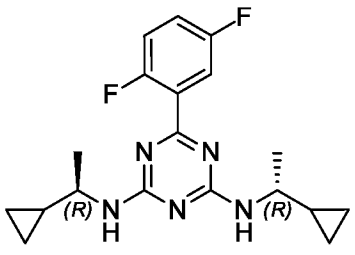
1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 9.60 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 1.21 (d, J = 4 Hz, 6H), 0.96 (s, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 6H), 0.14 (s, 2H). LCMS: m/z 393 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



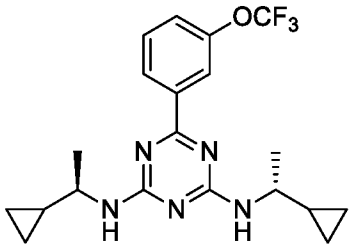
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.04 – 8.82 (m, 1H), 8.68 – 8.28 (m, 2H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 1.36 (m, 6H), 0.91 – 0.85 (m, 2H), 0.67 – 0.48 (m, 4H), 0.34 (m, 4H). LCMS: m/z 393 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-6-(2، 5- داي فلورو فينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



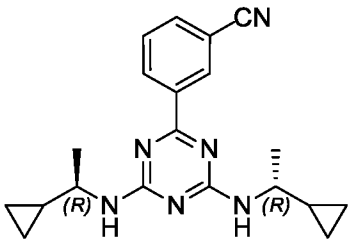
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.76 – 7.55 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 5.8 Hz, 2H), 5.43 – 5.02 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.27 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 0.55 – 0.37 (m, 6H), 0.30 – 0.23 (m, 2H). LC-MS: m/z 360 (M+H)+.

المركب N2، N4- بيس ((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثوكسي) فينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) : δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 6H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.56- 0.41 (m, 6H), 0.28 (s, 2H). LCMS: m/z 408 (M+H)+.

المركب 3-(4، 6- بيس (((R)-1- سيكلو بروبيل إيثيل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2-يل)بنزو نيتريل

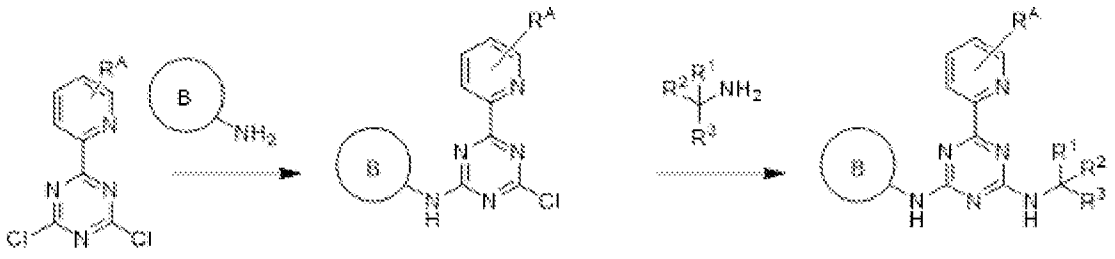


1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.63 - 8.55 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 5.53 - 5.21 (m, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H),

1.25 (s, 2H), 0.90 - 8.86 (m, 2H), 0.57 - 0.30 (m, 1H). LCMS: m/z 349 (M+H)+ .

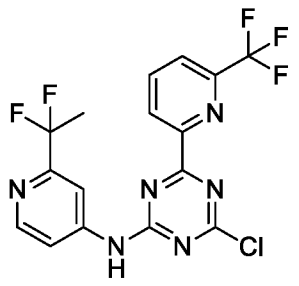
المثال 32. تحضير مركبات ترايازين عطرية-أليفاتية بالصيغة Q. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 32، المذكور أدناه.

المخطط ٣٢



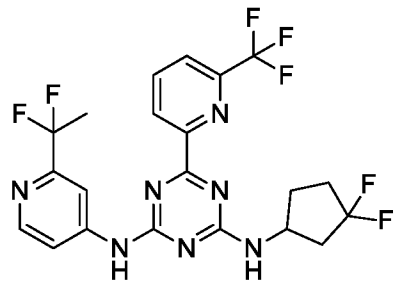
الصيغة Q

الخطوة 1: تحضير 4- كلورو -N-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -3- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- أمين. إلى خليط من 2، 4- داي كلورو -6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين (188 مجم، 0.64 مللي مول) و2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- أمين (50 مجم، 0.32 مللي مول) في 1، 4- دايوكسان (4 مل) تمت إضافة tBuONa (61 مجم، 0.64 مللي مول) و$Pd(dppf)Cl_2$ (22 مجم، 0.03 مللي مول) تحت جو من نيتروجين. ثم تم تقليب خليط التفاعل عند 80 °م طوال الليل، وبعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 417.1 (M+H)+.

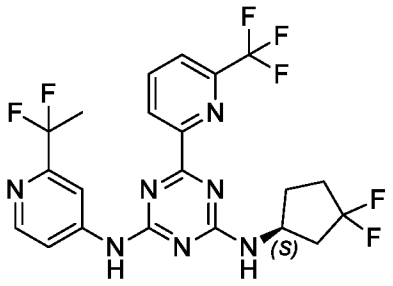
الخطوة 2: تحضير N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين إلى خليط من 4- كلورو -N-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -3- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- أمين (35 مجم، 0.08 مللي مول) و3، 3- داي فلورو سيكلو بنتان أمين (16 مجم، 0.13 مللي مول) في THF (2 مل) تمت إضافة CsF (24 مجم، 0.16 مللي مول) وDIPEA (0.03 مل، 0.16 مللي مول). ثم تم تقليب خليط التفاعل عند 50 °م طوال الليل. تم ترشيح الخليط وتم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 (m, 1H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.34 (m, 1H), 6.08 – 5.52 (m, 1H), 4.88 – 4.55 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 2.46 – 2.12 (m, 4H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.94 – 1.81 (m, 1H). LC-MS: m/z 502 (M+H)+.

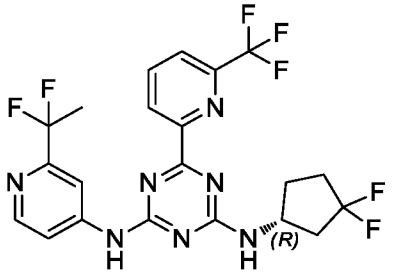
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 32 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

N2-(S)-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



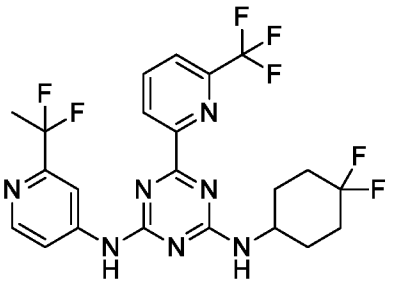
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.46 – 7.94 (m, 2H), 7.91 – 7.32 (m, 3H), 5.77 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 1H), 2.50 – 2.11 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.87 (m, 1H). LC–MS: m/z 502 (M+H)+.

(R)–N2–(3، 3– داي فلورو سيكلو بنتيل)–N4–(2–(1، 1– داي فلورو إيثيل) بيريدين –4– يل)–6–(6–(تراي فلورو ميثيل) بيريدين –2– يل)–1، 3، 5–ترايازين –2، 4– داي أمين



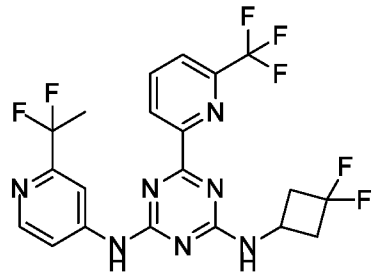
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.62 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.47 – 7.94 (m, 2H), 7.93 – 7.33 (m, 3H), 5.90 – 5.60 (m, 1H), 4.96 – 4.46 (m, 1H), 2.80 – 2.61 (m, 1H), 2.50 – 2.10 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.87 (m, 1H). LC–MS: m/z 502 (M+H)+.

N2–(4، 4– داي فلورو سيكلو هكسيل)–N4–(2–(1، 1– داي فلورو إيثيل) بيريدين –4– يل)–6–(6–(تراي فلورو ميثيل) بيريدين –2– يل)–1، 3، 5–ترايازين –2، 4– داي أمين



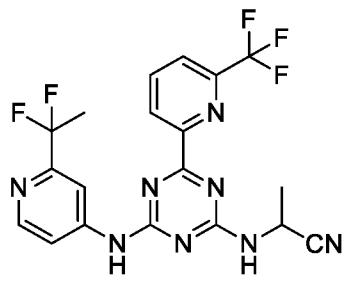
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.69 – 8.43 (m, 3H), 8.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.73 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 4H), 2.12 – 1.93 (m, 5H), 1.76 – 1.65 (m, 2H). LC-MS: m/z 516 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N4-(2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



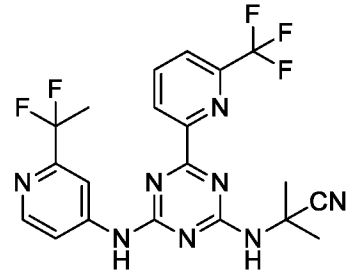
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.72 – 8.26 (m, 3H), 8.18 – 7.75 (m, 3H), 7.72 – 7.33 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.05 (m, 3H). LCMS: m/z 488 (M+H)+.

2-((4-((2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)بروبان نيتريل



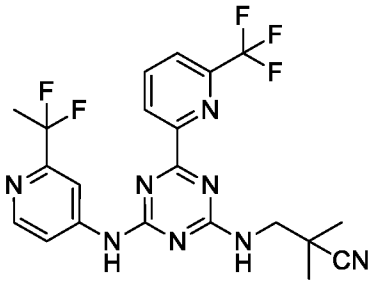
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.25 -10.25 (m, 1H), 9.16 – 8.47 (m, 3H), 8.41 – 8.19 (m, 2H), 8.15 – 7.80 (m, 2H), 5.40 – 4.80 (m, 1H), 2.00 (t, J = 19.0 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: m/z 451 (M+H)+.

2-((4-((2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل) أمينو)-6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-2- ميثيل بروبان نيتريل



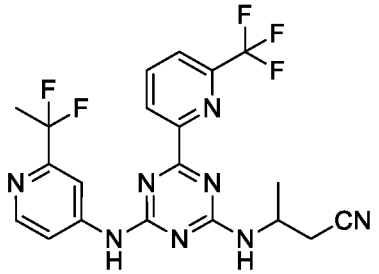
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.88 – 8.43 (m, 2H), 8.03 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.86 (s, 6H). LCMS: m/z 465 (M+H)+.

3-((4-((2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل) أمينو)-6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-2، 2-داي ميثيل بروبان نيتريل



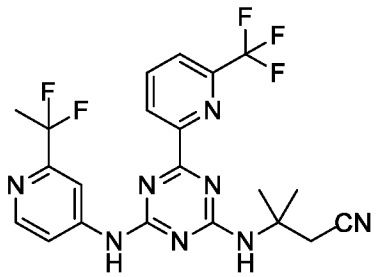
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.65 (s, 1H), 8.91 – 8.38 (m, 4H), 8.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 – 7.51 (m, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.40 (d, J = 3.9 Hz, 6H). LCMS: m/z 479 (M+H)+.

3-((4-((2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيوتان نيتريل



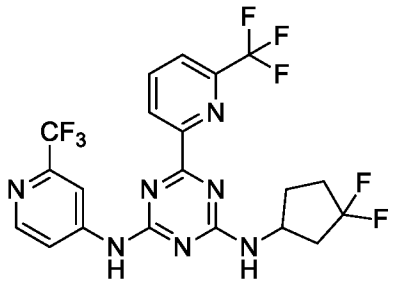
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.90 – 10.25 (m, 1H), 8.75 – 8.52 (m, 2H), 8.52 – 8.20 (m, 3H), 8.18 – 7.75 (m, 2H), 4.67 – 4.26 (m, 1H), 3.09 – 2.72 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.35 (t, J = 5.5 Hz, 3H). LCMS: m/z 465 (M+H)+.

3-((4-((2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-3- ميثيل بيوتان نيتريل



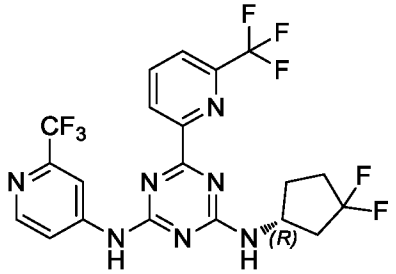
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 – 8.44 (m, 2H), 8.42 – 7.96 (m, 3H), 7.92 – 7.35 (m, 2H), 6.00 – 5.60 (m, 1H), 3.40 – 3.10 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.75 – 1.50 (m, 6H). LCMS: m/z 479 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



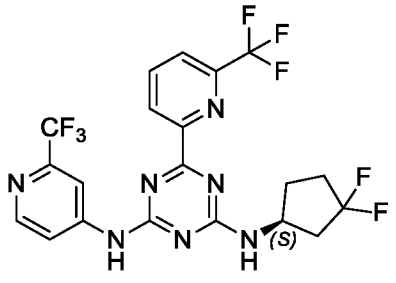
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.67 – 8.57 (m, 2H), 8.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.19 – 7.38 (m, 4H), 6.03 – 5.53 (m, 1H), 4.85 – 4.55 (m, 1H), 2.81 – 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.07 (m, 4H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.32 – 1.16 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 (M+H)+.

(R)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



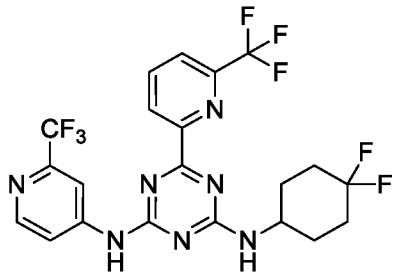
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.65-8.52 (m, 3H), 8.10-8.06 (m, 2H),7.86-7.85 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H),6.00-5.86 (m, 1H), 4.81-4.60 (m , 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 506 (M+H)+.

(S)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



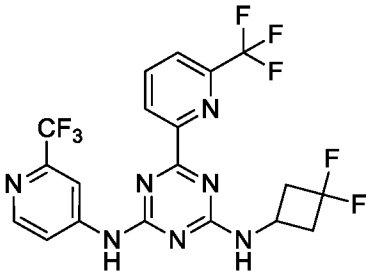
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.67 – 8.56 (m, 2H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 – 7.82 (m, 3H), 7.77 – 7.40 (m, 1H), 6.09 – 5.51 (m, 1H), 4.92 – 4.46 (m, 1H), 2.80 – 2.59 (m, 1H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.08 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 1H).LC-MS: m/z 506 (M+H)+.

N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



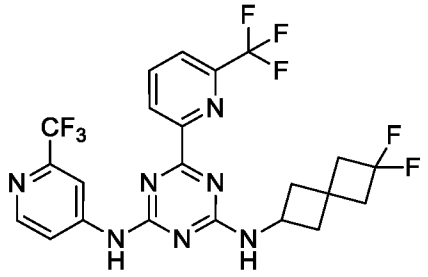
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.57-8.62 (m, 3H), 7.85-8.17 (m, 3H), 7.37-7.72 (m, 1H), 5.45-5.82 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 1H), 2.17-2.19 (d, J = 9.2Hz, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 2H); LC-MS : m/z 520 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



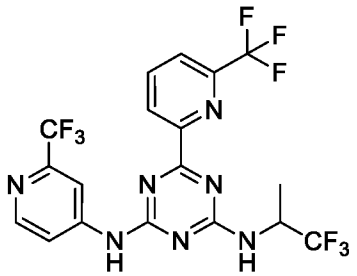
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.65 - 8.55 (m, 2H), 8.51 - 8.32 (m, 1H) 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.47 (m, 1H), 6.33 - 6.06 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.17- 3.10 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.29 (s, 1H). LCMS: m/z 492 (M+H)+.

N2-(6، 6- داي فلورو سبيرو [3.3] هبتان -2- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



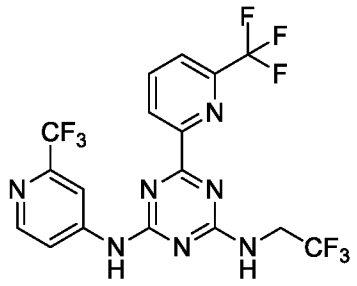
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.55-8.70 (m, 3H), 7.84-8.20 (m, 3H), 7.31-7.66 (m, 1H), 5.68-6.00 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 6H), 1.83-2.27 (m, 2H). LC-MS : m/z 532 (M+H)+.

6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N2-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-N4-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



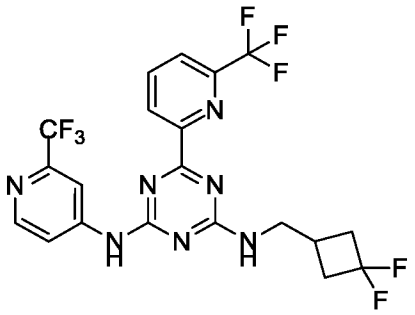
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.62 - 8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 3H) .LCMS: m/z 498 (M+H)+.

N2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



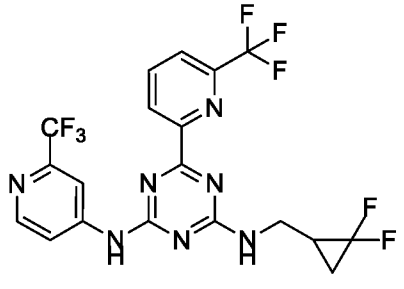
1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 2H), 8.61 - 8.57 (m, 2H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.21 – 7.83 (m, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 2H). LCMS: m/z 484 (M+H)+.

N2-((3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) ميثيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



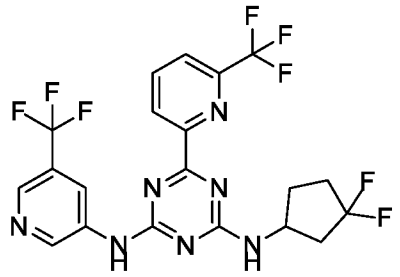
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.70 – 8.41 (m, 3H), 7.96 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 5.95 - 5.58 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.77 – 2.13 (m, 5H). LCMS: m/z 506 (M+H)+.

N2-((2، 2- داي فلورو سيكلو بروبيل) ميثيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



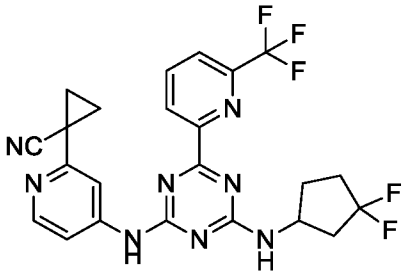
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.76 - 10.69 (m, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.32 (m, 2H). LCMS: m/z 492 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(5-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -3- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.83 – 8.73 (m, 1H), 8.64 – 8.55 (m, 2H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 6.00 – 5.88 (m, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.05 (m, 4H), 1.94 – 1.82 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 (M+H)+.

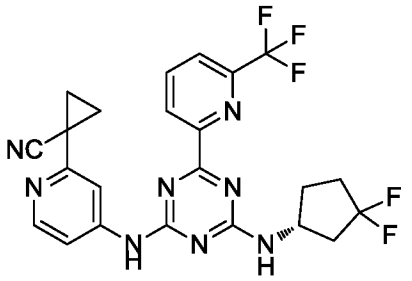
1-(4-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8.67 (s, 2H), 8.29 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.06 – 4.61 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 1H), 2.43 – 1.36 (m,

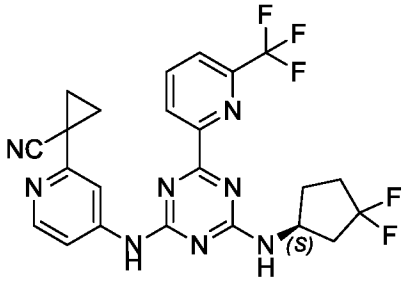
1H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 3H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 503 (M+H)+

(R)-1-(4-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.47 (s, 1H), 8.77 – 8.59 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.36 – 8.20 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.86 – 4.47 (m, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.29 – 2.06 (m, 4H), 1.97 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H). LC-MS: m/z 503 (M+H)+.

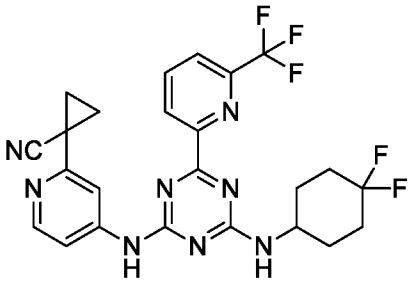
(S)-1-(4-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.47 (s, 1H), 8.79 – 8.60 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.38 – 8.19 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.80 – 4.54 (m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 2.37 – 2.06 (m,

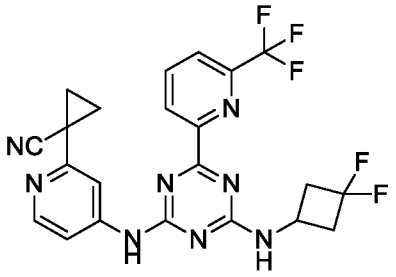
4H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 4H). LC-MS: m/z 503 (M+H)+.

1-(4-((4-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



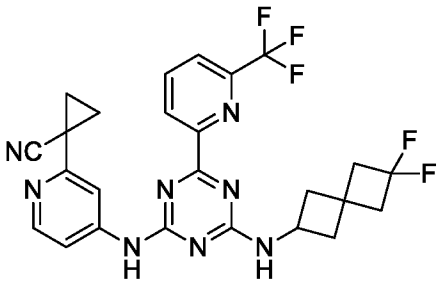
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.83 – 8.65 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.12 (m, 6H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.82 – 1.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 517 (M+H)+.

1-(4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



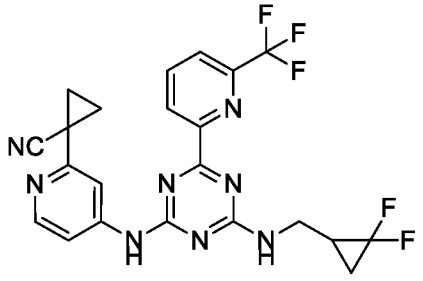
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.48 (brs, 1H), 8.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.78 – 8.56 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 – 8.24 (m, 2H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.71 – 2.56(m, 2H), 1.83 – 1.59 (m, 4H). LC-MS: m/z 489 (M+H)+.

1-(4-((6، 6- داي فلورو سبيرو [3.3] هبتان -2- يل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



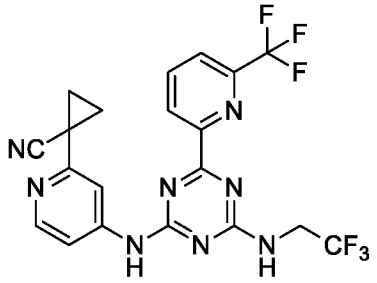
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.70 – 8.53 (m, 2H), 8.31 – 8.28 (m, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.85 – 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 5.94 – 5.66 (m, 1H), 4.67 – 4.63 (m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 6H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.74 – 1.71 (m, 2H) .LCMS: m/z 529 (M+H). +

1-(4-((2، 2- داي فلورو سيكلو بروبيل) ميثيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



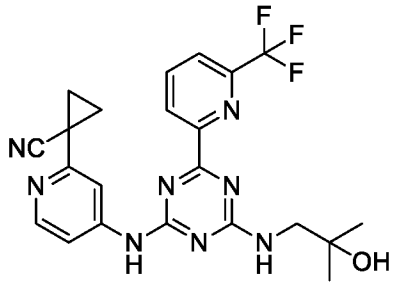
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.72 (m, 2H), 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 2H). LC-MS: m/z 489 (M+H)+.

1-(4-((2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



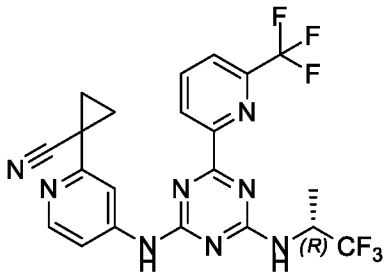
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.93-8.42 (m, 2H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03-7.58 (m, 2H), 7.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.34-6.03 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 1.74 (s, 4H). LC-MS: m/z 481.2 (M+H)+.

1-(4-((2- هيدروكسي -2- ميثيل بروبيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



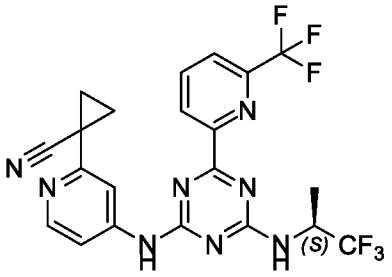
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.77 – 8.44 (m, 2H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). LC-MS: m/z 471 (M+H)+.

(R)-1-(4-((4-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



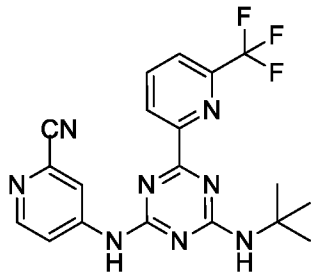
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.73 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.81 (m, 4H), 1.50 (m, J = 8.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 495 (M+H)+.

(S)-1-(4-((4-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



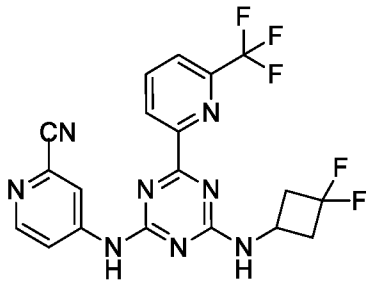
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.66 (m, J = 8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (m, 1H),7.52 (m, 1H), 7..10 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 1.62 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 (M+H)+.

4-((4-(تيرت- بيوتيل أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



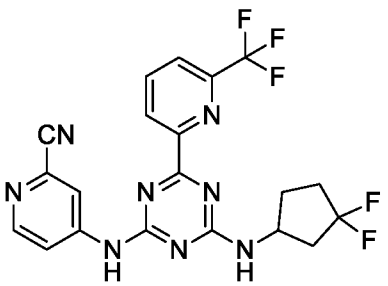
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 – 8.41 (m, 3H), 8.12 – 8.00 (m, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 5.80 – 5.20 (m, 1H), 1.58 (m, 9H). LCMS: m/z 415 (M+H)+.

4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



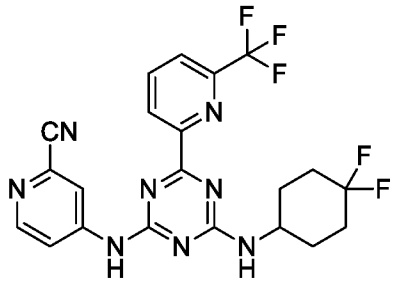
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (s, 1H), 8.97 – 8.52 (m, 4H), 8.38 – 8.25 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.80 (m, 1H), 4.56 – 4.24 (m, 1H), 3.17 – 2.95 (m, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 2H). LCMS: m/z 449 (M+H)+.

4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



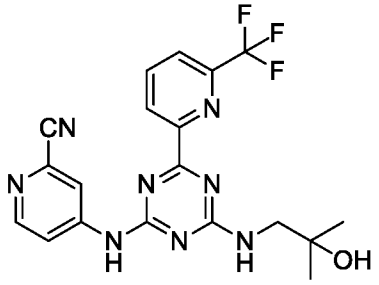
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.07-8.66 (m, 4H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.68 (m, 1H), 5.85-6.03 (m, 1H), 4.58-4.79 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 1.95-2.47 (m, 1H), 1.88-1.93(m, 1H). LC-MS: m/z 463 (M+H)+.

4-((4-((4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



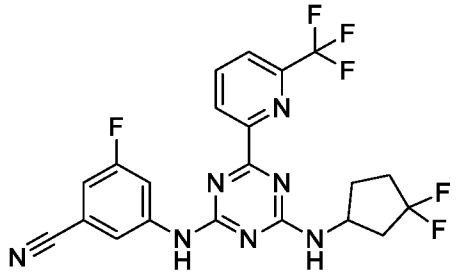
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.72-10.76 (m, 1H), 7.93-8.72 (m, 5H), 4.03-4.23 (m, 1H), 1.94-2.16 (m, 6H), 1.64-1.73 (m, 2H). LC-MS: m/z 477 (M+H)+.

4-((4-((2- هيدروكسي -2- ميثيل بروبيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



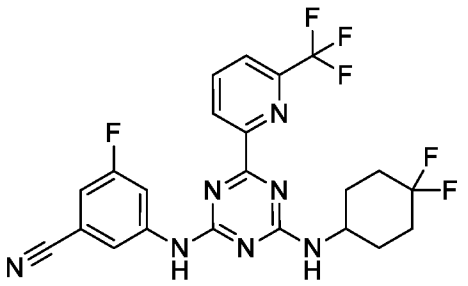
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.57 - 8.50 (m, 2H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 8.22 - 8.02 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.32 - 6.23 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 1.37 (s, 6H). LCMS: m/z 431 (M+H)+.

3-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



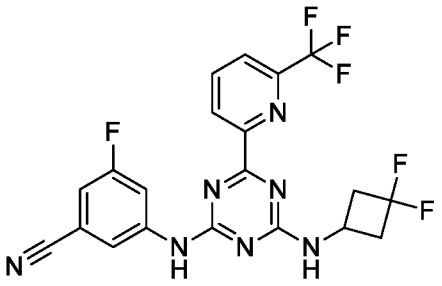
1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.64 – 8.55 (m, 1H), 8.16 – 7.74 (m, 5H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 5.97 – 5.71 (m, 1H), 4.79 – 4.55 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.41 – 2.14 (m, 4H), 2.01 (s, 1H). LCMS: m/z 480 (M+H)+.

3-((4-((4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



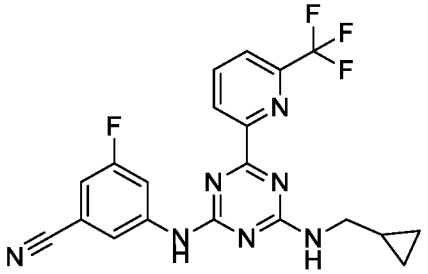
1H NMR (400 MHz, CDCl3) : δ 8.60 – 8.54 (m, 1H), 8.08 – 8.07 (m, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 4H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.76 – 5.48 (m, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 1H), 2.21 – 2.18 (m, 4H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H). LCMS: m/z 494 (M+H)+.

3-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



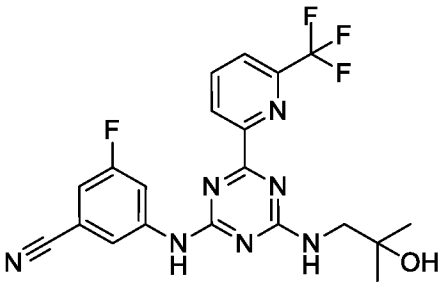
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 8.81 - 8.67 (m, 1H), 8.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 3H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 4.45 - 4.28(m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.77 (d, J = 8 Hz, 2H). LCMS: m/z 466 (M+H)+.

3-((4-((سيكلو بروبيل ميثيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



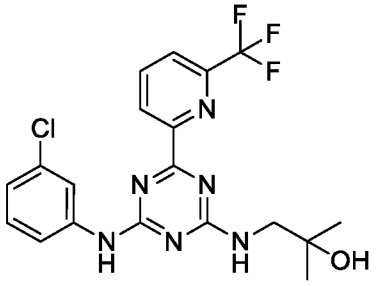
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59 - 8.49 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 5.83 - 5.62 (m, 1H), 3.43 -3.30 (m, 2H), 1.07 (d, J = 4 Hz, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.29 - 0.24 (m, 2H). LCMS: m/z 430 (M+H)+.

3- فلورو -5-((4-((2- هيدروكسي -2- ميثيل بروبيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)بنزو نيتريل



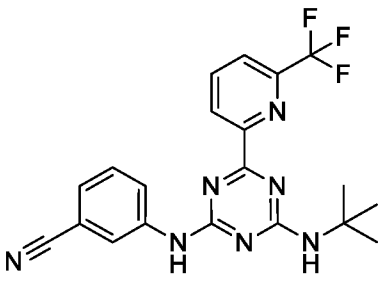
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.44 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.24 (m, 5H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 1.18 (d, J = 4.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 448 (M+H)+.

1-((4-((3- كلورو فينيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5- ترايازين -2- يل) أمينو)-2- ميثيل بروبان-2- أول



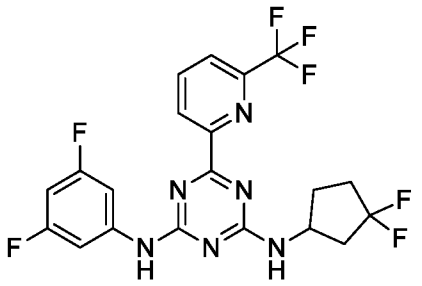
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.11 (m 1H), 8.67 – 8.52 (m, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 2H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 – 4.40 (m, 1H), 3.44 (m 2H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS: m/z 439 (M+H)+.

3-((4-(تيرت- بيوتيل أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)بنزو نيتريل



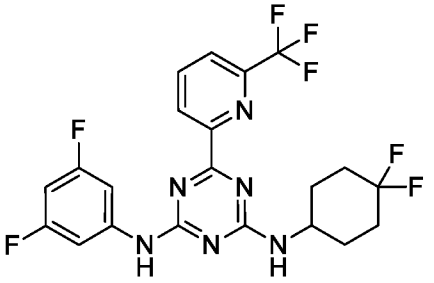
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.25 (m, 1H), 8.36 – 7.96 (m, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS: m/z 414 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



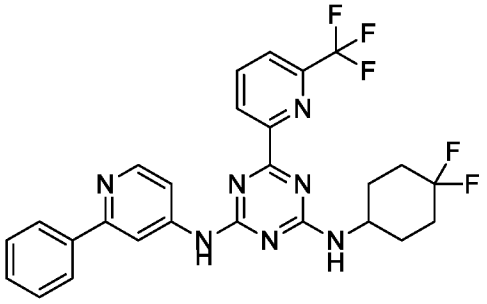
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59 (m, 1H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.56 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.83 – 4.53 (m, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.06 (m, 4H), 1.95 – 1.81 (m, 1H). LC-MS: m/z 473 (M+H)+.

N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



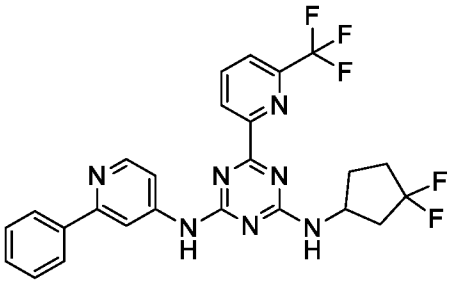
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.67-5.34 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 4H), 2.00-1.74 (m, 5H). LC-MS: m/z 487.2 (M+H)+.

N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(2- فينيل بيريدين -4- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



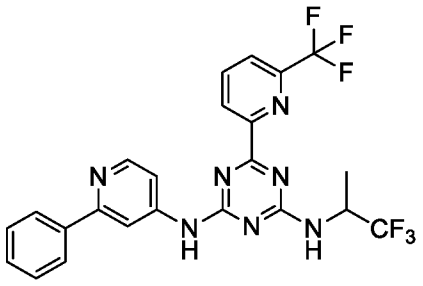
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59-8.58 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.08-7.81 (m, 5H), 7.50-7.42 (m, 4H), 5.87-5.85 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.15-1.68 (m, 8H). LC-MS: m/z 528 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(2- فينيل بيريدين -4- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



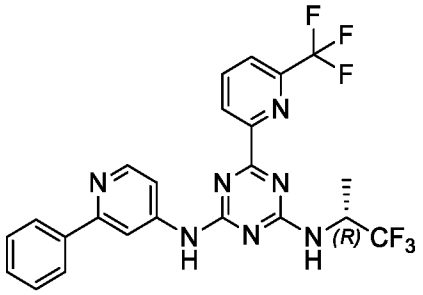
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 (m, 2H), 8.31 – 7.69 (m, 6H), 7.69 – 7.40 (m, 4H), 5.87 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 1H). LC-MS: m/z 514 (M+H)+.

N2-(2- فينيل بيريدين -4- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



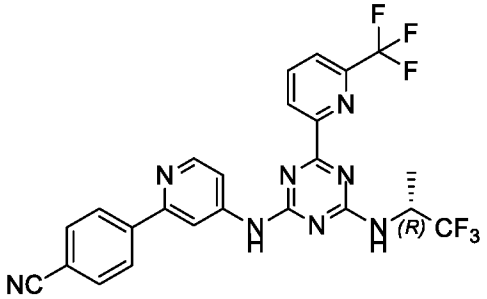
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.63 (m, 2H), 8.04 (m, 6H), 7.62 – 7.30 (m, 5H), 5.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 (M+H)+.

(R)-N2-(2- فينيل بيريدين -4- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-N4-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



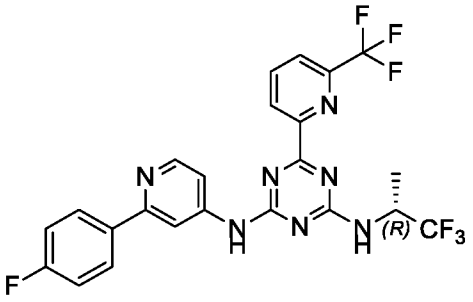
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.67 – 8.58 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.34 (m, 5H), 5.69 (m, 1H), 5.22 – 4.92 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 (M+H)+.

(R)-4-(4-((6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل)بنزو نيتريل



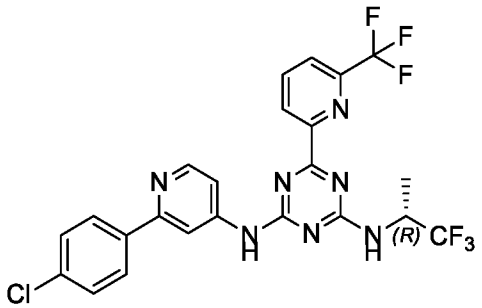
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.87–8.53 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.96–7.76 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 5.86–5.67 (m, 1H), 5.18–4.91(m, 1H), 1.62–1.47 (m, 3H). LC–MS: m/z 531 (M+H)+.

(R)–N2–(2–(4– فلورو فينيل) بيريدين –4– يل)–6–(6–(تراي فلورو ميثيل) بيريدين –2– يل)–N4–(1، 1– تراي فلورو بروبان–2– يل)–1، 3، 5–ترايازين –2، 4– داي أمين



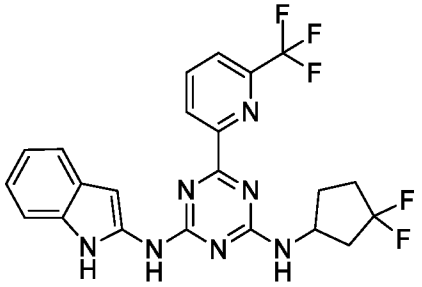
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13–7.64 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83–6.64 (m, 1H), 6.16–4.96 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.5 Hz, 3H). LC–MS: m/z 524.1 (M+H)+.

(R)–N2–(2–(4– كلورو فينيل) بيريدين –4– يل)–6–(6–(تراي فلورو ميثيل) بيريدين –2– يل)–N4–(1، 1– تراي فلورو بروبان–2– يل)–1، 3، 5–ترايازين –2، 4– داي أمين



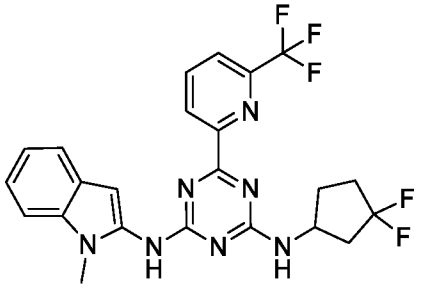
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 8.31 – 8.05 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.10 – 5.91 (m, 1H), 5.22 – 4.91 (m, 1H), 1.51 (t, J = 7.7 Hz, 3H). LC–MS: m/z 540 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(H1- إندول -2- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



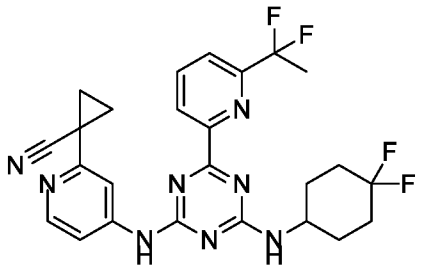
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.76 (s, 1H), 8.82 – 8.55 (m, 1H), 8.16 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.98 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.97 (m, 1H). LC-MS: m/z 476 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(1- ميثيل -H1- إندول -2- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



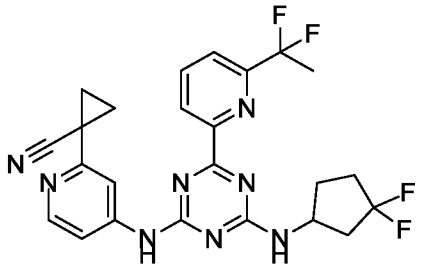
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 4H), 5.57 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94 – 2.06 (m, 7H). LCMS: m/z 490 (M+H)+.

1-(4-((4-((4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل) أمينو)-6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



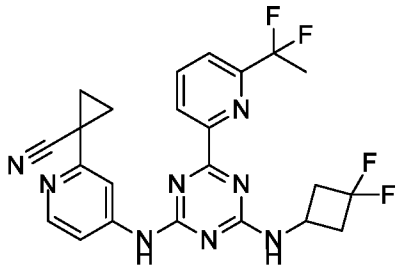
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.54 (m, 2H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.15 (m, 9H), 1.85 (m, 2H), 1.23 (m, 1H). LC-MS: m/z 513 (M+H)+.

1-(4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



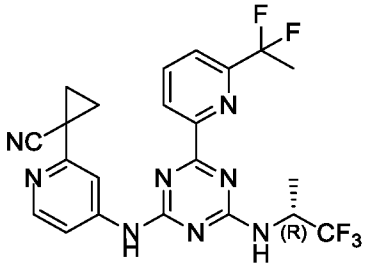
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H) , 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52 – 7.10 (m, 2H), 5.93 – 5.60 (m, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 2.74 – 2.71 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 5H), 1.89 – 1.85 (m, 3H), 1.72 (m, 3H). LCMS: m/z 499 (M+H)+.

1-(4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



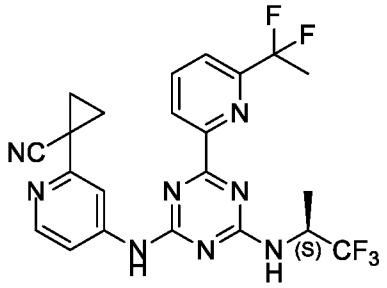
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ10.43 (m, 1H), 8.78 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.12 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 1.43 (m, 4H). LC-MS: m/z 485 (M+H)+.

(R)-1-(4-((4-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -2- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



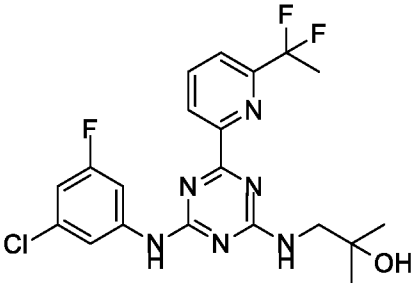
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.46 - 8.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 1H), 5.83 - 5.56 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.87 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.71 (m, 2H), 1.50 - 1.46 (m, 3H) .LCMS: m/z 491 (M+H)+.

(S)-1-(4-((4-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -2- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



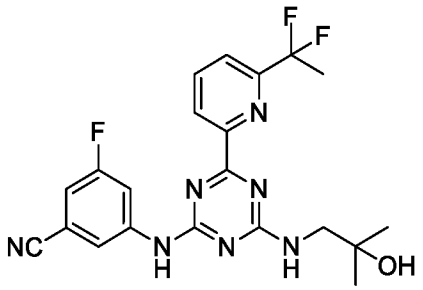
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 – 8.32 (d, J = 4 Hz, 1H) 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 – 7.22 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.85 – 5.59 (m, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 3H), 1.88 – 1.85 (m, 4H), 1.51 – 1.48 (m, 3H). LCMS: m/z 491 (M+H)+.

1-((4-((3- كلورو -5- فلورو فينيل) أمينو)-6-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-2- ميثيل بروبان-2- أول



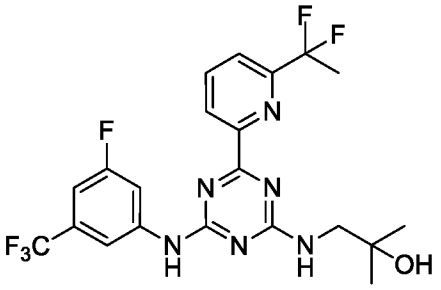
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.19 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.17 (m, J = 7.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 453 (M+H)+.

3-((4-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -2- يل)-6-((2- هيدروكسي -2- ميثيل بروبيل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



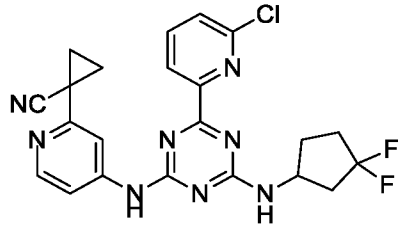
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ8.40-8.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74-7.99 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 6.16-6.25 (m, 1H), 3.49-3.64 (m, 2H), 2.05-2.21 (m, 3H), 1.33 (s, 6H); LC-MS : m/z 444 (M+H)+.

1-((4-(6-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -2- يل)-6-((3- فلورو -5-(تراي فلورو ميثيل) فينيل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-2- ميثيل بروبان-2- أول



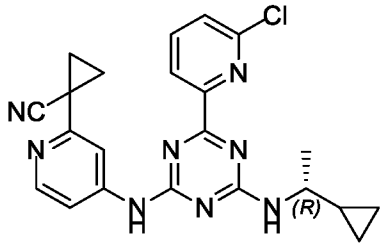
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.42 (bs, 1H), 7.57-7.96 (m, 5H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.16-6.28 (m, 1H), 3.54-3.62(m, 2H), 2.00-2.21 (m, 3H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.28(s, 6H). LC-MS: m/z 487 (M+H)+.

1-(4-((4-(6- كلورو بيريدين -2- يل)-6-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



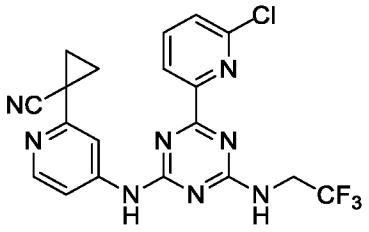
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 – 8.43 (m, 1H), 8.30 (d, J = 4 Hz,1H), 7.86 – 7.72 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.27– 6.99 (m, 1H), 5.96 – 5.71 (m, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 2.76 – 2.70 (m, 1H), 2.43 – 2.07 (m, 4H), 1.89 – 1.79 (m, 3H), 1.75 – 1.72 (m, 2H). LCMS: m/z 469 (M+H)+ .

(R)-1-(4-((6- كلورو بيريدين -2- يل)-6-((1- سيكلو بروبيل إيثيل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



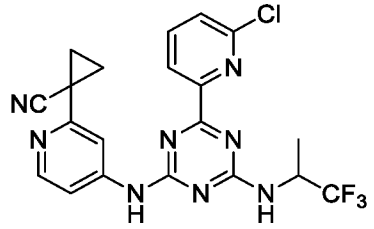
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.43 (s, 2H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 5.79 – 5.50 (m, 1H), 3.70 – 3.67 (m, 1H), 1.80 – 1.77 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.29 – 1.18 (m, 4H), 0.93 – 0.78 (m, 1H), 0.48 – 0.33 (m, 4H). LCMS: m/z 433 (M+H)+.

1-(4-((6- كلورو بيريدين -2- يل)-6-((2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



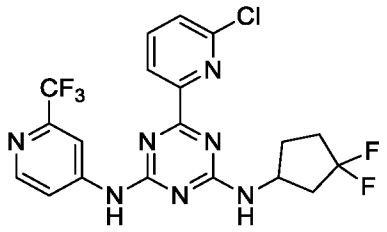
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.54 – 8.42 (m, 2H), 8.33 – 8.29 (m, 1H), 7.88 – 7.50 (m, 3H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.19 – 5.99 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 4H) .LCMS: m/z 447 (M+H)+.

1-(4-((4-(6- كلورو بيريدين -2- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



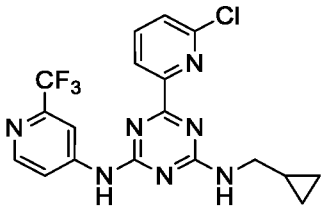
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.56 - 8.43 (m, 2H), 8.32 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.85 - 5.57 (m, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.50 - 1.46 (m, 3H). LCMS: m/z 461 (M+H)+.

6-(6- كلورو بيريدين -2- يل)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



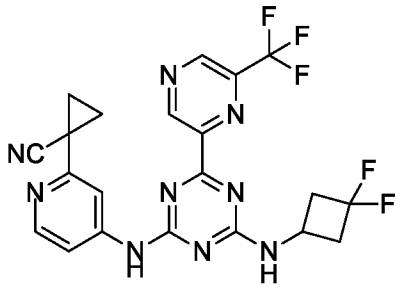
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 - 8.53 (m, 2H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 2H), 7.68 - 7.27 (m, 2H), 5.95 - 5.61 (m, 1H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H). LCMS: m/z 472 (M+H)+.

6-(6- كلورو بيريدين -2- يل)-N2-(سيكلو بروبيل ميثيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



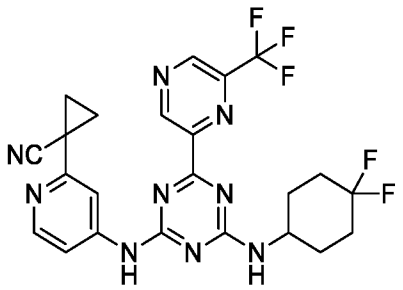
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.60 – 8.57 (m, 1H), 8.52 – 8.42 (m, 1H), 8.36 – 8.19 (m, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.96 – 5.65 (m, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 1.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 0.63 – 0.60 (m, 2H) , 0.35 – 0.30 (m, 2H). LCMS: m/z 422 (M+H)+.

1-(4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2-يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHZz, CDCl3) δ 9.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 – 8.31 (m, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.16 – 5.98 (m, 1H), 4.73 – 4.58 (m, 1H), 3.22 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 4H). LCMS: m/z 490 (M+H)+.

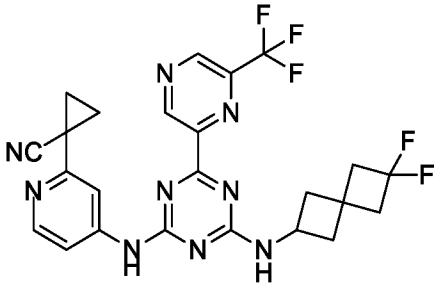
1-(4-((4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.84 (d, J = 4 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 2.20 - 2.13(m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 8H). LCMS: m/z 518 (M+H)+.

5

1-(4-((6، 6- داي فلورو سبيرو [3.3] هبتان -2- يل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل

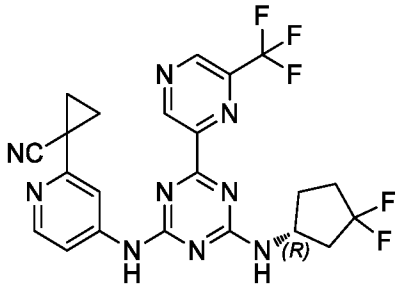


1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 9.84 - 9.75 (m, 1H), 9.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.41 - 8.21 (m, 2H), 7.83 - 7.56 (m, 1H), 4.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 6H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 4H). LCMS: m/z 530 (M+H)+.

10

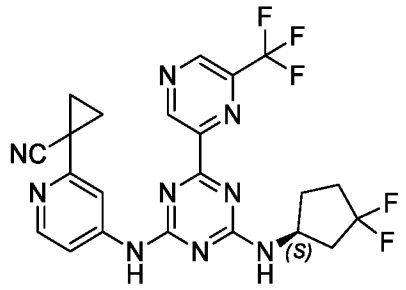
(R)-1-(4-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل

15



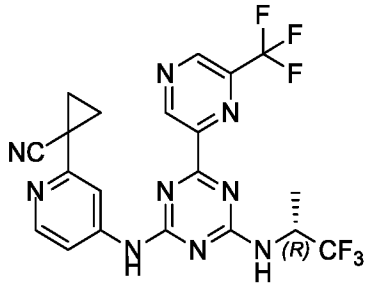
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 9.87 - 9.77 (m, 1H), 9.39 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 2H), 7.82 - 7.57 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.67 – 1.69 (m, 10H). LCMS: m/z 504 (M+H)+.

(S)-1-(4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.97 - 5.75 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 1H), 2.75 – 1.73 (m, 10H). LCMS: m/z 504 (M+H)+.

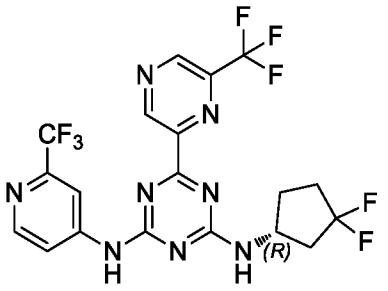
(R)-1-(4-((4-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.90 - 9.84 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 2H), 7.52 - 7.15 (m, 2H), 5.86 - 5.60 (m, 1H), 5.14 – 4.80

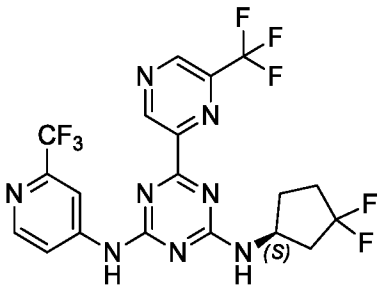
(m, 1H), 1.87 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H) , 1.50 - 1.57 (m, 3H).
LCMS: m/z 496 (M+H)+.

(R)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



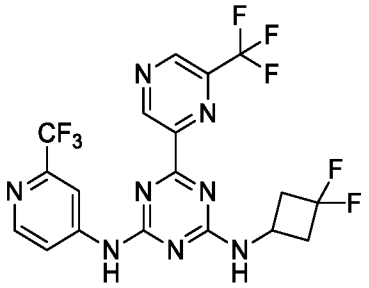
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.81 (m 1H), 9.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.81 – 8.14 (m, 2H), 8.07 – 7.37 (m, 2H), 6.30 – 5.59 (m, 1H), 4.82 – 4.62 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.57 – 2.09 (m, 4H), 2.01 – 1.84 (m, 1H).
LC-MS: m/z 507 (M+H)+.

(S)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



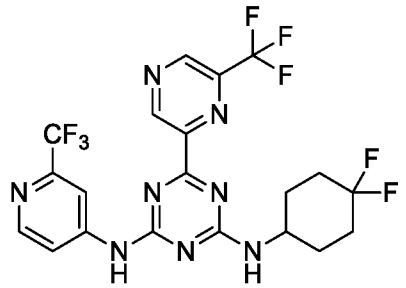
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.81 (m, 1H), 9.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.74 – 8.08 (m, 2H), 8.06 – 7.29 (m, 2H), 6.22 – 5.58 (m, 1H), 4.85 – 4.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.52 – 2.09 (m, 4H), 2.01 – 1.82 (m, 1H).LC-MS: m/z 507 (M+H)+.

N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



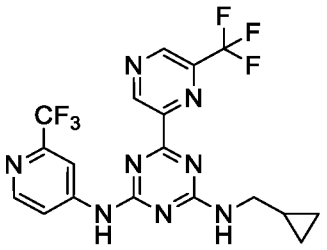
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.81 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.80 – 8.19 (m, 2H), 7.99 – 7.41 (m, 2H), 6.31 – 5.71 (m, 1H), 4.70 – 4.39 (m, 1H), 3.29 – 3.06 (m, 2H), 2.88 – 2.47 (m, 2H). LC-MS: m/z 493 (M+H)+.

N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



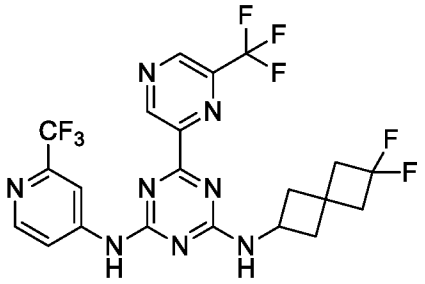
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.59-8.20 (m, 1H), 5.83-5.49 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 1H), 2.33 – 1.71 (m, 6H). LC-MS: m/z 521 (M+H)+.

N2-(سيكلو بروبيل ميثيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



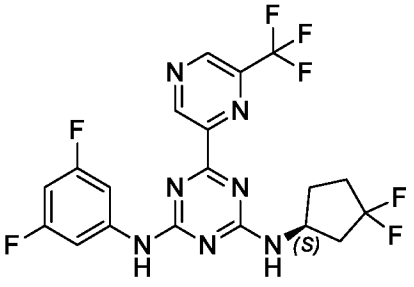
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 82 (s, 4H), 9.20 (s, 4H), 8.73 (s, 3H), 8.49 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.45-3.30 (m, 8H), 1.29 – 1.16 (m, 5H), 0.57 (m 8H), 0.39 – 0.30 (m, 8H). LC-MS: m/z 457 (M+H)+.

N2-(6، 6- داي فلورو سبيرو [3.3] هبتان -2- يل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



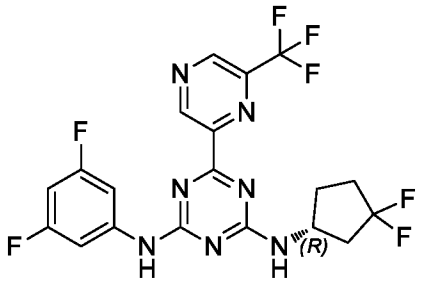
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ9.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.93 – 8.35 (m, 2H), 8.14 – 7.72 (m, 2H), 4.77 – 4.35 (m, 1H), 2.67 (m, 6H), 2.43 – 2.15 (m, 2H). LC-MS: m/z 533 (M+H)+.

N2-(S)-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



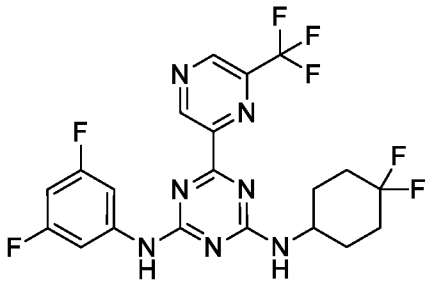
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.27 (m, 3H), 6.73 – 6.44 (m, 1H), 5.98 – 5.48 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.81 – 2.59 (m, 1H), 2.50 – 2.02 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 1H). LC-MS: m/z 474 (M+H)+.

(R)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.27 (m, 3H), 6.73 – 6.44 (m, 1H), 5.98 – 5.48 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.81 – 2.59 (m, 1H), 2.50 – 2.02 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 1H). LC-MS: m/z 474 (M+H)+.

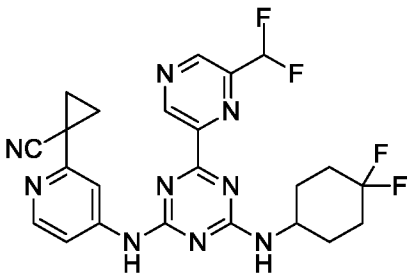
N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.76 – 5.39 (m, 1H), 4.22 - 4.06

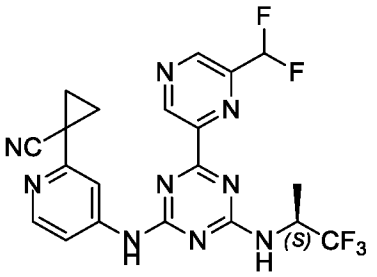
(m, 1H), 2.21 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 488 (M+H)+.

1-(4-((4-((4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل) أمينو)-6-(6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



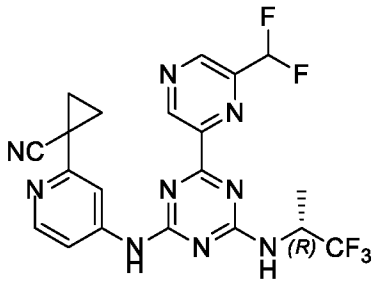
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.73 (m, 4H). LC-MS: m/z 500 (M+H)+.

(S)-1-(4-((4-(6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-6-((1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



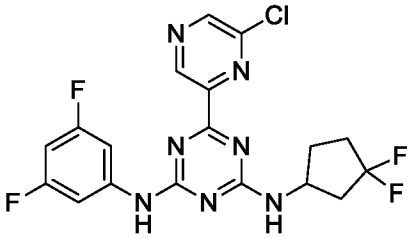
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.83 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.88 (m, J = 9.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.89 (m, J = 4.5 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 478 (M+H)+.

(R)-1-(4-((4-(6-(داي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



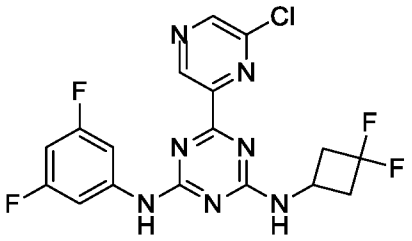
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.81 (m, 1H), 9.12 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.54 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, J = 7.7 Hz, 3H). LC-MS: m/z 478 (M+H)+.

6-(6- كلورو بيرازين -2- يل)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



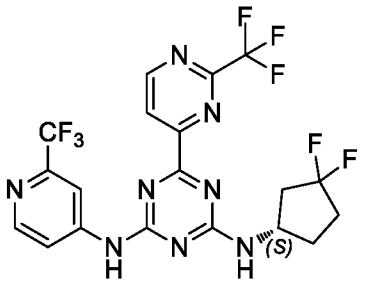
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.51 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.64 – 7.11 (m, 3H), 6.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.95 – 5.50 (m, 1H), 4.86 – 4.50 (m, 1H), 2.85 – 1.80 (m, 6H). LC-MS: m/z 440 (M+H)+.

6-(6- كلورو بيرازين -2- يل)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



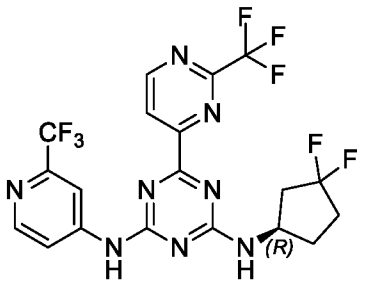
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.53 – 9.49 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 6.01 – 5.74 (m, 1H), 4.59 – 4.42 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.16 – 2.55 (m, 2H). LCMS: m/z 426 (M+H)+.

(S)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



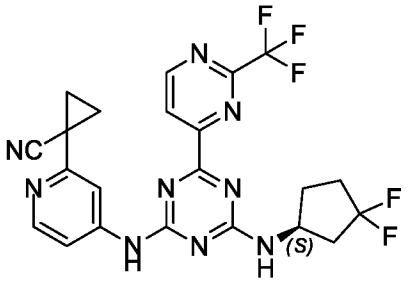
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.16 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.68 – 7.76 (m, 4H), 7.72 – 7.45 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.86 – 1.84 (m, 6H). LCMS: m/z 507 (M+H)+.

(R)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



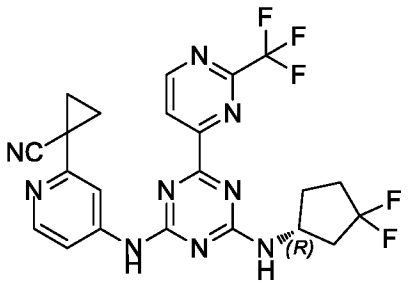
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.18 – 9.15 (m, 1H), 8.64 – 8.61 (m, 1H), 8.53 – 8.51 (m, 1H), 8.48 (d, J=4 Hz, 1H), 8.17 – 7.80 (m, 1H) 7.72 – 7.48 (m, 1H), 6.02 – 5.71 (m, 1H), 4.80 – 4.61 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 4H), 1.95 – 1.88 (m, 1H). LCMS: m/z 507 (M+H)+.

(S)-1-(4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



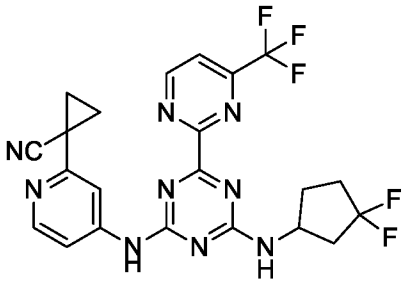
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.32 (m, 4H), 1.83 (m, 5H). LC-MS: m/z 504 (M+H)+.

(R)-1-(4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



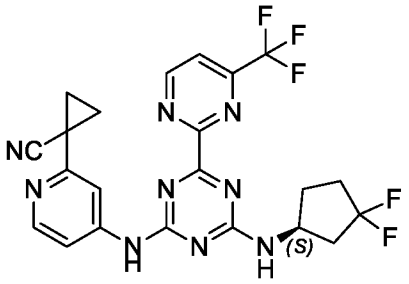
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.78 (m, 5H). LC–MS: m/z 504 (M+H)+.

1-(4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.53 – 2.05 (m, 5H), 1.92 – 1.68 (m, 5H). LCMS: m/z 504 (M+H)+.

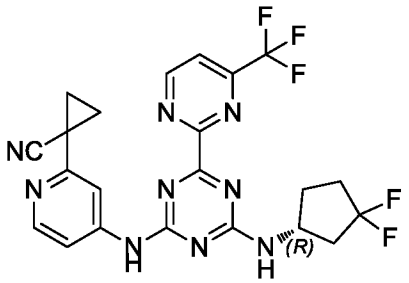
(S)-1-(4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 13.0 Hz,

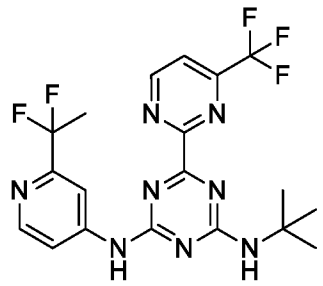
1H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 2.89 – 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 – 2.07 (m, 3H), 1.94 – 1.72 (m, 5H). LCMS: m/z 504 (M+H)+.

(R)-1-(4-((4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 20.2, 12.7 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.05 (m, 3H), 1.95 – 1.69 (m, 5H). LCMS: m/z 504 (M+H)+.

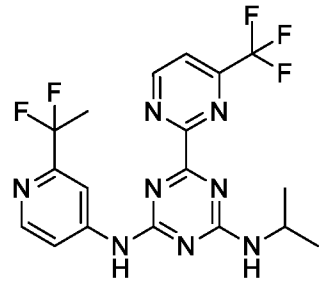
N2-(تيرت- بيوتيل)-N4-(2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H),

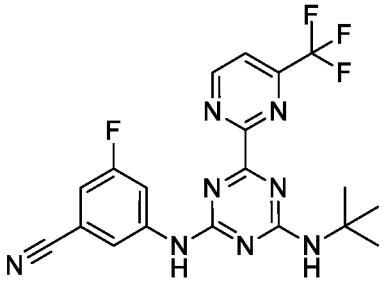
7.37 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.04 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H). LCMS: m/z 455 (M+H)+.

N2-(2-(1، 1- داي فلورو إيثيل) بيريدين -4- يل)-N4- أيزو بروبيل -6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



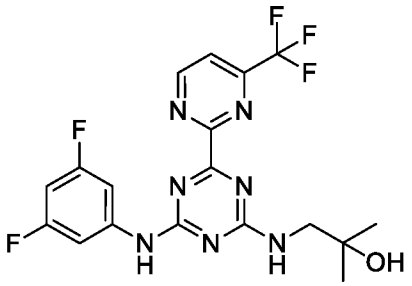
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LCMS: m/z 441 (M+H)+.

3-((4-(تيرت- بيوتيل أمينو)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.25 (m, 1H), 8.36 – 7.96 (m, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS: m/z 433 (M+1)+.

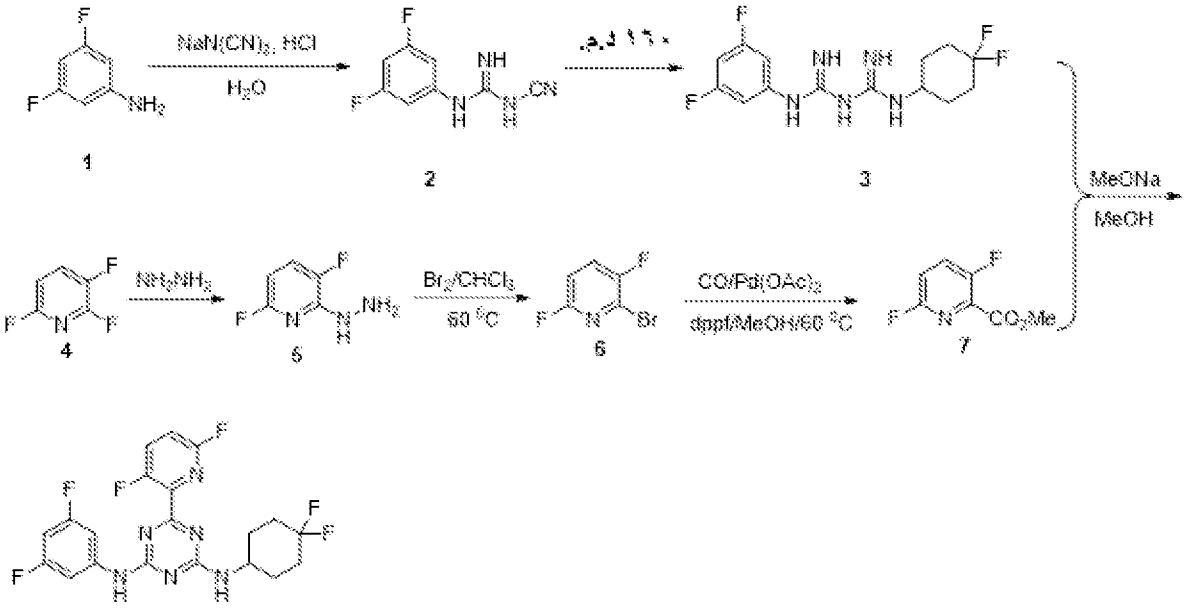
1-((4-((3، 5- داي فلورو فينيل) أمينو)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) بيريميدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-2- ميثيل بروبان-2- أول



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.70 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.27 (m, 1H), 8.37 – 7.94 (m, 2H), 7.80 – 7.50 (m, 2H), 6.98 – 6.71 (m, 1H), 4.75 – 4.48 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 1.14 (s, 6H). LCMS: m/z 442 (M+H)+.

المثال 33. تحضير مركبات ترايازين عطرية- أليفاتية. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 33، المذكور أدناه.

المخطط ٣٣



الخطوة 1: تحضير N1-(3، 5- داي فلورو فينيل)-N3- نيتريل - جوانيدين. إلى محلول من NaN(CN)2 (4.1 جم، 46.5 مللي مول) في الماء (34 مل) عند 80 °م تمت إضافة محلول من 3، 5- داي فلورو أنيلين (3 جم، 23.2 مللي مول) في مذيب مختلط من الماء وHCl مركز (2 مولار، 2 مل). ثم تم تقليب خليط التفاعل عند 90 °م لمدة 16 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج

إلى درجة حرارة الغرفة والإخماد بواسطة كمية مائية مشبعة من NaHCO3 والتعديل إلى رقم هيدروجيني 7-8. تم ترشيح الخليط وتم تجميع عجينة المرشح والتجفيف للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 197 (M+H)+.

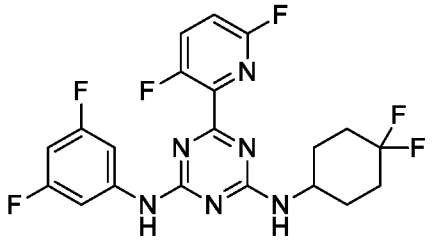
الخطوة 2: تحضير N1-(3، 5- داي فلورو فينيل)-N5-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل) - جوانيدين. تم خلط خليط من N1-(3، 5- داي فلورو فينيل)-N3- نيتريل - جوانيدين (300 مجم، 1.53 مللي مول) و4، 4- داي فلورو سيكلو هكسان أمين هيدروكلوريد (262 مجم، 1.53 مللي مول) جيداً سوياً وثم التقليب عند 160 °م لمدة 1 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة وبعد ذلك السحن باستخدام مذيب مختلط من EtOAc وPE. تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح والتجفيف للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 332 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير 3، 6- داي فلورو -2- هيدرازينيل بيريدين. إلى خليط مبرّد بالثلج من 2، 3، 6- تراي فلورو بيريدين (1.0 جم، 7.5 مللي مول) في إيثانول (10 مل) تمت إضافة هيدرازين هيدرات (0.75 جم، 15.0 مللي مول). تم تدفئة خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ثم التسخين حتى الإرجاع لمدة 2 ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف خليط التفاعل بالماء (10 مل) والاستخلاص باستخدام DCM (2 x 20 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على 3، 6- داي فلورو - 2- هيدرازينيل بيريدين. LC-MS: m/z 146 (M+H)+.

الخطوة 4: تحضير 2- برومو -3، 6- داي فلورو بيريدين. إلى محلول مقلّب من 3، 6- داي فلورو -2- هيدرازينيل بيريدين (1.1 جم، 7.0 مللي مول) في كلورو تشكل (20 مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة بالتقطير بروم (1.8 جم، 11.2 مللي مول). ثم تم تقليب خليط التفاعل عند 60 °م لمدة 1.5 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، ثم الإخماد باستخدام كمية مائية مشبعة من NaHCO3، والاستخلاص باستخدام داي كلورو ميثان (2 x 20 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 2- برومو -3، 6- داي فلورو بيريدين. LC-MS: m/z 194 (M+H)+.

الخطوة 5: تحضير ميثيل 3، 6- داي فلورو بيكولينات. إلى محلول من 2- برومو -3، 6- داي فلورو بيريدين (0.8 جم، 4.1 مللي مول) في MeOH (10 مل) تمت إضافة dppf (0.3 جم، 0.56 مللي مول)، Pd(OAc)2 (0.1 جم، 0. 45 مللي مول) وEt3N (1.6 مل، 8.2 مللي مول). تم نزع الغاز من المعلق وإعادة التعبئة باستخدام جو CO ثلاث مرات. ثم تم تقليب الخليط تحت جو CO (60 رطل لكل بوصة مربعة) عند 70 °م لمدة 12 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم سحن المادة المتبقية باستخدام EtOAc (150 مل). تم فصل المادة الصلبة بالترشيح وتم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على ميثيل 3، 6- داي فلورو بيكولينات. +(M+H) 174 m/z :LC-MS.

الخطوة 6: تحضير N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3، 6 - داي فلورو بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى معلق من N1-(3، 5- داي فلورو فينيل)-N5-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)- جوانيدين (191 مجم، 0.58 مللي مول) وميثيل 3، 6- داي فلورو بيكولينات (100 مجم، 0.58 مللي مول) في MeOH (3 مل) تمت إضافة NaOMe (94 مجم، 1.73 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم الصب في الماء والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3، 6- داي فلورو بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.

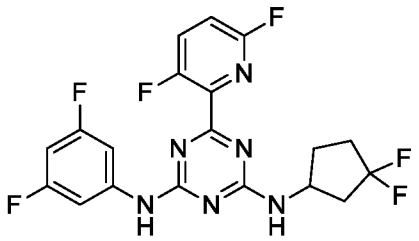


1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.70 (td, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 6.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.67 – 5.37 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 2.18 (d, J = 8.3 Hz, 4H),

2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.73 – 1.70 (d, J = 11.2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 455 (M+H)+.

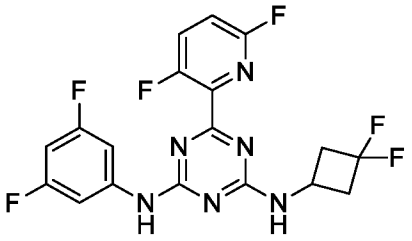
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 33 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3، 6- داي فلورو بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.77 – 7.62 (m, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.8, 3.9, 2.7 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.29 (m, 1H), 4.76 – 4.48 (m, 1H), 2.90 – 1.72 (m, 6H). LC-MS: m/z 441 (M+H)+.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3، 6- داي فلورو بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



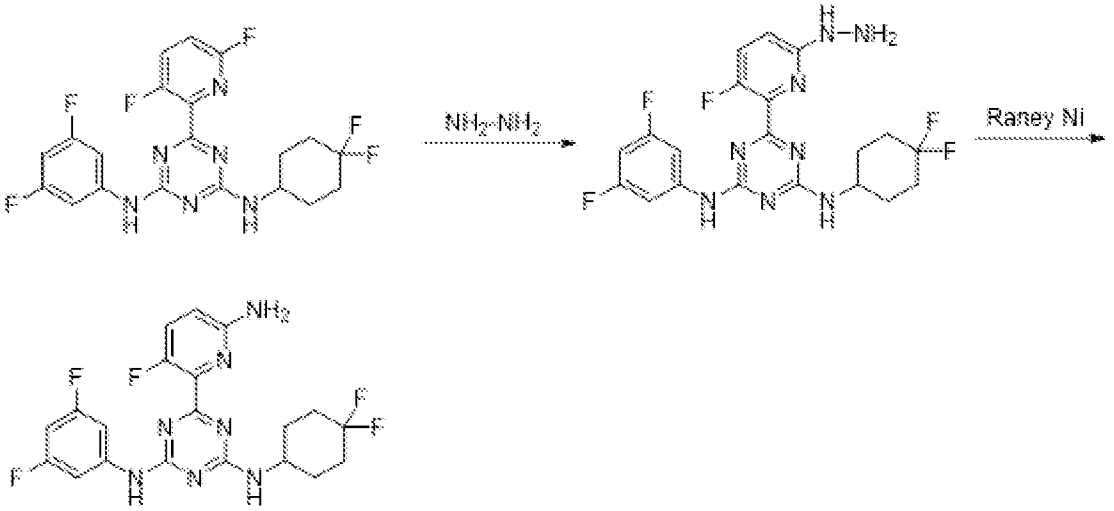
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.70 (m, 1H), 7.58 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.73 – 6.30 (m, 1H), 6.18 – 5.37 (m,

1H), 4.63 – 4.31 (m, 1H), 3.40 – 2.93 (m, 2H), 2.88 – 2.19 (m, 2H).

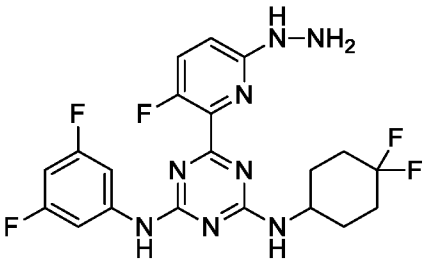
LC-MS: m/z 427 (M+H)+.

المثال 34. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 34، المذكور أدناه.

المخطط ٣٤

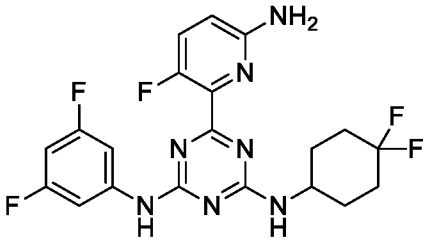


الخطوة 1: تحضير N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3- فلورو -6- هيدرازينيل بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى محلول من N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3، 6- داي فلورو بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين (225 مجم، 0.49 مللي مول) في THF (20 مل) تمت إضافة هيدرازين هيدرات (150 مجم، 3.0 مللي مول). ثم تم تقليب خليط التفاعل عند 60 °م لمدة 2.5 ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام DCM (20 مل) والغسل باستخدام براين (2 x 10 مل). تم فصل الطور العضوي، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب.



LC-MS: m/z 467 (M+H)+.

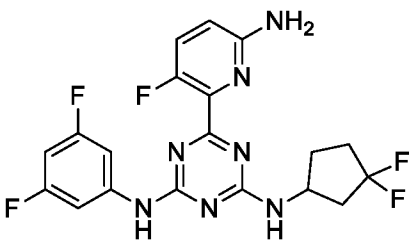
الخطوة 2: تحضير 6-(6- أمينو -3- فلورو بيريدين -2- يل)-N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى محلول من N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3- فلورو -6- هيدرازينيل بيريدين -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين (46 مجم، 0.1 مللي مول) في ميثانول (5.0 مل) تمت إضافة Raney Ni (100 مجم). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة تحت جو من H2 طوال الليل. تم ترشيح الخليط الناتج وتم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 6-(6- أمينو -3- فلورو بيريدين -2- يل)-N2-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.63-6.54 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.26-4.05 (m, 1H), 1.73-2.21 (m, 8H). LC-MS: m/z 452 (M+H)+.

تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 34 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

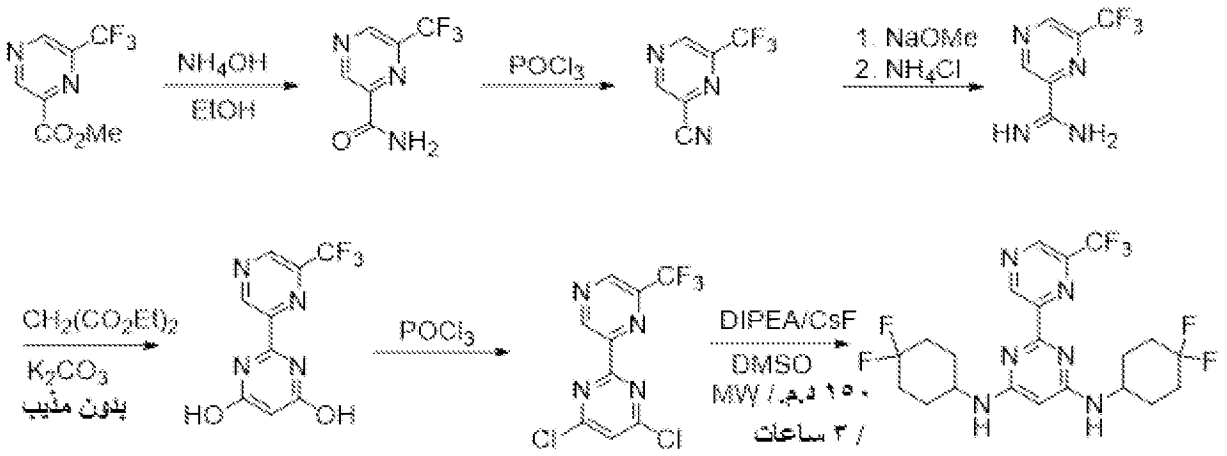
المركب 6-(6- أمينو -3- فلورو بيريدين -2- يل)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.50-7.36 (m, 3H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.89-4.51(m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 4H), 1.92-1.58 (m, 2H). LCMS: m/z 438 (M+H)+.

المثال 35: تحضير N4، N6- بيس (4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين -4، 6- داي أمين

المخطط ٣٥



الخطوة أ: 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكساميد. إلى محلول من ميثيل 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكسيلات (15 جم، 72.8 مللي مول) في EtOH (20 مل) تمت إضافة NH4OH (6 مل، 156 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم سحن المادة المتبقية باستخدام H2O (10 مل) وبعد ذلك الترشيح للحصول على 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكساميد. LC-MS: m/z 192 (M+H)+.

الخطوة ب: 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2-كربو نيتريل. تم تقليب خليط من 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكساميد (10 جم، 52 مللي مول) في POCl3 (80 مل) عند 100 °م طوال الليل. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تقسيم المادة المتبقية بين DCM وice الماء. تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين،

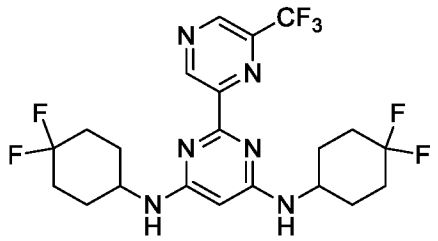
والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز، والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2-كربو نيتريل. +(M+H) 174 m/z :LC-MS.

الخطوة ج: 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكسيميدامايد هيدروكلوريد. إلى محلول من 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2-كربو نيتريل (3.4 جم، 15 مللي مول) في MeOH (5 مل) تمت إضافة محلول من معدن صوديوم (35 مجم، 1.5 مللي مول) في MeOH. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة، يلي ذلك إضافة NH4Cl (1.5 جم، 30 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 70 °م لمدة 3 ساعات، ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تخفيف المادة المتبقية باستخدام EtOH (10 مل) والتقليب عند الإرجاع لمدة 0.5 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكسيميدامايد هيدروكلوريد. +(M +H) 191 m/z :LC-MS.

الخطوة D: 2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين -4، 6(H1، H5)- دايون. إلى خليط من 6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- كربوكسيميدامايد هيدروكلوريد (1.6 جم، 7.0 مللي مول) في داي إيثيل مالونات (3.2 جم، 21.2 مللي مول) تمت إضافة كربونات بوتاسيوم (3.0 جم، 21.2 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 120 °م لمدة 8 ساعات. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة والسحن باستخدام إيثر بترولي. تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح، وغسلها باستخدام إيثر بترولي ثم المعالجة باستخدام MeOH لتشكيل معلق. تم ترشيح المعلق وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على 2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين -4، 6-(H1، H5) – دايون. +(M+H) 259 m/z :LC-MS.

الخطوة هـ: 4، 6- داي كلورو -2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين. تم تقليب خليط من 2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين -4، 6(H1، H5)-دايون (1.4 جم، 5.4 مللي مول) في POCl3 (10 مل) عند 100 °م طوال الليل ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف (EA/PE = 1/20 إلى 1/10) للحصول على 4، 6- داي كلورو -2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين. +(M+H) 295 m/z :LC-MS.

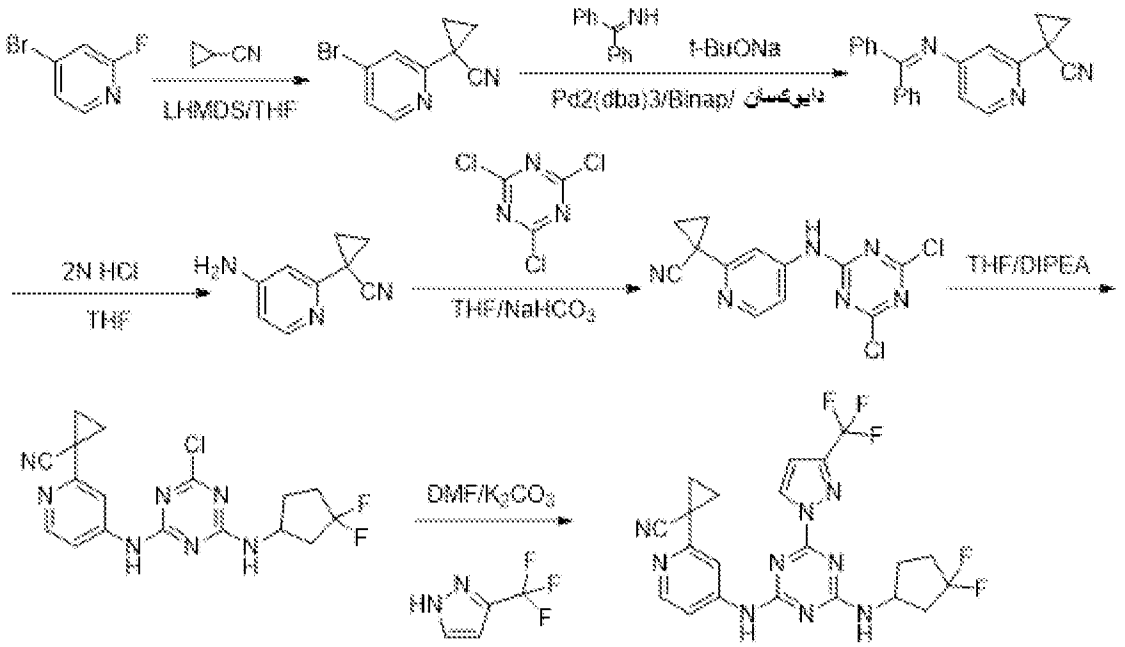
الخطوة و: N4، N6-بيس(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين -4، 6- داي أمين. إلى خليط من 4، 6- داي كلورو -2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين (100 مجم، 0.34 مللي مول)، CsF (103 مجم، 0.68 مللي مول) و4، 4- داي فلورو سيكلو هكسان أمين هيدروكلوريد (116 مجم، 0.68 مللي مول) في DMSO (1 مل) تمت إضافة DIPEA (220 مجم، 0.17 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 80 °م لمدة 4 ساعات تحت نيتروجين، وثم التقليب عند 150 °م لمدة 6 ساعات تحت إشعاع ميكروويف. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، الإخماد بالماء، والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على N4، N6-بيس(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)-2-(6-(تراي فلورو ميثيل) بيرازين -2- يل) بيريميدين -4، 6- داي أمين.



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 8H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 493 (M+H)+.

المثال 36. تحضير مركبات ترايازين عطرية- أليفاتية. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 36، المذكور أدناه.

المخطط ٣٦



الخطوة 1: تحضير 1-(4- برومو بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل. إلى محلول من 4- برومو -2- فلورو بيريدين (30 جم، 170.47 مللي مول) وسيكلو بروبان كربو نيتريل (22.9 جم، 340.94 مللي مول) في THF (400 مل) أقل من -10 °م تمت ببطء بالتقطير إضافة LiHMDS (1.2 مللي مول/ لتر، 284 مل). ثم تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج إلى 0 °م، ثم الإخماد باستخدام براين (200 مل). تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض. تم استخلاص المادة المتبقية باستخدام EtOAc (3 x 200 مل). تم تجفيف الطبقات المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 223 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 1-(4-(داي فينيل ميثيلين أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل. إلى محلول من 1-(4- برومو بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل (30 جم، 134.48 مللي مول) وداي فينيل ميثان إيمين (29.3 جم، 161.38 مللي مول) في دايوكسان (150 مل) تمت إضافة t-BuONa (19.4 جم، 201.73 مللي مول)، Binap (5.0 جم، 8.1 مللي مول) و Pd2(dba)3 (2.5 جم، 2.69 مللي مول). تم تسخين الخليط إلى 100 °م لمدة 1 ساعة تحت جو N2، ثم التبريد والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 324 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير 1-(4- أمينو بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل. تم تقليب خليط من 1-(4-(داي فينيل ميثيلين أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل (42.1 جم خام، 130 مللي مول) و HCl /THF مائي (2 ع) (200 مل، V: V=2: 1) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام PE (3 x 100 مل)، ثم التعديل إلى رقم هيدروجيني 8-9 باستخدام كمية مائية مشبعة من Na2CO3، والاستخلاص باستخدام EtOAc (3 x 100 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1HNMR (CDCl3) δ 8.04-8.05 (d, J = 4Hz, 1H), 6.95-6.96 (d, J = 4Hz), 6.37-6.39 (m, 1H), 4.23 (br, 2H), 1.17-1.80 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H). LC-MS: m/z 160 (M+H)+.

الخطوة 4: تحضير 1-(4-(4، 6- داي كلورو -1، 3، 5-ترايازين -2- يل أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل. إلى محلول من 1-(4- أمينو بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل (2.5 جم، 15.7 مللي مول)، 2، 4، 6- تراي كلورو -1، 3، 5-ترايازين (3.5 جم، 18.8 مللي مول) في THF (40 مل) تمت إضافة NaHCO3 (2.64 جم، 31.4 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل بعد ذلك الترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 307 (M+H)+.

الخطوة 5: تحضير 1-(4-(4- كلورو -6-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل أمينو)-1، 3، 5 - ترايازين -2- يل أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل. إلى محلول من 1-(4-(4، 6- داي كلورو -1، 3، 5-ترايازين -2- يل أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل (0.75 جم، 2.44 مللي مول) و3، 3- داي فلورو سيكلو بنتان أمين هيدروكلوريد (0.39 جم، 2.44 مللي مول) في THF (10 مل) عند 0 °م تمت ببطء بالتقطير إضافة DIPEA

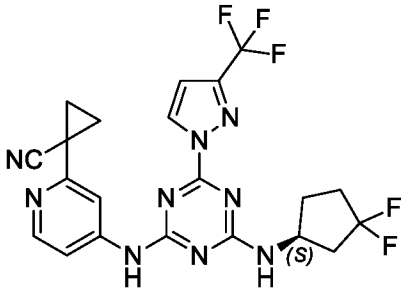
(0.63 جم، 4.88 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 8 ساعات، وثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم تقسيم المادة المتبقية بين EtOAc (20 مل) ومحلول HCl (10 ٪ بالوزن، 3 مل). تم فصل الطبقة المائية والاستخلاص باستخدام EtOAc (2 x 5 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 392 (M+H)+.

الخطوة 6: تحضير 1-(4-(4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل. إلى محلول من 1-(4-(4- كلورو -6-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل أمينو) -1، 3، 5-ترايازين -2- يل أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل (0.6 جم، 1.53 مللي مول) في DMF (600 مل) تمت إضافة 3 -(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول (0.2 جم، 1.53 مللي مول) و K2CO3 (0.42 جم، 3.06 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 35 °م طوال الليل ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تمت إذابة المادة المتبقية في EtOAc (20 مل) ثم الغسل في تتابع باستخدام كمية مائية من 10٪ محلول LiCl (2 x 5 مل)، 5٪ محلول HCl (2 x 5 مل)، وكمية مائية مشبعة من NaHCO3 (2 x 5 مل). تم فصل الطبقة العضوية، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.81 – 8.21 (m, 3H), 7.75 – 7.43 (m, 1H), 7.17 – 6.88 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.05 – 5.76 (m, 1H), 5.12 – 4.41 (m, 1H), 2.86 – 2.61 (m, 1H), 2.57 – 2.00 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 492 (M+H)+.

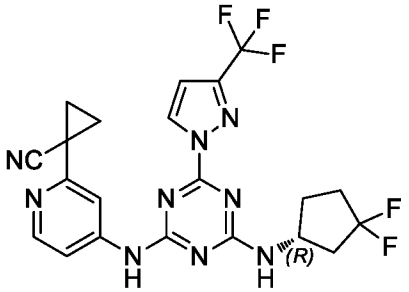
تم استخدام الإجراء المذكور في المثال 36 لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب (S)-1-(4-(4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل.



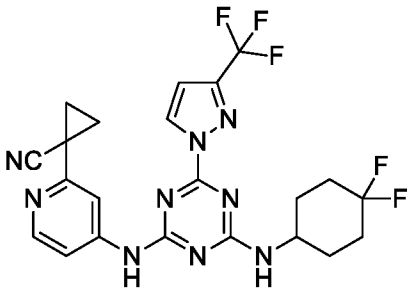
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.51-8.64 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 1H), 7.70-7.87 (m, 1H), 7.96-7.14 (m, 1H), 6.66-6.75 (m, 1H), 5.86-6.07 (m, 1H), 4.64-4.93 (m, 1H), 2.44-2.76 (m, 1H), 2.04-2.30 (m, 4H), 1.72-1.94 (m, 5H). LC-MS: m/z 492 (M+H)+.

المركب (R)-1-(4-(4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل.



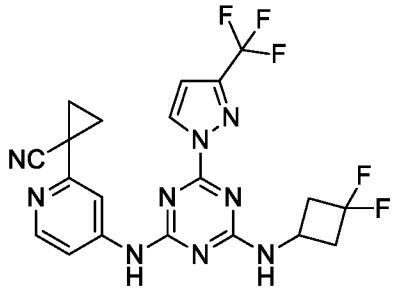
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59 (m, 2H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 1.76 (m, 5H). LC-MS: m/z 492 (M+H)+.

المركب 1-(4-((4-((4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل) أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



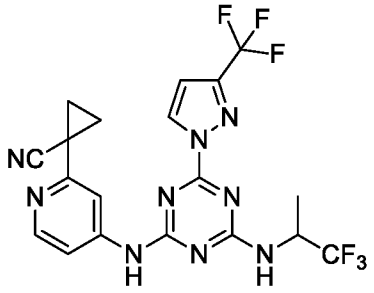
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.80 – 8.11 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.17 – 6.97 (m, 1H), 6.76 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.14 (m, 6H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 4H). LCMS: m/z 506 (M+H)+.

المركب 1-(4-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



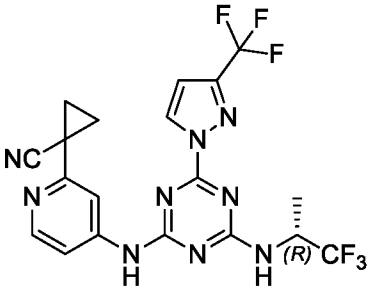
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.78 – 8.50 (M, 2H), 8.32 (m, 1H), 7.86 – 7.56 (m, 1H), 7.13 – 6.98 (M, 1H), 6.74 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.85 – 4.42 (M, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 2H), 2.83 – 2.47 (m, 2H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H). LCMS: m/z 478 (M+H)+.

المركب 1-(4-((4-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



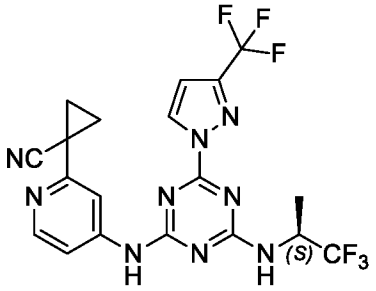
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.84 – 8.27 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.49 (t, J = 8.4 Hz, 3H). LCMS: m/z 484 (M+H)+.

المركب (R)-1-(4-((4-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



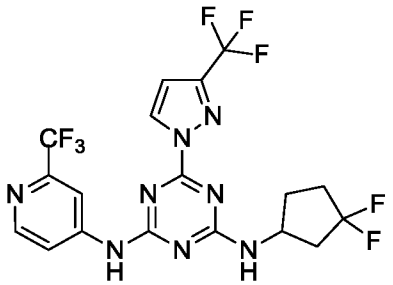
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.49 (t, J = 8.7 Hz, 3H). LCMS: m/z 484 (M+H)+.

المركب (S)-1-(4-((4-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيريدين -2- يل) سيكلو بروبان كربو نيتريل



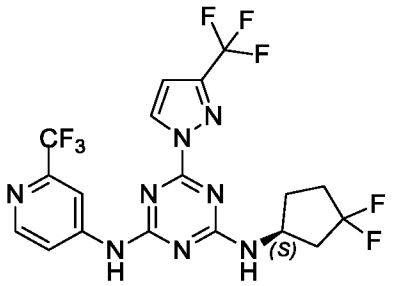
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.34 – 4.85 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 3H). LCMS: m/z 484 (M+H)+.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



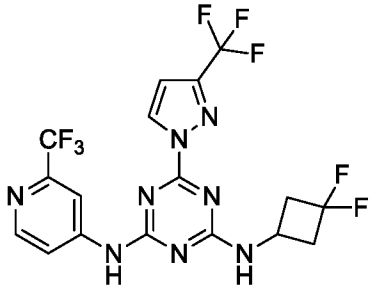
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.52 (m, 3H), 8.01 – 7.37 (m, 2H), 6.76 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.79 – 4.53 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.47 – 2.09 (m, 4H), 1.93 – 1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 495 (M+H)+.

المركب (S)-N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



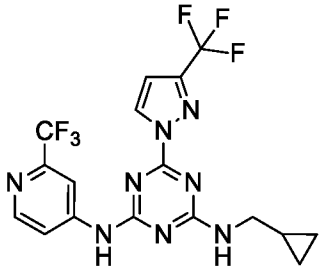
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.48 - 8.11 (m, 1H), 7.75 - 7.41 (m, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 5.97 - 5.73 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 495 (M+H)+.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



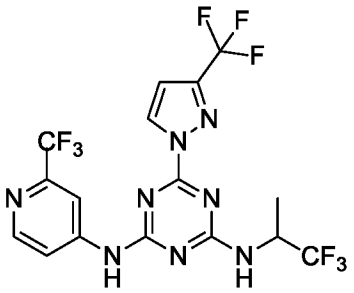
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.51 – 7.67 (m, 3H), 6.84 - 6.834 (m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 2H). LCMS: m/z 481 (M+H)+.

المركب N2-(سيكلو بروبيل ميثيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



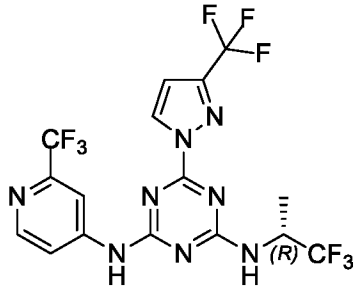
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.87 – 8.36 (m, 3H), 8.27 – 7.44 (m, 2H), 7.01 – 6.54 (m, 1H), 6.17 – 5.80 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.35 – 1.01 (m, 1H), 0.75 – 0.56 (m, 2H), 0.43 – 0.24 (m, 2H).LC-MS: m/z 445 (M+H)+.

المركب 6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-N2-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-N4-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



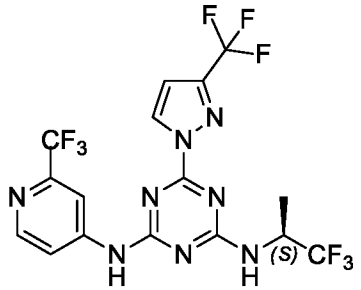
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.69 – 8.08 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 1.52 (dd, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 487 (M+H)+.

المركب (R)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-N2-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-N4-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



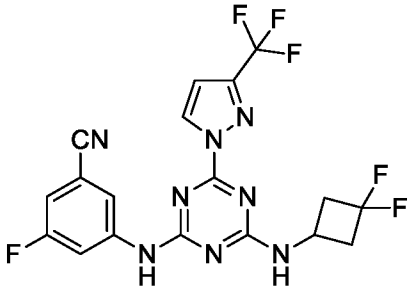
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.74 – 8.48 (m, 2H), 8.46 – 7.74 (m, 2H), 7.72 – 7.34 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.08 – 5.53 (m, 1H), 5.11 – 4.77 (m, 1H), 1.52 (m, 3H).LC-MS: m/z 487 (M+H)+.

المركب (S)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-N2-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-N4-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



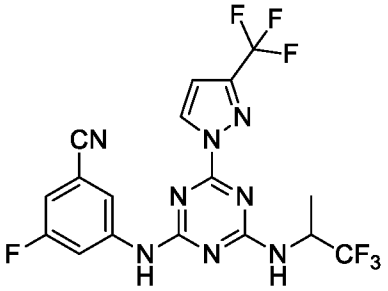
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.56 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.08 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.44 (m, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 3H) .LCMS: m/z 487 (M+H)+.

المركب 3-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



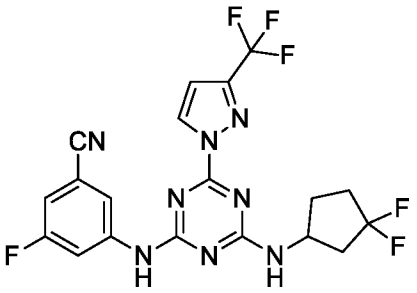
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 -8.54 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H) 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.76 - 6.74(m, 1H), 6.01 - 5.94 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.54 (m, 2H). LCMS: m/z 455 (M+H)+..

المركب 3- فلورو -5-((4-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)بنزو نيتريل



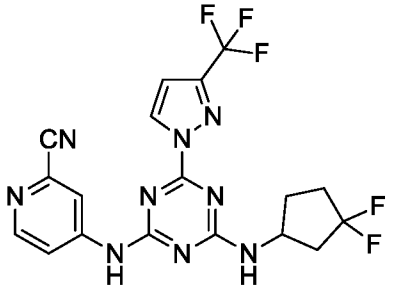
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.60 - 8.53 (m, 1H), 7.99 - 7.62 (m, 3H),7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 3H). LCMS: m/z 461 (M+H)+.

المركب 3-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



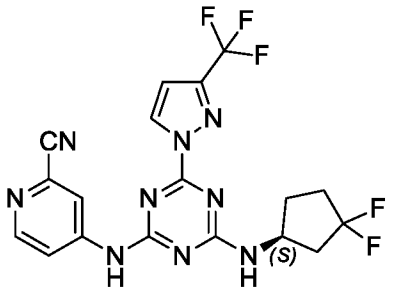
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.63 – 8.55 (m, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 3H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.68 (d, J = 4 Hz, 1H),6.21 – 5.79 (m, 1H), 5.56 – 4.69 (m, 1H), 2.74–2.50 (m, 1H),2.40–2.15 (m, 4H), 1.94 – 1.89 (m, 1H). LCMS: m/z 469 (M+H)+.

المركب 4-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.74 – 8.31 (m, 4H), 7.83 – 7.51 (m, 1H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 6.24 – 6.19 (m, 1H), 4.70 – 4.55 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.45 – 2.13 (m, 4H), 1.98 – 1.91 (m, 1H). LCMS: m/z 452 (M+H)+.

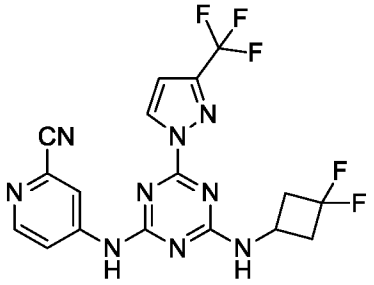
المركب (S)-4-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



1H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 10.89 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.70 – 8.66 (m, 1H), 8.58 – 8.42 (m, 2H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.09 (s,

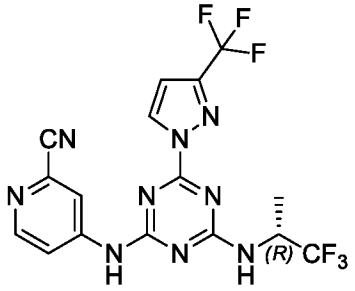
1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.36 - 2.08 (m, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 1H) .LCMS: m/z 452 (M+H)+.

المركب 4-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



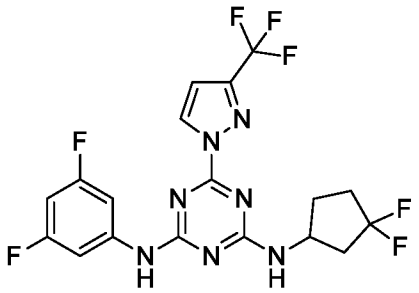
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.12 (s, 1H), 8.28 - 7.58 (m, 4H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 2.29 - 1.88 (m, 4H). LCMS: m/z 438 (M+H)+.

المركب (R)-4-((4-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-6-((1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو) بيكولينو نيتريل



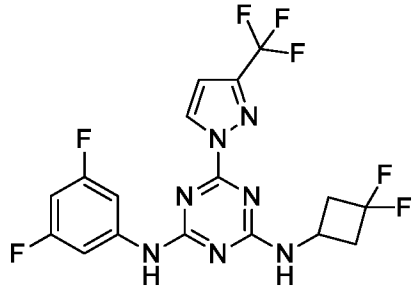
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.64 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.45 – 8.32 (m, 1H), 8.14 – 7.84 (m, 1H), 7.78 – 7.48 (m, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 1H), 6.05 – 5.96 (m, 1H), 5.26 – 4.70 (m, 1H), 1.57 – 1.51 (m, 3H). LCMS: m/z 444 (M+H)+.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



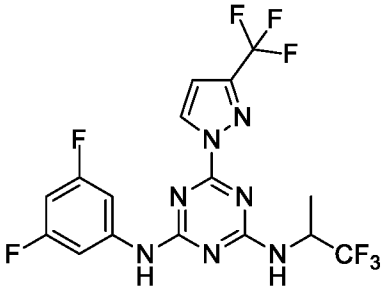
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.65 – 8.51 (m, 1H), 7.65 – 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 1H), 5.95 – 5.70 (m, 1H), 4.74 – 4.51 (m, 1H), 2.78 – 2.58 (m, 1H), 2.44 – 2.06 (m, 4H), 1.87 (d, J = 3.8 Hz, 1H). LC-MS: m/z 462 (M+H)+.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



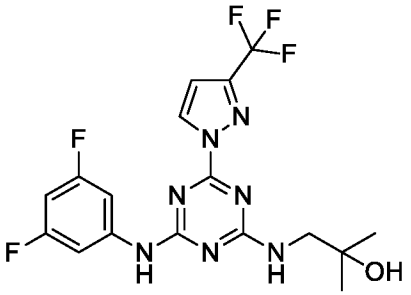
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.73 – 8.40 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 6.61 – 6.43 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.29 – 3.02 (m, 2H), 2.85 – 2.38 (m, 2H). LC-MS: m/z 448 (M+H)+.

المركب N2-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-H1- بيرازول -1- يل)-N4-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.62 – 8.51 (m, 1H), 7.78 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 – 6.52 (m, 1H), 5.85 – 5.62 (m, 1H), 5.06 – 4.80 (m, 1H), 1.48 (m, 3H). LC-MS: m/z 454 (M+H)+.

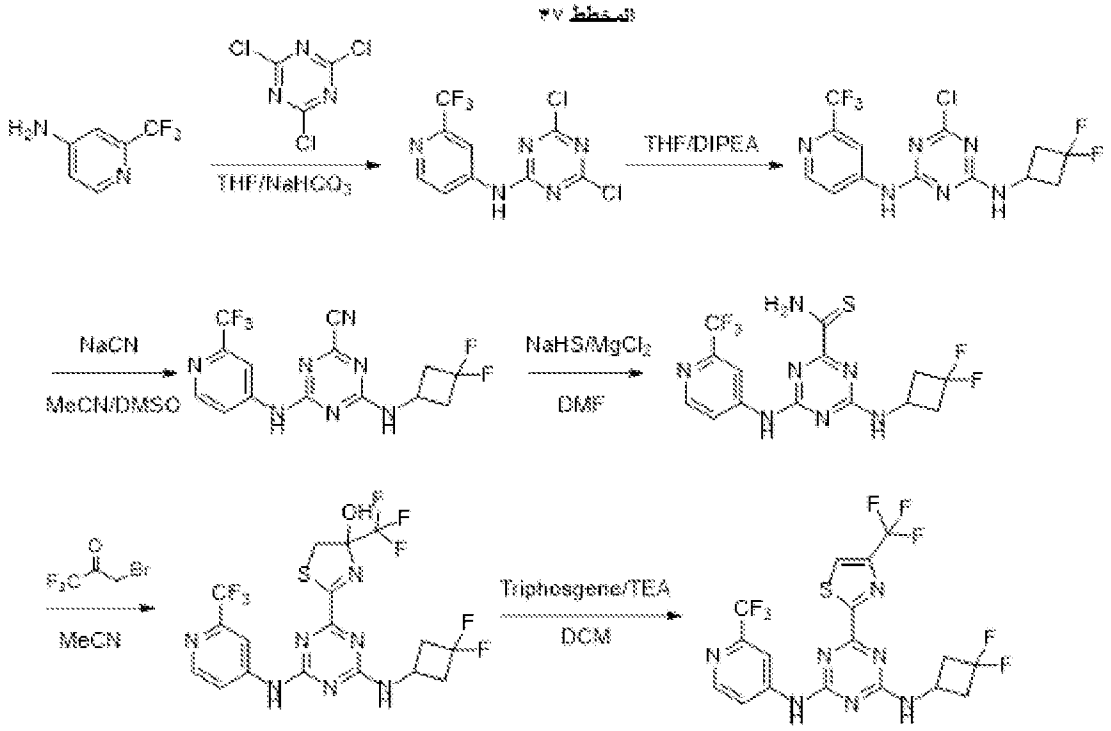
المركب 1-((4-((3، 5- داي فلورو فينيل) أمينو)-6-(3-(تراي فلورو ميثيل)-1H- بيرازول -1- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-2- ميثيل بروبان-2- أول



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.53 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 6.28 - 6.08 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.46 - 1.49 (m, 6H), 1.24 (m,1H). LCMS: m/z 430 (M+H)+.

المثال 37. تحضير مركبات ترايازين عطرية-أليفاتية بالصيغة Ic. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 37، المذكور أدناه.

المخطط ٢٧



الخطوة 1: تحضير 4، 6- داي كلورو -N-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5 -ترايازين -2- أمين. إلى محلول من 2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- أمين (3 جم، 18.7 مللي مول) و2، 4، 6- تراي كلورو -1، 3، 5-ترايازين (3.6 جم، 19.5 مللي مول) في THF (40 مل) تمت إضافة NaHCO3 (3.1 جم، 37.5 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح المركز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 310 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 6- كلورو -N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى محلول من 4، 6- داي كلورو -N-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- أمين (4 جم، 12.9 مللي مول) و3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتان أمين هيدروكلوريد (1.9 جم، 13.5 مللي مول) في THF (40 مل) تمت إضافة DIPEA (4.8 جم، 37.2 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 15 ساعة ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم تقسيم المادة المتبقية بين EtOAc (200 مل) و HCl مائي (10٪ بالوزن، 50 مل). تم فصل الطبقة المائية

والاستخلاص باستخدام EtOAc (2 x 100 مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

LC-MS: m/z 381 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير 4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل أمينو)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2-كربو نيتريل. إلى محلول من 6- كلورو -N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين (2.2 جم، 5.77 مللي مول) في MeCN (30 مل) وDMSO (10 مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة NaCN (2.9 جم، 60 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 60 °م طوال الليل ثم التقسيم بين EtOAc (50 مل) وH2O (20 مل). تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 372 (M+H)+.

الخطوة 4: تحضير 4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل أمينو)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- كربو ثيو أميد. إلى محلول من 4-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل أمينو)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2-كربو نيتريل (0.7 جم، 1.88 مللي مول) في DMF (15 مل) تمت إضافة NaHS (0.5 جم، 9.0 مللي مول) وMgCl2 (0.85 جم، 9.0 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 0.5 ساعة ثم التقسيم بين EtOAc (30 مل) وH2O (10 مل). تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 406 (M+H)+.

الخطوة 5: تحضير 2-(4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل أمينو)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل)-4-(تراي فلورو ميثيل)-4، 5- داي هيدرو ثيازول -4- أول. تم تقليب خليط من 4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل أمينو)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- كربو ثيو أميد (350

مجم، 0.86 مللي مول) و3- برومو -1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- أون (180 مجم، 0.95 مللي مول) في MeCN (10 مل) عند 60 °م لمدة 2 ساعة ثم التقسيم بين EtOAc (20 مل) وH2O (10 مل). تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

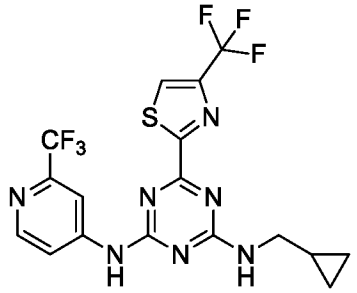
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 – 10.86 (m, 1H), 9.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.69 – 8.48 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.87 – 2.66 (m, 2H). LC-MS: m/z 516 (M+H)+.

الخطوة 6: تحضير N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4 - يل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين. إلى محلول من 2-(4-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل أمينو)-6-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل أمينو)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل)-4-(تراي فلورو ميثيل)-4، 5- داي هيدرو ثيازول -4- أول (250 مجم، 0.48 مللي مول) وTEA (0.4 مل، 2.4 مللي مول) في DCM (20 مل) عند 0 °م تمت إضافة بالتقطير محلول من تراي فوسجين (290 مجم، 0.96 مللي مول) في DCM (5 مل). تم تقليب خليط التفاعل عند 0 °م لمدة 0.5 ساعة، وثم التقسيم بين DCM (20 مل) وH2O (10 مل). تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها باستخدام براين، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11..05 -10.94 (m, 1H), 9.10 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.52 – 4.22 (m, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.82 (dt, J = 32.2, 14.2 Hz, 2H). LC-MS: m/z 498 (M+H)+.

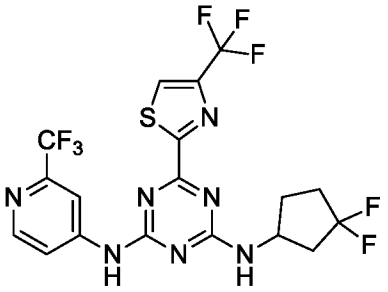
الإجراء المذكور أعلاه في المثال 37 المستخدم لإنتاج المركبات التالية باستخدام المواد البادئة الملائمة.

المركب N2-(سيكلو بروبيل ميثيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



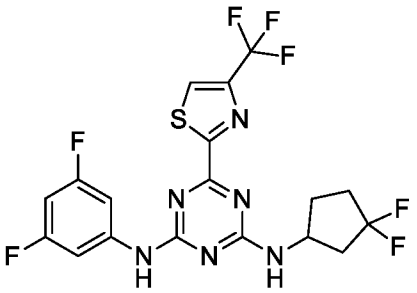
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.52 – 8.15 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.41 (m, 2H), 6.09 – 5.70 (m, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 2H), 0.40 – 0.28 (m, 2H). LC-MS: m/z 462 (M+H)+.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(2-(تراي فلورو ميثيل) بيريدين -4- يل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



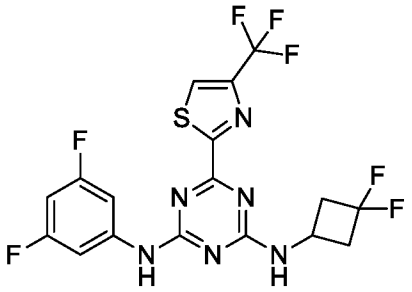
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.61 – 4.32 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.41 – 1.99 (m, 4H), 1.95 – 1.74 (m, 1H). LC-MS: m/z 512 (M+H)+.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



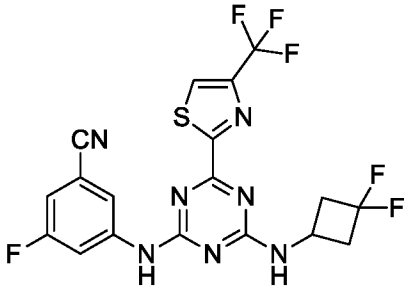
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.97 (s, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 4H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 6.60 – 6.56 (m, 1H), 5.92 – 5.34 (m, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.37 – 2.16 (m, 4H), 1.87 (s, 1H). LCMS: m/z 479 (M+H)+.

المركب N2-(3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N4-(3، 5- داي فلورو فينيل)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2، 4- داي أمين



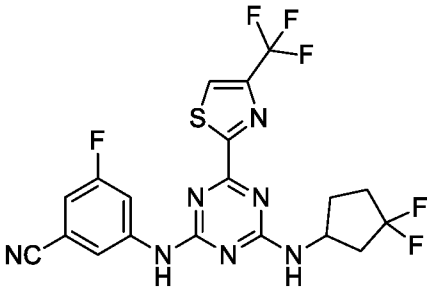
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.97 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.61 – 6.53 (m, 1H), 6.00 – 5.74 (m, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 2H). LCMS: m/z 465 (M+H)+.

المركب 3-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بيوتيل) أمينو)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.01 (s, 1H), 7.87 – 7.797 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 5.99 – 5.75 (m, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 1H), 2.40 – 2.18 (m, 3H). LCMS: m/z 472 (M+H)+.

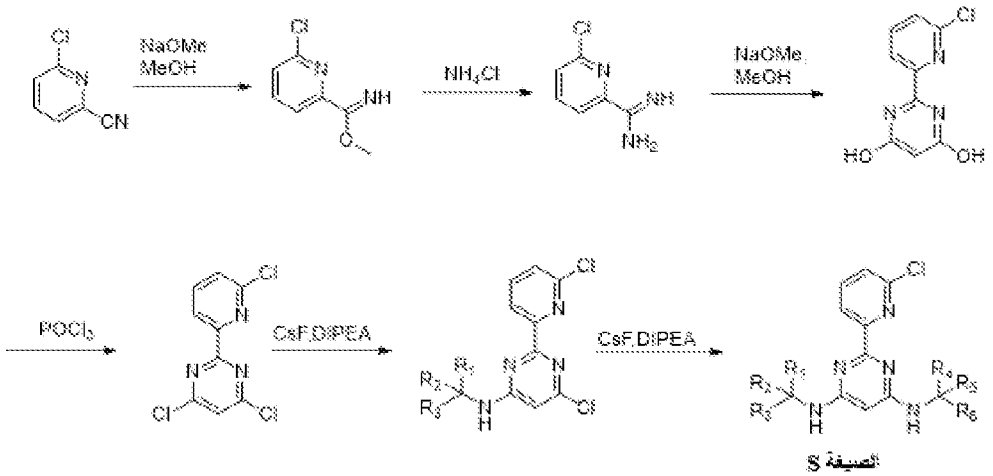
المركب 3-((4-((3، 3- داي فلورو سيكلو بنتيل) أمينو)-6-(4-(تراي فلورو ميثيل) ثيازول -2- يل)-1، 3، 5-ترايازين -2- يل) أمينو)-5- فلورو بنزو نيتريل



1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.00 (s, 1H), 7.28 – 7.02 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.01 – 5.76 (m, 1H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.27 -1.10 (m, 2H). LCMS: m/z 486 (M+H)+.

المثال 38. تحضير مركبات بيريميدين ثنائية الأليفاتية بالصيغة S. تم تحضير مركبات ذلك المثال بواسطة المخطط العام 32، المذكور أدناه.

المخطط ٢٢



الصيغة S

الخطوة 1: تحضير ميثيل 6- كلورو بيكولينيميدات. إلى محلول من 6- كلورو بيكولينو نيتريل (3 جم، 22 مللي مول) في MeOH (25 مل) تمت إضافة محلول محضّر حديثاً من معدن صوديوم (55 مجم، 2.4 مول) في MeOH (5 مل). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة، وثم التركيز تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 171 (M+H)+.

الخطوة 2: تحضير 6- كلورو بيكولينيمداميد. تم تقليب خليط من كلوريد أمونيوم (2.18 جم، 40 مللي مول) وميثيل 6- كلورو بيكولينيميدات (3.5 جم، 20 مللي مول) في MeOH (30 مل) عند 70 °م لمدة 3 ساعات، ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تخفيف المادة المتبقية باستخدام EtOH (40 مل) والتقليب عند الإرجاع لمدة 0.5 ساعة. تم تبريد الخليط الناتج والترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 156 (M+H)+.

الخطوة 3: تحضير 2-(6- كلورو بيريدين -2- يل) بيريميدين -4، 6- دايول. إلى محلول من معدن صوديوم (0.9 جم، 40 مللي مول) في MeOH (10 مل) تمت إضافة 6- كلورو بيكولينيميد - أميد (2 جم، 13 مللي مول) وداي ميثيل مالونات (1.7 جم، 13 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 85 °م طوال الليل، وثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم سحن المادة المتبقية باستخدام EtOAc (30 مل) والترشيح. تم تجميع المادة الصلبة والتجفيف تحت تفريغ عالي للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 224 (M+H)+.

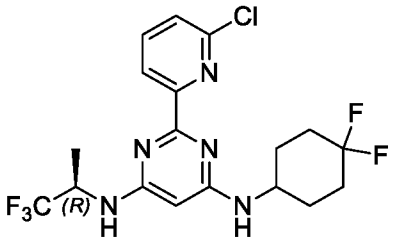
الخطوة 4: تحضير 4، 6- داي كلورو -2-(6- كلورو بيريدين -2- يل) بيريميدين. تم تقليب خليط من 2-(6- كلورو بيريدين -2- يل) بيريميدين -4، 6- دايول (2 جم، 9 مللي مول) في POCl3 (20 مل) عند 90 °م طوال الليل ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تم صب المادة المتبقية ببطء في كمية مائية مشبعة من NaHCO3 عند 0 °م. تم استخلاص الخليط الناتج باستخدام EtOAc (2 x 30 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة بالماء (30 مل) وبراين (30 مل)، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب. LC-MS: m/z 260 (M+H)+.

الخطوة 5: تحضير (R)-6- كلورو -2-(6- كلورو بيريدين -2- يل)-N-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) بيريميدين -4- أمين. تم تقليب خليط من 4، 6- داي كلورو -2-(6- كلورو بيريدين -2- يل) بيريميدين (200 مجم، 0.77 مللي مول)، 1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- أمين هيدروكلوريد (255 مجم، 1.7 مللي مول)، CsF (258 مجم، 1.7 مللي مول)، وDIPEA (497 مجم، 3.85 مللي مول) في DMSO (3 مل) عند 100 °م طوال الليل. تم إخماد الخليط الناتج باستخدام H2O (30 مل) والاستخلاص باستخدام EtOAc (2 x 30 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين (30 مل)، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 1.38 (d, J = 8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337 (M+H)+.

الخطوة 6: تحضير (R)-2-(6- كلورو بيريدين -2- يل)-N4-(4، 4- داي فلورو سيكلو هكسيل)- N6-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) بيريميدين -4، 6- داي أمين. تم تقليب خليط من (R)-6- كلورو -2-(6- كلورو بيريدين -2- يل)-N-(1، 1، 1- تراي فلورو بروبان-2- يل) بيريميدين -4- أمين (100 مجم، 0.3 مللي مول)، 4، 4- داي فلورو سيكلو هكسان أمين هيدروكلوريد (114 مجم، 0.66 مللي مول)، CsF (100 مجم، 0.66 مللي مول)،

وDIPEA (194 مجم، 1.5 مللي مول) في DMSO (3 مل) عند 100 °م طوال الليل. تم إخماد الخليط الناتج باستخدام H2O (30 مل) والاستخلاص باستخدام EtOAc (2 x 30 مل). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام براين (30 مل)، والتجفيف فوق Na2SO4 غير مائي، والتركيز، والتنقية بواسطة الطرق القياسية للحصول على المنتج المطلوب.



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.30 – 4.84 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.32 (d, J = 8 Hz, 3H). LCMS: m/z 436 (M+H)+

المثال 8. التجارب الإنزيمية والخلية

تجارب في المعمل لمثبطات IDH1m (R132H أو R132C)

فيما يلي يتم وصف الإجراءات التجريبية التي يمكن استخدامها للحصول على البيانات بالأعمدة 2 و4 بالجدول 4 والعمود 2 بالجدول 5.

في التفاعل الأولي، يصاحب اختزال حمض α-KG إلى 2-HG أكسدة مرافقة لـ NADPH إلى NADP. يتم قياس كمية NADPH المتبقية عند نهاية فترة التفاعل في تفاعل دايافوراز/ ريسازورين ثانوي حيث به يتم استهلاك NADPH بنسبة في 1: 1 مولار مع تحويل الريسازورين إلى الريزوروفين عالي التفلور. تظهر التفاعلات غير المثبطة تفلور منخفض عند نهاية التجربة، في حين التفاعلات التي بها يتم تثبيط استهلاك NADPH بواسطة R132H IDH1 بواسطة جزيء صغير تظهر تفلور عالي.

تم تنفيذ التفاعل الأولي في حجم 50 ميكرو لتر X1 محلول منظم (150 مللي مولار NaCl، 20 مللي مولار تريس 7.5، 10 مللي مولار MgCl2، 0.05٪ (وزن/ حجم) مصل ألبومين بقري)،

يحتوي على 0.25 ميكرو جم/ مل (2.7 نانو مولار) IDH1 نوع بري/ IDH1 R132H دايمير غير متجانس، 0.3 مللي مولار ألفا-كيتو جلوتارات، 4 ميكرو مولار NADPH، وإما 300 ميكرو مولار NADP (مشبع) أو 30 ميكرو مولار NADP (بدون تشبع)، و1 ميكرو لتر من X50 المركب في DMSO. يتم احتضان خليط المركب، إنزيم، وعامل مشترك مبدئياً عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة قبل إضافة ألفا-كيتو جلوتارات. ولتنفيذ التفاعل الثانوي، تمت إضافة 10 ميكرو لتر من X1 محلول منظم يحتوي على 36 ميكرو جم/ مل دايافوراز و30 مللي مولار ريسازورين إلى التفاعل الأولي والاحتضان لمدة 5 دقائق إضافية عند 25 °م. تم قراءة التفلور على قارئ أطباق Spectramax عند Ex 544 Em 590. تم تحضير المركبات أو مخففات المركب في 100٪ تركيز DMSO وتخفيف 1: 50 في التفاعل النهائي. تم اختبار IDH1 نوع بري/ IDH1 R132C تحت ظروف مشابهة باستثناء أن X1 محلول منظم هو 50 مللي مولار K2HPO4، pH 6.5؛ 10 مللي مولار MgCl2؛ 10٪ جليسرول؛ 0.03٪ (وزن/ حجم) مصل ألبومين بقري وكانت التركيزات النهائية هي 0.4 ميكرو جم/ مل (4.3 نانو مولار) IDH1 نوع بري/ IDH1 R132C دايمير غير متجانس، 0.02 مللي مولار ألفا-كيتو جلوتارات، 4 ميكرو مولار NADPH، وإما 300 ميكرو مولار NADP (مشبع) أو 30 ميكرو مولار NADP (بدون تشبع). تم تحديد قيم IC50.

تم التعبير عن النوع البري IDH1 أو IDH2 (نوع بري) وطفرات دايمير غير متجانس والتنقية بواسطة الطرق المعروفة في المجال. على سبيل المثال، يتم التعبير عن IDH1 نوع بري/R132m دايمير غير متجانس وتنقيتها كما يلي. تم تنفيذ التعبير المشترك عن IDH1wt-his وIDH1R132C-flag في خلايا حشرة sf9. تم إعادة تعليق الخلايا (25 جم) في 250 مل من 50 مللي مولار تريس، 500 مللي مولار NaCl، 7.4pH، عند 4 °م مع التقليب. تم تمزيق الخلايا باستخدام 4 مرات مرور من خلال وحدة تمييع M-Y110 Micro (Microfluidics) مضبوط عند 500 رطل لكل بوصة مربعة، وبعد ذلك الفصل بالطرد المركزي عند 22،000 rcf لمدة 20 دقيقة عند 4 °م. تم تجميع المادة الطافية وتحميلها عند 15 سم/ ساعة على عمود Histrap FF 5 × 1 مل (GE) حيث يتم توازنه مع 50 مللي مولار تريس، 500 مللي مولار NaCl، 7.4pH. تم إزالة ملوثات خلية المضيف عن طريق غسل العمود باستخدام محلول منظم

للتوازن يليه محلول منظم للتوازن يحتوي على 20 مللي مولار إيميدازول و60 مللي مولار إيميدازول إلى خط أساس. تم تصفية IDH1wt-his دايمير متجانس و IDH1wt-his/ IDH1R132C-flag بواسطة محلول منظم للتوازن يحتوي على 250 مللي مولار إيميدازول. تم تجميع الأجزاء التي تمت تصفيتها بواسطة 250 مللي مولار إيميدازول سوياً وتحميلها عند 15 سم/ ساعة على عمود سابق التعبئة باستخدام 10 مل ANTI-FLAG® M2 Affinity Gel (Sigma)، تم موازنة العمود باستخدام 50 مللي مولار تريس، 500 مللي مولار NaCl، 7.4pH. بعد الغسل باستخدام محلول منظم للتوازن، تم تصفية IDH1R132C-flag/IDH1wt-his دايمير غير متجانس بواسطة محلول منظم للتوازن يحتوي على ببتيد علامة (0.2 مجم/ مل). تم تجميد قسائم من IDH1R132C-flag/IDH1wt-his بشكل ومضي في N2 سائل والتخزين عند -80 °م. تم استخدام بعض الظروف لتنقية IDH1R132H-flag/IDH1wt-his.

تجارب في المعمل لمثبطات IDH1m (R132H أو R132C)

فيما يلي يتم وصف الإجراءات التجريبية التي يمكن استخدامها للحصول على البيانات بالأعمدة 3 و6 بالجدول 4.

تم تحضير مركب اختبار على هيئة 10 مللي مولار خام في DMSO والتخفيف إلى 50× تركيز نهائي في DMSO، لـ 50 ميكرو لتر من خليط التفاعل. تم قياس نشاط إنزيم IDH لتحويل ألفا-كيتو جلوتارات إلى حمض 2- هيدروكسي جلوتاريك باستخدام تجربة استنفاد NADPH. في التجربة تم قياس العامل المشترك المتبقي عند نهاية التفاعل مع إضافة كمية حفزية زائدة من دايافوراز وريسازورين، لتوليد إشارة تفلور في تناسب مع كمية NADPH المتبقية. تم تخفيف IDH1-R132 إنزيم دايمير متجانس إلى 0.125 ميكرو جم/ مل في 40 ميكرو لتر من محلول منظم للتجربة (150 مللي مولار NaCl، 20 مللي مولار تريس-Cl رقم هيدروجيني 7.5، 10 مللي مولار MgCl2، 0.05٪ BSA، 2 مللي مولار b- ميركابتو إيثانول)؛ تمت إضافة 1 ميكرو لتر من مخفف مركب الاختبار في DMSO واحتضان الخليط لمدة 60 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تم بدء التفاعل بإضافة 10 ميكرو لتر من خليط ركيزة (20 ميكرو لتر NADPH، 5 مللي مولار ألفا-كيتو جلوتارات، في محلول منظم للتجربة) واحتضان الخليط لمدة 90 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تم إيقاف التفاعل مع إضافة 25 ميكرو لتر من محلول منظم للكشف (36

ميكرو جم/ مل دايافوراز، 30 مللي مولار ريسازورين، في X1 محلول منظم للتجربة)، والاحتضان لمدة 1 دقيقة قبل القراءة على قارئ أطباق Spectramax عند Ex544/Em590.

تم اختبار المركبات لتحديد نشاطها ضد IDH1 R132C بعد نفس التجربة كما سبق باستخدام التعديلات التالية: يكون محلول منظم للتجربة هو (50 مللي مولار بوتاسيوم فوسفات، pH 6.5؛ 40 مللي مولار كربونات صوديوم، 5 مللي مولار MgCl2، 10٪ جليسرول، 2 مللي مولار b- ميركابتو إيثانول، و0.03٪ BSA). يكون تركيز NADPH وألفا-كيتو جلوتارات في محلول منظم للركيزة هو 20 ميكرو مولار و1 مللي مولار، على التوالي.

تجارب في المعمل لمثبطات IDH1m (R132H أو R132C)

فيما يلي يتم وصف الإجراءات التجريبية التي يمكن استخدامها للحصول على البيانات بالأعمدة 3 و5 بالجدول 5.

تم تحضير مركب اختبار على هيئة 10 مللي مولار خام في DMSO والتخفيف إلى 50× تركيز نهائي في DMSO، لـ 50 ميكرو لتر من خليط التفاعل. تم قياس نشاط إنزيم IDH لتحويل ألفا-كيتو جلوتارات إلى حمض 2- هيدروكسي جلوتاريك باستخدام تجربة استنفاد NADPH. في التجربة تم قياس العامل المشترك المتبقي عند نهاية التفاعل مع إضافة كمية حفزية زائدة من دايافوراز وريسازورين، لتوليد إشارة تفلور في تناسب مع كمية NADPH المتبقية. تم تخفيف IDH1-R132H إنزيم دايمير متجانس إلى 0.125 ميكرو جم/ مل في 40 ميكرو لتر من محلول منظم للتجربة (150 مللي مولار NaCl، 20 مللي مولار تريس-Cl رقم هيدروجيني 7.5، 10 مللي مولار MgCl2، 0.05٪ BSA، 2 مللي مولار b- ميركابتو إيثانول) يحتوي على 5 ميكرو مولار NADPH و37.5 ميكرو مولار NADP؛ تمت إضافة 1 ميكرو لتر من مخفف مركب الاختبار في DMSO واحتضان الخليط لمدة 60 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تم بدء التفاعل بإضافة 10 ميكرو لتر من خليط ركيزة (20 ميكرو لتر NADPH، 5 مللي مولار ألفا-كيتو جلوتارات، في محلول منظم للتجربة) واحتضان الخليط لمدة 60 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تم إيقاف التفاعل مع إضافة 25 ميكرو لتر من محلول منظم للكشف (36 ميكرو جم/ مل

دايافوراز، 30 مللي مولار ريسازورين، في X1 محلول منظم للتجربة)، والاحتضان لمدة 1 دقيقة قبل القراءة على قارئ أطباق Spectramax عند Ex544/Em590.

تم اختبار المركبات لتحديد نشاطها ضد IDH1 R132C بعد نفس التجربة كما سبق باستخدام التعديلات التالية: تم تخفيف IDH1-R132C إنزيم دايمير متجانس 0.1875 ميكرو جم/ مل في 40 ميكرو لتر من محلول منظم للتجربة (50 مللي مولار بوتاسيوم فوسفات، pH 6.5؛ 40 مللي مولار كربونات صوديوم، 5 مللي مولار MgCl2، 10٪ جليسرول، 2 مللي مولار b-ميركابتو إيثانول، و0.03٪ BSA) يحتوي على 5 ميكرو مولار NADPH و28.75 ميكرو مولار NADP. يكون تركيز ألفا-كيتو جلوتارات في محلول منظم للركيزة 1 مللي مولار.

تجارب في المعمل لمثبطات IDH2m R140Q

فيما يلي يتم وصف الإجراءات التجريبية المستخدمة للحصول على البيانات في العمود 7 بالجدول 4.

تم اختبار المركبات لتحديد النشاط التثبيطي لـ IDH2 R140Q من خلال تجربة استنفاد عامل مشترك. تم احتضان المركبات أولياً باستخدام إنزيم، ثم بدء التفاعل عن طريق إضافة NADPH وα-KG، وتركه ليتقدم لمدة 60 دقيقة تحت ظروف موضحة مسبقاً لتكون خطية بالنسبة لزمن استهلاك كلاً من العامل المشترك والركيزة. تم إيقاف التفاعل عن طريق إضافة إنزيم ثاني، دايافوراز، وركيزة مقابلة، ريسازورين. يقوم دايافوراز باختزال ريسازورين إلى الريزوروفين عالي التفلور مع الأكسدة المصاحبة لـ NADPH إلى NADP، كلاً من إيقاف تفاعل IDH2 عن طريق استنفاد تجمّع العامل المشترك المتاح ومساعدة تحديد مقدار كمية العامل المشترك المتبقية بعد فترة زمنية معينة من خلال إنتاج كمي لاستشراد فلوري مكتشف بسهولة.

بصفة خاصة، في كل من 12 عين من طبق ذو 384 عين، تم وضع 1 ميكرو لتر من x100 تسلسل من تخفيف المركب، يلي ذلك إضافة 40 ميكرو لتر من محلول منظم (50 مللي مولار بوتاسيوم فوسفات (K2HPO4)، pH 7.5؛ 150 مللي مولار NaCl؛ 10 مللي مولار MgCl2، 10٪ جليسرول، 0.05٪ مصل ألبومين بقري، 2 مللي مولار بيتا- ميركابتو إيثانول) يحتوي على 0.25 ميكرو جم/ مل بروتين IDH2 R140Q. ثم تم احتضان مركب الاختبار لمدة ساعة واحدة

عند درجة حرارة الغرفة مع الإنزيم؛ قبل بدء تفاعل IDH2 مع إضافة 10 ميكرو لتر من خليط ركيزة يحتوي على 4 ميكرو مولار NADPH و1.6 مللي مولار α-KG في المحلول المنظم الموصوف أعلاه. بعد 16 ساعة إضافية من الاحتضان عند درجة حرارة الغرفة، تم إيقاف التفاعل وقياس NADPH المتبقية من خلال تحويل ريسازورين إلى ريسورفوين عن طريق إضافة 25 ميكرو لتر Stop Mix (36 ميكرو جم/ مل دايافوراز إنزيم و60 ميكرو مولار ريسازورين؛ في محلول منظم). بعد دقيقة واحدة من الاحتضان تم قراءة الطبق على قارئ أطباق عند Ex544/Em590.

لتحديد القوة التثبيطية لمركبات ضد IDH2 R140Q في صيغة تجربة مشابهة للسابقة، يتم تنفيذ إجراء مشابه، باستثناء أن تركيز الاختبار النهائي يكون 0.25 ميكرو جم/ مل بروتين IDH2 R140Q، 4 ميكرو مولار NADPH و1.6 مللي مولار α-KG.

لتحديد القوة التثبيطية لمركبات ضد IDH2 R140Q في صيغة فحص عالي كامل، يتم تنفيذ إجراء مشابه، باستثناء أنه تم استخدام 0.25 ميكرو جم/ مل بروتين IDH2 R140Q في خطوة الاحتضان الأولي، وتم بدء التفاعل بإضافة 4 ميكرو مولار NADPH و8 ميكرو مولار α-KG.

تجارب في المعمل لمثبطات IDH2m R140Q

فيما يلي يتم وصف الإجراءات التجريبية المستخدمة للحصول على البيانات في العمود 6 بالجدول 5.

تم اختبار المركبات لتحديد النشاط التثبيطي لـ IDH2 R140Q من خلال تجربة استنفاد عامل مشترك. تم احتضان المركبات أولياً باستخدام إنزيم وعامل مشترك، ثم بدء التفاعل عن طريق إضافة α-KG، وتركه ليتقدم لمدة 60 دقيقة تحت ظروف موضحة مسبقاً لتكون خطية. تم إيقاف التفاعل عن طريق إضافة إنزيم ثاني، دايافوراز ، وركيزة مقابلة، ريسازورين. يقوم دايافوراز باختزال ريسازورين إلى الريزوروفين عالي التفلور مع الأكسدة المصاحبة لـ NADPH إلى NADP، كلاً من إيقاف تفاعل IDH2 عن طريق استنفاد تجمّع العامل المشترك المتاح ومساعدة تحديد مقدار كمية العامل المشترك المتبقية بعد فترة زمنية معينة من خلال إنتاج كمي لاستشراد فلوري مكتشف بسهولة.

بصفة خاصة، في كل من 12 عين من طبق ذو 384 عين، يتم وضع 1 ميكرو لتر من x50 تسلسل من تخفيف المركب، يلي ذلك إضافة 40 ميكرو لتر من محلول منظم (50 مللي مولار بوتاسيوم فوسفات (K2HPO4)، pH 7.5؛ 150 مللي مولار NaCl؛ 10 مللي مولار MgCl2، 10٪ جليسرول، 0.05٪ مصل ألبومين بقري، 2 مللي مولار بيتا- ميركابتو إيثانول) يحتوي على 0.39 ميكرو جم/ مل بروتين IDH2 R140Q، 5 ميكرو مولار NADPH و750 ميكرو مولار NADP. ثم تم احتضان مركب الاختبار لمدة 16 ساعة عند درجة حرارة الغرفة مع الإنزيم وعوامل مشتركة قبل بدء تفاعل IDH2 مع إضافة 10 ميكرو لتر من خليط ركيزة يحتوي على 8 مللي مولار α-KG (التركيز النهائي 1.6 مللي مولار) في المحلول المنظم الموصوف أعلاه. بعد 1 ساعة إضافية من الاحتضان عند درجة حرارة الغرفة، تم إيقاف التفاعل وقياس NADPH المتبقية من خلال تحويل ريسازورين إلى ريسورفوين عن طريق إضافة 25 ميكرو لتر Stop Mix (36 ميكرو جم/ مل دايافوراز إنزيم و60 ميكرو مولار ريسازورين؛ في محلول منظم). بعد دقيقة واحدة من الاحتضان تم قراءة الطبق على قارئ أطباق عند Ex544/Em590.

التجارب الخلوية لمثبطات IDH1m (R132H أو R132C).

فيما يلي يتم وصف الإجراءات التجريبية التي يمكن استخدامها للحصول على البيانات على العمود 5 بالجدول 4.

نمت الخلايا (HT1080 أو U87MG) في دوارق T125 في DMEM يحتوي على 10٪ FBS، x1 بنسيلين/ ستريبتوميسين و500 ميكرو جم/ مل G418 (الموجود في خلايا U87MG فقط). تم تجميعها بواسطة تريبسين ونشرها في أطباق بقاع أبيض ذات 96 عين بكثافة 5000 خلية/ عين في 100 ميكرو لتر/ عين في DMEM مع 10٪ FBS. لم يتم وضع أي خلايا في الأعمدة 1 و12. تم احتضان الخلايا طوال الليل عند 37 °م في 5٪ CO2. في اليوم التالي تم تحضير مركبات الاختبار عند تركيز نهائي 2× وتمت إضافة 100 ميكرو لتر لكل عين خلية. يكون التركيز النهائي لـ DMSO هو 0.2٪ وتم وضع عيون مقارنة من DMSO في الصف G. ثم تم وضع الأطباق في وحدة الاحتضان لمدة 48 ساعة. عند 48 ساعة، إزالة 100 ميكرو لتر من الوسط من كل عين والتحليل بواسطة LC-MS لتركيزات 2-HG. تم إعادة وضع طبق الخلية في وحدة الاحتضان لمدة أخرى 24 ساعة. بعد 72 ساعة من إضافة المركب، تمت إذابة 10

مل/ طبق من كاشف Promega Cell Titer Glo وخلطها. تمت إزالة طبق الخلية من وحدة الاحتضان وتركه ليتوازن مع درجة حرارة الغرفة. ثم تمت إضافة 100 ميكرو لتر من كاشف Promega Cell Titer Glo إلى كل عين بالوسط. ثم تم وضع طبق الخلية على هزاز مداري لمدة 10 دقائق وبعد ذلك تركه ليستقر عند درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة. ثم تم قراءة الطبق لتحديد التلألؤ بزمن تكامل من 500 مللي ثانية.

تجارب بأساس خلية U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo و HT1080

فيما يلي يتم وصف الإجراءات التجريبية التي تم استخدامها للحصول على البيانات في العمود 8 بالجدول 4.

تم حفظ خلايا U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo في DMEM يحتوي على 10٪ FBS، x1 بنسيلين/ ستريبتوميسين و500 ميكرو جم/ لتر G418. تم حفظ خلايا HT1080 في RPMI يحتوي على 10٪ FBS، x1 بنسيلين/ ستريبتوميسين. تم نشر الخلايا بكثافة 5،000 (U87MG R140Q) أو 2،500 (HT1080) خلية/ عين في أطباق بعيار صغير ذات 96 عين والاحتضان طوال الليل عند 37 °م و5٪ CO2. في اليوم التالي تم تحضير المركبات في 100٪ DMSO وبعد ذلك التخفيف في وسط لتركيز نهائي 0.2٪ DMSO. تمت إزالة الوسط من أطباق الخلية وإضافة 200 ميكرو لتر من مخففات المركب إلى كل عين. بعد 48 ساعة من الاحتضان مع المركب عند 37 °م، تمت إزالة 100 ميكرولتر من الوسط من كل عين والتحليل بواسطة LC-MS لتركيزات 2-HG كما تم وصفه في Dang, L. et al. Nature, 2009, 462, 739-744. ثم تم ترك أطباق الخلية للاحتضان لمدة أخرى 24 ساعة. بعد 72 ساعة من إضافة المركب، تمت إضافة كاشف Promega Cell Titer Glo إلى كل عين وتم قراءة الأطباق للتلألؤ لتحديد أي مركب يؤثر على تثبيط النمو (GI50).

التجربة الخلوية لمثبطات IDH1m R132H.

فيما يلي يتم وصف الإجراءات التجريبية التي يمكن استخدامها للحصول على البيانات في العمود 4 بالجدول 5.

تنمو خلايا الكريات العصبية (TS603) عند 37 °م في 5٪ CO2 في وسط Stem Cell Technologies NeuroCult™ NS-A مستكمل بـ 1٪ بريموسين، 1٪ نورموسين، 0.0002٪ هيبارين، 20 نانو جم/ مل EGF و10 نانو جم/ مل bFGF. تم تجميع الخلايا، وتحبيبها وإعادة تعليقها في Accumax لفصل الخلايا وعدها. تم عد الخلايا وبعد ذلك إعادة تعليقها في وسط NeuroCult مع x2 هيبارين، EGF وbFGF عند 4 مليون خلية/10 مل من الوسط. تم وضع 100 ميكرو لتر من محلول الخلية في كل عين من 96 عين باستثناء الأعمدة 1 و12. تحتوي الأعمدة 1 و12 على 200 ميكرو لتر PBS. تم ضبط المركب المستجيب عند تركيز 2× في وسط Neurocult بدون هيبارين، EGF وbFGF. يكون التركيز النهائي لـ DMSO هو 0.25٪. تم وضع DMSO فقط العيون المقارنة في الصف H. ثم تم وضع الأطباق في وحدة الاحتضان لمدة 48 ساعة. عند 48 ساعة، تمت إزالة 100 ميكرو لتر من الوسط من كل عين والتحليل بواسطة LC-MS لتركيزات HG-2. تم إعادة وضع طبق الخلية في وحدة الاحتضان لمدة أخرى 24 ساعة. بعد 72 ساعة من إضافة المركب، تمت إذابة 10 مل/ طبق من كاشف Promega Cell Titer Glo وخلطها. تمت إزالة طبق الخلية من وحدة الاحتضان وتركه ليتوازن مع درجة حرارة الغرفة. ثم إضافة 100 ميكرو لتر من كاشف Promega Cell Titer Glo إلى كل عين بالوسط. ثم تم وضع طبق الخلية على هزاز مداري لمدة 10 دقائق وبعد ذلك تركه ليستقر عند درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة. ثم تم قراءة الطبق لتحديد التلألؤ بزمن تكامل من 500 مللي ثانية.

تم عرض البيانات الخاصة بالمركبات المختلفة من إحدى سمات الاختراع في تجربة R132H الإنزيمية، تجربة R132C الإنزيمية، تجربة R140Q الإنزيمية، تجربة R132C بأساس الخلية، وتجربة R140Q بأساس الخلية كما تم وصفها أعلاه أو بصورة مشابهة له أدناه في الجدولين 2 و3. بالنسبة لكل تجربة، القيم المشار لها بـ "A" تمثل IC50 أقل من 50 نانو مولار؛ القيم المشار لها بـ "B" تمثل IC50 بين 50 نانو مولار و100 نانو مولار؛ القيم المشار لها بـ "C" تمثل IC50 أكبر من 100 نانو مولار وأقل من 1 ميكرو مولار؛ القيم المشار لها بـ "D" تمثل IC50 أكبر من أو تساوي 1 ميكرو مولار؛ القيم المشار لها بـ "لا يصلح" هي غير فعّالة وقيم فارغة تمثل أن المركب إما غير فعّال أو لم يتم اختباره في تلك التجربة بالتحديد.

الجدول 4. الأنشطة التثبيطية للمركبات النموذجية بالصيغة I

رقم مرك ب	IDH1 R13/wt 2H NADP /H NADP IC50 غير مشبع	IDH1 R132H IC50	IDH1 R132/wt C /NADPH NADP IC50	HT1080 IC50	IDH1 R132C IC50	IDH2 R140Q IC50	U87MG IC50
1		D			D	A	A
2		A		A	A	A	A
3		C			B		
4		B		B	B	A	
5		D			لا يصلح		
6		D			C		
7		C			D	A	
8		لا يصلح			D	B	
9		B			C	A	

	B	D			D		10
	A	B	B		C		11
	B	D			D		12
		B	A		A		13
	D	D			D		14
		D			D		15
	A	D			D		16
		B	A		B		17
		B	B		A		18
		B	B		B		19
	A	B			B	A	20
	A	D			D		21
	A	C			B		22
		B			B		23
		D			D		24
		D			D		25
	A	D			C		26
		C			B		27

		B	B		B	A	28
		D			C		29
	B	C			B		30
	A	A	A		A		31
		D			D		32
		B	A		A		33
		B	A		A		34
		D			D		35
		B			A	A	36
		D			B		37
		C			B		38
		B	B		A		39
		B			B		40
		D			B		41
		C			B		42
		D			C		43
		D			C		44
		B			A		45

		D			D		46
		لا يصلح			D		47
		لا يصلح			D		48
		D			D		49
		B			A	A	50
		D			D		51
				A		B	52
				B		C	53
				D		D	54
				B		C	55
				A		B	56
				D		D	57
				A		A	58
						A	59
						A	60
						D	61
						B	62

						B	63
						B	64
						لا يصلح	65
						D	66
						D	67
C							69
B							70
B							71
B	D						72
B	A						73
B	A						74
A	B						75
	A	B	B		B		76
		C			D		77
	B	D			لا يصلح		78
	B	D			D		79
	A	B	B		C		80
	B	D			D		81

	A	D			D		82
		D			D		83
		D			D		84
	B	C			B		85
		D			D	B	86
		D			B		87
		D			D		88
		D			D		89
				B		C	90
				D		D	91
				D		D	92
						D	93
						D	94
						D	95
						D	96
	A		A			A	100
A	A		A	A		A	101
A	A		A			A	102

A	A		A			A	103
A	A		A			A	104
A	A		A	A		A	105
A	A		C			A	106
A	A		C			A	107
A	A		B			A	108
A	A					A	109
A	A		B	A		A	110
A	A		A			A	111
A	A		C			A	112
A	A		A	A		A	113
A	A		A			A	114
A	A		C	A		A	115
A	A		C			A	116
A	A		D	A		A	117
A	A		A			A	118
A	A		B			A	119
A	A					A	120

A	A		A	A		A	121
A	A		B			A	122
A	A		C	A		A	123
A	A			A		A	124
A	A			A		A	125
A	A			A		A	126
A	A		B	A		A	127
A	A		A	A		A	128
A	A					A	129
A	A		A	A		A	130
A	A			A		A	131
A	A		C			A	132
A	A		C			A	133
A	A		A	A		A	134
						A	135
A	A		A	A		A	136
A	A		B			A	137
A	A		A			A	138

A	A					A	139
A	A		C			A	140
A	A		A			A	141
A	A		A	A		A	142
A	A		B			A	143
A	A		A			A	144
A	A		C	A		A	145
A	A			A		A	146
A	A		C	A		A	147
A	A					A	148
A	A		B	A		A	149
A	A					A	150
A	A		B	A		A	151
A	A			A		A	152
A	A		B			A	153
A	A		C			A	154
A	A		B			A	155
A	A		A			A	156

B	B		A			A	157
A	A		C			A	158
A	A		C			A	159
A	A		A			A	160
A	A		A			A	161
A	A			A		A	162
A	A		C			A	163
A	A			A		A	164
A	A		C			A	165
			C			A	166
A	A			A		A	167
A	A		A			A	168
A	A		A			A	169
A	A			A		A	170
A	A		C			A	171
A	A		B			A	172
A	A		B			A	173
A	A		B			A	174

A	A		C			A	175
A	A		C	A		A	176
A	A		B			A	177
A	A		C	A		A	178
A	A		C			A	179
C	B		A			A	180
A	A		C	A		A	181
A	A			A		A	182
A	A		B			A	183
A	A					A	184
A	A		B			A	185
A	A		C			A	186
A	A			A		A	187
			A			A	188
A	A		C	A		A	189
A	A		C			A	190
A	A		C	A		A	191
A	A		C	A		A	192

A	A			A		A	193
B	B		B			A	194
A	A		C			A	195
C	B		B			A	196
A	A		C			A	197
A	A					A	198
A	A			A		A	199
A	A		D			A	200
A	A		B			A	201
A	A		C			A	202
A	A		A	A		A	203
A	A					A	204
A	A		B			A	205
						A	206
A	A		C			A	207
						A	208
A	A		C			A	209
A	A		C			A	210

A	A		C			A	211
A	A		B			A	212
A	A			A		A	213
A	A			A		A	214
A	A		C			A	215
A	A		C			A	216
A	A		C			A	217
A	A		C			A	218
						A	219
B	B		C			A	220
A	A		D			A	221
C	C			B		A	222
A	A			B		A	223
A	A		C	A		A	224
						A	225
A	A			B		A	226
C	C			B		A	227
A	A					A	228

A	A		C	B		A	229
A	A					A	230
A	A		D	B		A	231
A	A		D			A	232
						A	233
						A	234
A	A		C			A	235
A	A		D			A	236
A	A		C	A		A	237
			C			A	238
			C			A	239
						A	240
				C		A	241
				B		B	242
			C			B	243
A	A		D	C		B	244
A	A			C		B	245
B	B			B		B	246

A	A			B		B	247
A	C			C		B	248
C	A		C			B	249
A	C			C		B	250
C	A		C			B	251
A	A			C		B	252
A	A			C		B	253
						B	254
			C	C		C	255
A	A			B		C	256
A	A			C		C	257
A			D			C	258
A	A					C	259
A	A		D	B		C	260
A	A			B		C	261
				C		C	262
			C	C		C	263
			C			C	264

				C		C	265
			D	C		C	266
A	A			C		C	267
B	B		C	A		C	268
						C	269
C	C			C		C	270
				C		C	271
C	C		C	C		C	272
			D	C		C	273
				C		C	274
						C	275
				C		C	276
B	B					C	277
D	D					C	278
C	C			C		C	279
			D	D		C	280
						C	281
						C	282

C	C					C	283
						C	284
D	D					C	285
						C	286
C	C		D			C	287
C	C					C	288
A	A			D		C	289
						C	290
						C	291
			D			C	292
B	B			C		C	293
						C	294
						C	295
				D		C	296
				C		C	297
A	A			D		C	298
						C	299
						C	300

				D		C	301
C	C			C		C	302
						D	303
						D	304
						D	305
						D	306
						D	307
C	C					D	308
						D	309
						D	310
				D		D	311
						D	312
						D	313
						D	314
						D	315
						D	316
						D	317
						D	318

						D	319
						D	320
				D		D	321
						D	322
						D	323
						D	324
A	A			D		D	325
D	D					D	326
						D	327
						D	328
						D	329
						D	330
						D	331
						D	332
						D	333
							334
							335
							336

							337
							338
A	A						339
A	A						340
A	A						341
A	A						342
A	A						343
B	B						344
C	C						345
A	A						346
A	A						347
A	A						348
A	A						349
A	A		B				350
A	A						351
A	A						352
A	A						353
A	A						354

A	A						355
A	A						356
A	A						357
A	A						358
A	A						359
A	A						360
A	A						361
	A						362
B	B						363
A	A						364
A	A						365
A	A						366
A	A						367
A	A						368
A	A						369
A	A						370
A	A						371
A	A						372

A	A						373
A	A						374
A	A						375
A	A						376
A	A		C				377
A	A		B				378
A	A						379
A	A						380
A	A		C				381
A	A		C				382
A	A						383
A	A		C				384
A	A		C				385
A	A		A				386
A	A						387
A	A		B				388
A	A		C				389
A	A		C				390

A	A		C				391
A	A		B				392
A	A		C				393
A	A		C				394
A	A						395
B	B						396
A	A						397
A	A						398
A	A		A				399
A	A						400
A	A		C				401
A	A		A				402
A	A		A				403
A	A		A				404
A	A		B				405
A	A		A				406
A	A		C				407
A	A		A				408

409			A			A	A
410			A			A	A
411			C			B	B
412			C				B
413			C				A
414	A	C	C		C	C	
415		C			C		
416	A	D			C		
417		D			C		
418	B						
419		D					C
420		C			C		B
421	C						

الجدول 5. الأنشطة التثبيطية للمركبات النموذجية بالصيغة I

رقم المركب	IDH1 R132H/wt /NADPH NADP IC50 مشبع	IDH1 R132H /NADPH NADP IC50	كرية عصبية IC50	IDH R132C /NADPH NADP IC50	IDH2 R140Q 16ساعة /NADPH NADP

IC50					
		A	A		100
	A	A	A	A	101
		A	A		102
		A	A		103
			A		104
		A	A		105
	A	A	A		106
		A	A		107
		A	A		108
		A			109
A		A	B		110
		A	A		111
		A	A		112
A		A	A		113
		A			114
		A	A		115
		A	A	A	116
A					117
		A	A		118
		A	A		119
		A	A		120
		A	B		121

		A	A		122
		A	A		123
		A	A		124
		A			125
		A	B		126
A		A	A		127
		A	A		128
		A			129
			A		130
		A	B		131
		A	A		132
	C	A	B		133
		A	A		134
		A			135
		A	A		136
	C	A	A		137
		A	A		138
		A			139
		A	A		140
		A	A		141
		A	A		142
		A	A		143
		A	A		144
		A	A		145

		A	A		146
		A	B		147
		A			148
		A	A		149
		A			150
		A	A		151
		A	A		152
			A		153
		A	A		154
		A	A		155
		A	A		156
		A	A		157
	C	A	B		158
		A	A		159
	C	A	B		160
	B	A	A		161
		A	A		162
		A	B		163
		A	B		164
		A	B		165
		A			166
A		A	A		167
	B	A	A		168
		A	A		169

		A	C		170
		A	B		171
		A	A		172
		A	A		173
	B	A	A		174
		A	B		175
		A	C		176
		A	B		177
A		A	B		178
		A	A		179
		A	A		180
		A	A		181
		A	C		182
		A	C		183
		A			184
		A	A		185
		A	C		186
		A	C		187
		A			188
	C	A	C		189
	D	A	C		190
		A	C		191
		A	C		192
A		A	B		193

		A	C		194
		A	B		195
		A	A		196
		A	C		197
		A			198
		A	C		199
		A	B		200
		A	B		201
		A	C		202
A		A	A		203
		A			204
		A	C		205
		A			206
		A	B		207
		A			208
		A	C		209
		A	B		210
		A	C		211
		A	C		212
		A	B		213
		A	C		214
		A	B		215
		A	C		216
		A	B		217

		A			218
		A			219
		A	B		220
		A	C		221
		A	C		222
		A	C		223
		A	C		224
		A			225
		A	C		226
		A	C		227
		A			228
		A	C		229
		A			230
		A	C		231
		A	C		232
					233
C			C		234
		A			235
			C		236
		A	C		237
		A	C		238
		A	C		239
					240
B			C		241

			C		242
		A	D		243
B		A			244
A		A			245
A			C		246
		A	C		247
A					248
		B	D		249
B		A	C		250
		A	C		251
		B	D		252
		A	C		253
		B			254
C			C		255
		A	D		256
			C		257
					258
					259
					260
		B	D		261
C			D		262
C			C		263
		B	C		264
C			D		265

C		A	D		266
B			D		267
B		A	D		268
					269
			D		270
C			C		271
			D		272
D			D		273
C			D		274
			D		275
			D		276
					277
					278
			D		279
C			D		280
					281
					282
			D		283
					284
					285
					286
			D		287
					288
B			D		289

					290
					291
					292
		D	D		293
					294
					295
			D		296
			D		297
B			D		298
					299
					300
			D		301
			D		302
					303
					304
		C			305
					306
					307
		C	D		308
			D		309
					310
			D		311
					312
					313

					314
			D		315
					316
			D		317
		D			318
			D		319
					320
			D		321
					322
					323
					324
B					325
					326
					327
			D		328
					329
					330
					331
			D		332
			D		333
					334
		A		A	335
		A		A	336
		A		A	337

		A		B	338
		A		A	339
		B		C	340
		A		C	341
		A		C	342
				C	343
		A		B	344
		A		A	345
		A		A	346
		A		A	347
		A		A	348
		A		A	349
	B	A	A	A	350
		A		A	351
		A		A	352
		A		A	353
		A		B	354
		A		A	355
		A		A	356
		A		B	357
		A		A	358
		A		A	359
		A		A	360
		A		B	361

				B	362
		A		A	363
		A		B	364
		A		B	365
		A		A	366
		A		A	367
		A	A	A	368
		A		A	369
		A		A	370
		A		A	371
		A		A	372
		A		A	373
		A		B	374
		A		C	375
				D	376
		A		A	377
		A		A	378
		A		B	379
		A		C	380
		A		A	381
		A	C	B	382
		A		C	383
		A		A	384
		A		B	385

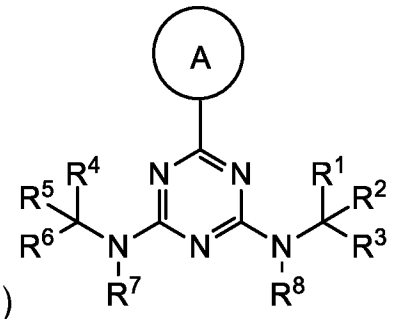
		A		A	386
		A		C	387
		A		A	388
	C	A	B	A	389
		A		B	390
	C	A	B	A	391
		A		A	392
	C	A	B	A	393
		A		A	394
		A		A	395
				D	396
				C	397
				C	398
		A		A	399
	C	A	C	A	400
	C	A	A	A	401
		A		B	402
		A		A	403
		A		A	404
		A		B	405
		A		A	406
		A		C	407
		A		A	408
		A		A	409

410	A	A	A		A
411	C		A		
412	C		A		
413	A			A	
414		B		C	A
415					
416					C
417		C			
418					A
419		C			
421		C			

مع تقديم تلك السمات المتعددة الموصوفة أعلاه للتجسيدات المتعددة، يكون من المفهوم أن التبديلات، والتعديلات، والتحسينات المختلفة سوف تتضح بسهولة لأولئك المهرة في المجال. ومن المقرر أن تكون تلك التبديلات، والتعديلات، والتحسينات جزء من ذلك الكشف، ومن المقرر أن تكون ضمن فحوى ومجال الاختراع. وفقاً لذلك، تم تقديم الوصف السابق والرسومات على سبيل المثال فقط.

عناصر الحماية

1- مركب بالصيغة Ia أو ملح مقبول صيدلانياً أو هيدرات hydrate منه: حيث



(Ia)،

الحلقة A يتم اختيارها من فينيل phenyl ، بيرازوليل pyrazolyl ، أوكسازوليل oxazolyl ، أيزوكسازوليل isoxazolyl ، بيريدينيل pyridinyl، بيريميدينيل pyrimidinyl ، بيرازينيل pyrazinyl ، و ثيازوليل thiazolyl، حيث يتم استبدال الحلقة "A " اختياريًا بما يصل إلى بديلين مستقلين من هالو halo ، C1–C4 ألكيل alkyl ، C1–C4 هالو ألكيل haloalkyl ، C1–C4 هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl ، N– S(O)2 – (C1–C4 ألكيل alkyl)، –S(O)2NH (C1–C4 ألكيل alkyl)، –S(O)2 (C1–C4 ألكيل alkyl)، C1–C4 ألكوكسي alkoxy ، NH– (C1–C4 ألكيل alkyl)، OH–، OCF3–، CN–، NH2–، – C(O)NH2، C(O)NH (C1–C4 ألكيل alkyl)، N–C(O)– (C1–C4 ألكيل alkyl)2، وسيكلو بروبيل cyclopropyl به استبدال اختياري بـ OH؛

R1 ، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen ، C1–C4 ألكيل alkyl ، C1–C4 هالو ألكيل haloalkyl ، O–C1–C4– ألكيل alkyl ، وC، حيث كل جزء ألكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام OH–، NH2–، CN–، O–C1–C4– ألكيل alkyl ، NH–(C1–C4 ألكيل alkyl)، أو N–(C1–C4 ألكيل alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: –(C1–C6 ألكيل alkyl)، –(C1–C6 ألكيل alkyl)–NH2–C(O)–، –(C1–C6 ألكيل alkyl)–CO2H–، –(C2–C6 ألكنيل alkenyl أو ألكينيل alkynyl)، (C1–C6 ألكيلين alkylene)–O – (C1–C6 ألكيل alkyl)، (C0–C6 ألكيلين alkylene)– C(O)N(R6) – (C1–C6 ألكيل alkyl) و (C0–C6 ألكيلين alkylene)– C(O) – (C1–C6 ألكيل alkyl) حيث:

أي جزء ألكيل alkyl أو ألكيلين alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام مُستبدِل يختار بشكل مستقل من -OH، -O(C1-C4) ألكيل alkyl)، -CO2H، أو هالو halo ؛

أي جزء ميثيل طرفي terminal methyl moiety موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen وC1-C6 ألكيل alkyl ؛ حيث

R1 وR2 يتم تجميعهما سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل carbocyclyl أو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl heterocyclyl يتم استبدال أي منهما اختياريًا بما يصل إلى 3 بدائل يتم اختيارها بشكل مستقل من هالو halo ، على سبيل المثال، فلورو fluoro ، C1-C4 ألكيل alkyl ، C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، C1-C4 ألكوكسي alkoxy ، CN، O=، OH، أريل aryl ، أريل غير متجانس heteroaryl ، SO2C1-C4 ألكيل alkyl ، CO2C1-C4 ألكيل alkyl ، C(O)- أريل aryl ، و C(O)C1-C4- ألكيل alkyl ؛ أو

R4 وR5 يتم تجميعهما سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل carbocyclyl أو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl يتم استبدال أي منهما اختياريًا بما يصل إلى 3 بدائل يتم اختيارها بشكل مستقل من هالو halo ، على سبيل المثال، فلورو fluoro ، C1-C4 ألكيل alkyl ، C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، C1-C4 ألكوكسي alkoxy ، CN، O=، OH، أريل aryl ، أريل غير متجانس heteroaryl ، SO2C1-C4 ألكيل alkyl ، CO2C1-C4 ألكيل alkyl ، C(O)- أريل aryl ، و C(O)C1-C4- ألكيل alkyl ؛ حيث:

(1) عندما تكون A عبارة عن بيريديل pyridyl به استبدال اختياري كما مبين أعلاه، فإن (A) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHCH2CH2OH، أو -NH- سيكلوهكسيل و (B) عندما تكون N(R7)C(R4)(R5)(R6) عبارة عن NHC(CH3)3، فإن N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تمثل NH-CH2CH3؛

(2) عندما تكون A عبارة عن بيرازول pyrazolyl ، أوكسازوليل oxazolyl ، أيزوكسازوليل isoxazolyl ، بيريدينيل pyridinyl، بيريميدينيل pyrimidinyl ، بيرازينيل pyrazinyl ،

وثيازوليل thiazolyl بها استبدال اختياري كما مبين أعلاه، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل N(CH2CH3)2، NHCH2CH2-i- بروبيل، أو NHCH2CH(CH3)2؛

(3) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل pyrazolyl بها استبدال اختياري كما مبين أعلاه، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن NH أيزو بروبيل، NHCH2CH3، أو N(CH2CH3)2،

(4) عندما تكون A هي 1- بيرازوليل pyrazolyl بها استبدال، فإن (أ) N(R7)C(R4)(R5)(R6) و N(R8)C(R1)(R2)(R3) كلاهما لا يمثل NHC(CH3)3؛

(5) عندما تكون A هي فينيل phenyl به استبدال اختياري كما مبين أعلاه، فإن N(R7)C(R4)(R5)(R6) لا تمثل الشيء نفسه مثل N(R8)C(R1)(R2)(R3)،

(6) لا يكون المركب عبارة عن N2- أيزوبروبيل-6-فينيل phenyl - N4-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-1، 3، 5-تريازين-2، 4-ثنائي أمين

N2-isopropyl-6-phenyl-N4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine.

2- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم استبدال الحلقة A بما يصل إلى اثنين من مجموعات استبدال منتقاة بشكل مستقل من هالو halo ، C1-C4- ألكيل alkyl ، C1-C4- هالو ألكيل haloalkyl ، C1-C4- هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl ، -NH-S(O)2-(C1-C4 ألكيل alkyl)، -S(O)2NH(C1-C4 ألكيل alkyl)، -CN، و -NH2.

3- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث:

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen ، C1-C4 ألكيل alkyl ، C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، O-C1-C4- ألكيل alkyl ، وCN، حيث كل جزء ألكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل

مستقل باستخدام –OH، –NH2، –CN، –O–C1–C4 ألكيل alkyl ، –NH(C1–C4 ألكيل alkyl)، أو –N(C1–C4 ألكيل alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: –(C1–C6 ألكيل alkyl)، –(C1–C6 ألكيل alkyl)–C(O)–NH2، –(C1–C6 ألكيل alkyl)–CO2H، –(C2–C6 ألكنيل alkenyl أو ألكينيل alkynyl)، (C1–C6 ألكيلين alkylene)–O – (C1–C6 ألكيل alkyl)، (C0–C6 ألكيلين alkylene)– C(O)N(R6) – (C1–C6 ألكيل alkyl) و (C0–C6 ألكيلين alkylene)– C(O) – (C1–C6 ألكيل alkyl) حيث:

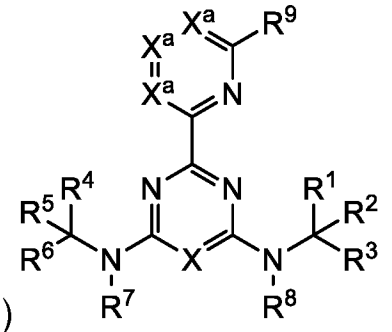
أي جزء ألكيل alkyl أو ألكيلين alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري بواحد أو أكثر من –OH، –O(C1–C4 ألكيل alkyl)، –CO2H، أو هالو halo ؛

أي جزء ميثيل طرفي terminal methyl moiety موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام –CH2OH، CF3، –CH2F، –CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H.

4- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تكون الحلقة A عبارة عن بيريدينيل pyridinyl به استبدال اختياريًا بهالو halo أو هالو ألكيل C1–C4 haloalkyl .

5- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون كل من R7 و R8 عبارة عن H.

6- مركب بالصيغة B، أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، حيث:



(B)،

X هي N، CH أو C–هالو halo ؛

Xa هي N أو C–R9a، بشرط أنه عندما تكون واحدة من Xa هي N، فإن الاثنين الاخرتين Xa كل منهما عبارة عن C–R9a؛

R9 هي هالو halo ، –C1–C4 ألكيل alkyl ، –C1–C4 هالو ألكيل haloalkyl ، –C1–C4 هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl ، –NH–S(O)2–(C1–C4 ألكيل alkyl)، –S(O)2NH(C1–C4 ألكيل alkyl)، –CN، –S(O)2–(C1–C4 ألكيل alkyl)، C1–C4 ألكوكسي alkoxy ، –NH(C1–C4 ألكيل alkyl)، –N(C1–C4 ألكيل alkyl)2، –OH، –OCF3، –CN، –NH2، –C(O)NH2، –C(O)NH(C1–C4 ألكيل alkyl)، –C(O)–N(C1–C4 ألكيل alkyl)2، –(C1–C6 ألكيلين alkylene)–O–(C1–C6 ألكيل alkyl)، أريل aryl ، وسيكلو بروبيل cyclopropyl بها استبدال اختياري باستخدام OH؛

كل R9a منتقاة بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen ، هالو halo ، –C1–C4 ألكيل alkyl ، –C1–C4 هالو ألكيل haloalkyl ، –C1–C4 هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl ، –NH–S(O)2–(C1–C4 ألكيل alkyl)، –S(O)2NH(C1–C4 ألكيل alkyl)، –CN، –S(O)2–(C1–C4 ألكيل alkyl)، C1–C4 ألكوكسي alkoxy ، –NH(C1–C4 ألكيل alkyl)، –N(C1–C4 ألكيل alkyl)2، –OH، –OCF3، –CN، –NH2، –C(O)NH2، –C(O)NH(C1–C4 ألكيل alkyl)، –C(O)–N(C1–C4 ألكيل alkyl)2، –(C1–C6 ألكيلين alkylene)–O–(C1–C6 ألكيل alkyl)، أريل aryl ، وسيكلو بروبيل cyclopropyl بها استبدال اختياري باستخدام OH؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen ، C1–C4 ألكيل alkyl ، C1–C4 هالو ألكيل haloalkyl ، –O–C1–C4 ألكيل alkyl ، وCN، حيث كل جزء ألكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام –OH، –NH2، –CN، –O–C1–C4 ألكيل alkyl ، –NH(C1–C4 ألكيل alkyl)، أو –N(C1–C4 ألكيل alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: –(C1–C6 ألكيل alkyl)، –(C1–C6 ألكيل alkyl)–NH2–C(O)–، –(C1–C6 ألكيل alkyl)–CO2H–، –(C2–C6 ألكنيل alkenyl

أو ألكينيل alkynyl)، -(C1-C6 ألكيلين alkylene)-O-(C1-C6 ألكيل alkyl)، -(C0-C6 ألكيلين alkylene)-C(O)N(R6)-(C1-C6 ألكيل alkyl)، -(C0-C6 ألكيلين alkylene)-Q-(C0-C6 ألكيلين alkylene)-C(O)-(C1-C6 ألكيل alkyl)، و-(C0-C6 ألكيلين alkylene)-C(O)-(C0-C6 ألكيلين alkylene)-Q، حيث:

أي جزء ألكيل alkyl أو ألكيلين alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام مُستبدِل يختار بشكل مستقل من -OH، -O(C1-C4 ألكيل alkyl)، -CO2H، أو هالو halo ؛

أي جزء ميثيل طرفي terminal methyl moiety موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، -CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen وC1-C6 ألكيل alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل aryl ، أريل غير متجانسة heteroaryl ، كربوسيكليل carbocyclyl وسيكليل غير متجانسة heterocyclyl ، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR2 يتم تجميعهما سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل carbocyclyl بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 يتم تجميعهما سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل carbocyclyl بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها استبدال اختياري،

حيث لا يتم اختيار المركب من المجموعة:

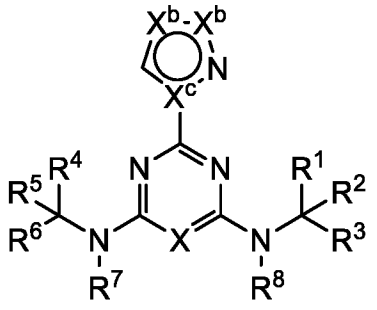
(1) 4،6-بيريميدين ثنائي الأمين، 2(-6-ميثيل-2-بيريدينيل) -N4,N6-ثنائي بروبيل-؛ 4,6-Pyrimidinediamine, 2-(6-methyl-2-pyridinyl)-N4,N6-dipropyl-;

(2) 4، 6-بيريميدين ثنائي الأمين-N4 ,إيثيل-2- (6-ميثيل-2-بيريدينيل) - N6-بروبيل ؛ 4,6-Pyrimidinediamine, N4-ethyl-2-(6-methyl-2-pyridinyl)-N6-propyl-;

و

(3) 4، 6-بيريميدين ثنائي الأمين، N4,N4- ثنائي الإيثيل-2- (6-ميثيل-2-بيريدينيل-
N6- بروبيل -2-6-methyl)-2-4,6-Pyrimidinediamine, N4,N4-diethyl
.pyridinyl)-N6-propyl-

7- مركب بالصيغة C، أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، حيث:



(C)،

X هي N، CH أو C-هالو halo ؛

كل Xb بشكل مستقل عبارة عن N-R9b، O، S، C-H، أو C-R9c، بشرط أن واحدة على الأقل من Xb هي C-R9c، وعندما تكون واحدة من Xb هي C-H أو C-R9c وتكون الأخرى عبارة عن C-R9c فإن Xc هي N، وعندما تكون واحدة من Xb هي N-R9b، O، أو S، فإن Xc هي C؛

R9b هي هيدروجين hydrogen أو C1-C4- ألكيل alkyl ؛

R9c هي هالو halo ، C1-C4- ألكيل alkyl ، C1-C4- هالو ألكيل haloalkyl ، C1--C4 هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl ، -NH-S(O)2-(C1-C4 ألكيل alkyl)، -S(O)2NH(C1-C4 ألكيل alkyl)، -CN، -S(O)2-(C1-C4 ألكيل alkyl)، C1-C4 ألكوكسي alkoxy ، -NH(C1-C4 ألكيل alkyl)، -N(C1-C4 ألكيل alkyl)2، -OH، -OCF3، -CN، -NH2، -C(O)NH2، -C(O)NH(C1-C4 ألكيل alkyl)، -C(O)-N(C1-C4 ألكيل alkyl)2، -C1-C6 ألكيلين alkylene)-O-(C1-C6 ألكيل alkyl)، أريل aryl ، وسيكلو بروبيل cyclopropyl سيكلو بروبيل cyclopropyl بها استبدال اختياري باستخدام OH؛

R1، R3، R4، وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen ، C1-C4 ألكيل alkyl ، C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، -O-C1-C4 ألكيل alkyl ، وCN، حيث

كل جزء ألكيل alkyl مذكور من R1، R3، R4، وR6 يكون بكل منها استبدال اختياري بشكل مستقل باستخدام -OH، -NH2، -CN، -O-C1-C4 ألكيل alkyl ، -NH(C1-C4 ألكيل alkyl)، أو -N(C1-C4 ألكيل alkyl)2؛

R2 وR5 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من: -(C1-C6 ألكيل alkyl)، -(C1-C6 ألكيل alkyl)-C(O)-NH2-، -(C1-C6 ألكيل alkyl)-CO2H-، -(C0-C6 ألكيلين alkylene)-Q-، -(C0-C6 ألكيلين alkylene)-C(O)-(C1-C6 ألكيل alkyl)، -(C0-C6 ألكيلين alkylene)-C(O)-(C0-C6 ألكيلين alkylene)-Q، حيث:

أي جزء ألكيل alkyl أو ألكيلين alkylene موجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام مُستبدِل يُختار بصورة مستقلة من -OH، -O(C1-C4 ألكيل alkyl)، -CO2H، وهالو halo ؛

أي جزء ميثيل طرفي terminal methyl moiety موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، -CF3، -CH2F، -CH2Cl، -C(O)CH3، -C(O)CF3، -CN، أو -CO2H؛

R7 وR8 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من هيدروجين hydrogen وC1-C6 ألكيل alkyl ؛ و

Q تكون منتقاة من أريل aryl ، أريل غير متجانسة heteroaryl ، كربوسيكليل carbocyclyl وسيكليل غير متجانسة heterocyclyl ، يكون بأي منها استبدال اختياري؛ حيث

R1 وR3 يتم تجميعهما سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل -C(=O)-؛ أو

R4 وR6 يتم تجميعهما سوياً بشكل اختياري مع ذرة الكربون التي ترتبط بها لتشكيل -C(=O)-؛ أو

R1 وR2 يتم تجميعهما سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل carbocyclyl بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها استبدال اختياري؛ أو

R4 وR5 يتم تجميعهما سوياً بشكل اختياري لتشكيل كربوسيكليل carbocyclyl بها استبدال اختياري أو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl بها استبدال اختياري؛

حيث:

(1) عندما تكون X هي CH و هي 1- بيرازوليل pyrazolyl بها استبدال اختياري، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) هي NH(CH2)7CH3، NHCH2-(o- كلورو - فينيل) (o-chloro-phenyl)-NHCH2 ، أو NHCH2CH2OH؛ و

(2) عندما تكون X وXc كل منهما عبارة عن N، فإن أي من N(R7)C(R4)(R5)(R6) أو N(R8)C(R1)(R2)(R3) لا تكون عبارة عن N(CH2CH3)2.

8- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث:

R9c هي هالو halo ، -OH، -CN، -NH2، -O-C1-C4 ألكيل alkyl ، -NH(C1-C4 ألكيل alkyl)، -N(C1-C4 ألكيل alkyl)2، -C1-C4 ألكيل alkyl ، -C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، و-O-(C1-C6 ألكيلين alkylene)-O-(C1-C6 ألكيل alkyl)؛

R1 وR4 كل منهما عبارة عن هيدروجين hydrogen ؛

R3 وR6 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من C1-C4 ألكيل alkyl ، C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، -O-C1-C4 ألكيل alkyl ، وCN؛ و

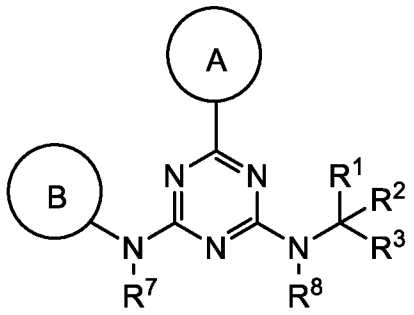
R2 وR5 كل منهما عبارة عن -(C1-C6 ألكيل alkyl)، حيث:

جزء ألكيل alkyl الموجود في R2 وR5 يكون به استبدال اختياري باستخدام مُستبدِل يُختار بشكل مستقل من -OH، -O(C1-C4 ألكيل alkyl)، -CO2H، أو هالو halo ؛ وأي جزء ميثيل طرفي terminal methyl moiety موجود في R2 وR5 يتم استبداله اختيارياً باستخدام -CH2OH، CF3، -CH2F، -CH2Cl، C(O)CH3، C(O)CF3، CN، أو CO2H.

9- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث R1 وR4 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من C1-C4 ألكيل alkyl وC1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، وR2 وR5 كل منهما عبارة عن -(C1-C6 ألكيل alkyl).

10- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث R3 وR6 كل منهما عبارة عن هيدروجين hydrogen ، R1 وR4 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من C1-C4 ألكيل alkyl وC1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، وR2 وR5 كل منهما عبارة عن -(C1-C6 ألكيل alkyl).

11- مركب بالصيغة Ig، أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، حيث



،(Ig)

الحلقة A تكون عبارة عن أريل aryl أحادية الحلقة بها 5-6 ذرات وبها استبدال بما يتراوح من هالو halo C1-C4 ألكيل alkyl ، C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، C1-C4 هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl ، NH-S(O)2 (C1-C4 ألكيل alkyl)، S(O)2NH (C1-C4 ألكيل alkyl)، S(O)2 (C1-C4 ألكيل alkyl)، C1-C4 ألكوكسي alkoxy ، NH – (C1-C4 ألكيل alkyl)، OH، OCF3، CN، NH2، C(O)NH2، C(O)NH- (C1-C4 ألكيل alkyl)، C(O)N (C1-C4 ألكيل alkyl)2، أزيتيدينيل azetidinyl ، فينيل phenyl ، سيكلوبروبيل cyclopropyl به استبدال بـ صفر- واحد لـ OH ؛

R3 وR6 كلًا منهما عبارة عن هيدروجين hydrogen ،

R1 وR4 يتم اختيار كل منها بشكل مستقل من C1-C4 ألكيل alkyl ؛ وC1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، بينما R2 وR5 يكون كلًا منهما عبارة عن C1-C6 ألكيل alkyl ؛ أو R1 وR2 يتم أخذهما اختياريًا لتكوين كربوسيكليل أحادي الحلقة monocyclic carbocyclyl به استبدال بـ 0-3 بدائل يتم اختيارها بشكل مستقل من هالو halo ، C1-C4 ألكيل alkyl ، C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، C1-C4 ألكوكسي alkoxy ، CN، O=، OH، و C(O)C1-C4 ألكيل alkyl ؛ أو

R4 و R5 يتم أخذهما اختياريًا لتكوين كربوسيكليل أحادي الحلقة monocyclic carbocyclyl به استبدال بـ 0-3 بدائل يتم اختيارها بشكل مستقل من هالو halo ، C1-C4 ألكيل alkyl ، C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl ، C1-C4 ألكوكسي alkoxy ، CN، O=، OH، و C(O)C1-C4 ألكيل alkyl ؛

حيث:

(1) الحلقة A لا تكون عبارة عن ترايازوليل triazolyl مستبدل اختياريًا، 3، 5-ثنائي ميثيل-1H-بيرازول -1-يل 3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl.

(2) حينما يتم أخذ R1 و R2 اختياريًا لتكوين سيكلوهكسيل أحادي الحلقة unsubstituted cyclohexyl غير مستبدل، و يتم أخذ R4 و R5 اختياريًا لتكوين سيكلوهكسيل أحادي الحلقة unsubstituted cyclohexyl غير مستبدل، فإن A لا تكون عبارة عن 1 - بيرازوليل pyrazolyl ثنائي الاستبدال أو فينيل phenyl غير مستبدل؛ و

(3) المركب لا يُختار من المجموعة:

(1) 6-(1H-إيميدازول-1-يل)-N2,N4-ثنائي(1-ميثيل إيثيل)-1،3،5-تريازين-2،4-ثنائي أمين،

6-(1H-imidazol-1-yl)-N2,N4-bis(1-methylethyl)-1,3,5-Triazine-2,4-diamine

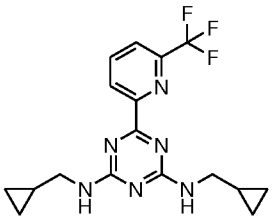
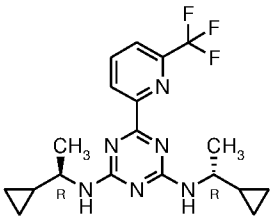
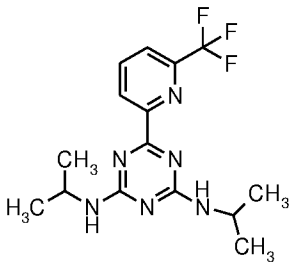
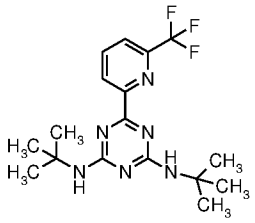
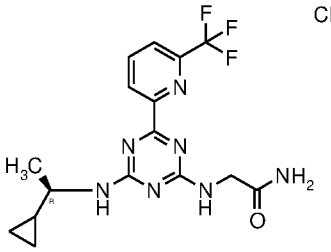
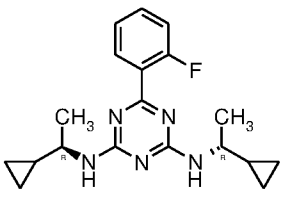
أو

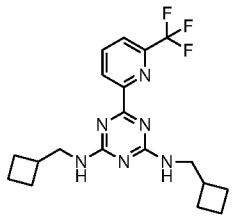
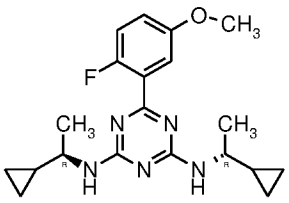
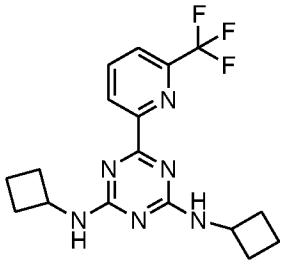
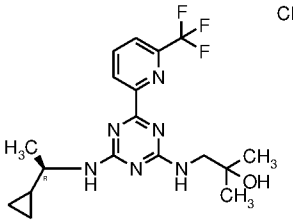
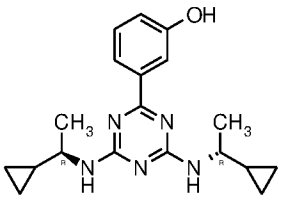
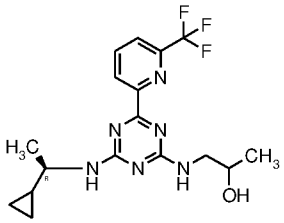
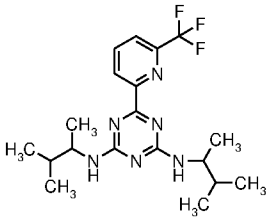
(2) N2,N4- ثنائي (1-ميثيل بروبيل)-6-فينيل - 1،3،5phenyl-تريازين-2،4-ثنائي الأمين.

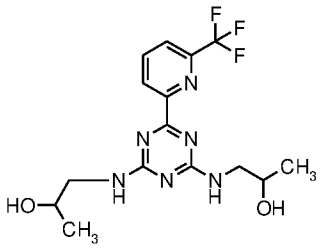
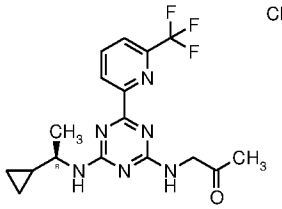
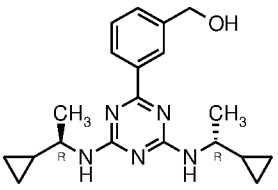
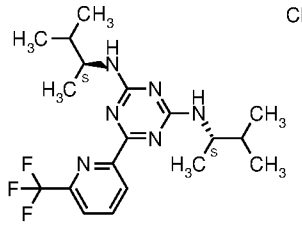
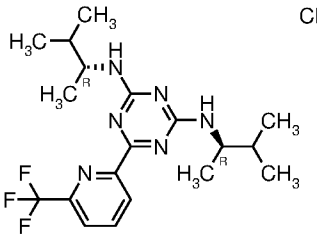
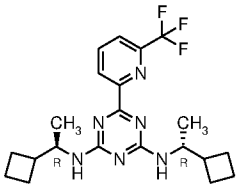
N2,N4-bis(1-methylpropyl)-6-phenyl-1,3,5-Triazine-2,4-diamine .

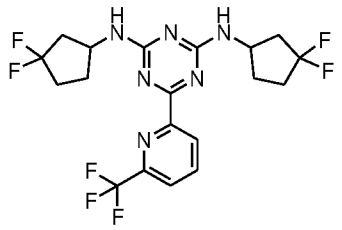
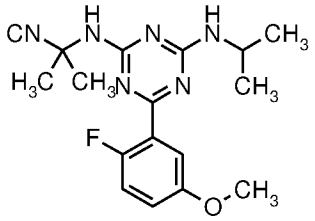
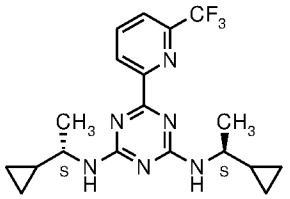
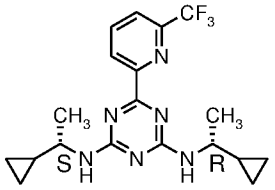
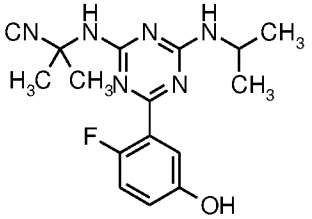
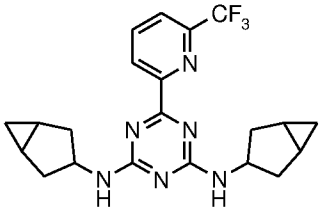
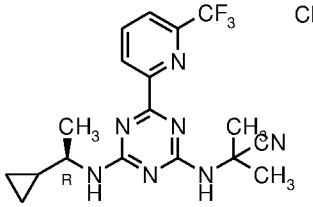
12- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا وفقًا لعنصر الحماية 11، حيث أن الحلقة A هي عبارة عن بيريدينيل pyridinyl به استبدال اختياريًا بهالو halo أو C1-C4 هالو ألكيل haloalkyl .

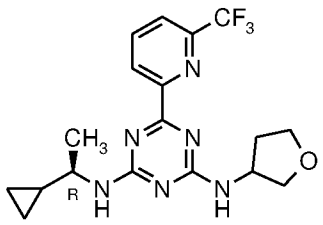
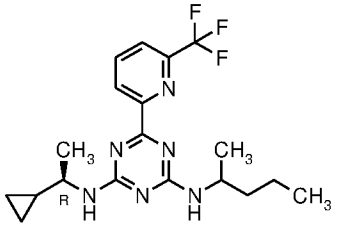
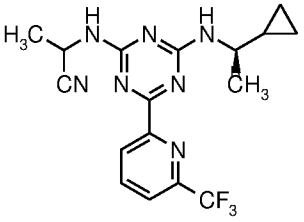
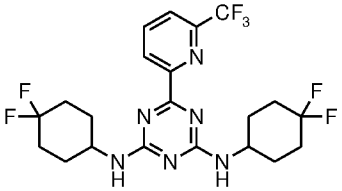
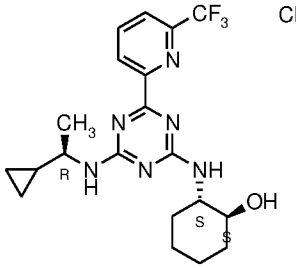
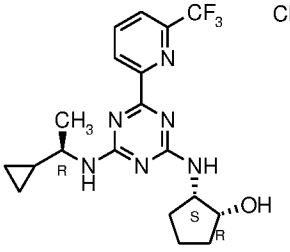
13- المركب أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، حيث يُختار من المجموعة المكونة من:

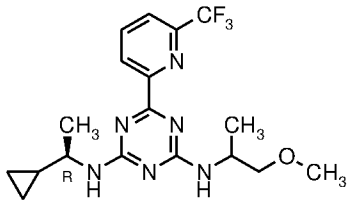
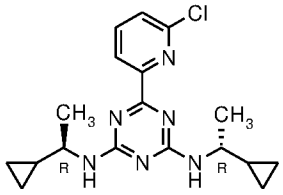
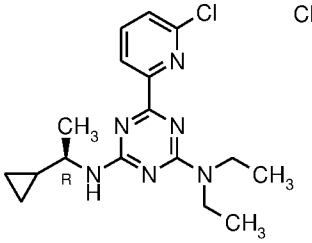
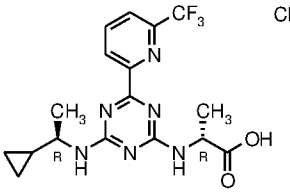
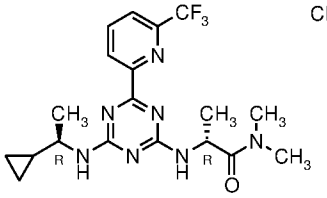
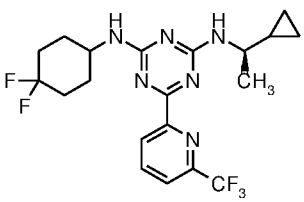
	1
 Chiral	2
	3
	4
 Chiral	5
 Chiral	6

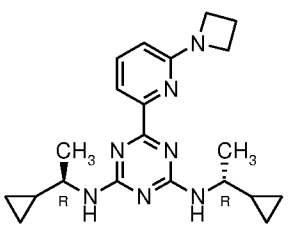
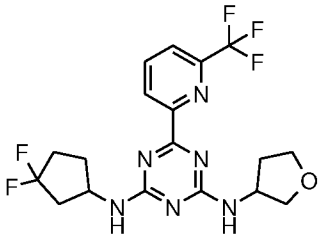
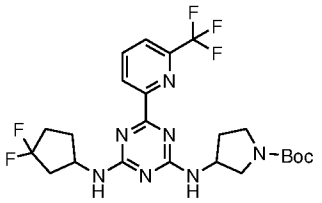
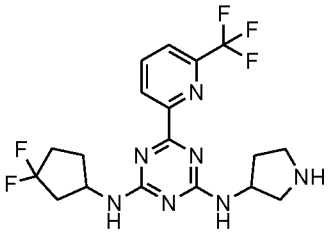
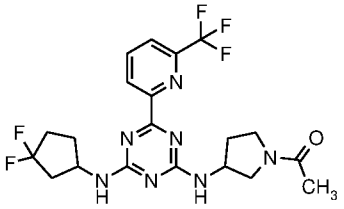
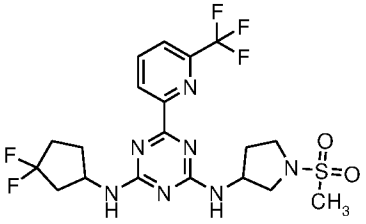
	7
 Chiral	8
	9
 Chiral	10
 Chiral	11
	12
	13

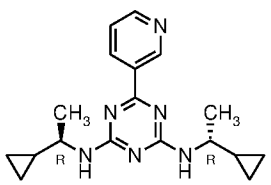
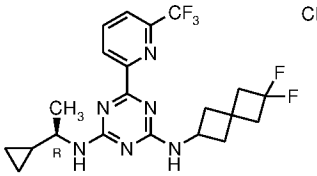
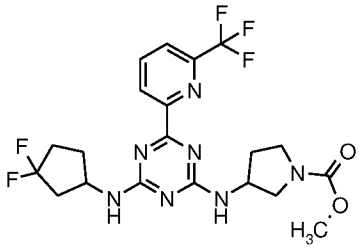
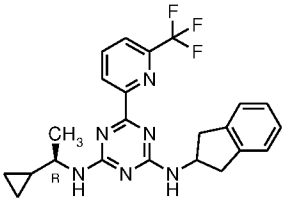
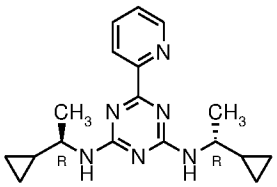
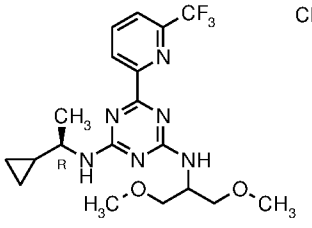
	14
 Chiral	15
 Chiral	16
 Chiral	17
 Chiral	18
 Chiral	19

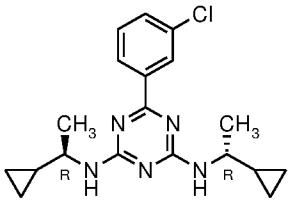
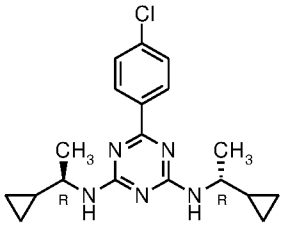
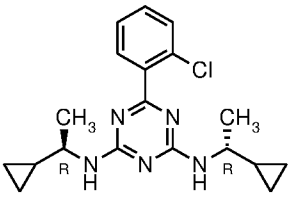
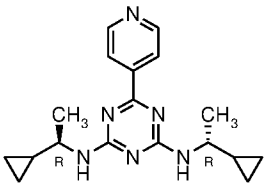
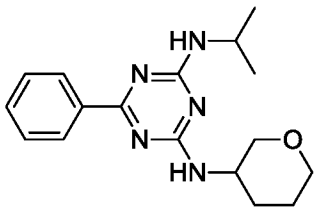
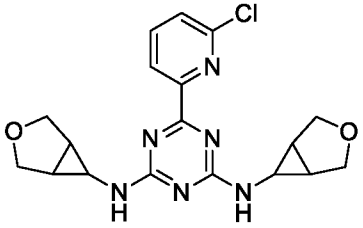
	31
	32
 Chiral	33
 Chiral	34
	35
	36
 Chiral	37

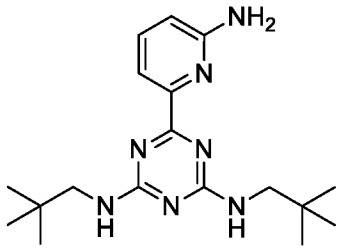
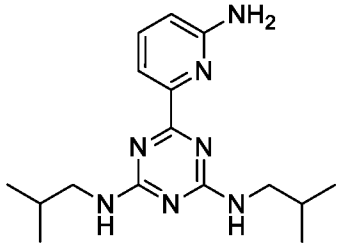
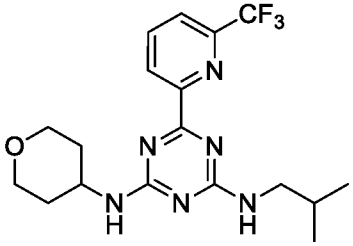
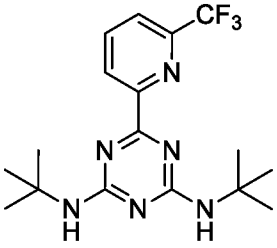
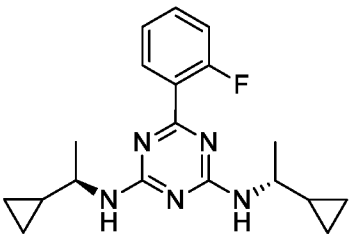
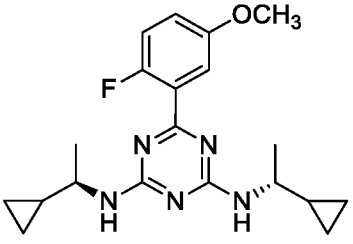
	38
	39
	40
	41
 Chiral	42
 Chiral	43

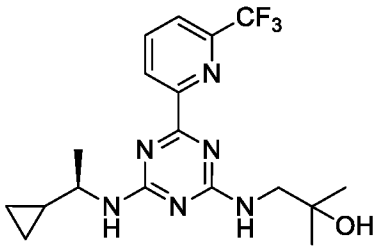
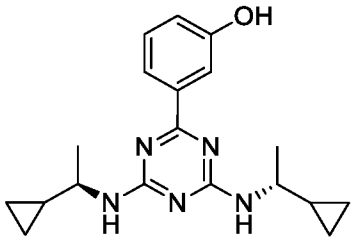
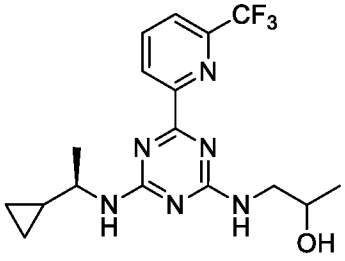
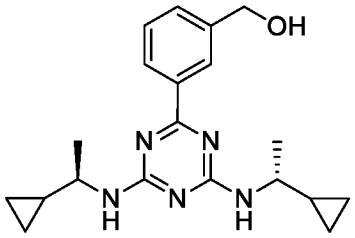
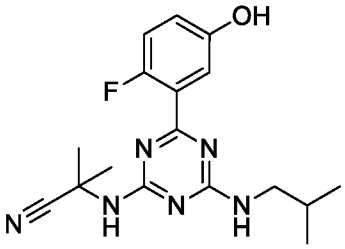
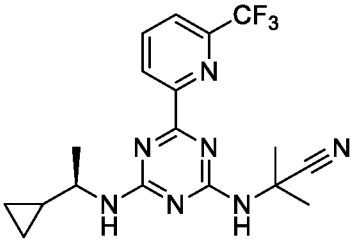
	44
 Chiral	45
 Chiral	46
 Chiral	47
 Chiral	48
 Chiral	50

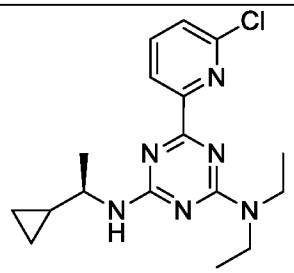
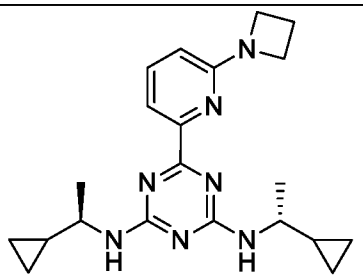
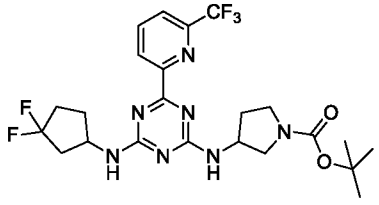
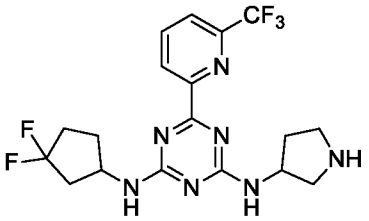
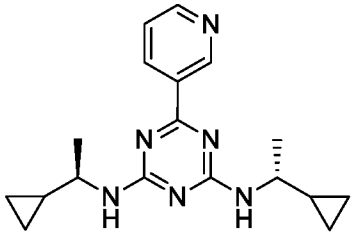
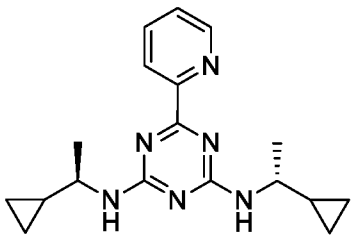
	51
	52
	53
	54
	55
	56

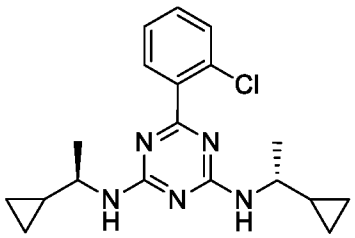
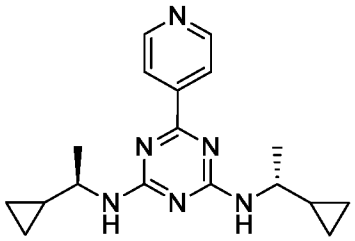
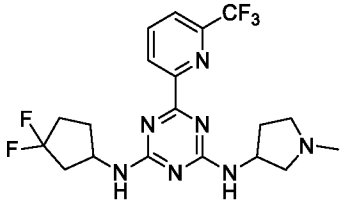
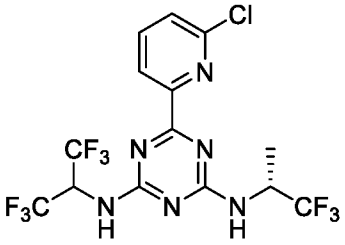
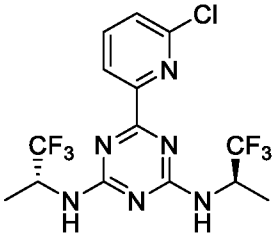
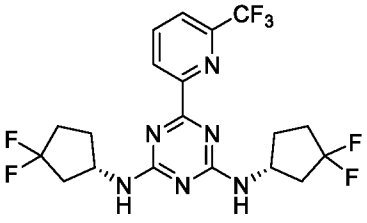
 Chiral	57
 Chiral	58
	59
 Chiral	60
 Chiral	61
 Chiral	63

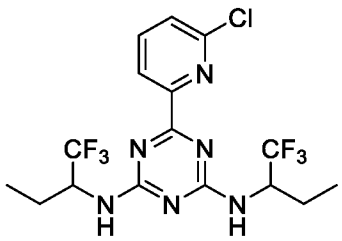
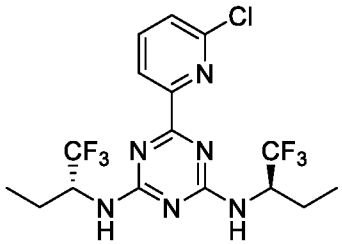
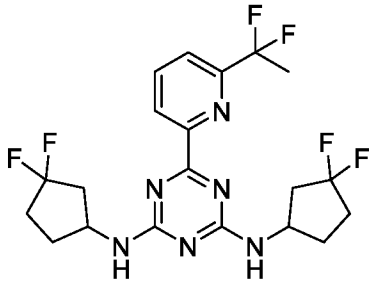
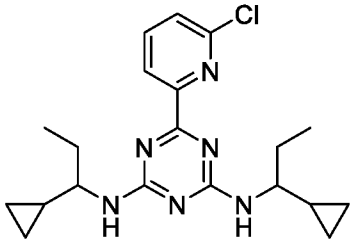
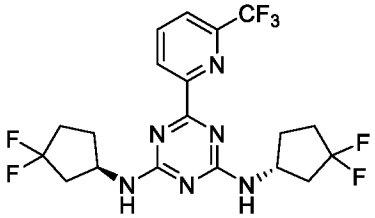
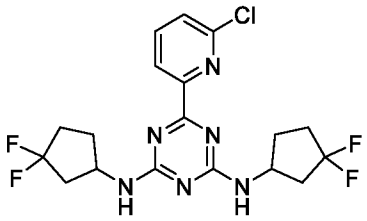
 Chiral	64
 Chiral	65
 Chiral	66
 Chiral	67
	69
	72

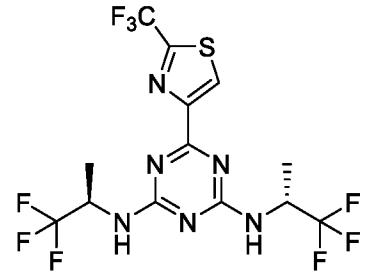
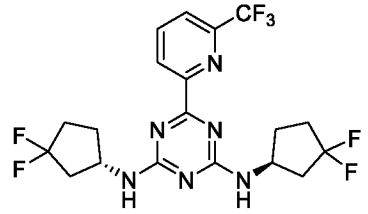
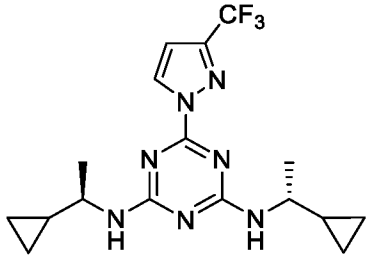
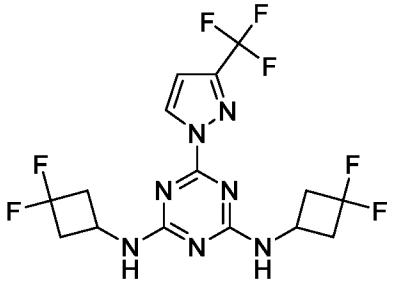
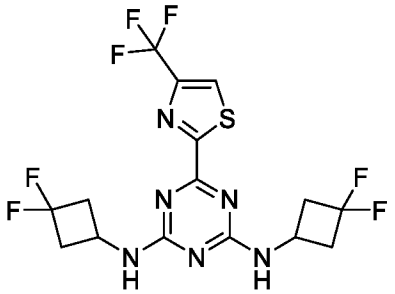
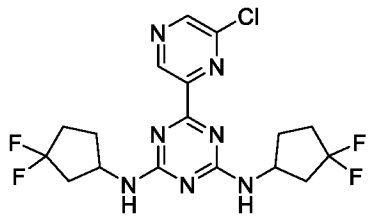
	73
	74
	75
	76
	77
	78

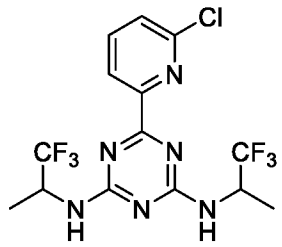
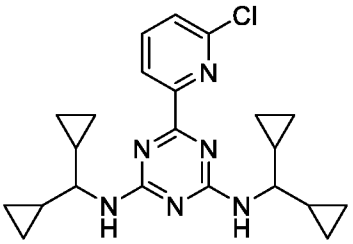
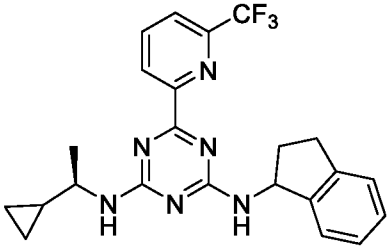
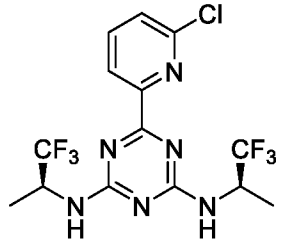
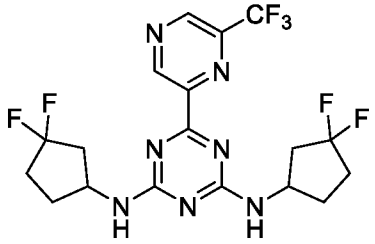
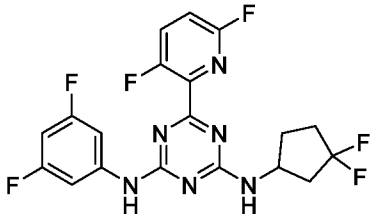
	79
	80
	81
	82
	86
	87

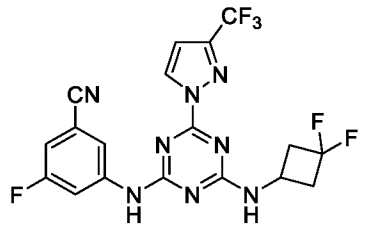
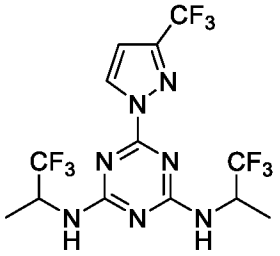
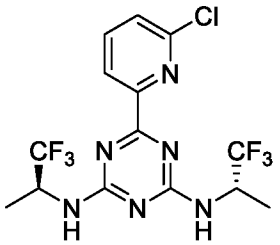
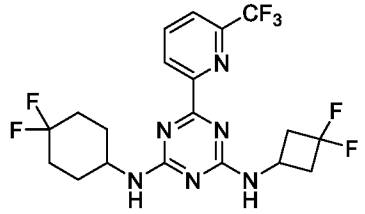
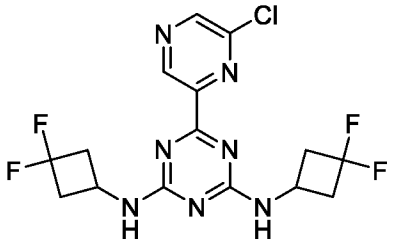
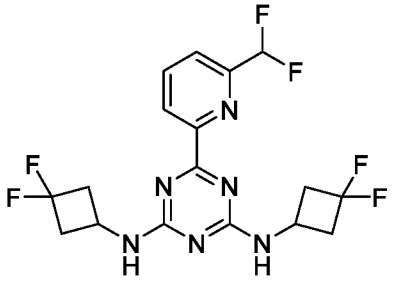
	88
	89
	90
	91
	92
	93

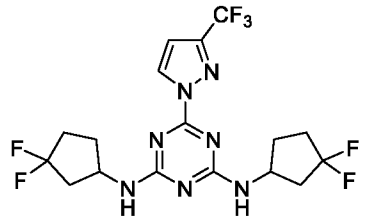
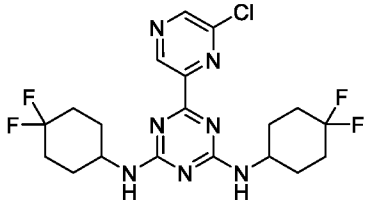
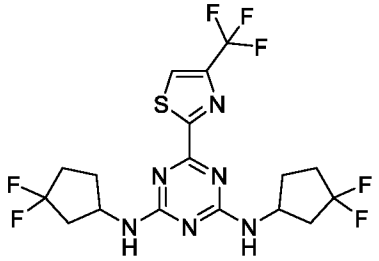
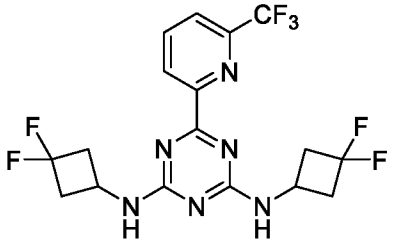
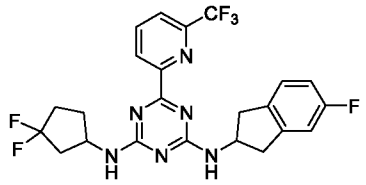
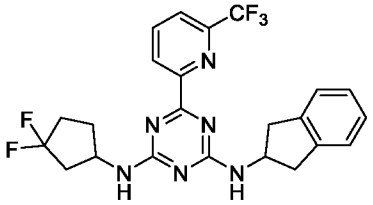
	94
	95
	96
	100
	101
	102

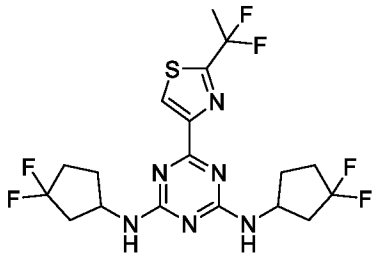
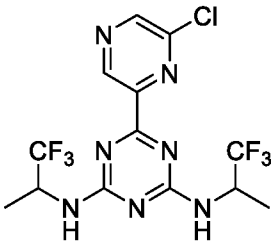
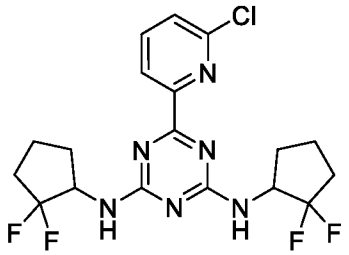
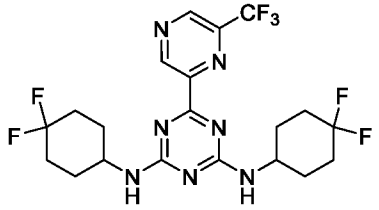
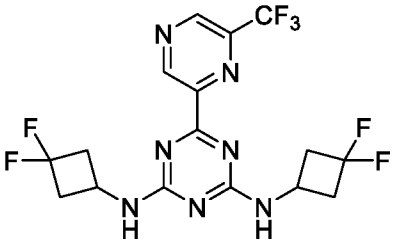
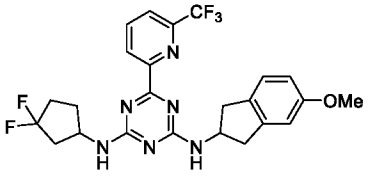
	103
	104
	105
	110
	111
	113

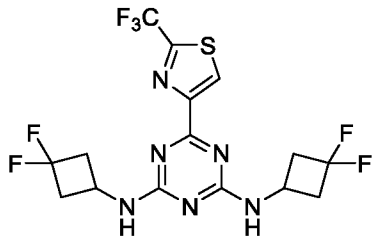
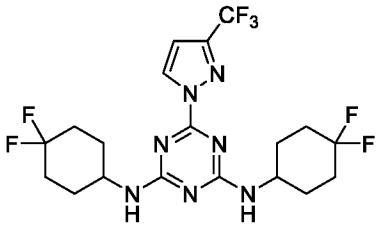
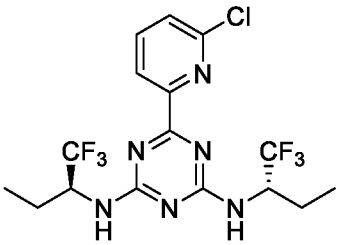
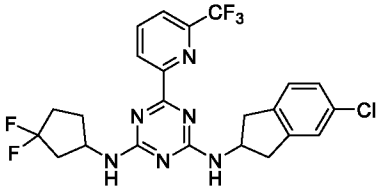
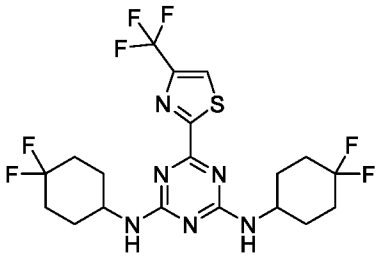
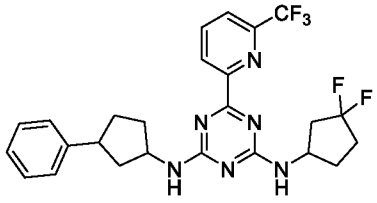
	114
	118
	121
	126
	128
	129

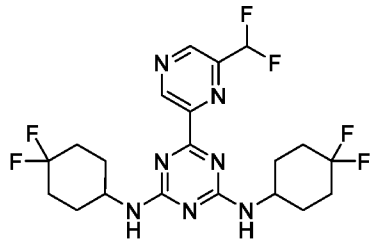
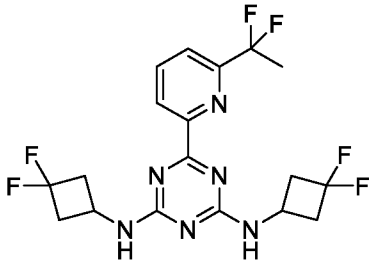
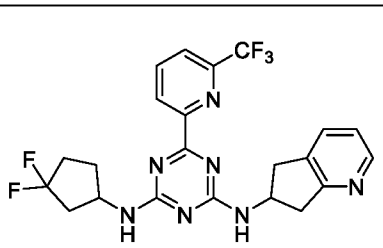
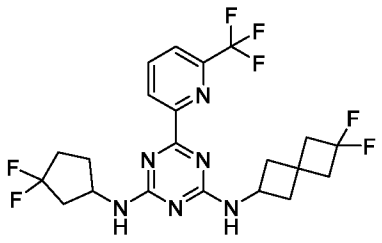
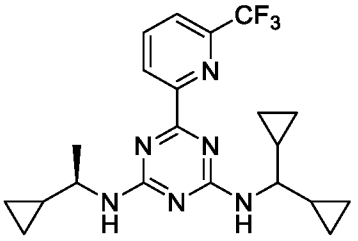
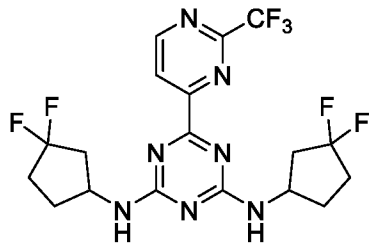
	130
	131
	135
	136
	138
	139

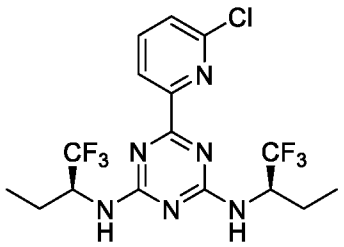
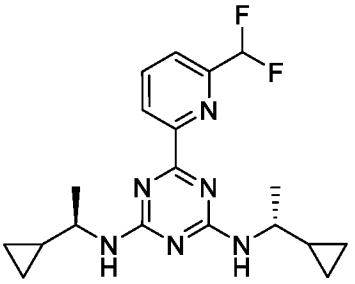
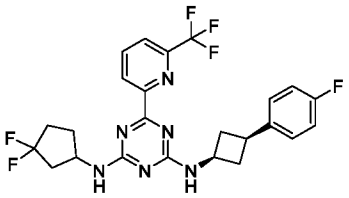
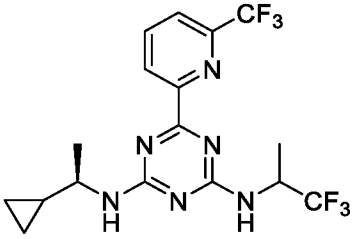
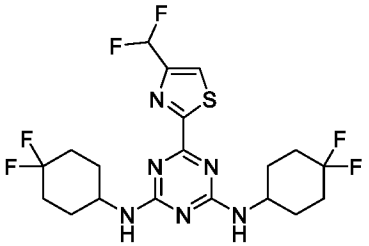
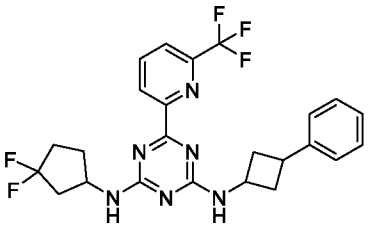
	140
	141
	142
	143
	144
	145

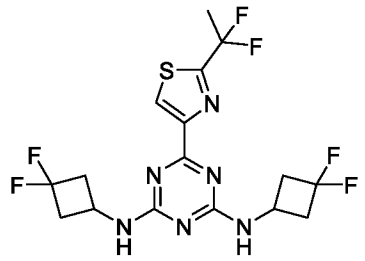
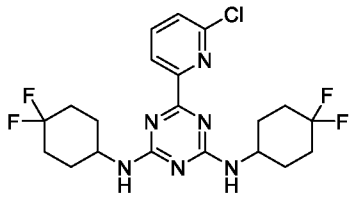
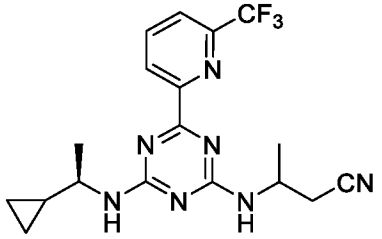
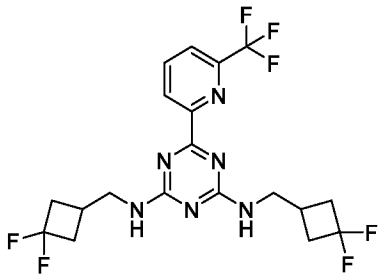
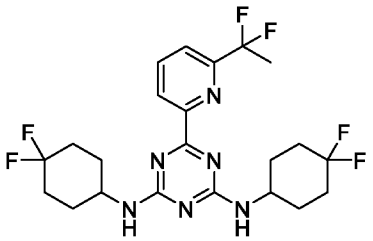
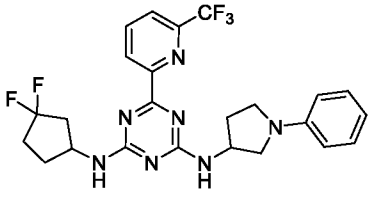
	146
	147
	148
	149
	150
	152

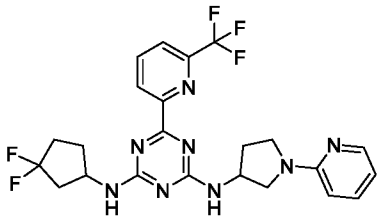
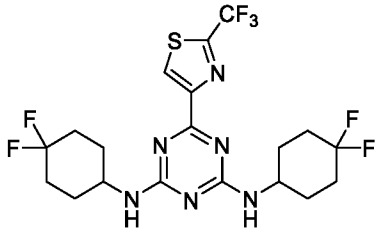
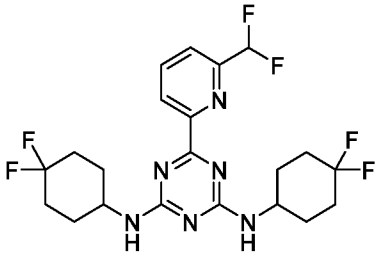
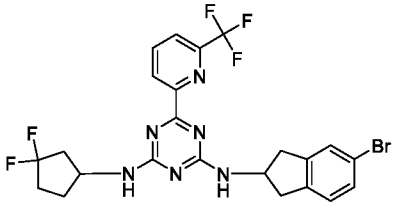
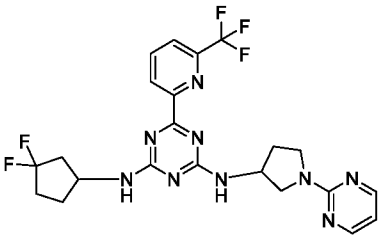
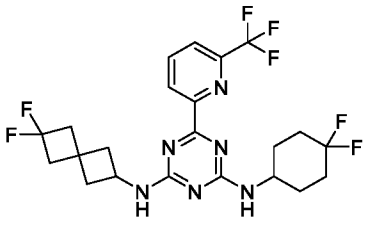
	155
	156
	157
	160
	161
	166

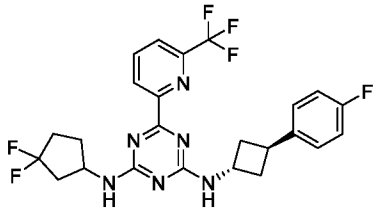
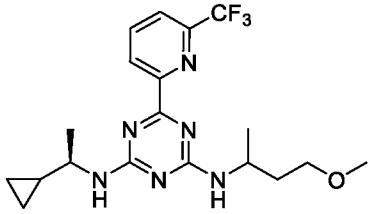
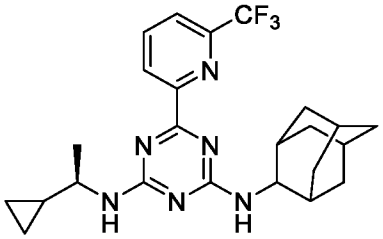
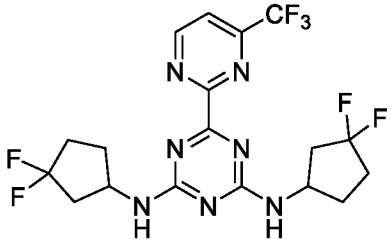
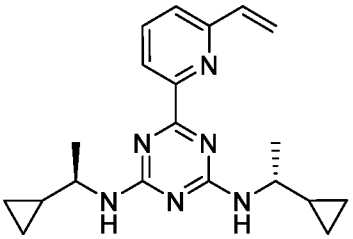
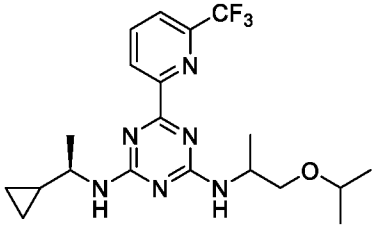
	170
	176
	180
	182
	183
	184

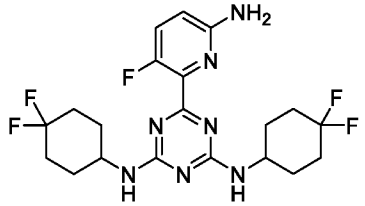
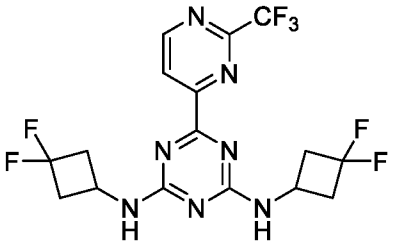
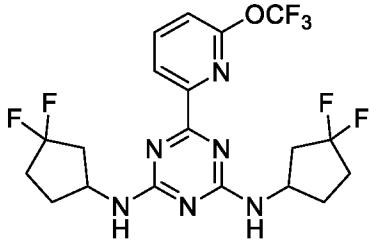
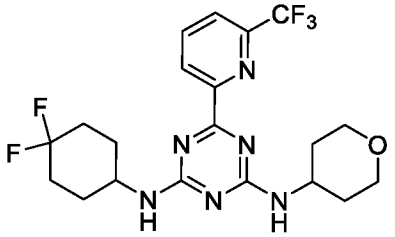
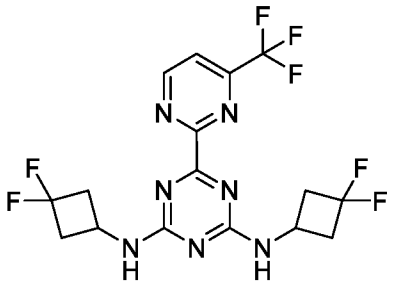
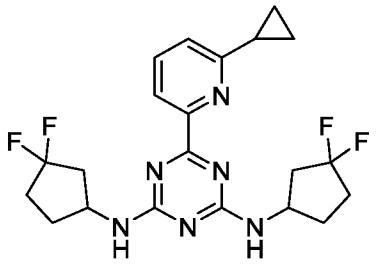
	186
	187
	188
	191
	193
	194

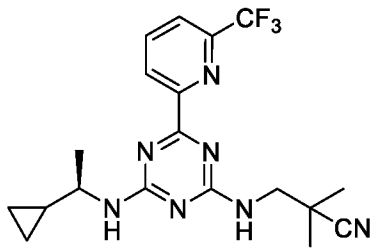
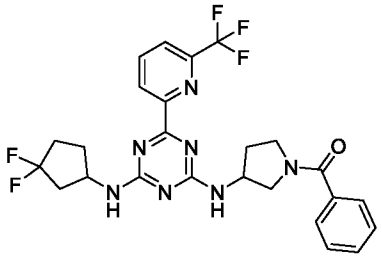
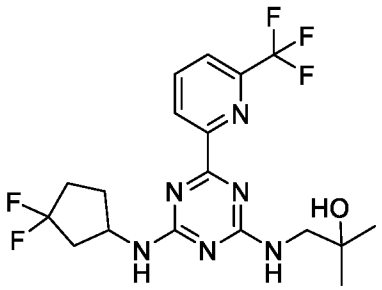
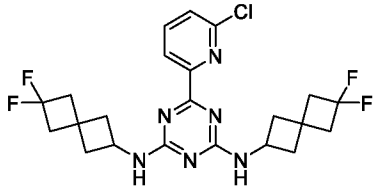
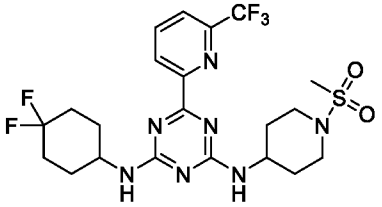
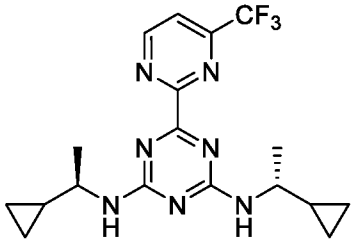
	196
	198
	199
	203
	205
	208

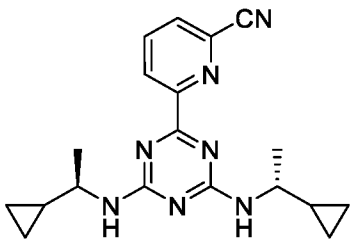
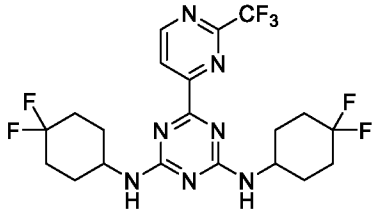
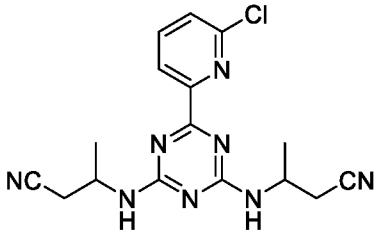
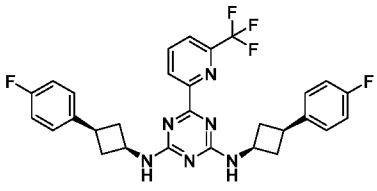
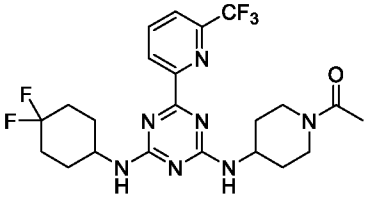
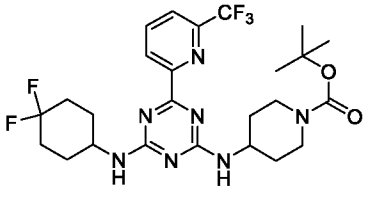
	209
	212
	214
	216
	218
	219

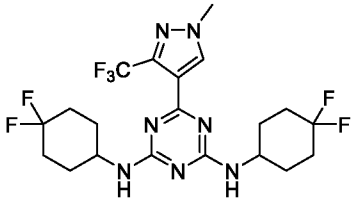
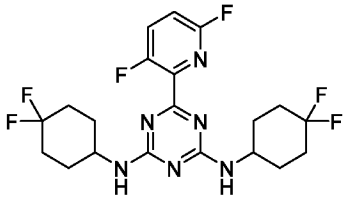
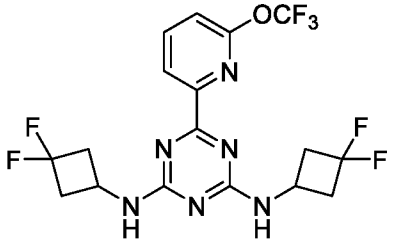
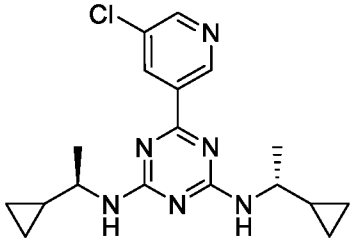
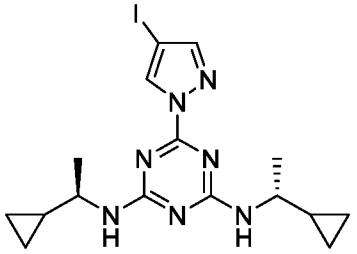
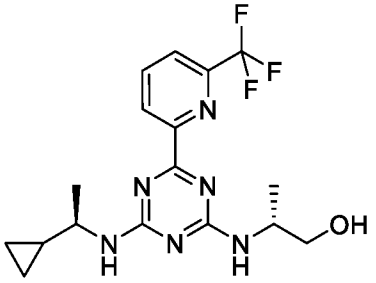
	222
	223
	224
	225
	227
	228

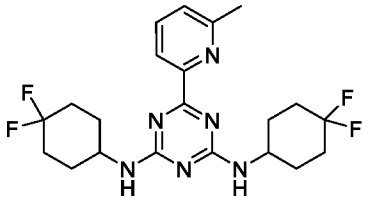
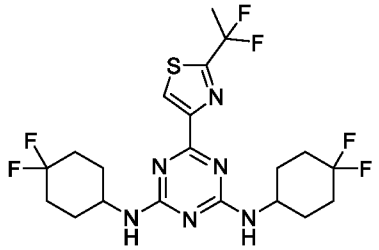
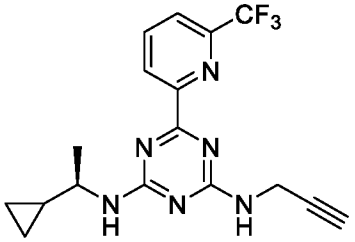
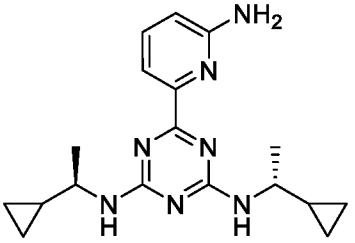
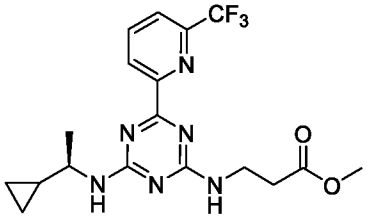
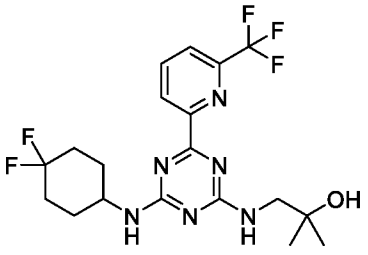
	230
	233
	234
	237
	240
	241

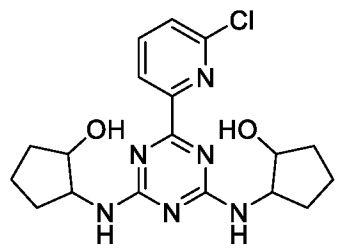
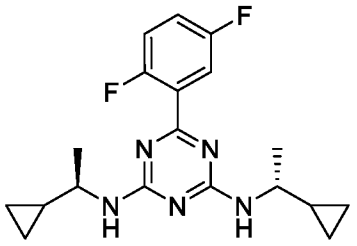
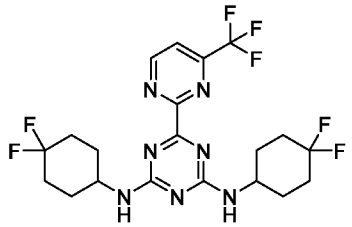
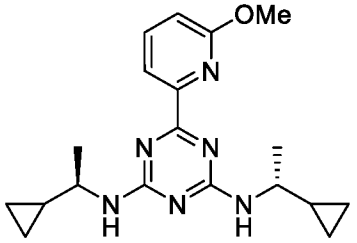
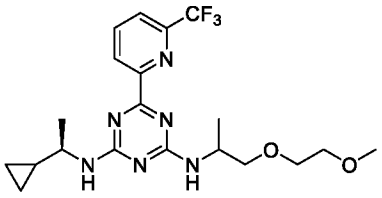
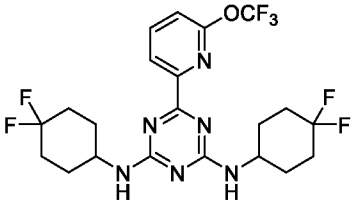
	249
	251
	252
	255
	256
	258

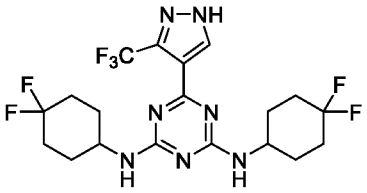
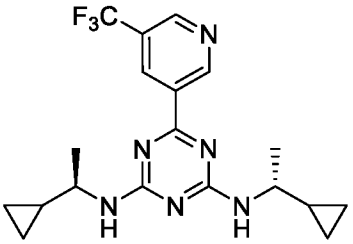
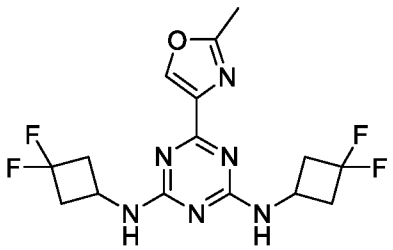
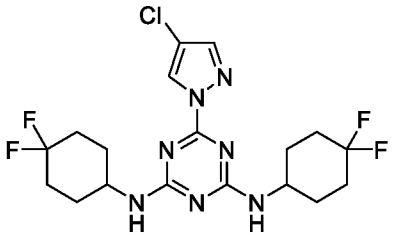
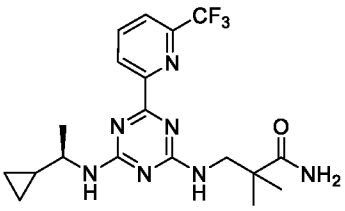
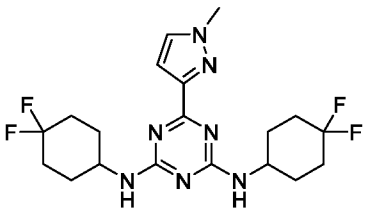
	262
	263
	264
	265
	266
	268

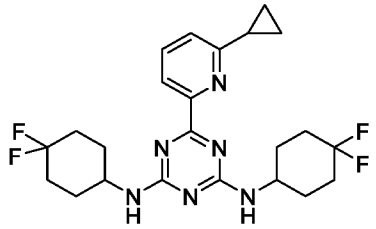
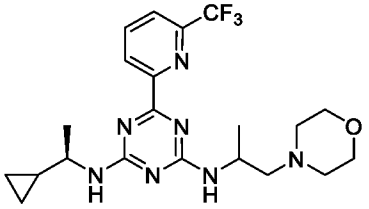
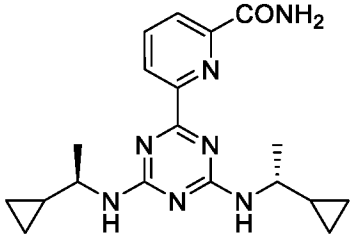
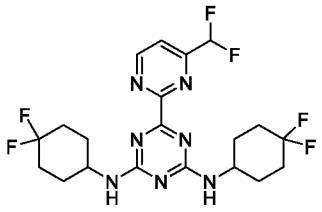
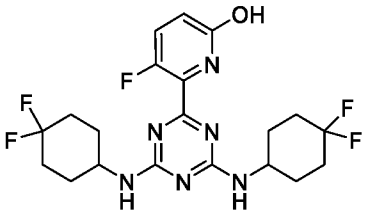
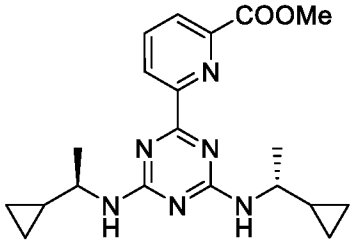
	269
	270
	271
	272
	273
	274

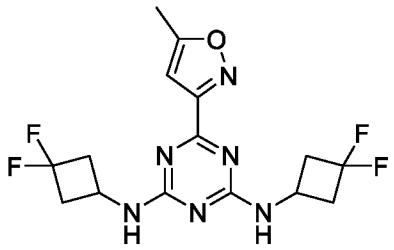
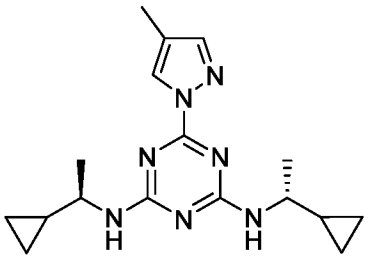
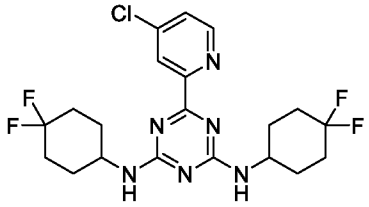
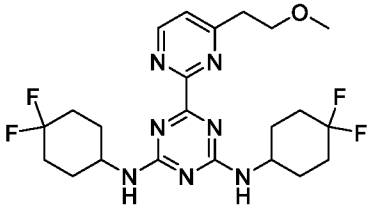
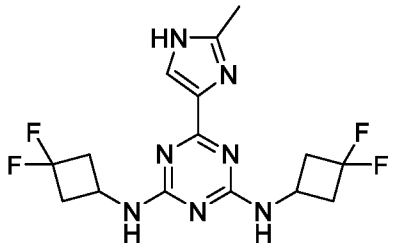
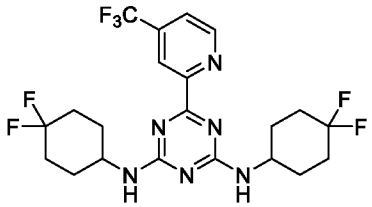
	275
	276
	277
	278
	279
	281

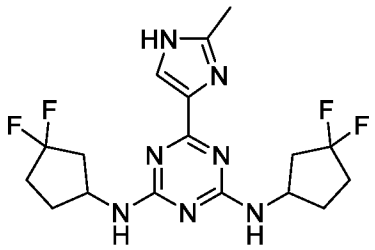
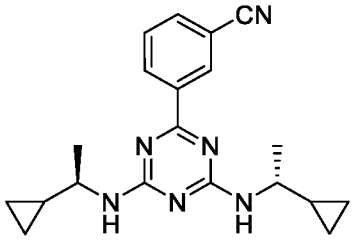
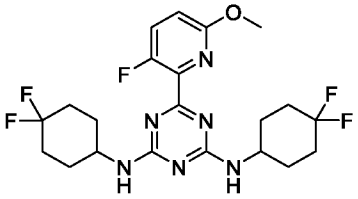
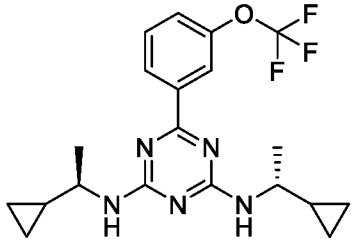
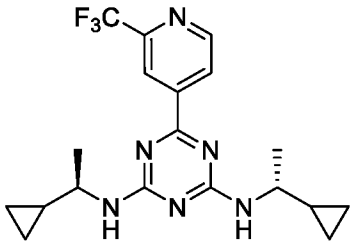
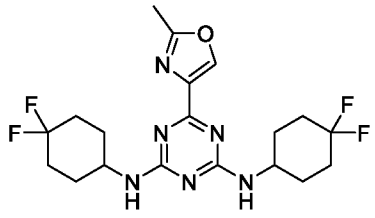
	282
	283
	284
	285
	286
	287

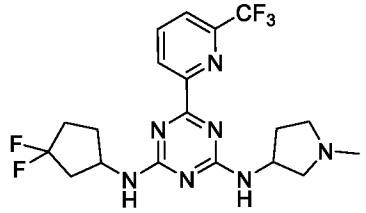
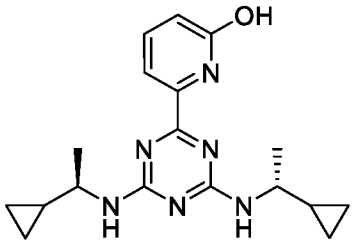
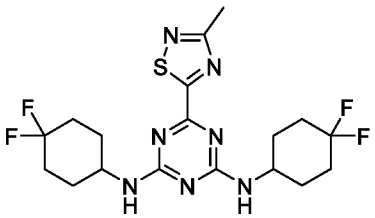
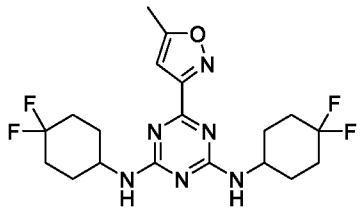
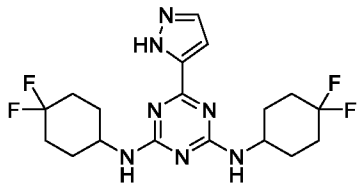
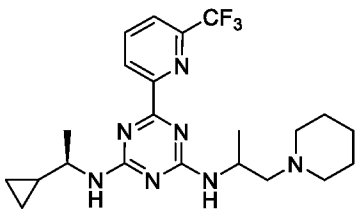
	290
	292
	293
	294
	295
	296

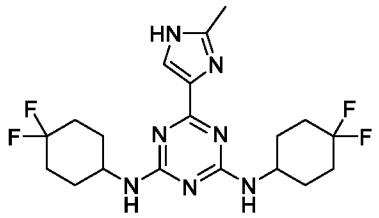
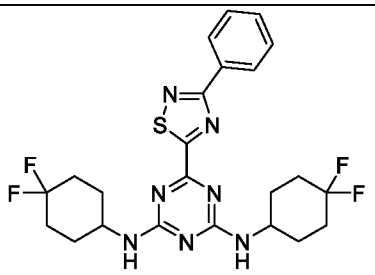
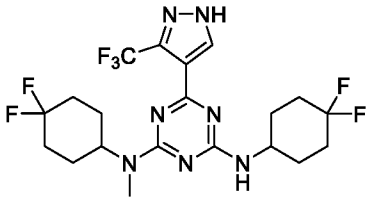
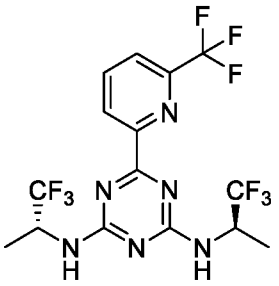
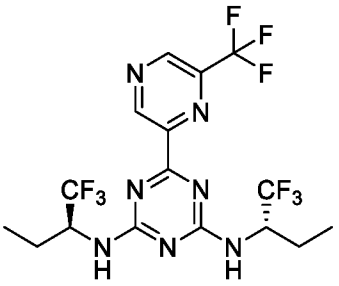
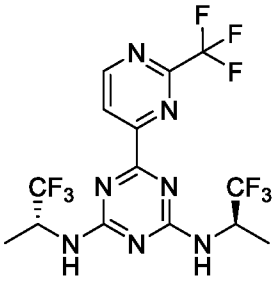
	297
	300
	301
	302
	303
	304

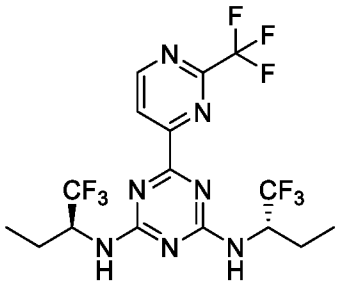
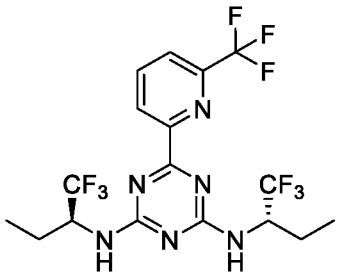
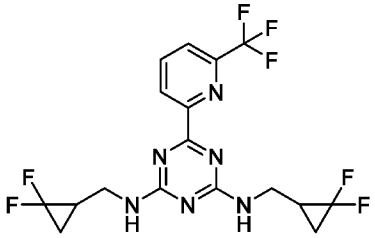
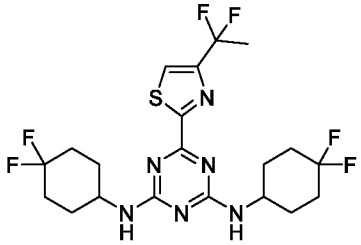
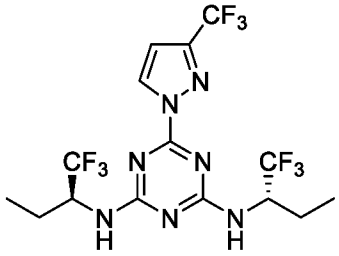
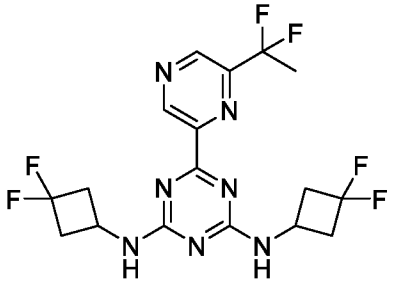
	305
	306
	307
	308
	309
	310

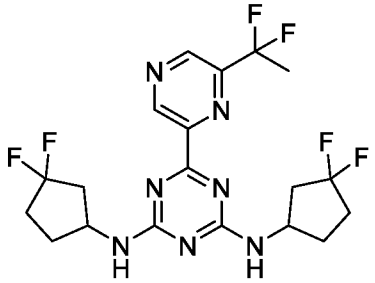
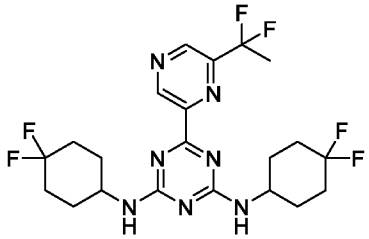
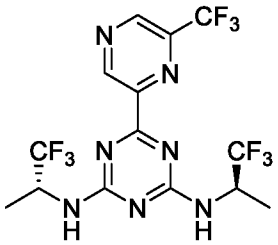
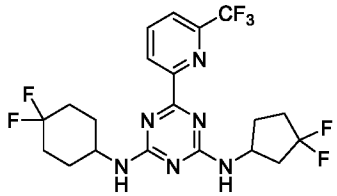
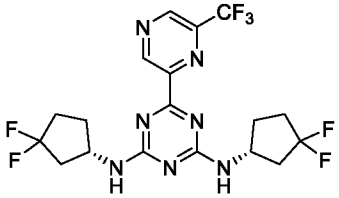
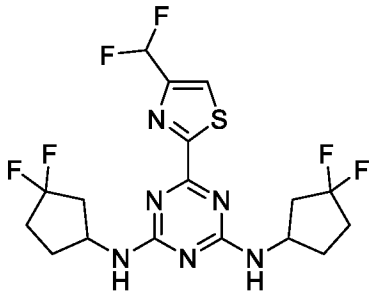
	311
	312
	314
	315
	317
	318

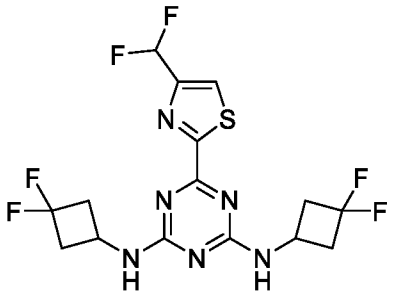
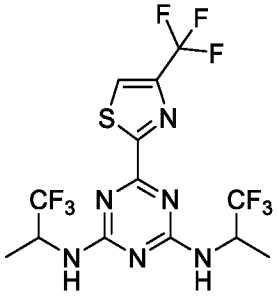
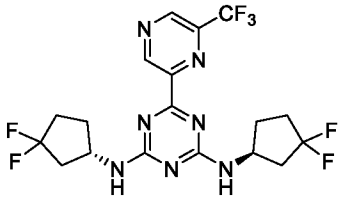
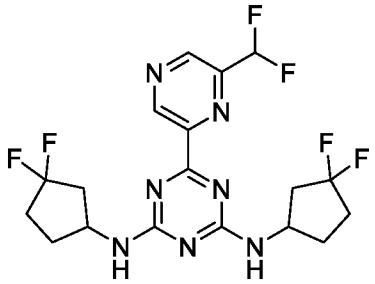
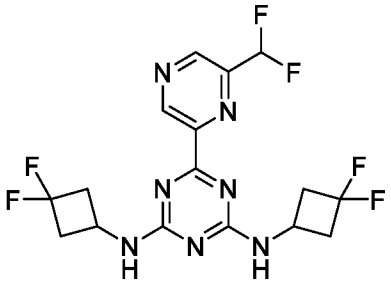
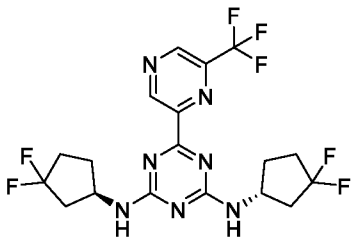
	319
	320
	321
	322
	323
	324

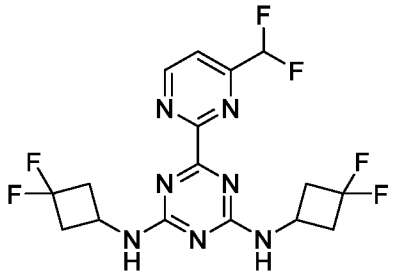
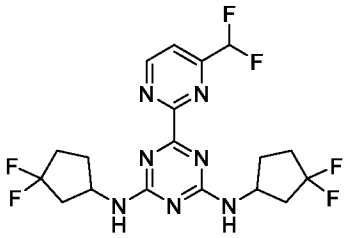
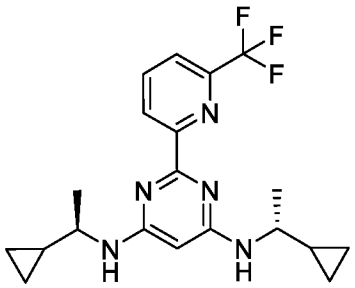
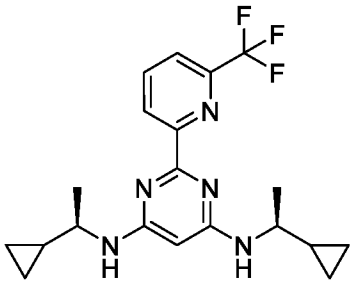
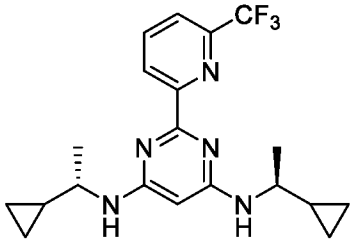
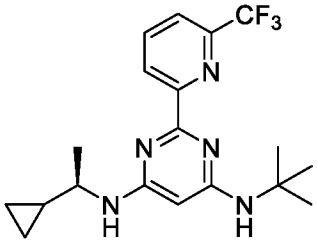
	326
	327
	328
	329
	330
	331

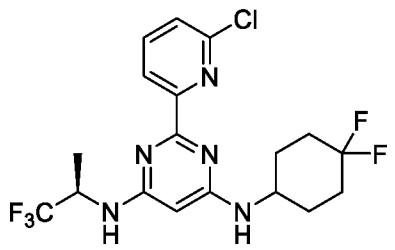
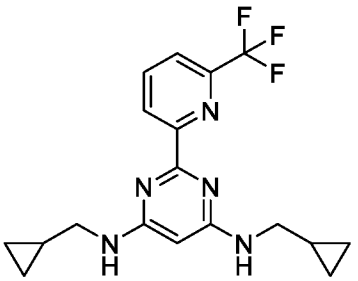
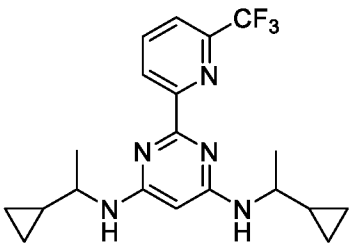
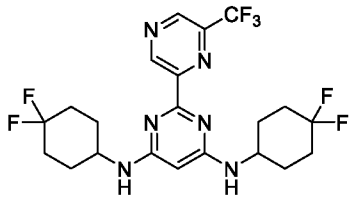
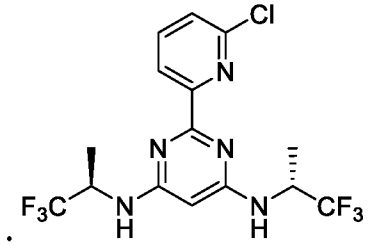
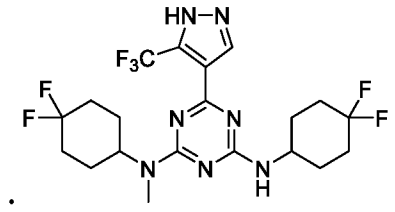
	332
	333
	334
	335
	339
	344

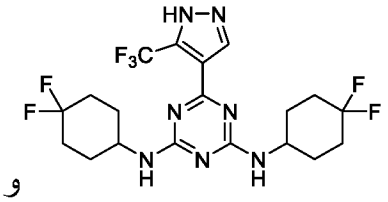
	345
	346
	354
	357
	363
	366

	370
	374
	386
	395
	399
	402

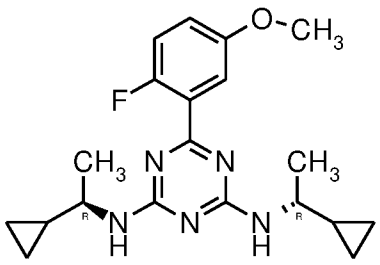
	403
	404
	406
	408
	409
	410

	411
	412
	414
	415
	416
	417

	418
	419
	420
	421
	422
	423

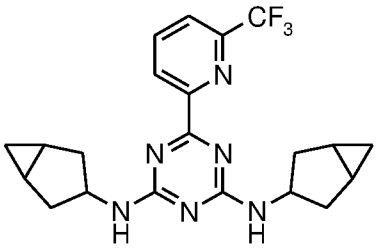
 و	424

14- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:



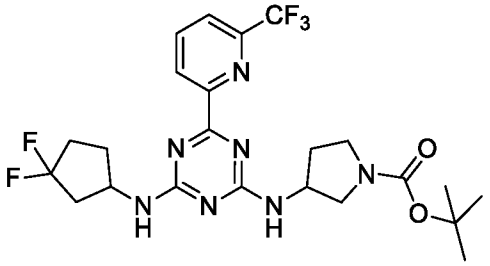
.

15- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:



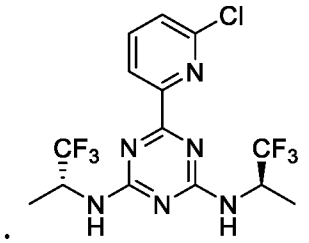
.

16- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:

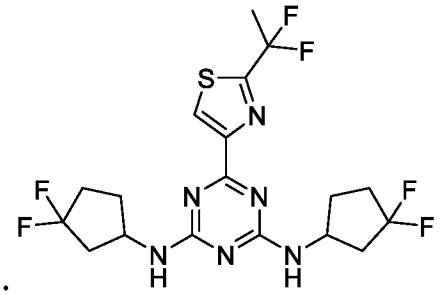


.

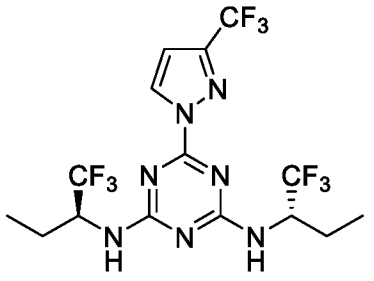
17- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:



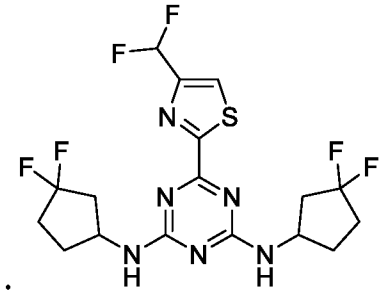
18- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:



19- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:

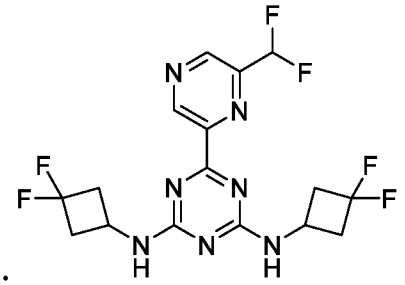


20- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:



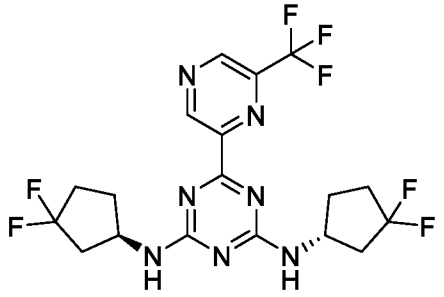
.

21- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:



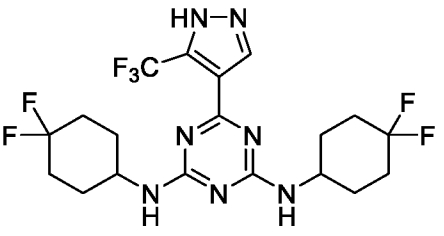
. 5

22- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:



. 10

23- المركب وفقاً لعنصر الحماية 13 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، له الصيغة:



.

24- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 23 أو ملح المركب أو هيدرات hydrate المركب المقبولين صيدلانيًا، ومادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

25- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 24، تشتمل أيضاً على عامل علاجي ثاني مفيد في معالجة السرطان cancer.

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA