



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107444** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 251/18 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 05720	(72) Винахідник(и):	Дінг Йун (US),
(22) Дата подання заявки:	10.10.2008		Телджі Ріма К. (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.01.2015		Маріно Джозеф Пол Дж. (US)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/979,154	(73) Власник(и):	ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛС,
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.10.2007		One Franklin Plaza, 200 North 16th Street,
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2010, Бюл.№ 16	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2001/028467 A1, 31.03.2005
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.01.2015, Бюл.№ 1		WO 2008/105968 A1, 04.09.2008
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2008/079517, 10.10.2008		WO 2007/106525 A1, 20.09.2007

(54) ІНГІБІТОРИ sEH ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується нових інгібіторів sEH та їх застосування для лікування хвороб, опосередкованих ферментом sEH.

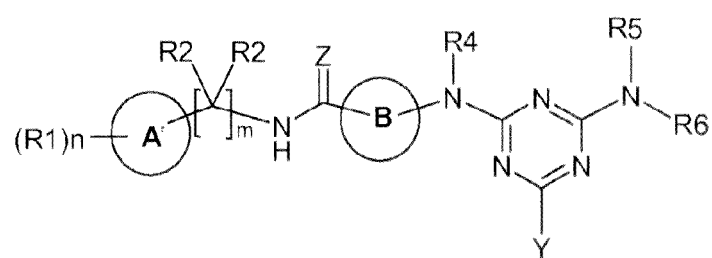
Конкретно, винахід стосується сполук, що відповідають формулі I: у якій R1, R2, R4, R5, R6, A, B, Y, Z, n і m мають вказані в описі значення, і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки за винаходом є інгібіторами sEH і можуть бути застосовані для лікування хвороб, опосередкованих ферментом sEH, таких як гіпертензія.

Відповідно, винахід додатково стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку за винаходом.

Винахід ще додатково стосується способів інгібування sEH і лікування станів, пов'язаних з цим, з використанням сполуки за винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуки за винаходом.

UA 107444 C2



Галузь техніки, до якої належить винахід

Винахід стосується нових інгібіторів sEH та їх застосування при лікуванні хвороб, опосередкованих ферментом sEH.

Рівень техніки

Епоксидні функціональні групи можуть бути виявлені в ліках, ксенобіотичних матеріалах і ендогенних біомолекулах. Епоксид-гідролази, знайдені і в рослинах, і у тварин, є ферментами, які перетворюють епоксиди на діоли шляхом гідролізу. У ссавців розчинна епоксид-гідролаза ("sEH") є, головним чином, відповідальною за метаболізм похідних арахідонової кислоти, відомих як епоксіейкозатрієнові кислоти ("EET"). sEH перетворює EET на дигідроксіейкозатрієнові кислоти ("DHET"). У декількох публікаціях повідомляється про корисні судинорозширювальні, протизапальні й антитромботичні ефекти EET. Див., наприклад, Spector et al., *Prog. Lipid Res.*, 43, 55-90, 2004; Imig, *Cardiovasc. Drug Rev.*, 24, 169-188, 2006. DHET, як правило, неактивні й тому не виявляють корисних ефектів EET.

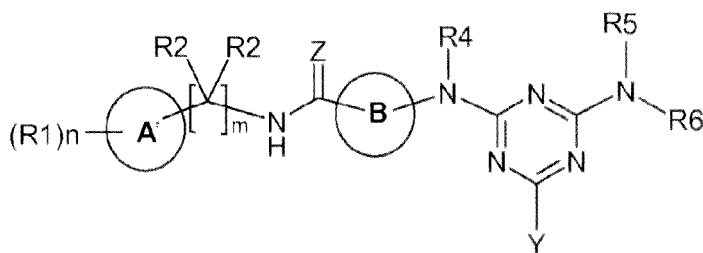
Навпаки, мікросомальна епоксид-гідролаза ("mEH") каталізує гідроліз широкого діапазону епоксид-субстратів, включаючи канцерогенні поліциклічні ароматичні вуглеводні й реакційноздатні епоксиди, таким чином вона забезпечує важливий шлях детоксифікації. Поліморфізми в mEH можуть приводити до відмінностей у біоактивації прокарциногенів, і окремі епідеміологічні дослідження людей підтверджують, що генотип mEH асоціюється зі зміненим ризиком раку. Fretland & Omiecinski, *Chemico-Biol. Int.*, 129, 41-59, 2000.

Фармакологічні дослідження фенотипу мишей з вибитим геном і генетичного поліморфізму підтверджують, що підвищені рівні EET є захисними в багатьох серцево-судинних розладах, включаючи гіпертензію [Sinal et al., *J Biol Chem.*, 275, 40504-40510, 2000; Imig et al., *Hypertension*, 39, 690-694, 2002; Jung et al., *Hypertension*, 45, 759-765, 2005; Loch et al., *Cell Biochem Biophys.*, 47, 87-98, 2007], серцеву недостатність [Xu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 18733-18738, 2006], ниркову дисфункцію/ураження кінцевих органів [Zhao et al. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15, 1244-1253, 2004; Imig et al., *Hypertension*, 46, 975-981, 2005], удар [Dorrance et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 46, 842-848, 2005; Fomage et al., *Hum. Mol. Genet.*, 14, 2829-2837, 2005; Koerner et al., *J. Neurosci.*, 27, 4642-4649, 2007], атеросклероз і тромбоз [Sato et al., *J. Hum. Genet.*, 49, 29-34, 2004; Lee et al., *Hum. Mol. Genet.*, 15, 1640-1649, 2006; Wei et al., *Atherosclerosis*, 190, 26-34, 2007; Krotz et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24, 595-600, 2004] і запалення [Inceoglu et al., *Life Sci.*, 79, 2311-2319, 2006].

Один з підходів до лікування таких станів передбачає використання переваги й корисного ефекту EET для інгібування дії sEH, тим самим запобігання деградації EET. У світлі ролі, яку sEH грає в деградації EET, бажано одержати сполуки, які інгібують його активність. Таким чином, існує потреба в ідентифікації сполук, які інгібують sEH, які можуть бути застосовані для лікування всіляких станів, опосередкованих ферментом sEH.

Суть винаходу

Винахід стосується нових інгібіторів sEH та їх застосування при лікуванні хвороб, опосередкованих ферментом sEH. Конкретно, винахід стосується сполук, що відповідають формулі I:



Формула I

де R1, R2, R4, R5, R6, A, B, Y, n і m мають вказані нижче значення, та їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки за винаходом є інгібіторами sEH і можуть бути застосовні при лікуванні хвороб, опосередкованих ферментом sEH, таких як гіпертензія. Відповідно, винахід додатково стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки за винаходом. Винахід додатково відноситься ще до способів інгібування sEH і лікування станів, пов'язаних з ним, із застосуванням сполуки за винаходом або фармацевтичної композиції, що містить сполуки за винаходом.

Детальний опис винаходу

У описі винаходу хімічні елементи ідентифіковані відповідно до Періодичної системи елементів. Використовувані тут скорочення й символи знаходяться відповідно до загального вживання таких скорочень і символів фахівцями в галузі хімії й біології. Наприклад, наступні

5 скорочення використані тут:

"aq" є скороченням для слова водний,

"BOP" є скороченням для гексафторфосфату (бензотриазол-1-ілокси)трис (диметиламіно)фосфонію,

"°C" є скороченням для градусів Цельсія,

10 "DIEA" є скороченням для діізопропілетиламіну,

"DMAP" є скороченням для диметиламінопіридину,

"DMF" є скороченням для диметилформаміду,

"DMCO" є скороченням для диметилсульфоксиду,

"EDCI" є скороченням для гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіміду,

15 "екв." є скороченням для еквіваленту,

"HPLC" є скороченням для рідинної хроматографії високого тиску,

"г" є скороченням для грама або грамів,

"л" є скороченням для літра або літрів,

"LC-MS" є скороченням для терміну рідинна хроматографія - мас-спектрометрія,

20 "мл" є скороченням для мілілітру або мілілітрів,

"хвил" є скороченням для хвилини або хвилин,

"ммоль" є скороченням для мілімолю або мілімолярного,

"н." є скороченням для нормальності й належить до еквівалентів реагенту на літр розчину,

"Ph" є скороченням для фенілу,

25 "sat" є скороченням для насиченого,

"TFA" є скороченням для трифтороцтової кислоти,

"THF" є скороченням для тетрагідрофурану,

Терміни й визначення

30 "Алкіл" стосується одновалентного насиченого вуглеводневого ланцюга, що має обумовлене число членів-атомів. Наприклад, C₁₋₈ алкіл відноситься до алкільної групи, що має від 1 до 8 членів-атомів. Алкільні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, які обумовлені тут. Алкільні групи можуть бути прямими або розгалуженими. Типові розгалужені алкільні групи мають одне, два або три відгалуження. Алкіл включає метил, етил, пропіл (н-пропіл та ізопропіл), бутіл (н-бутіл, ізобутіл і трет-бутіл),

35 пентил (н-пентил, ізопентил і неопентил) і гексил.

"Циклоалкіл" стосується одновалентного насиченого або ненасиченого вуглеводневого кільця, що має вказане число членів-атомів. Наприклад, C₃₋₆ циклоалкіл стосується циклоалкільної групи, що має від 3 до 6 членів-атомів. Ненасичені циклоалкільні групи мають один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків у кільці. Циклоалкільні групи не є ароматичними. Циклоалкільні групи, що мають від 3 до 7 членів-атомів або менше, є моноциклічними кільцевими системами. Циклоалкільні групи, що мають щонайменше 7 членів-атомів, можуть бути моноциклічними, зв'язаними містками або конденсованими біциклічними кільцевими системами. Циклоалкільні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, які обумовлені тут. Циклоалкіл включає циклопропіл, циклопропеніл, циклобутіл, циклобутеніл, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептаніл і циклогептеніл.

45 циклогептаніл і циклогептеніл.

"Енантімерно збагачений" відноситься до продуктів, енантімерний надлишок яких більший за нуль. Наприклад, енантімерно збагачений відноситься до продуктів, енантімерний надлишок яких більш ніж 50 % її, більш ніж 75 % її і більш ніж 90 % ее.

50 "Енантімерний надлишок" або "ее" означає надлишок одного енантіомера в порівнянні з іншим, виражений у відсотках. Як результат, коли обидва енантіомери присутні в рівних кількостях у рацемічній суміші, енантімерний надлишок дорівнює нулю (0 % ее). Проте, якщо один енантіомер збагачений так, що складає 95 % продукту, тоді енантімерний надлишок буде 90 % ее (кількість збагаченого енантіомеру, 95 %, мінус кількість іншого енантіомеру, 5 %).

55 "Енантімерно чистий" відноситься до продуктів, енантімерний надлишок яких дорівнює 99 % ее або більше.

"Напівперіод виведення" відноситься до часу, необхідного для перетворення половини кількості речовини на інший хімічно відмітний різновид *in vitro* або *in vivo*.

"Галоген" відноситься до галогену-радикала, як-от фтор, хлор, бром або йод.

"Галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, яка є заміщеною одним або декількома галоген-замісниками. Галогеналкіл включає трифторметил.

"Гетероарил" відноситься до одновалентного ароматичного кільця, що містить від 1 до 4 гетероатомів як членів-атомів у кільці. Гетероарильні групи, що містять більш ніж один гетероатом, можуть містити різні гетероатоми. Гетероарильні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, які обумовлені тут. Якщо не обумовлене інше, гетероарильні групи є моноциклічними кільцевими системами або конденсованими, спіро або зв'язаними містками біциклічними кільцевими системами. Моноциклічні гетероарильні кільця мають 5 або 6 членів-атомів. Біциклічні гетероарильні кільця мають від 7 до 11 членів-атомів. Біциклічні гетероарильні кільця включають такі кільця, де феніл і моноциклічне гетероциклоалкільне кільце приєднані, утворюючи конденсовану, спіро або зв'язану містком біциклічну кільцеву систему, й такі кільця, де моноциклічне гетероарильне кільце й моноциклічне циклоалкільне, циклоалкенільне, гетероциклоалкільне або гетероарильне кільце зв'язані, утворюючи конденсовану, спіро або зв'язану містком біциклічну кільцеву систему. Гетероарил включає піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, фураніл, фуразаніл, тієніл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, тіазиніл, тетразиніл, тетразоліл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, індазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, птеридиніл, цинолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензотієніл, фуропіридиніл і нафтиридиніл.

"Гетероатом" відноситься до атома азоту, сірки або кисню.

"Гетероциклоалкіл" відноситься до насиченого або ненасиченого кільця, що містить від 1 до 4 гетероатомів як членів-атомів у кільці. Проте гетероциклоалкільні кільця не є ароматичними. Гетероциклоалкільні групи, що містять більш ніж один гетероатом, можуть містити різні гетероатоми. Гетероциклоалкільні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, які обумовлені тут. Якщо не обумовлене інше, гетероциклоалкільні групи є моноциклічними, зв'язаними містками або кільцевими конденсуючими системами. Моноциклічні гетероциклоалкільні кільця мають від 4 до 7 членів-атомів. Зв'язані містками або біциклічні гетероциклоалкільні кільця мають від 7 до 11 членів-атомів. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл є насиченим. У інших варіантах здійснення гетероциклоалкіл є ненасиченим, але не ароматичним. Гетероциклоалкіл включає піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, піраніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротієніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіаморфолініл, азепініл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-оксатіоланіл, 1,3-оксатіаніл, 1,3-дитіаніл, азетидиніл, азабіцикло[3,2,1]октил, азабіцикло[3,3,1]ноніл, азабіцикло[4,3,0]ноніл, оксабіцикло[2,2,1]гептил і фталімідил.

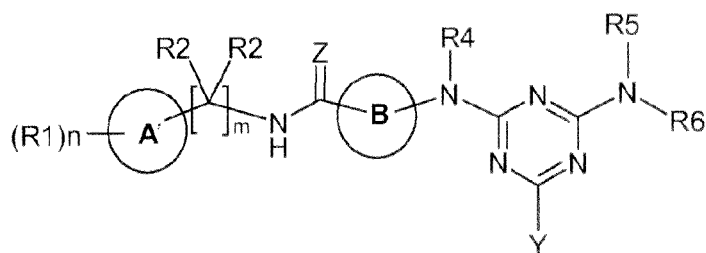
"Члени-атоми" відносяться до атома або атомів, які утворюють ланцюг або кільце. Коли наявний більш ніж один член-атом у ланцюзі й у кільці, кожен член-атом ковалентний пов'язаний з сусіднім членом-атомом у ланцюзі або кільці. Атоми, які утворюють заміщаючу групу на ланцюзі або кільці, не є членами-атомами в ланцюзі або кільці.

"Необов'язково заміщена" вказує не те, що група, така як алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл або гетероарил, може бути незаміщеною або заміщеною одним або декількома замісниками, які обумовлені тут. "Заміщена" по відношенню до групи вказує на те, що атом водню, приєднаний до члена-атома в групі, заміщений. Має бути зрозуміло, що термін "заміщена" включає саму собою зрозумілу умову, що таке заміщення відбувається відповідно до допустимої валентності заміщеного атома й замісника і що заміщення має результатом стабільну сполуку (тобто сполуку, яка спонтанно не піддається трансформації, як-от перегрупування, циклізація або елімінування). В деяких варіантах здійснення один атом може бути заміщений більш ніж одним замісником, оскільки таке заміщення знаходиться відповідно до дозволеної валентності атома. Відповідні замісники вказані тут для кожної заміщеної або необов'язково заміщеної групи.

"Фармацевтично прийнятний" відноситься до тих сполук, матеріалів, композицій і дозованих форм, які, відповідно до офіційного медичного висновку, є придатними для застосування в контакт з тканинами людини й тварин без зайвої токсичності, подразнення або інших проблем або ускладнень відповідно до раціонального відношення користь/ризик.

Сполуки

Винахід стосується сполук, що відповідають формулі I:



Формула I

де:

- 5 А представляє феніл або моноциклічний гетероарил;
 R1 незалежно вибраний з групи, що складається з таких членів, як: галоген, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra і S(O₂)NRcRc;
 n означає ціле число від 0 до 5;
 R2 означає H або C₁₋₃ алкіл;
 10 m дорівнює 1 або 2;
 Z означає O або S;
 B означає C₃₋₁₀ циклоалкіл;
 R4 означає H або C₁₋₆ алкіл;
 Y означає R7, R8, R9, R10, R11 або R12;
 15 R5 означає H, R51, R52, R53, R54, R55, -C(O)Rb, -C(O)NRcRc, -S(O₂)Ra або -S(O₂)NRcRc;
 кожен R51 означає C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ORd, SRk, C(O) ORc, C(O) NReRe, NReRe, Rg, Rh, Ri, Rj;
 кожен R52 означає C₃₋₆ циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома
 20 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ORd, SRd, C(O) ORc, C(O) NReRe, NReRe, C₁₋₃ алкілу й C₁₋₃ галогеналкілу;
 R53 означає моноциклічний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома C₁₋₃ алкілами;
 R54 означає феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками,
 25 вибраними з групи, що складається з галогену, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NRcRc, NRcRc, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra і S(O₂)NReRe;
 R55 означає моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -CN, C₁₋₃ алкілу, C₁₋₃ галогеналкілу, ORd і NReRe;
 30 R6 означає H, R51 або R52; або
 R5 і R6, узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне кільце, що має від 5 до 7 членів-атомів, де вказане кільце необов'язково містить один додатковий гетероатом як член-атом і де вказане кільце є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C₁₋₃ алкілу, ORd і NRfRf;
 35 R7 означає C₁₋₈ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ORd, SRd, NReRe, C₃₋₆ циклоалкілу, Ri і Rj;
 R8 означає C₃₋₆ циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ORd, SRd, NReRe, C₁₋₃ алкілу й C₁₋₃ галогеналкілу;
 40 R9 - моноциклічний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома C₁₋₃ алкілами;
 R10 означає феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra і S(O₂)NRcRc;
 45 R11 означає гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, CN, Ra, ORb, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe, NRcC(O)Rb, NRcS(O₂)Ra, SRb, S(O₂)Ra і S(O₂)NRcRc;
 R12 означає -OR8, -OR9, -OR10, -OR11, -SR7, -SR8, -SR9, -SR10 або SR11;
 кожен Ra незалежно представляє C₁₋₆ алкіл або C₁₋₆ галогеналкіл;
 50 кожен Rb незалежно представляє H, C₁₋₆ алкіл або C₁₋₆ галогеналкіл;
 кожен Rc незалежно представляє H або C₁₋₆ алкіл;
 де дві групи Rc приєднано до атома азоту;

обидві групи Rc, незалежно в кожному випадку, узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне кільце, що має від 5 до 7 члени-атомів, де вказане кільце необов'язково містить один додатковий гетероатом як член-атом і де вказане кільце є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що

5 складається з C₁₋₃ алкілу, ORd, і NRfRf;

кожен Rd незалежно представляє H, C₁₋₃ алкіл або C₁₋₃ галогеналкіл;

кожен Re незалежно представляє H, C₁₋₃ алкіл, CH₂-CF₃; або

10 обидві групи Re, незалежно в кожному випадку, узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене моноциклічне кільце, що має від 5 до 7 члени-атомів, де вказане кільце необов'язково містить один додатковий гетероатом як член-атом і де вказане кільце є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C₁₋₃ алкілу, ORd і NRfRf;

кожен Rf незалежно представляє H або C₁₋₃ алкіл;

15 кожен Rg означає C₃₋₆ циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ORd, SRd, C(O)ORc, C(O)NReRe, NReRe і C₁₋₃ алкілу;

кожен Rh означає моноциклічний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома C₁₋₃ алкілами;

20 кожен Ri означає феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -CN, C₁₋₃ алкілу, C₁₋₃ галогеналкілу, ORd і NReRe;

кожен Rj означає моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -CN, C₁₋₃ алкілу, C₁₋₃ галогеналкілу, ORd і NReRe; і

25 кожен Rk незалежно представляє H, C₁₋₃ алкіл, C₁₋₃ галогеналкіл або бензил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -CN, C₁₋₃ алкілу, C₁₋₃ галогеналкілу, ORd і NReRe; або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

30 Значення будь-якої функціональної групи або замісника на ній у будь-якому випадку у Формулі I або будь-якій її субформулі є незалежним від їх значення або значення будь-якої іншої функціональної групи або замісника в будь-якому іншому випадку, якщо не обумовлене інше.

Сполуки, що відповідають формулі I, можуть містити один або декілька асиметричних центрів (згадуваних також як хіральні центри) і тому можуть існувати як окремі енантіомери, діастереомери або інші стереоізомерні форми або як їх суміші. Хіральні центри, такі як хіральні атоми вуглеці, можуть бути також наявними в заміснику, такому як алкільна група. Коли стереохімія хіального центру, наявного у Формулі I або в якій-небудь хімічній структурі, що ілюструється тут, точно не визначена, структура призначена для того, щоб охоплювати будь-який стереоізомер і всі їх суміші. Так, сполуки, що відповідають формулі I, містять один або декілька хіральних центрів, можуть бути використані як рацемічні суміші, енантіомерно збагачені суміші або як енантіомерно чисті окремі стереоізомери.

40 Окремі стереоізомери сполуки, що відповідає формулі I, які містять один або декілька асиметричних центрів, можуть бути розділені способами, відомими фахівцям у цій галузі. Наприклад, таке розділення може бути здійснене (1) шляхом утворення діастереоізомерних солей, комплексів або інших похідних; (2) шляхом селективної реакції із специфічним для стереоізомера реагентом, наприклад ферментативним окисненням або відновленням, або (3) газо-рідинною або рідинною хроматографією в хіральному середовищі, наприклад, на хіральному носії, такому як діоксид кремнію із зв'язаним хіральним лігандом, або у присутності хіального розчинника. Досвідчений фахівець враховуватиме, що, коли бажаний стереоізомер перетворюють на інший хіральний різновид шляхом однієї з указаних процедур розділення, потрібна додаткова стадія для вивільнення бажаної форми. Як варіант, конкретні стереоізомери можуть бути синтезовані шляхом асиметричного синтезу з використанням оптично активних реагентів, субстратів, каталізаторів або розчинників або шляхом перетворення одного енантіомера на інший шляхом асиметричного перетворення.

55 Сполуки, що відповідають формулі I, можуть також містити подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії. Коли стереохімія центру геометричної асиметрії, присутнього у Формулі I або в якій-небудь хімічній структурі, що ілюструється тут, точно не визначена, структура призначена для того, щоб охоплювати транс (E) геометричний ізомер, цис (Z) геометричний ізомер і всі їх суміші. Так само, всі таутомерні форми також включені у Формулу I, чи то існують такі таутомери в рівновазі, чи то переважно в одній формі.

У деяких варіантах здійснення сполуки, що відповідають формулі I, можуть містити кислотну функціональну групу й тому бути здатними до утворення фармацевтично прийнятних адитивних солей з основами шляхом обробки відповідною основою. В деяких інших варіантах здійснення сполуки, що відповідають формулі I, можуть містити функціональну групу основного характеру й

5 тому бути здатними до утворення фармацевтично прийнятних адитивних солей з кислотами шляхом обробки відповідною кислотою. Таким чином, досвідчений фахівець матиме на увазі, що можуть бути одержані фармацевтично прийнятні солі сполук, що відповідають формулі I. Дійсно, в деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятні солі сполук, що

10 відповідають формулі I, можуть бути переважніше відповідної вільної основи або вільної кислоти, тому що такі солі додають вищу стабільність або розчинність молекулі, тим самим полегшуючи введення до складу дозованої форми. Відповідно, винахід додатково стосується фармацевтично прийнятних солей сполук, що відповідають формулі.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність відповідної сполуки і виявляють мінімальні небажані токсикологічні ефекти. Такі фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані *in situ* під час

15 остаточної ізоляції й очищення сполуки або шляхом окремої взаємодії очищеної сполуки у формі її вільної кислоти або вільної основи з відповідною основою або кислотою, відповідно.

Унаслідок їх потенційного застосування в медицині солі сполук формули (I) є переважно фармацевтично прийнятними. Придатні фармацевтично прийнятні солі включають адитивні солі з кислотами або основами.

20

Фармацевтично прийнятна адитивна сіль з кислотою може бути утворена при взаємодії сполуки формули (I) з відповідною неорганічною або органічною кислотою (як-от бромоводнева, хлороводнева, сірчана, азотна, фосфорна, янтарна, малеїнова, мурашина, оцетова, пропіонова, фумарова, лимонна, виннокам'яна, молочна, бензойна, саліцилова, глутамінова, аспарагінова, п-толуолсульфонова, бензолсульфонова, метансульфонова, етансульфонова, нафталінсульфонова, як-от 2-нафталінсульфонова, або гексанова кислота) необов'язково в

25 придатному розчиннику, такому як органічний розчинник, щоб одержати сіль, яку зазвичай ізолюють, наприклад кристалізацією й фільтруванням. Фармацевтично прийнятна адитивна сіль з кислотою сполуки формули (I) може містити або бути, наприклад, такою як гідробромід, гідрохлорид, сульфат, нітрат, фосфат, сукцинат, малеат, форміат, ацетат, пропіонат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, саліцилат, глутамат, аспартат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, метансульфонат, етансульфонат, нафталінсульфонат (наприклад, 2-нафталінсульфонат) або гексаноат.

30

Фармацевтично прийнятна адитивна сіль з основою може бути утворена при взаємодії сполуки формули (I) з відповідною неорганічною або органічною основою (наприклад, як-от триетиламін, етаноламін, триетаноламін, холін, аргінін, лізин або гістидин) необов'язково у

35 відповідному розчиннику, такому як органічний розчинник, щоб одержати адитивну сіль з основою, яку зазвичай ізолюють, наприклад, кристалізацією й фільтруванням.

Інші придатні фармацевтично прийнятні солі включають фармацевтично прийнятні солі металів, наприклад фармацевтично прийнятні солі лужних або лужноземельних металів, такі як солі натрію, калію, кальцію або магнію, особливо, фармацевтично прийнятні солі металів з

40 частинами молекул однієї або декількох карбонових кислот, які можуть бути присутніми у сполуці формули (I).

Інші фармацевтично неприйнятні солі, наприклад оксалати, можуть бути використані, наприклад, при ізоляції сполуки за винаходом, і вони включені у сферу дії винаходу.

45

Винахід включає у сферу своєї дії всі можливі стехіометричні й нестехіометричні форми солей сполуки формули (I).

Використовуваний тут термін "сполуки за винаходом" означає як сполуки, що відповідають формулі I, так і їхні фармацевтично прийнятні солі. Термін "сполуки за винаходом" також

50 зустрічається тут і відноситься як до сполуки, що відповідає формулі I, так і до її фармацевтично прийнятних солей.

У твердому стані сполуки за винаходом можуть існувати в кристалічній, напівкристалічній і аморфній формах, а також як їх суміші. Фахівець враховуватиме, що можуть бути одержані фармацевтично прийнятні сольвати сполуки за винаходом, коли молекули розчинника

55 об'єднуються із структурою твердого стану під час кристалізації. Сольвати можуть залучати воду або неводні розчинники або їх суміші. На додаток, уміст розчинника в таких сольватах може змінюватися у відповідь на довкілля і при зберіганні. Наприклад, вода може витіснити інший розчинник з часом залежно від відносної вологості й температури.

Сольвати, в яких вода є розчинником, який об'єднаний із структурою твердого стану, зазвичай називають "гідратами". Сольвати, в яких більш ніж один розчинник об'єднаний зі

60

структурою твердого стану, зазвичай називають як "змішані сольвати". Сольвати включають "стехіометричні сольвати", а також композиції, що містять змінні кількості розчинника (так звані "нестехіометричні сольвати"). Стехіометричні сольвати, в яких вода є розчинником, який об'єднаний із структурою твердого стану, зазвичай називають "стехіометричними гідратами".

5 Винахід включає і стехіометричні, й нестехіометричні сольвати.

На додаток, кристалічні форми сполуки за винаходом, включаючи їх сольвати, можуть містити молекули розчинника, які не об'єднані із структурою твердого стану. Наприклад, молекули розчинника можуть бути захоплені кристалами при ізоляції. На додаток, молекули розчинника можуть стримуватися на поверхні кристалів. Винахід включає такі форми.

10 Фахівець додатково має брати до уваги, що сполуки за винаходом, включаючи їхні сольвати, можуть виявляти поліморфізм (тобто здатність зустрічатися в різних формах порядку кристалічної упаковки). Ці різні кристалічні форми зазвичай відомі як "поліморфи". Винахід включає всі такі поліморфи. Поліморфи мають той самий хімічний склад, але відрізняються за упаковкою, геометричним порядком й іншими наочними властивостями кристалічного твердого стану. Поліморфи, отже, можуть мати відмітні фізичні властивості, як-от щільність, твердість, деформованість, стабільність і властивості розчинення. Поліморфи зазвичай виявляють різні ІЧ спектри й діаграми, які можуть бути використані для ідентифікації. Поліморфи також виявляють різні температури плавлення, які можуть бути використані для ідентифікації. Фахівець враховуватиме, що різні поліморфи можуть бути одержані, наприклад, шляхом зміни або пристосування умов реакції або реагентів, використовуваних при одержанні сполуки. Наприклад, зміни температури, тиску або розчинника можуть приводити до одержання різних поліморфів. На додаток, один поліморф може спонтанно перетворитися на інший поліморф за конкретних умов.

Типові варіанти здійснення

25 У одному варіанті здійснення:

A означає феніл, тіофеніл або піридил;

R1 означає CF₃, галоген, OCF₃, CN, ОС₁₋₆ алкіл, морфоліно, CO₂H або N(CH₃)₂;

n дорівнює 1, 2 або 3;

B означає циклогексил;

30 R4 означає водень;

Z означає O;

Y означає C₁₋₃ алкіл, феніл, тіофеніл або піридил; де феніл, тіофеніл або піридил може бути заміщеними групами -CO₂H, SO₂Me, CF₃, галоген або CN;

R5 означає водень або C₁₋₆ алкіл; i

35 R6 означає водень або C₁₋₆ алкіл.

У іншому варіанті здійснення:

A означає феніл;

R1 означає CF₃, галоген, OCF₃, CN, ОС₁₋₆ алкіл або морфоліно;

n дорівнює 1 або 2;

40 B означає циклогексил;

R4 означає водень;

Z означає O;

Y означає метил;

R5 означає водень i

45 R6 означає метил.

Конкретні приклади сполук за даним винаходом включають наступні:

цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

цис-4-{{4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

50 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-тієніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

цис-4-{{4-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

55 цис-4-{{4-(2-фторфеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

цис-4-{{4-(4-ціанофеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

60 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)окси}феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

- цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 [(трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 [(трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 5 3-{{4-(метиламіно)-6-[(цис-4-{{2-
 [(трифторметил)окси]феніл}метил}аміно]карбоніл}циклогексил}аміно}-1,3,5-триазин-2-
 іл}бензойна кислота;
 3-{{4-(метиламіно)-6-{{цис-4-{{4-(метилокси)-2-
 (трифторметил)феніл}метил}аміно}карбоніл}циклогексил}аміно}-1,3,5-триазин-2-іл}бензойна
 10 кислота;
 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-
 (метилокси)-2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(метилокси)-2-
 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 15 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-
 (метилокси)-2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 3-{{4-(метиламіно)-6-{{цис-4-{{4-(трифторметил)-3-
 піридиніл}метил}аміно}карбоніл}циклогексил}аміно}-1,3,5-триазин-2-іл}бензойна кислота;
 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-
 20 (трифторметил)-3-піридиніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(трифторметил)-3-
 піридиніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-
 (трифторметил)-3-піридиніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 25 3-{{4-{{цис-4-{{2-хлор-4-ціанофеніл}метил}аміно}карбоніл}циклогексил}аміно}-6-
 (метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}бензойна кислота;
 цис-N-{{2-хлор-4-ціанофеніл}метил}-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-
 іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-{{2-гідроксіетил}аміно}-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 30 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-метил-6-(4-метил-1-пиперазиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-метил-6-{{фенілметил}аміно}-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 35 цис-4-{{4-метил-6-{{2-(метилокси)етил}аміно}-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-(диметиламіно)-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-метил-6-(1-піперидиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 40 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-4-{{4-аміно-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 N-{{2,4-дихлорфеніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
 іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;
 45 цис-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 (трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-
 [(трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
 цис-N-{{4-хлор-2-(трифторметил)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
 50 іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;
 (цис)-N-{{2-хлор-4-{{метилсульфоніл}аміно}феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-
 триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;
 (цис)-N-{{2-хлор-4-(диметиламіно)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
 іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;
 55 (цис)-N-{{2-хлор-4-ціанофеніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
 іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;
 (цис)-N-{{2-хлор-4-(1Н-тетразол-5-іл)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-
 2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;
 (цис)-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{3-(трифторметил)-4-
 60 піридиніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

[illegible]

цис-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-((4-(1-піперидиніл)-2-
 [(трифторметил)окси]феніл)метил)циклогексанкарбоксамід;
 цис-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-((4-(1-піролідиніл)-2-
 [(трифторметил)окси]феніл)метил)циклогексанкарбоксамід;
 5 цис-N-[[2-хлор-4-(1-піперидиніл)феніл]метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
 іл]аміно]циклогексанкарбоксамід;
 (цис)-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-[[4-(метилокси)-2-
 (трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід;
 (цис)-N-[[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
 10 іл]аміно]циклогексанкарбоксамід; і
 (цис)-N-[[4-ціано-2-(трифторметил)феніл]метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
 іл]аміно]циклогексанкарбоксамід.

Одержання сполуки

Сполуки, що відповідають формулі I, одержують шляхом традиційних органічних синтезів.
 15 Відповідні шляхи синтезу описані нижче на наступних загальних схемах реакції. Всі функціональні групи мають значення, вказані у формулі I, якщо не обумовлено інакше. Вихідні матеріали й реагенти, вказані нижче, комерційно доступні або можуть бути отримані з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням відомих фахівцям способів.

Фахівець має враховувати, що, якщо вказаний тут замісник несумісний з описаними тут
 20 способами синтезу, замісник може бути захищений відповідною захисною групою, яка є стабільною в умовах реакції. Захисна група може бути видалена у відповідний момент у реакційній послідовності, щоб забезпечити бажану проміжну сполуку або цільову сполуку. Придатні захисні групи й способи захисту й усунення захисту різних замісників, для захисту яких використані відповідні захисні групи, добре відомі фахівцям, приклади груп можна знайти в T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.) John Wiley & Sons, NY (1999). В деяких випадках замісник може бути специфічно вибраний, щоб він був реакційно-
 25 здатний у використовуваних умовах реакції. За таких обставин умови реакції перетворюють вибраний замісник на інший замісник, який або застосовний як проміжна сполука, або є бажаним замісником у цільовій сполуці.

Схема 1

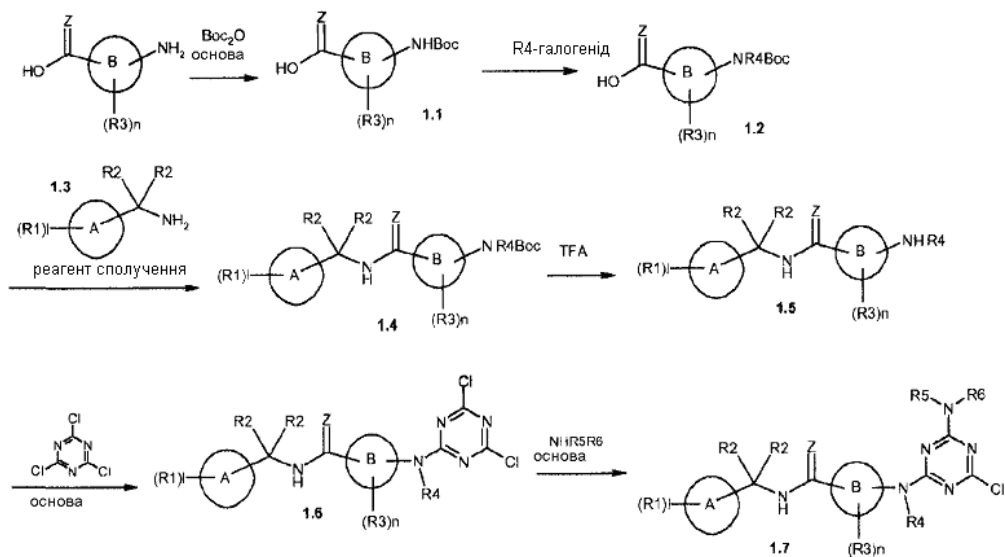


Схема 1 представляє загальну схему реакції одержання проміжної сполуки 1.7. Вос-
 захищена амінокислота 1.1 може бути одержана обробкою відповідної амінокислоти
 35 (комерційно доступної або отриманої з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям) Boc_2O і основою (як-от NaOH) у розчиннику (такому як 1,4-діоксан і вода) при температурах між 0 і 50 °C. Коли потрібно, щоб R_4 був R_{41} або R_{42} , алкілування вос-захищеної амінокислоти 1.1 з використанням R_4 -галогеніду (комерційно доступного або отриманого з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням
 40 способів, відомих фахівцям у цій галузі) й основ (як-от NaH) у розчиннику (такому як DMF) при температурах між 0 і 50 °C забезпечує вос-захищену амінокислоту 1.2. Амідна проміжна сполука

1.4 може бути одержана обробкою проміжних сполук 1.1 або 1.2 аміном 1.3 (комерційно доступним або отриманим з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) й амідним реагентом сполучення (таким як EDCI або BOP) у розчиннику (як-от DMF) при кімнатній температурі. Гідроліз вос-захисної групи проміжної сполуки 1.4 може бути здійснений із застосуванням TFA, щоб забезпечити проміжну сполуку 1.5. Дихлортриазинова проміжна сполука 1.6 може бути синтезована шляхом обробки ціанурхлориду (комерційно доступний) 1 еквівалентом проміжної сполуки 1.5 і основою (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (як-от MeCN і вода) при 0 °С. Подальше додавання 1 еквіваленту HNR⁵R⁶ (комерційно доступного або отриманого з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) й основи (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (такому як MeCN і вода) при температурах між 25 і 50 °С забезпечує моно-хлортриазин 1.7.

Схема 2

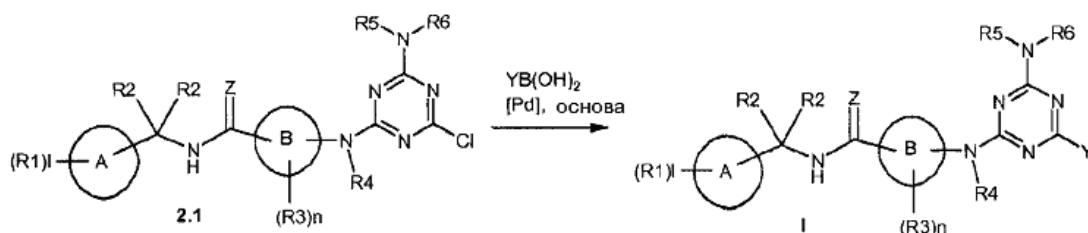


Схема 2 представляє загальну схему реакції одержання деяких сполук, що відповідають формулі I. Моно-хлортриазин 2.1 (вказаний вище як проміжна сполука 1.7) може бути оброблений YB(OH)₂ (комерційно доступним або отриманим з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі), джерелом паладію (таким як PdCl₂(dppf)₂) і основою (як-от K₂CO₃) в розчиннику (такому як THF) при температурах між 80 і 170 °С (термічне або мікрохвильове нагрівання), щоб забезпечити сполуку, що відповідають формулі I, де Y означає R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ або R¹¹.

Схема 3

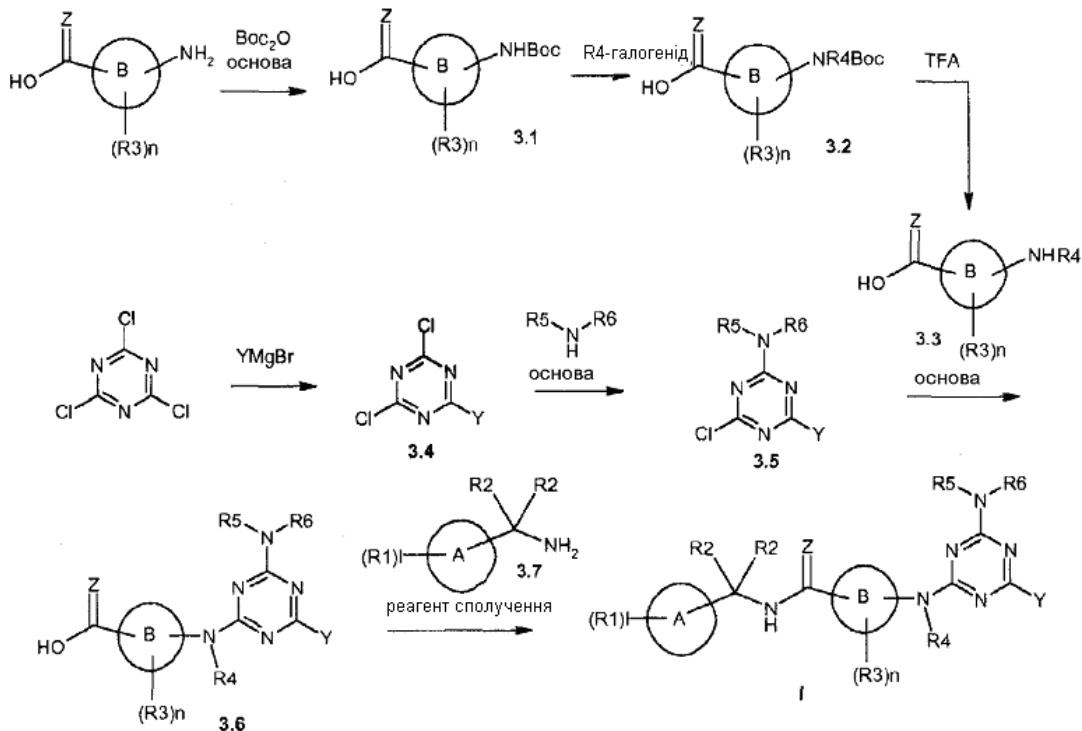


Схема 3 представляє загальну схему реакції одержання деяких сполук, що відповідають формулі I. Вос-захищена амінокислота 3.1 може бути одержана обробкою відповідної амінокислоти (комерційно доступної або отриманої з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) Вос₂O і основою (як-от NaOH) у розчиннику (такому як 1,4-діоксан і вода) при температурах між 0 і 50 °С. Коли потрібно, щоб R4 був R41 або R42, алкілування вос-захищеної амінокислоти 3.1 із застосуванням R4-галогеніду (комерційно доступного або отриманого з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) й основ (як-от NaH) у розчиннику (як-от DMF) при температурах між 0 і 50 °С забезпечує вос-захищену амінокислоту 3.2. Подальший гідроліз вос-захищеної групи проміжної сполуки 3.2 може бути здійснений із застосуванням TFA з утворенням амінокислоти 3.3. 2,4-Дихлортриазин 3.4 може бути синтезований при додаванні 1 еквіваленту відповідного реагенту Гриньяра (комерційно доступного або отриманого з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) до ціанурхлориду (комерційно доступний) у розчиннику (такому як THF) при 0 °С. Проміжну сполуку 3.4 може бути оброблено 1 еквівалентом HNR5R6 (комерційно доступним або отриманим з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) й основою (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (як-от MeCN і вода) при температурах між 25 і 50 °С. Одержану проміжну сполуку 3.5 може бути піддано взаємодії з надлишком амінокислоти 3.3 при підвищеній температурі (60-90 °С) в розчиннику (такому як MeCN і вода) до одержання карбонової кислоти 3.6. Проміжну сполуку 3.6 може бути оброблено аміном 3.7 (комерційно доступним або отриманим з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) й реагентом сполучення (таким як EDCI або BOP) в розчиннику (такому як DMF) при кімнатній температурі до одержання сполук, що відповідають формулі I, де Y означає R7, R8, R9, R10 або R11.

Схема 4

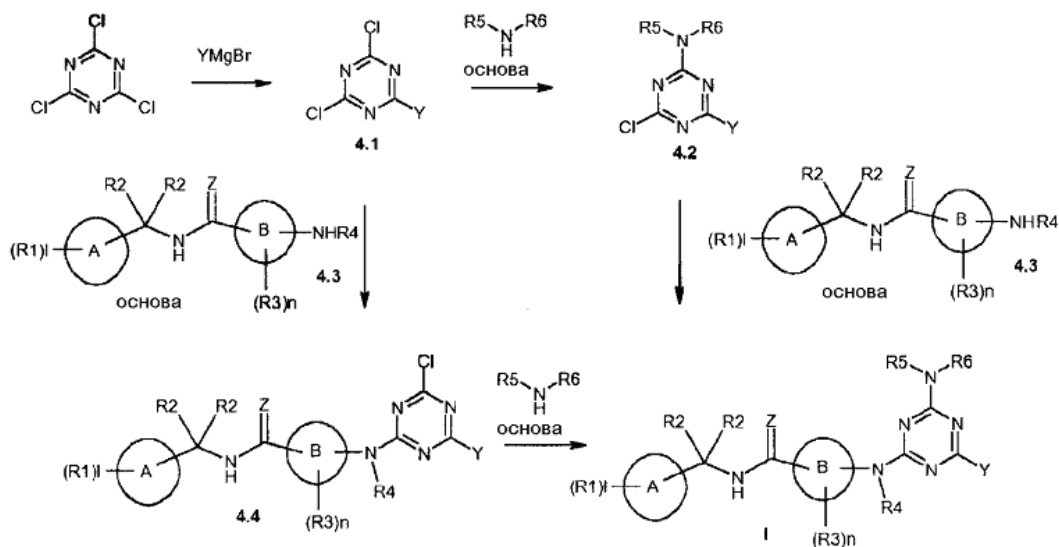


Схема 4 представляє загальну схему реакції одержання деяких сполук, що відповідають формулі I. 2,4-Дихлортриазин 4.1 може бути синтезований при додаванні 1 еквіваленту відповідного реагенту Гриньяра (комерційно доступного або отриманого з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) до ціанурхлориду (комерційно доступний) при 0 °С в розчиннику (такому як THF). Проміжні сполуки 4.1 можуть бути оброблені 1 еквівалентом аміду 4.3 (вказаного вище як проміжна сполука 1.5) і основою (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (такому як MeCN і вода) при температурах між 25 і 50 °С, щоб одержати моно-хлортриазин 4.4. Проміжна сполука 4.4 може бути оброблена надлишком HNR5R6 (комерційно доступний або отриманий з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) й основою (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (такому як MeCN і вода) при підвищеній температурі (60-80 °С), щоб забезпечити сполуки, що відповідають формулі I, де Y означає R7, R8, R9, R10 або R11.

Як варіант, проміжна сполука 4.1 може бути оброблена 1 еквівалентом HNR⁵R⁶ (комерційно доступний або отриманий з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) й основою (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (як-от MeCN і вода) при температурах між 25 і 50 °C, до одержання моно-хлортриазину 4.2. Проміжна сполука 4.2 може бути оброблена надлишком амідів 4.3 і основою (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (як-от MeCN і вода) при підвищеній температурі (60-80 °C), щоб забезпечити сполуку, що відповідають формулі I, де Y означає R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ або R¹¹.

Схема 5

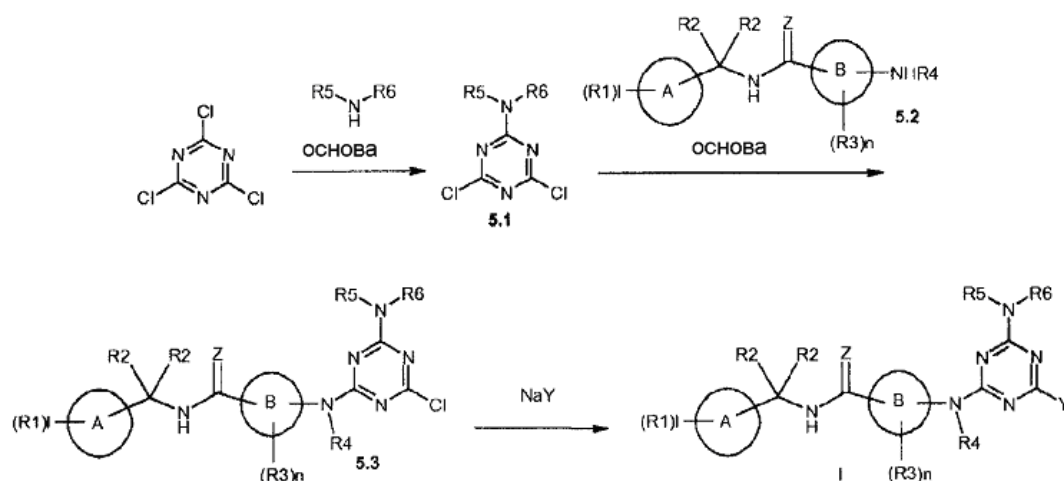


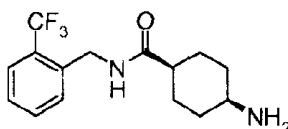
Схема 5 представляє загальну схему реакції одержання деяких сполук, що відповідають формулі I. Дихлортриазин 5.1 може бути синтезований обробкою ціанурхлориду (комерційно доступний) 1 еквівалентом HNR⁵R⁶ (комерційно доступний або отриманий з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі) й основою (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (такому як MeCN і вода) при 0 °C. Подальше додавання 1 еквіваленту амідів 5.2 (вказаного вище як проміжна сполука 1.5) і основи (як-от NaOH або основа Хюніга) в розчиннику (такому як MeCN і вода) при температурах між 25 і 50 °C дає моно-хлортриазин 5.3. Проміжна сполука 5.3 може бути потім оброблена надлишком NaY (комерційно доступний або отриманий з комерційно доступних вихідних матеріалів із застосуванням способів, відомих фахівцям у цій галузі), щоб забезпечити сполуки, що відповідають формулі I, де Y означає R¹².

Приклади

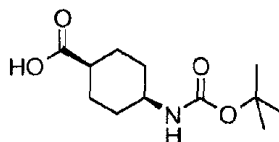
Наступні приклади пояснюють винахід. Ці приклади призначені не для того, щоб обмежувати сферу дії даного винаходу, але швидше щоб забезпечити керівництво для фахівця для одержання й застосування сполук, композицій і способів за даним винаходом. Хоча й описані конкретні варіанти здійснення даного винаходу, фахівець повинен мати на увазі, що різні зміни й модифікації можуть бути зроблені, не виходячи за межі суті і сфери дії винаходу.

Проміжна сполука 1

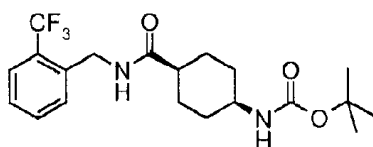
цис-4-аміно-N{[2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід



Стадія 1: цис-4-({[1,1-диметилетил)окси]карбоніл}аміно)циклогексанкарбонова кислота



- У колбу з цис-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою (4,3 г, 30 ммоль, 1,0 екв.) додавали 1,4-діоксан (36 мл). Суспензію охолоджували до 0 °С і 1,0 н. гідроксид натрію (72 мл, 72 ммоль, 2,4 екв.) додавали протягом 5 хвил. Розчин перемішували протягом 20 хвил при 0 °С. Розчин біс(1,1-диметилетил)дикарбонату (7,87 г, 36,0 ммоль, 1,1 екв.) в 1,4-діоксані (36 мл) додавали протягом 5 хвил. Реакційній суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури й перемішування продовжували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і підкисляли (до ~ рН 4) 1,5 М гідросульфатом калію. Бажаний продукт екстрагували етилацетатом (3х), сушили з сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи 6,55 г (90 %) вказаної в заголовку сполуки. MS (ES⁺): m/e 265,9 [M+Na].
- Стадія 2: 1,1-диметилетил{цис-4-[[2-(трифторметил)феніл]метил]аміно}карбоніл]циклогексил}карбамат

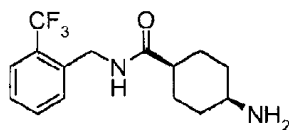


15

- До розчину цис-4-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)-циклогексанкарбоною кислоти (3,0 г, 12 ммоль, 1,0 екв.) і 1-[2-(трифторметил)феніл]метанаміну (1,9 мл, 14 ммоль, 1,0 екв.) в CH₂Cl₂ (82 мл) при кімнатній температурі додавали DMAP (301 мг, 2,47 ммоль, 0,2 екв.). Додавали EDC (2,95 г, 15,4 ммоль, 1,25 екв.) і діізопропілетиламін (DIEA, 2,7 мл, 15 ммоль, 1,25 екв.). Перемішування продовжували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин розбавляли CH₂Cl₂ (100 мл), промивали насиченим бікарбонатом натрію (200 мл), водою (200 мл) і насиченим розчином солі (200 мл). Екстракти в CH₂Cl₂ сушили з MgSO₄, фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку. MS (ES⁺): m/e 400,8 [M+Na]⁺.

25

Стадія 3: цис-4-аміно-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід

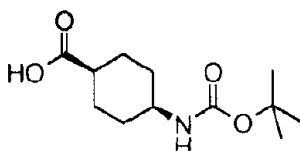


- До розчину 1,1-диметилетил {цис-4-[[2-(трифторметил)феніл]метил]аміно}карбоніл]циклогексил}карбамату в CH₂Cl₂ (40 мл) при 0 °С додавали заздалегідь змішаний розчин CH₂Cl₂ (10 мл) і TFA (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хвил. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішування продовжували протягом 2 год. Розчинник потім видаляли при зниженому тиску, одержуючи 2,83 г (69 % за 2 стадії) вказаної в заголовку сполуки. MS ES⁺: m/e 301,1 [M+H]⁺.

35

Як варіант, проміжна сполука 1 може бути синтезована із застосуванням наступної процедури:

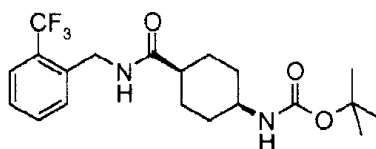
Стадія 1: цис-4-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)циклогексанкарбонова кислота



40

250 мл круглодонну колбу, заповнену аргоном, забезпечували магнітною стрижнковою мішалкою. В колбу додавали цис-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту (9,27 г, 64,7 ммоль), ізопропанол (83 мл) і 1 н. NaOH (70,6 мл, 70,6 ммоль) при кімнатній температурі. Після розчинення всієї твердої речовини додавали біс(трет-бутил)дикарбонат (15,54 г, 71,2 ммоль), суміш витримували при кімнатній температурі протягом 21 год. Сиру суміш промивали гексанами (3×100 мл). Після цього 100 мл 1 н. HCl додавали до водного шару й суміш екстрагували етилацетатом (300 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували, одержуючи 12,85 г цис-4-([[(1,1-диметилетил)окси]-карбоніл]аміно)циклогексанкарбонової кислоти (82 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

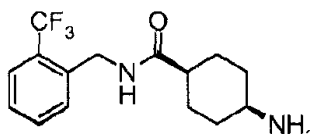
Стадія 2: 1,1-диметилетил{цис-4-[[[2(трифторметил)феніл]метил]аміно]карбоніл]циклогексил}карбамат



15

У 250 мл круглодонну колбу, заповнену аргоном, додавали цис-4-([[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл]аміно)циклогексанкарбонову кислоту (15,54 г, 63,9 ммоль), 2-(трифторметил)бензиламін (8,95 мл, 63,9 ммоль) і 100 мл DMF. Триетиламін (26,7 мл, 192 ммоль) додавали й розчину давали можливість перемішуватися протягом декількох хвилин. Потім окремий розчин гексафторфосфату 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (BOP реагент, 28,3 г, 63,9 ммоль), розчиненого в 60 мл DMF, додавали до суміші при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. і потім виливали в енергійно перемішувану суміш насиченого бікарбонату натрію й води (1:1, 1,6 л). У результаті цього відбувалося осадження бажаного продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Тверду речовину витягували вакуумним фільтруванням й сушили протягом 24 год. у вакуумі, одержуючи 24,88 г 1,1-диметилетил{цис-4-[[[2(трифторметил)феніл]метил]аміно]карбоніл]циклогексил} карбамату (62,1 ммоль, 97 %). MS (ES) m/e 401 [M+H]⁺.

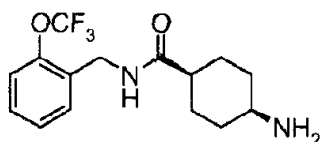
Стадія 3: цис-4-аміно-N-{{2-[(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід



У 500 мл круглодонну колбу, забезпечену магнітною стрижнковою мішалкою, завантажували 1,1-диметилетил{цис-4-[[[2(трифторметил)феніл]метил]аміно]карбоніл]циклогексил}карбамат (24,88 г, 62,1 ммоль) і дихлорметан (100 мл). Трифтороцтову кислоту (100 мл) додавали повільно й реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Летючі компоненти видаляли в роторному випарнику й сире масло розчиняли в етилацетаті й промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (3×200 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували, одержуючи 18,3 г вказаної в заголовку сполуки (98 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS (ES) m/e 301 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 2

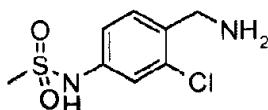
цис-4-аміно-N-{{2-[(трифторметил)окси]феніл]метил}циклогексанкарбоксамід



Проміжну сполуку 2 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в синтезі проміжної сполуки 1, замінюючи 2-[(трифторметил)окси]бензиламіном 2-
5 (трифторметил)бензиламіном. MS (ES+): $[M+H]^+$.

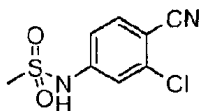
Проміжна сполука 3

N-[4-(амінометил)-3-хлорфеніл]метансульфонамід



10

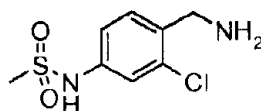
Стадія 1: N-(3-хлор-4-ціанофеніл)метансульфонамід



15

До розчину 4-аміно-2-хлорбензонітрилу (5 г, 32,8 ммоль) і піридину (3,18 мл, 39,3 ммоль) в дихлорметані (DCM) (75 мл) додавали метансульфонилхлорид (4,50 г, 39,3 ммоль) повільно при 0 °C в атмосфері N_2 . Після додавання суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш обробляли 50 мл 2 н. NaOH. Шари розділяли. Водний шар підкисляли конц. HCl до pH=2, що мало результатом осадження продукту. Тверді речовини фільтрували, промивали водою й сушили, одержуючи бажаний продукт у вигляді білої
20 твердої речовини (7,0 г, 93 %). MS (ES+): m/e 230,8 $[M+H]^+$.

Стадія 2: N-[4-(амінометил)-3-хлорфеніл]метансульфонамід



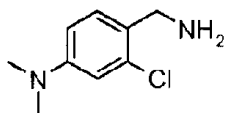
25

У тригорлу круглодонну колбу, що містить при 0 °C розчин $LiAlH_4$ (2M у THF) (26,0 мл, 52,0 ммоль) додавали йод (6,60 г, 26,0 ммоль) у THF (20 мл) по краплях в атмосфері N_2 . Після додавання суміш перемішували протягом 30 хвил при 0 °C. Потім N-(3-хлор-4-ціанофеніл)метансульфонамід (4 г, 17,34 ммоль) у THF (20 мл) додавали по краплях. Після
30 додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 1 год., у цей час осад випадав з розчину. Реакційну суміш фільтрували й осад промивали холодним THF. Осад обережно переносили у склянку, яка містила 60 мл THF. Суміш підкисляли до pH=2 6 н. HCl при постійному перемішуванні при 0 °C. Шари розділяли й водний шар промивали DCM (30 мл). Водний шар концентрували в роторному випарнику. Одержані тверді речовини промивали холодним MeOH, одержуючи жовту тверду речовину. Маткову рідину піддавали такій же переробці (2х). Об'єднані перероблені фракції збирали й сушили, одержуючи
35 вказану в заголовку сполуку у вигляді солі з HCl (4,2 г, 89 %). MS (ES+): m/e 234,7 $[M+H]^+$.

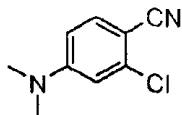
Проміжна сполука 4

[4-(амінометил)-3-хлорфеніл]диметиламін

40



Стадія 1: 2-хлор-4-(диметиламіно)бензонітрил



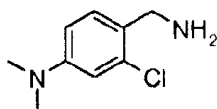
5

Суміш 4-аміно-2-хлорбензонітрилу (1 г, 6,55 ммоль), йодметану (7,44 г, 52,4 ммоль) і карбонату цезію (4,27 г, 13,11 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали до 100 °С в герметичній пробірці. Після перемішування протягом ночі до суміші додавали воду (15 мл), потім EtOAc (25 мл). Органічний шар розділяли і водний повторно екстрагували EtOAc (25 мл). Органічні речовини сушили над Na₂SO₄ і видаляли. Колонкова хроматографія (EtOAc/гексани=0-40 %) давала бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (0,76 г, 64 %). MS (ES⁺): m/e 180,8 [M+H]⁺.

10

Стадія 2: [4-(амінометил)-3-хлорфеніл]диметиламін

15



20

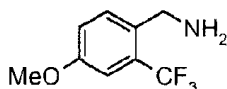
25

До розчину 2-хлор-4-(диметиламіно)бензонітрилу (0,76 г, 4,21 ммоль) у THF (5 мл) додавали 1M LiAlH₄/I₂ в THF (8,41 мл, 8,41 ммоль, який готували на стадії 2 одержання проміжної сполуки 3). Суміш перемішували протягом 10 хвил, у цей час LCMS показувала утворення бажаного продукту. До суміші додавали воду (15 мл) і підкисляли до pH=2 6 н. HCl. Водний шар розділяли і промивали Et₂O (2×25 мл). Водний шар потім підлужували 6 н. NaOH і екстрагували Et₂O (3×30 мл). Органічні речовини сушили над Na₂SO₄. Шар простого ефіру видаляли до 1/3 об'єму, в цей час 8 мл 1M HCl додавали в розчин простого ефіру. Після перемішування протягом 10 хвилин тверді речовини осідали з розчину. Тверді речовини фільтрували, промивали простим ефіром і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,0 г, 92 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (ES⁺): m/e 185,0 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 5

{[4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метил}амін

30



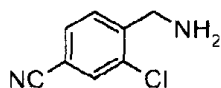
35

До суміші 4-(метилокси)-2-(трифторметил)бензальдегіду (14 г, 65 ммоль, 1,0 екв.), водних NH₃ (25-28 %, 370 мл, 5,20 моль, 80 екв.) і MeOH (300 мл) додавали Ni Ренея (3,8 г, 65 ммоль, 1,0 екв.). Колбу під'єднували до водного балона й суміш перемішували протягом 7 діб при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту й фільтрат концентрували. Залишок очищали HPLC, одержуючи 9 г (64 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді трифторацетатної солі. MS (ES⁺): m/e 206 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,6 (д, 1H), 7,3 (д, 1H), 7,2 (с, 1H), 4,1 (с, 2H), 3,8 (с, 3H).

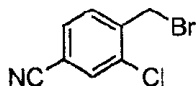
40

Проміжна сполука 6

4-(амінометил)-3-хлорбензонітрил



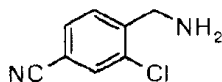
Стадія 1: 4-(бромметил)-3-хлорбензонітрил



5

Суміш 3-хлор-4-метилбензонітрилу (7,5 г, 50 ммоль, 1,0 екв.), N-бромсукциніміду (9,14 г, 52 ммоль, 1,1 екв.) і азобісизобутиронітрилу (AIBN, 0,82 г, 5 ммоль, 0,1 екв.) у тетраглідрі вуглецю нагрівали до температури кипіння з поверненням флегми протягом 25 год. Додавали воду (50 мл) і продукт екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари промивали водою, сушили з MgSO_4 і випаровували, одержуючи 11,3 г вказаної в заголовку сполуки. Цей матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

Стадія 2: 4-(амінометил)-3-хлорбензонітрил



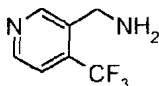
15

До суміші 4-(бромметил)-3-хлорбензонітрилу (11 г, 49 ммоль, 1,0 екв.) і 6 М NH_3 в метанолі (200 мл) перемішували при 18 °C протягом 17 год. Водну HCl (1 М, 200 мл) додавали й водний шар промивали етилацетатом. Водну фазу доводили до pH 9-10 1 М NaOH і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили з сульфатом магнію й концентрували. Залишок очищали на силікагелі, одержуючи 2,71 г вказаної в заголовку сполуки. MS (ES+): m/e 167,0 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 7

{[4-(трифторметил)-3-піридиніл]метил}амін

25

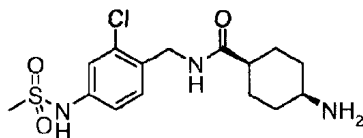


До суміші 4-(трифторметил)-3-піридинкарбонітрилу (9,5 г, 55 ммоль, 1,0 екв.) і 5 М NH_3 в метанолі (600 мл, 3,0 моль, 54 екв.) додавали Ni Ренея (3,0 г, 52 ммоль, 0,95 екв.). Колбу під'єднували до водневого балону й суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок очищали HPLC, одержуючи 10,5 г (47 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді біс-трифторацетатної солі. MS (ES+): m/e 177,1 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 8

цис-4-аміно-N-({2-хлор-4-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід

35

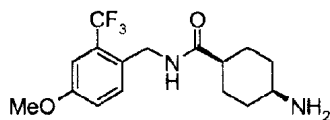


Проміжну сполуку 8 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в синтезі проміжної сполуки 1, замінюючи N-[4-(амінометил)-3-хлорфеніл]метансульфонамідом 2-(трифторметил) бензиламіну. MS (ES+): m/e 359,9 [M+H]⁺.

40

Проміжна сполука 9

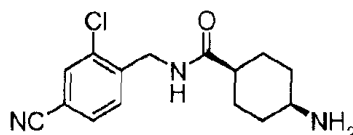
цис-4-аміно-N-([4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метил)циклогексанкарбоксамід



Проміжну сполуку 9 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в синтезі проміжної сполуки 1, замінюючи 1-[4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метанаміном 2-(трифторметил)бензиламіну. MS (ES+): m/e 331,0 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 10

цис-4-аміно-N-[[4-ціано-2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід

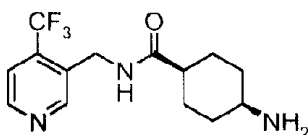


10

Проміжну сполуку 10 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в синтезі проміжної сполуки 1, замінюючи 4-(амінометил)-3-хлорбензонітрилом 2-(трифторметил)бензиламін. MS (ES+): m/e 292,0 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 11

15 цис-4-аміно-N-[[4-(трифторметил)-3-піридиніл]метил]циклогексанкарбоксамід

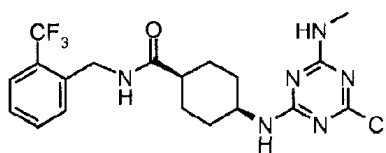


20 Проміжну сполуку 11 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в синтезі проміжної сполуки 1, замінюючи 1-[4-(трифторметил)-3-піридиніл]метанаміном 2-(трифторметил)-бензиламін. MS (ES+): 302,0 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 12

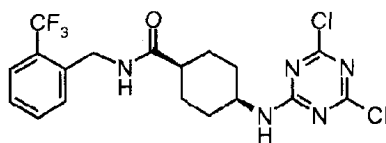
цис-4-[[4-хлор-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід

25



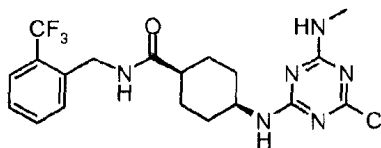
Стадія 1: цис-4-[[4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід

30



35 До розчину 2,4,6-хлор-1,3,5-триазину (307 мг, 1,66 ммоль, 1,00 екв.) в CH₂Cl₂ (6 мл) при -50 °С додавали заздалегідь змішаний розчин діізопропілетиламіну (DIEA, 1,45 мл, 8,30 ммоль, 5,00 екв.) і проміжної сполуки 1 (500 мг, 1,66 ммоль, 1,00 екв.) в CH₂Cl₂ (3 мл). Реакційній суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 3 год. Вказану в заголовку сполуку одержували й перенесли далі по ходу процесу без додаткової переробки або очищення. MS (ES+): m/e 449,7 [M+H]⁺.

Стадія 2: цис-4-{{4-({2-[(фенілметил)тіо]етил}аміно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



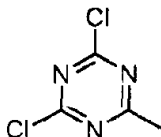
5

Заздалегідь змішаний розчин діізопропілетиламіну (DIEA, 0,872 мл, 4,98 ммоль, 3 екв.) і метиламіну (0,830 мл, 1,66 ммоль, 1 екв.) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавали по краплях до сирової реакційної суміші, одержаної на стадії 1. Суміш перемішували протягом 3 год. Летючі компоненти видаляли при зниженому тиску, одержуючи 695 мг (94 %) вказаної в заголовку сполуки. Частину цього матеріалу піддавали очищенню шляхом HPLC із зворотною фазою й останнє використовували без очищення. MS (ES⁺): m/e 443,9 [M+H]⁺.

10

Проміжна сполука 13

2,4-дихлор-6-метил-1,3,5-триазин



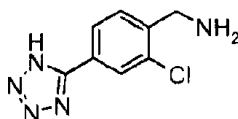
15

До розчину 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (20 г, 108 ммоль, 1,0 екв.) в THF (8 мл) при -10 °C додавали по краплях бромід метилмагнію (45 мл, 135 ммоль, 1,25 екв.). Реакційній суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 2 год. Суміш виливали у воду з льодом і перемішували протягом додаткової години. Продукт екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином солі, сушили з сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи 14 г вказаної в заголовку сполуки. Сирий продукт переносили на наступну стадію. MS (ES⁺): m/e 186,1 [M+Na]⁺.

20

Проміжна сполука 14

25 {{2-хлор-4-(1H-тетразол-5-іл)феніл}метил}амін



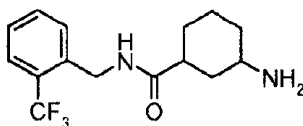
30

До розчину проміжної сполуки 6 (0,1 г, 0,600 ммоль) і триметилсилілазиду (0,159 мл, 1,200 ммоль) в толуолі (5 мл) додавали оксид дибутилолова (0,015 г, 0,060 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при 100 °C, в цей час LCMS показувала, що реакція завершена. Реакційну суміш піддавали вакуумному фільтруванню. Осад на фільтрі промивали холодними MeOH і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (0,08 г, 63,6 %). MS(ES⁺): m/e 210,0 [M+H]⁺.

35

Проміжна сполука 15

3-аміно-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід

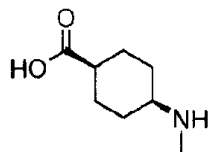


40

Проміжна сполука 15 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в синтезі прикладу 28 (стадія 2), замінюючи 2-(трифторметил)бензиламіном 2,4-дихлорбензиламін. MS (ES⁺): m/e 301,1 [M+H]⁺.

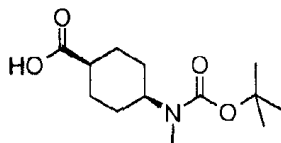
Проміжна сполука 16

цис-4-(метиламіно)циклогексанкарбонова кислота



5

Стадія 1: цис-4-{{{(1,1-диметилетил)окси}карбоніл}}(метил)аміно}циклогексанкарбонова кислота



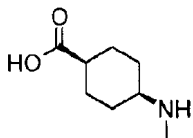
10

До суспензії NaH (1,0 г, 41 ммоль, 2,5 екв.) в DMF (30 мл) при -10 °C додавали цис-4-{{{(1,1-диметилетил)окси}карбоніл}}аміно}циклогексанкарбонову кислоту (4,0 г, 16 ммоль, 1,0 екв.). Реакційній суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури й потім перемішували протягом 1 год. Суміш знову охолоджували до -10 °C і додавали по краплях MeI (25 г, 260 ммоль, 16 екв.). Холодну баню видаляли й реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Суміш виливали на лід і потім додавали NaOH (1,5 г), щоб гідролізувати небажаний метиловий складний ефір, який утворився. Цей розчин перемішували протягом ще 4 годин. Водний шар промивали етилацетатом і концентрували при зниженому тиску, щоб видалити DMF. Одержаний залишок розбавляли водою і рН доводили до ~3-4. Бажаний продукт, осаджений у вигляді білої твердої речовини, збирали фільтруванням (2,5 г).

15

20

Стадія 3: цис-4-(метиламіно)циклогексанкарбонова кислота



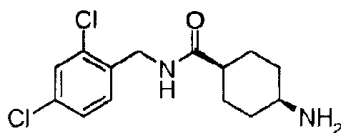
25

Розчин цис-4-{{{(1,1-диметилетил)окси}карбоніл}}(метил)аміно}циклогексанкарбонової кислоти (2,5 г, 16 ммоль, 1,0 екв.) і 1 М HCl у діоксані (15 мл) нагрівали до кипіння з поверненням флегми протягом 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи 1,3 г вказаної в заголовку сполуки. Цей матеріал використовували без очищення.

Проміжна сполука 17

30

цис-4-аміно-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]циклогексанкарбоксамід

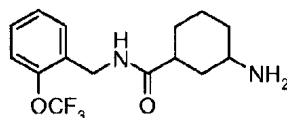


35

Проміжну сполуку 17 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в синтезі проміжної сполуки 1, замінюючи [(2,4-дихлорфеніл)метил]аміном 2-(трифторметил)бензиламін. MS (ES⁺): m/e 303,0 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 18

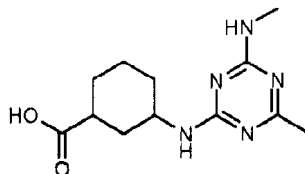
3-аміно-N-({2-[(трифторметил)окси]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід



Проміжну сполуку 18 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в синтезі проміжної сполуки 15, замінюючи 2-[(трифторметил)окси]бензиламіном 2-
 5 (трифторметил)бензиламін. MS (ES⁺): m/e 317,1 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 19

Одержання 3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбонової
 кислоти



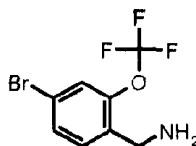
10

До суміші 2,4-дихлор-6-метил-1,3,5-триазину (2,291 г, 13,97 ммоль) і метиламіну (6,98 мл, 13,97 ммоль) додавали 1 н. NaOH по краплях, щоб підтримувати pH 10. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім 3-аміноциклогексанкарбонову кислоту (2,0 г, 13,97
 15 ммоль) додавали однією порцією і 1 н. NaOH додавали по краплях, щоб підтримувати pH 10. Реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували й очищали безпосередньо препаративною HPLC. MS (ES⁺) m/e 266,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,0-8,5 (уш.м, 2H), 3,9 (уш.м, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,3 (с, 3H), 2,2 (с, 3H), 1,9-1,7 (уш.м, 4H), 1,4-1,1 (уш.м, 4H).

20

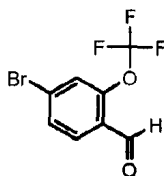
Проміжна сполука 20

1-{4-бром-2-[(трифторметил)окси]феніл}метанамін



25

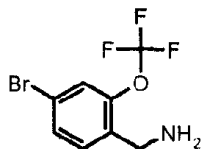
Стадія 1: 4-бром-2-[(трифторметил)окси]бензальдегід



5-бром-2-йодфеніл трифторметиловий простий ефір (500 мг, 1,37 ммоль) розчиняли в 10 мл безводного THF і охолоджували до -70 °C. Потім н-бутиллітій (0,55 мл 2,5 М розчину, 1,37 ммоль) додавали по краплях протягом 30 хвилин. DMF (0,19 мл, 2,74 ммоль) додавали й реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -70 °C і потім давали можливість їй нагрітися до 0 °C і перемішували протягом трьох годин. Реакцію гасили 5 мл насиченого розчину хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою,
 30 сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 4-бром-2-[(трифторметил)окси]бензальдегід (100 мг, 0,37 ммоль, 27 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,1 (с, 1H), 7,9 (с, 3H).

35

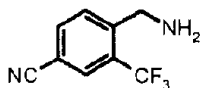
Стадія 2: 1-{4-бром-2-[(трифторметил)окси]феніл}метанамін



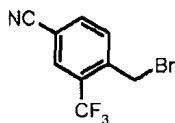
4-бром-2-[(трифторметил)окси]бензальдегід (3 г, 11,2 ммоль) розчиняли в 100 мл 5М розчину аміаку в метанолі й перемішували протягом ночі, після чого реакційну суміш обробляли боргідрид натрію (858 мг, 22,5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох діб. Реакцію гасили додаванням 20 мл води і перемішували протягом 30 хвилин. Летючі речовини видаляли й залишок екстрагували метиленхлоридом (3×20 мл). Метиленхлорид випаровували, одержуючи жовте масло, яке очищали препаративною HPLC, одержуючи сіль TFA 1-{4-бром-2-[(трифторметил)окси]феніл}метанаміну (900 мг, 3,3 ммоль, 29 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES) m/e 270,272 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Дмсо-d₆) δ 8,5 (уш.с, 2H), 7,8 (д, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 4,1 (уш.с, 2H).

Проміжна сполука 21

4-(амінометил)-3-(трифторметил)бензонітрил

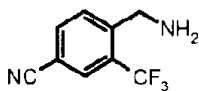


Стадія 1: 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензонітрил



4-метил-3-(трифторметил)бензонітрил (10 г, 54 ммоль) розчиняли в 200 мл тетрахлориду вуглецю й обробляли N-бромсукцинімідом (10,5 г, 59 ммоль) і бензоїлпероксидом (1,3 г, 0,54 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння з поверненням флегми й перемішували протягом одного тижня. Потім 80 мл води додавали й шари розділяли. Водний шар екстрагували метиленхлоридом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×50 мл), сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи 4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензонітрил (14 г, 53 ммоль) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

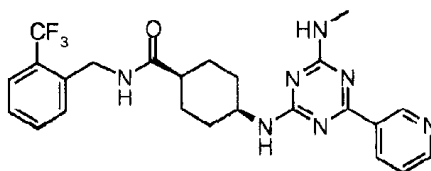
Стадія 2: 4-(амінометил)-3-(трифторметил)бензонітрил



4-(бромметил)-3-(трифторметил)бензонітрил (14 г) розчиняли в 500 мл 5 М розчину аміаку в метанолі й перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи жовту тверду речовину, яку розчиняли в 1 М HCl і екстрагували діетиловим простим ефіром (3×30 мл). Водний шар потім доводили до pH 9-10 1 М NaOH і екстрагували дихлорметаном (3×80 мл). Це давало 4-(амінометил)-3-(трифторметил)бензонітрил (4,7 г, 23 ммоль, 43 %) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (ES) m/e 201 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Дмсо-d₆) δ 8,2 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,0(д, 1H), 3,9 (с, 2H).

Приклад 1

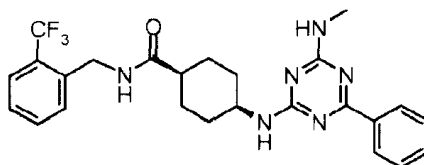
цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



У судину для мікрохвильової обробки завантажували $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (27,7 мг, 0,0339 ммоль, 0,2 екв.) і 3-піридинілборонову кислоту (52,0 мг, 0,423 ммоль, 2,5 екв.). Додавали заздалегідь змішаний розчин THF (2,1 мл) і проміжної сполуки 13 (75 мг, 0,17 ммоль, 1,0 екв.) з подальшим додаванням 0,6 М водного карбонату калію (2,8 мл, 1,7 ммоль, 10 екв.). Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового реактора протягом 20 хвил при 150 °С. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) і екстрагували тричі етилацетатом (5 мл). Екстракти в етилацетаті об'єднували, сушили з Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали HPLC із зворотною фазою, одержуючи 7,2 мг (8,8 %) вказаної в заголовку сполуки. MS (ES⁺): m/e 486,1 [M+H]⁺.

Приклад 2

цис-4-{{[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід

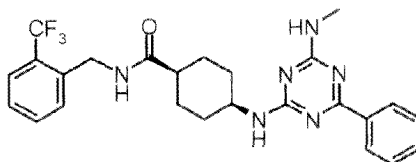


У судину для мікрохвильової обробки завантажували ацетат паладію (II) (0,38 мг, 0,0017 ммоль, 0,01 екв.), трициклогексилфосфін (0,95 мг, 0,0034 ммоль, 0,02 екв.) і фенілборонову кислоту (30,9 мг, 0,253 ммоль, 1,5 екв.). Розчин 1,4-діоксану (0,86 мл) і проміжної сполуки 1 (75 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) додавали з подальшим додаванням розчину води (0,13 мл) і триосновного фосфату калію (71,7 мг, 0,338 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового реактора протягом 20 хвил при 150 °С. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) і екстрагували тричі етилацетатом (5 мл). Екстракти в етилацетаті об'єднували, сушили з Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали HPLC із зворотною фазою, одержуючи 4,3 мг (5,3 %) вказаної в заголовку сполуки. MS (ES⁺): m/e 485,1 [M+H]⁺.

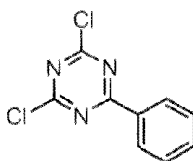
Як варіант, приклад 2 може бути одержаний згідно з процедурою нижче:

Приклад 2

цис-4-{{[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід

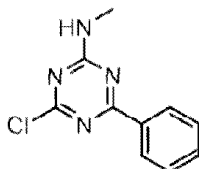


Стадія 1: 2,4-дихлор-6-феніл-1,3,5-триазин



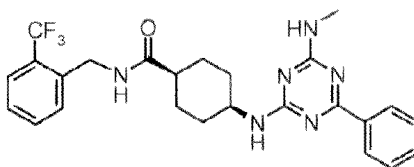
Бромід фенілмагнію (97,6 мл 1,0 М розчину в THF, 97,6 ммоль, 1,0 екв.) додавали по краплях до розчину в THF (8 мл) ціанурхлориду (18,0 г, 97,6 ммоль, 1,0 екв.) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і виливали на лід і перемішували протягом 30 хвил. Продукт екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали (насич.) хлоридом натрію, сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували при зниженому тиску, одержуючи 16 г вказаної в заголовку сполуки. Сирий продукт переносили вперед за процесом без очищення.

Стадія 2: 4-хлор-N-метил-6-феніл-1,3,5-триазин-2-амін



До охолодженого (0 °С) розчину 2,4-дихлор-6-феніл-1,3,5-триазину (16,0 г, 70,8 ммоль, 1,00 екв.), розчиненого в суміші 1:1 CH₃CN:H₂O (80 мл), додавали NH₂Me (8,00 г, 27,5 % розчин у H₂O, 70,8 ммоль, 1,00 екв.). Розчин обробляли 1 н. NaOH для підтримки рН 9-10 і перемішували протягом 15 хвил. Одержану суспензію розбавляли водою й фільтрували, одержуючи 12 г сирого продукту. Частину цього матеріалу (8 г) очищали HPLC із зворотною фазою, одержуючи 3,6 г вказаної в заголовку сполуки. MS (ES⁺): m/e 221,1 [M+H]⁺.

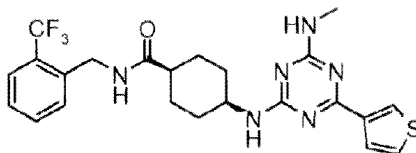
Стадія 3: цис-4-[[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід



До суміші проміжної сполуки 1 (2,04 г, 6,80 ммоль) і діізопропілетиламіну (3,55 мл, 20,4 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) додавали 4-хлор-N-метил-6-феніл-1,3,5-триазин-2-амін (1,5 г, 6,8 ммоль). Суміш нагрівали при температурі кипіння з поверненням флегми протягом 18 год. Розчинник випаровували й залишок розчиняли в DMF, підкисляли TFA і очищали HPLC із зворотною фазою (Phenomenex, 90 мл/хвил, 20 %-85 % MeCN/вода з 0,1 % TFA, 20 хвил, УФ виявлення при 214 нм), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,05 г, чистота 99,7 %, вихід 50,2 %) у вигляді солі з TFA. MS(ES⁺): m/e 485,1 [M+H]⁺. Забруднені фракції HPLC об'єднували й повторно очищали HPLC, одержуючи додатковий продукт (0,6 г, чистота >99 %, вихід 14,8 %). MS (ES⁺): m/e 485,1 [M+H]⁺.

Приклад 3

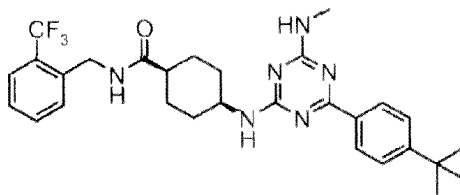
цис-4-[[4-(метиламіно)-6-(3-тієніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід



Приклад 3 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи 3-тієнілбороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 491,0 [M+H]⁺.

Приклад 4

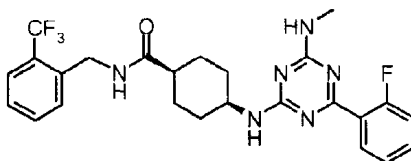
цис-4-[[4-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід



Приклад 4 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи [4-(1,1-диметилетил)феніл]бороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 541,1 [M+H]⁺.

5

Приклад 5
цис-4-{{[4-(2-фторфеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід

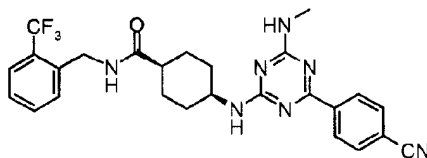


10

Приклад 5 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи 2-фторфенілбороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 503,0 [M+H]⁺.

15

Приклад 6
цис-4-{{[4-(4-ціанофеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід

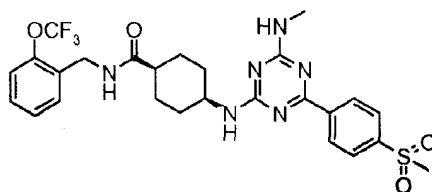


20

Приклад 6 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи 4-ціанофенілбороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 510,0 [M+H].

25

Приклад 7
цис-4-{{[4-(метиламіно)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{{2-[(трифторметил)окси]феніл]метил}циклогексанкарбоксамід

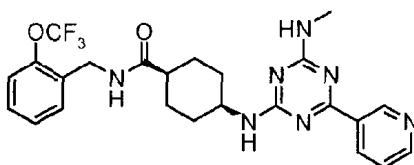


30

Приклад 7 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 2 проміжну сполуку 1 і [4-(метилсульфоніл)феніл]бороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 579,0 [M+H]⁺.

Приклад 8
цис-4-{{[4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{{2-[(трифторметил)окси]феніл]метил}циклогексанкарбоксамід

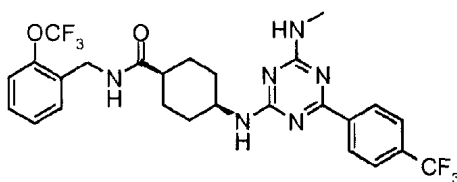
35



Приклад 8 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 1, замінюючи проміжною сполукою 2 проміжну сполуку 1. MS (ES⁺): m/e 502,0 [M+H]⁺.

5 Приклад 9

цис-4-({4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)-N-({2-[(трифторметил)окси]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід



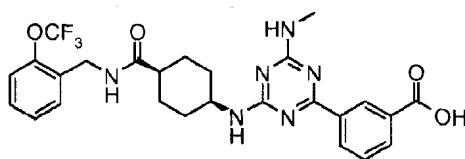
10

Приклад 9 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 2 проміжну сполуку 1 і [4-(трифторметил)феніл]бороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 569,0 [M+H]⁺.

Приклад 10

15

3-{4-(метиламіно)-6-[(цис-4-[(2-[(трифторметил)окси]феніл]метил)аміно]карбоніл]циклогексил)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}бензойна кислота



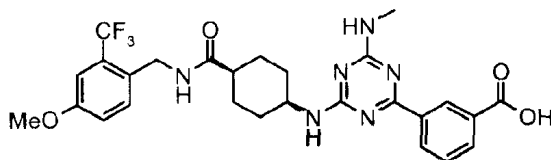
20

Приклад 10 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 2 проміжну сполуку 1 і 3-(дигідроксибораніл)бензойною кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 545,0 [M+H]⁺.

Приклад 11

25

3-{4-(метиламіно)-6-[(цис-4-[(4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метил)аміно]карбоніл]циклогексил)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}бензойна кислота



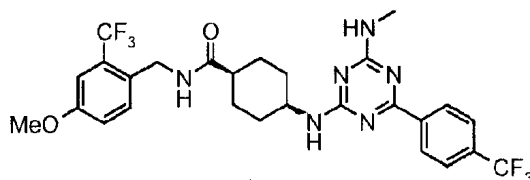
30

Приклад 11 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 9 проміжну сполуку 1 і 3-(дигідроксибораніл)бензойною кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 559,0 [M+H]⁺.

Приклад 12

35

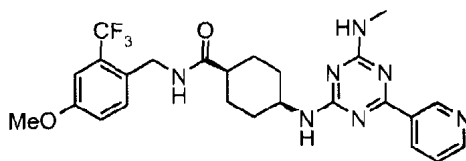
цис-4-({4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)-N-([4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метил)циклогексанкарбоксамід



Приклад 12 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 9 проміжну сполуку 1 і [4-(трифторметил)феніл]бороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 583,0 [M+H]⁺.

Приклад 13

цис-4-([4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)-N-([4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метил)циклогексанкарбоксамід

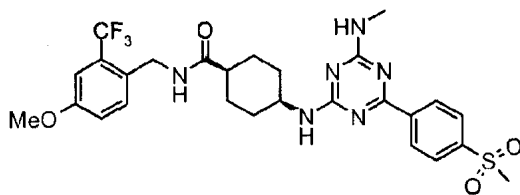


10

Приклад 13 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 1, замінюючи проміжною сполукою 9 проміжну сполуку 1. MS (ES⁺): m/e 516,0 [M+H]⁺.

Приклад 14

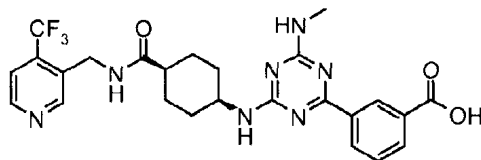
15 цис-4-([4-(метиламіно)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)-N-([4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метил)циклогексанкарбоксамід



20 Приклад 14 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 9 проміжну сполуку 1 і [4-(метилсульфоніл)феніл]бороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 593,0 [M+H]⁺.

Приклад 15

25 3-[4-(метиламіно)-6-({цис-4-([4-(трифторметил)-3-піридиніл]метил)аміно}карбоніл)циклогексил]аміно)-1,3,5-триазин-2-іл]бензойна кислота

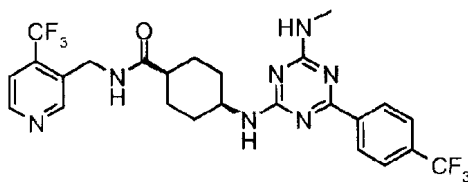


30 Приклад 15 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 11 проміжну сполуку 1 і 3-(дигідроксибораніл)бензойною кислотою фенілборонову кислоту. MS(ES⁺): m/e 530,1 [M+H]⁺.

Приклад 16

цис-4-([4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)-N-([4-(трифторметил)-3-піридиніл]метил)циклогексанкарбоксамід

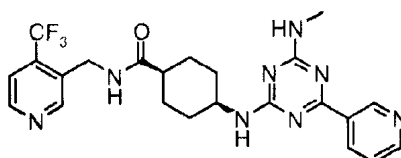
35



Приклад 16 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 11 проміжну сполуку 1 і [4-(трифторметил)феніл]бороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS(ES⁺): m/e 534,0 [M+H]⁺.

Приклад 17

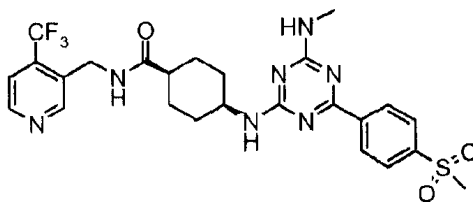
цис-4-([4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)-N-([4-(трифторметил)-3-піридиніл]метил)циклогексанкарбоксамід



Приклад 17 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 1, замінюючи проміжною сполукою 11 проміжну сполуку 1. MS(ES⁺): m/e 487,0 [M+H]⁺.

Приклад 18

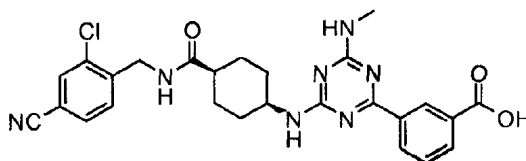
цис-4-([4-(метиламіно)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)-N-([4-(трифторметил)-3-піридиніл]метил)циклогексанкарбоксамід



Приклад 18 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 11 проміжну сполуку 1 і [4-(метилсульфоніл)феніл]бороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 564,0 [M+H]⁺.

Приклад 19

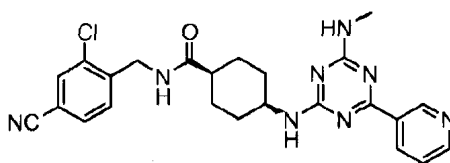
3-[4-([цис-4-([2-хлор-4-ціанофеніл]метил)аміно)карбоніл]циклогексил]аміно}-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]бензойна кислота



Приклад 19 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 10 проміжну сполуку 1 і 3-(дигідроксибораніл)бензойною кислотою фенілборонову кислоту. MS (ES⁺): m/e 520,2 [M+H]⁺.

Приклад 20

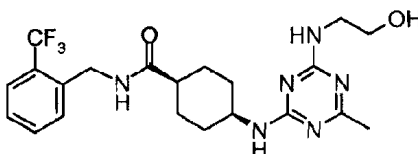
цис-N-([2-хлор-4-ціанофеніл]метил)-4-([4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)циклогексанкарбоксамід



Приклад 20 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 1, замінюючи проміжною сполукою 10 проміжну сполуку 1. MS(ES⁺): m/e 477,0 [M+H]⁺.

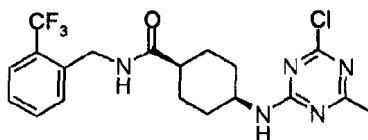
5 Приклад 21

цис-4-({4-[(2-гідроксіетил)аміно]-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



10

Стадія 1: цис-4-[(4-хлор-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



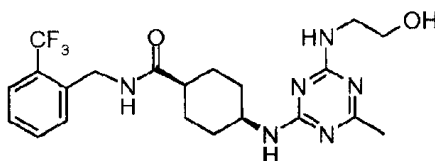
15

До розчину цис-4-аміно-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксаміду (90 мг, 0,30 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (12 мл) при кімнатній температурі додавали проміжну сполуку 13 (49 мг, 0,30 ммоль, 1,0 екв.) і діізопропілетиламін (DIEA, 35 мг, 0,30 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок очищали на силікагелі, використовуючи 25 % етилацетат/петролейний простий ефір, одержуючи 100 мг жовтої твердої речовини (вихід 78 %). MS(ES⁺): m/e 428,1 [M+H]⁺.

20

Стадія 2: цис-4-({4-[(2-гідроксіетил)аміно]-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід

25

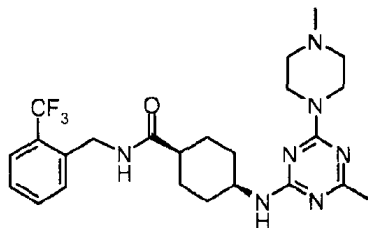


Суміш цис-4-[(4-хлор-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксаміду (70 мг, 0,16 ммоль, 1,0 екв.), 2-аміноетанолу (15 мг, 0,25 ммоль, 1,5 екв.) і карбонату калію (34 мг, 0,25 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (3 мл) нагрівали до кипіння з поверненням флегми протягом 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок екстрагували CH₂Cl₂ і промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали HPLC із зворотною фазою, одержуючи вказану в заголовку сполуку. MS(ES⁺): m/e 453,3 [M+H]⁺.

30

35 Приклад 22

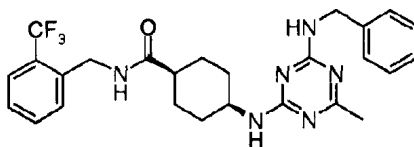
цис-4-{{4-метил-6-(4-метил-1-пиперазиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



Приклад 22 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 21, замінюючи N-метилпіперазином 2-аміноетанол на стадії 2. MS(ES⁺): m/e 492,4 [M+H]⁺.

5 Приклад 23

цис-4-({4-метил-6-[(фенілметил)аміно]-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід

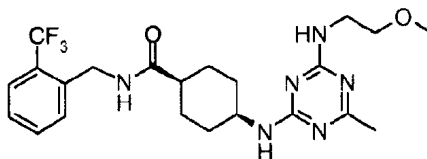


10

Приклад 23 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 21, замінюючи бензиламіном 2-аміноетанол на стадії 2. MS(ES⁺): m/e 499,3 [M+H]⁺.

Приклад 24

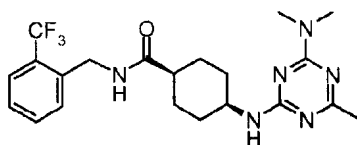
15 цис-4-{{4-метил-6-{{2-(метилокси)етил}аміно}-1,3,5-триазин-2-іл)аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



20 Приклад 24 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 21, замінюючи 2-(метилокси)етанаміном 2-аміноетанол на стадії 2. MS(ES⁺): m/e 467,3 [M+H]⁺.

Приклад 25

цис-4-{{4-(диметиламіно)-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл)аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід

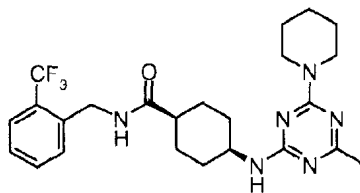


25

Приклад 25 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 21, замінюючи диметиламіном 2-аміноетанол на стадії 2. MS(ES⁺): m/e 437,3 [M+H]⁺.

Приклад 26

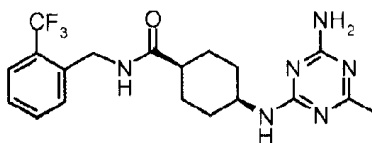
30 цис-4-{{4-метил-6-(1-піперидиніл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



Приклад 26 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 21, замінюючи піперидином 2-аміноетанол на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 477,3 [M+H]⁺.

5 Приклад 27

цис-4-[(4-аміно-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід

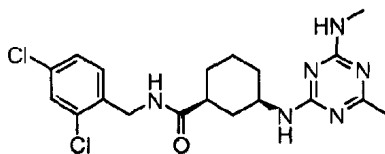


10

Приклад 27 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 21, замінюючи аміаком 2-аміноетанол на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 409,3 [M+H]⁺.

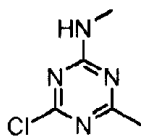
Приклад 28

15 N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



Стадія 1: 4-хлор-N-6-диметил-1,3,5-триазин-2-амін

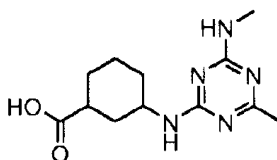
20



До розчину проміжної сполуки 13 (500 мг, 3,07 ммоль) у CH₃CN/H₂O (15 мл) додавали 25-30 % розчин метиламіну (300 мкл, 3,07 ммоль) у воді. Суміш охолоджували до 0 °C і рН доводили до 9-10 1 M NaOH. рН підтримували при 9-10 протягом 0,5 год. Перебіг реакції відстежували шляхом LCMS і суміші використовували на наступній стадії без переробки.

25

Стадія 2: 3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбонова кислота

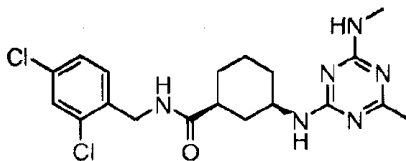


30

До суміші 4-хлор-N-6-диметил-1,3,5-триазин-2-аміну (485 мг, 3,07 ммоль) додавали 3-аміноциклогексанкарбонову кислоту (527 мг, 3,68 ммоль) при 0 °C. Суміші давали можливість нагрітися до к.т. рН підтримували між 9 і 10 протягом 3 год. Суміш концентрували й продукт очищали HPLC, одержуючи 0,6 г (2,26 ммоль, вихід 74 %) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS (ES⁺): m/e 266,2 [M+H]⁺.

35

Стадія 3: цис-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



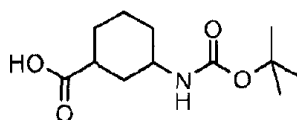
5

До розчину 3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбонової кислоти (100 мг, 0,377 ммоль) додавали [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін (82 мг, 0,47 ммоль), DMAP (10 мг, 0,08 ммоль) і EDCI (108 мг, 0,56 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали HPLC, одержуючи 55 мг (0,13 ммоль, вихід 35 %) бажаного матеріалу у вигляді єдиного головного рацемічного діастереомеру. MS(ES⁺): m/e 423,0 [M+H]⁺.

10

Як варіант, приклад 28 може бути одержаний наступним способом:

Стадія 1: 3-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно]циклогексанкарбонова кислота



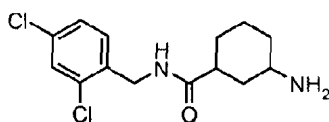
15

До суспензії 3-аміноциклогексанкарбонової кислоти (10 г, 69,8 ммоль) в 1,4-діоксані (100,0 мл) додавали 1 н. NaOH (41,9 мл, 105 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин суміш перетворювалася на прозорий розчин, і до реакційної суміші додавали біс(1,1-диметилетил)дикарбонат (21,08 мл, 91 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержані тверді речовини піддавали вакуумному фільтруванню й потім повторно розчиняли у воді (150 мл). Водний матеріал підкисляли (pH 4) 3 н. HCl і потім екстрагували (2×100 мл) DCM. Органічні речовини сушили над Na₂SO₄ і видаляли, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (17,0 г, 100 %).

20

Стадія 2: 3-аміно-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]циклогексанкарбоксамід

25



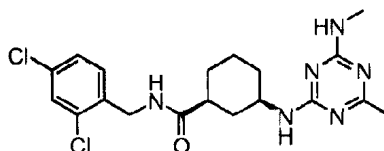
До розчину 3-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно]циклогексанкарбонової кислоти (10,0 г, 41,1 ммоль) у DMF (200 мл) додавали DIEA (10,77 мл, 61,7 ммоль), а потім 2,4-дихлорбензиламін (5,53 мл, 41,1 ммоль) і BOP (18,18 г, 41,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Насичений розчин NaHCO₃ (300 мл) додавали до реакційної суміші, що викликало утворення білого осаду через 10 хвилин. Осад піддавали вакуумному фільтруванню, промивали водою й сушили. Тверді речовини суспендували в DCM (50 мл) і обробляли TFA (10 мл). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш охолоджували до 0 °C, підлужували 6 н. NaOH до pH 10 і потім екстрагували DCM (3×100 мл). Органічні речовини сушили (Na₂SO₄) і видаляли, одержуючи проміжну сполуку 14 (6,2 г, 50 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES⁺): m/e 301,0 [M]⁺.

30

35

Стадія 3: цис-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід

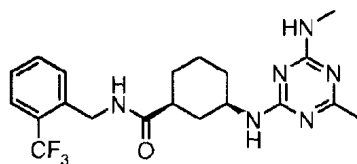
40



До суміші 3-аміно-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]циклогексанкарбоксаміду (5,00 г, 16,60 ммоль) у тетрагідрофурані (THF) (207 мл) додавали проміжну сполуку 13 (2,72 г, 16,60 ммоль). DIEA (3,62 мл, 20,75 ммоль) потім додавали по краплях. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, у цей момент LCMS показувала бажану проміжну сполуку. Потім метиламін (41,5 мл, 83 ммоль) додавали до реакційної суміші, яку нагрівали до 45 °C і перемішували протягом ночі. LCMS показувала перетворення на бажаний продукт. Реакційну суміш випаровували у вакуумі й потім гранулювали в ацетонітрилі (100 мл). Тверді речовини фільтрували й сушили, одержуючи вільну основу у вигляді білої твердої речовини. Тверді речовини розчиняли в ДМСО і TFA і піддавали очищенню шляхом HPLC із зворотною фазою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,0 г, 22 %) у вигляді білої твердої речовини. Відносну стереохімію головного ізомеру визначали як цис шляхом 2D ЯМР. MS(ES⁺): m/e 423,0 [M+H]⁺.

Приклад 29

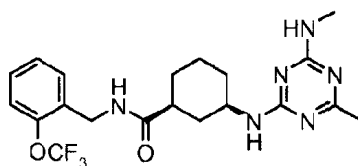
цис-3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{[2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід



Приклад 29 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи 1-[2-(трифторметил)феніл]метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS (ES⁺): m/e 423,1 [M+H]⁺.

Приклад 30

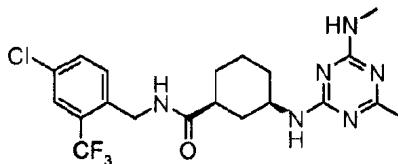
цис-3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{[2-((трифторметил)окси)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід



Приклад 30 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи 1-[2-((трифторметил)окси)феніл]-метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS (ES⁺): m/e 439,1 [M+H]⁺.

Приклад 31

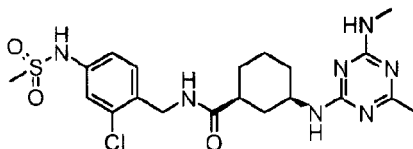
цис-N-{[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метил}-3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 31 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи 1-[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]-метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS (ES⁺): m/e 457,3 [M+H]⁺.

Приклад 32

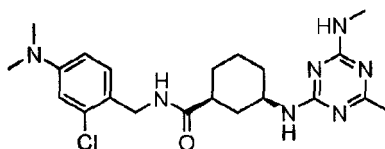
(цис)-N-{[2-хлор-4-((метилсульфоніл)аміно)феніл]метил}-3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 32 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 3 [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 482,0 [M+H]⁺.

Приклад 33

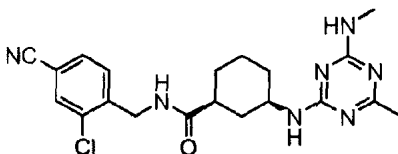
(цис)-N-([2-хлор-4-(диметиламіно)феніл]метил)-3-([4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)циклогексанкарбоксамід



Приклад 33 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 4 [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS (ES⁺): m/e 432,0 [M+H]⁺.

Приклад 34

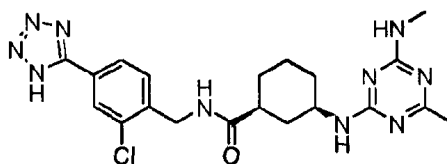
(цис)-N-([2-хлор-4-ціанофеніл]метил)-3-([4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)циклогексанкарбоксамід



Приклад 34 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 6 [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 366,0 [M+H]⁺.

Приклад 35

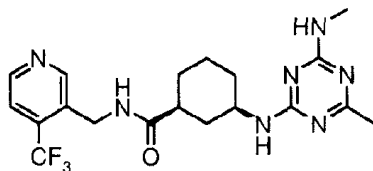
(цис)-N-([2-хлор-4-(1H-тетразол-5-іл)феніл]метил)-3-([4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)циклогексанкарбоксамід



Приклад 35 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 14 [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺):m/e 457,1 [M+H]⁺.

Приклад 36

(цис)-3-([4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно)-N-([3-(трифторметил)-4-піридиніл]метил)циклогексанкарбоксамід

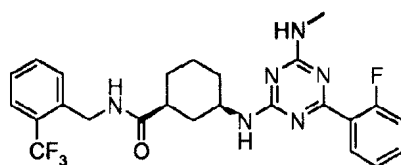


Приклад 36 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 7 [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 424,0 [M+H]⁺.

5

Приклад 37

(цис)-3-{{4-(2-фторфеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



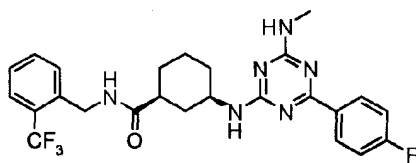
10

Приклад 37 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 15 проміжну сполуку 1 і 2-фторфенілбороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS(ES⁺): m/e 503,0 [M+H]⁺.

15

Приклад 38

(цис)-3-{{4-(4-фторфеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



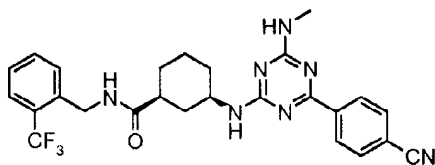
20

Приклад 38 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 15 проміжну сполуку 1 і 4-фторфенілбороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS(ES⁺): m/e 503,0 [M+H]⁺.

Приклад 39

(цис)-3-{{4-(4-ціанофеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід

25



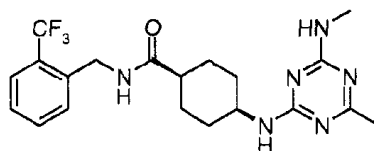
30

Приклад 39 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 2, замінюючи проміжною сполукою 15 проміжну сполуку 1 і 4-ціанофенілбороновою кислотою фенілборонову кислоту. MS(ES⁺): m/e 510,0 [M+H]⁺.

Приклад 40

(цис)-4-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід

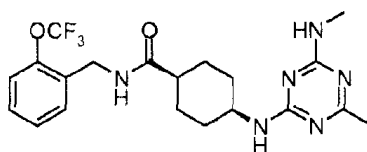
35



Приклад 40 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи цис-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 2 і 1-[2-(трифторметил)феніл]метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 423,1 [M+H]⁺.

Приклад 41

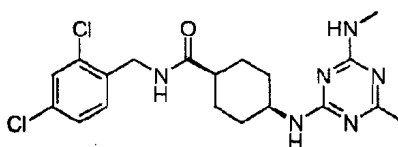
цис-4-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-({2-[(трифторметил)окси]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід



Приклад 41 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи цис-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 2 і 1-{2-[(трифторметил)окси]феніл}метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 439,1 [M+H]⁺.

Приклад 42

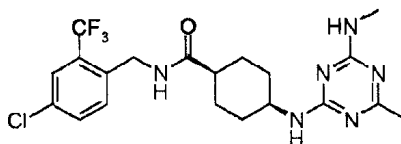
цис-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-4-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 42 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи цис-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 423,0 [M+H]⁺.

Приклад 43

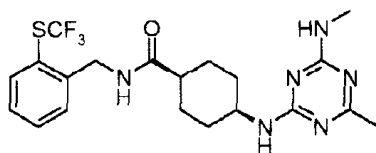
цис-N-{[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метил}-4-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 43 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи цис-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 2 і 1-[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)-метил]амін на стадії 3. MS (ES⁺): m/e 457,3 [M+H]⁺.

Приклад 44

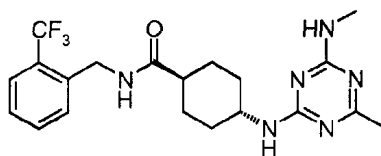
цис-4-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-({2-[(трифторметил)тіо]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід



Приклад 44 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи цис-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбоною кислоту на стадії 2 і 1-{2-[(трифторметил)тіо]феніл}метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 455,0 [M+H]⁺.

Приклад 45

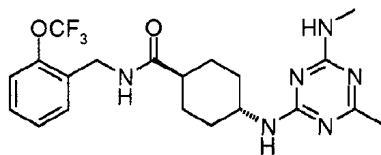
транс-4-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{[2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід



Приклад 45 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи транс-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбоною кислоту на стадії 2 і 1-[2-(трифторметил)феніл]метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 423,1 [M+H]⁺.

Приклад 46

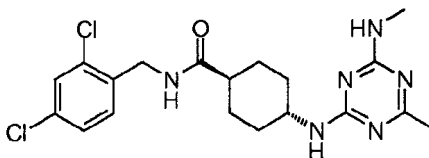
транс-4-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{[2-(трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



Приклад 46 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи транс-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбоною кислоту на стадії 2 і 1-{2-[(трифторметил)окси]феніл}метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 439,1 [M+H]⁺.

Приклад 47

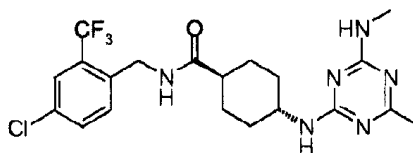
транс-N-{[4-дихлорфеніл]метил}-4-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 47 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи транс-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбоною кислоту на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 423,0 [M+H]⁺.

Приклад 48

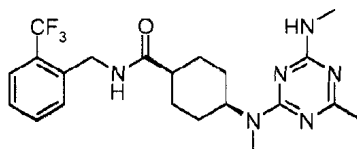
транс-N-{[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метил}-4-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 48 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 12, замінюючи транс-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою 3-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 2 і 1-[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 457,3 [M+H]⁺.

Приклад 49

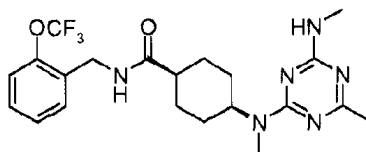
цис-4-{метил[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-[(2-(трифторметил)феніл)метил]циклогексанкарбоксамід



Приклад 49 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 16 3-аміноциклогексанкарбоною кислотою на стадії 2 і 1-[2-(трифторметил)феніл]метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 437,1 [M+H]⁺.

Приклад 50

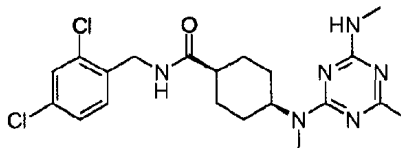
цис-4-{метил[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-[(2-(трифторметил)окси)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід



Приклад 50 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 16 3-аміноциклогексанкарбоною кислотою на стадії 2 і 1-{2-[(трифторметил)окси]феніл]метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 453,1 [M+H]⁺.

Приклад 51

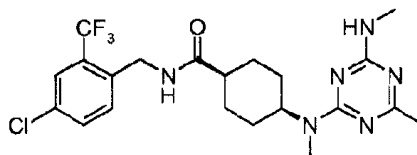
цис-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-4-{метил[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 51 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 16 3-аміноциклогексанкарбоною кислотою на стадії 2. MS(ES⁺): m/e 437,0 [M+H]⁺.

Приклад 52

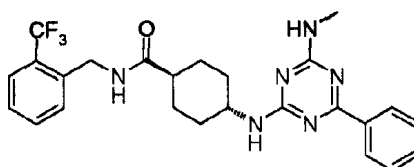
цис-N-[(4-хлор-2-(трифторметил)феніл)метил]-4-{метил[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



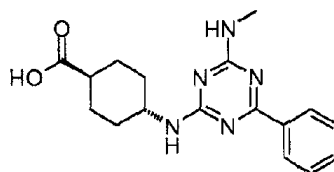
Приклад 52 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 28, замінюючи проміжною сполукою 16 3-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 2 і 1-[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метанаміном [(2,4-дихлорфеніл)метил]амін на стадії 3. MS(ES⁺): m/e 471,0 [M+H]⁺.

Приклад 53

транс-4-[[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід

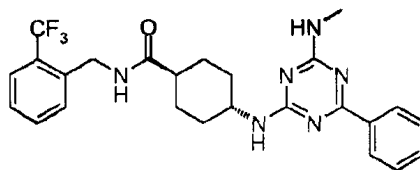


Стадія 1: транс-4-[[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбонова кислота



До суміші 4-хлор-N-метил-6-феніл-1,3,5-триазин-2-аміну (1,0 г, 4,5 ммоль) в CH₃CN:H₂O (1:1, 5 мл) додавали транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту (973 мг, 6,80 ммоль). Розчин обробляли 1 н. NaOH, щоб забезпечити pH 9-10 і перемішували при 80 °C протягом 36 год. Одержану суміш розбавляли водою й фільтрували, одержуючи сирий продукт, який очищали HPLC, одержуючи 300 мг (20 % вихід) бажаного продукту. MS(ES⁺): m/e 328,2 [M+H]⁺.

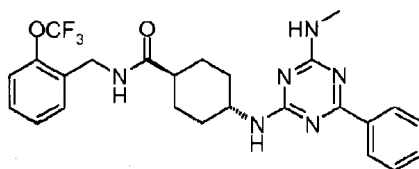
Стадія 2: транс-4-[[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-[[2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід



До розчину транс-4-[[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбонової кислоти (40 мг, 0,12 ммоль) додавали 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін (22 мг, 0,12 ммоль), EDCI (24 мг, 0,12 ммоль), HOBT (17 мг, 0,12 ммоль) і N-метилморфолін (13 мг, 0,12 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 20 год. Розчинник видаляли у вакуумі й одержаний залишок очищали HPLC, одержуючи 20 мг (34 % вихід) бажаного матеріалу. MS(ES⁺): m/e 485,3 [M+H]⁺.

Приклад 54

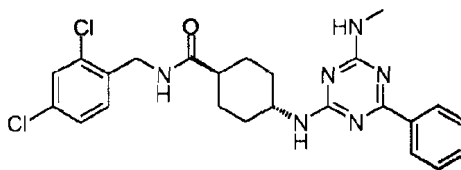
транс-4-[[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-((2-(трифторметил)окси)феніл)метил]циклогексанкарбоксамід



Приклад 54 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи 1-{2-[(трифторметил)окси]феніл}-метанаміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS(ES⁺): m/e 501,1 [M+H]⁺.

Приклад 55

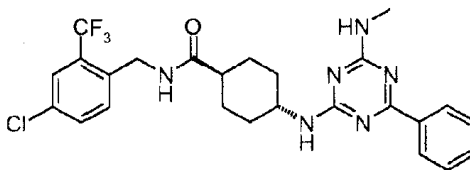
транс-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-4-{[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 55 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи [(2,4-дихлорфеніл)метил]аміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 485,2 [M+H]⁺.

Приклад 56

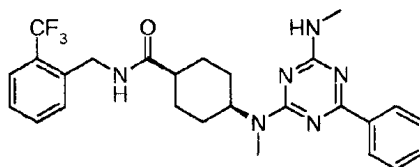
транс-N-{[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метил}-4-{[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 56 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи 1-[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метанаміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS(ES⁺): m/e 519,3 [M+H]⁺.

Приклад 57

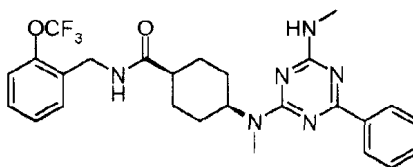
цис-4-{метил[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{[2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід



Приклад 57 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи проміжною сполукою 16 транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 1. MS (ES⁺): m/e 499,3 [M+H]⁺.

Приклад 58

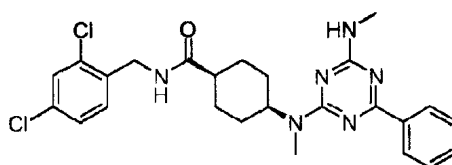
цис-4-{метил[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-{[2-(трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід



Приклад 58 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи проміжною сполукою 16 транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 1 і 1-
 5 {2-[(трифторметил)окси]феніл}метанаміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 515,3 [M+H]⁺.

Приклад 59

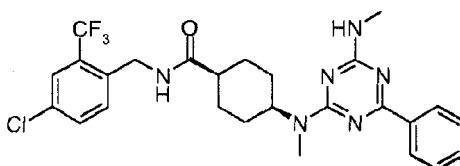
цис-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-4-{метил[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-
 іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 59 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи проміжною сполукою 16 транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 1 і
 15 [(2,4-дихлорфеніл)метил]аміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 499,0 [M+H]⁺.

Приклад 60

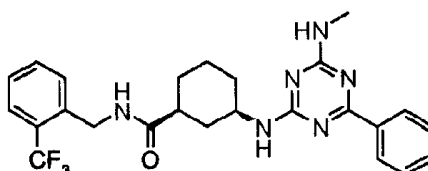
цис-N-[[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метил]-4-{метил[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-
 триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



Приклад 60 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи проміжною сполукою 16 транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 1 і 1-
 25 [4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метанаміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 533,1 [M+H]⁺.

Приклад 61

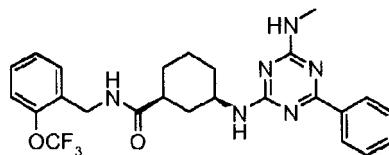
3-{[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-[[2-
 (трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід



Приклад 61 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи 3-аміноциклогексанкарбоною кислоту транс-4-аміноциклогексанкарбонову
 35 кислоту на стадії 1. MS (ES⁺): m/e 485,3 [M+H]⁺.

Приклад 62

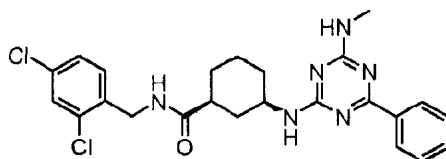
3-{[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-({2-
 [(трифторметил)окси]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід



Приклад 62 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи 3-аміноциклогексанкарбоною кислотою транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 1 і 1-[2-[(трифторметил)окси]феніл]метанаміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 501,1 [M+H]⁺.

Приклад 63

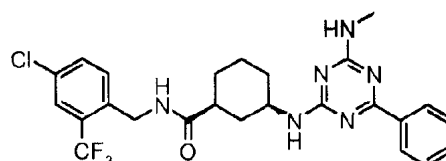
N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-3-[[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



Приклад 63 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи 3-аміноциклогексанкарбоною кислотою транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 1 і [(2,4-дихлорфеніл)метил]аміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 485,2 [M+H]⁺.

Приклад 64

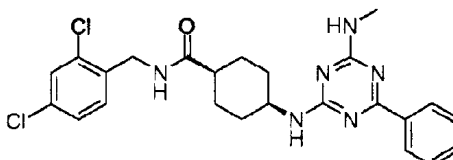
N-[[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



Приклад 64 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи 3-аміноциклогексанкарбоною кислотою транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 1 і 1-[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]метанаміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS(ES⁺):m/e 519,3 [M+H]⁺.

Приклад 65

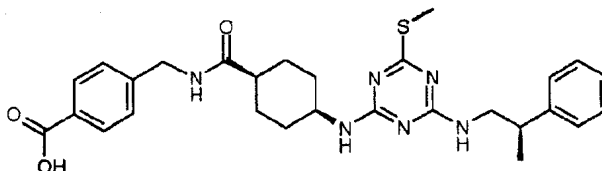
цис-N-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-4-[[4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



Приклад 65 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 53, замінюючи цис-4-аміноциклогексанкарбоною кислотою транс-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту на стадії 1 і [(2,4-дихлорфеніл)метил]аміном 1-[2-(трифторметил)феніл]метанамін на стадії 2. MS (ES⁺): m/e 485,0 [M+H]⁺.

Приклад 66

4-[[[цис-4-[(4-(метилтіо)-6-[(2R)-2-фенілпропіл]аміно]-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]циклогексил]карбоніл]аміно]метил]бензойна кислота



а) Одержання 4,6-дихлор-N-[(2R)-2-фенілпропіл]-1,3,5-триазин-2-аміну

До суспензії ціанурхлориду (677 мг, 3,67 ммоль, 1,00 екв.) в суміші 1:1 CH₃CN:H₂O (6,1 мл) при 0 °С додавали розчин (2R)-2-феніл-1-пропанаміну (0,52 мл, 3,7 ммоль, 1,0 екв.) у THF (1,8 мл). Реакційну суміш обробляли 1 н. NaOH, щоб підтримувати рН 9-10 і перемішували протягом 10 хвил при 0 °С. Одержану суспензію використовували на наступній стадії без переробки або очищення. MS (ES⁺): m/e 282,9 [M+H]⁺.

б) Одержання метил 4-({[(цис-4-аміноциклогексил)карбоніл]аміно}метил)бензоату

Використовуючи загальну процедуру, описану вище на стадії b прикладу 1, замінюючи відповідні вихідні матеріали, одержували вказану в заголовку сполуку. MS (ES⁺): m/e 291,0 [M+H]⁺.

с) Одержання метил 4-({[(цис-4-[(4-хлор-6-[(2R)-2-фенілпропіл]аміно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексил)карбоніл]аміно}метил)бензоату

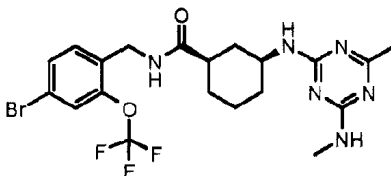
Метил 4-({[(цис-4-аміноциклогексил)карбоніл]аміно}метил)бензоату (1,48 г, 3,67 ммоль, 1,00 екв.) додавали до суспензії, одержаної на стадії а. Одержану суміш нагрівали до 40 °С і обробляли 1н. NaOH, щоб забезпечити рН 9-10. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил і потім використовували відразу ж на наступній стадії без переробки або очищення. MS (ES⁺): m/e 537,1 [M+H]⁺.

д) Одержання 4-({[(цис-4-[(4-(метилтіо)-6-[(2R)-2-фенілпропіл]аміно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексил)карбоніл]аміно}метил)бензойної кислоти

До 1/5 (за об'ємом) сирі реакційної суміші, одержаної на стадії с, додавали NaSMe (51,4 мг, 7,34 ммоль, 10,0 екв.). Одержану суміш нагрівали до 50 °С протягом 1 години. Кінцевий розчин очищали HPLC із зворотною фазою (Sunfire, 25-40 % CH₃CN, H₂O, 0,1 % TFA, 12 хвил), одержуючи 27,9 мг вказаної в заголовку сполуки. MS (ES⁺): m/e 535,2 [M+H]⁺.

Приклад 67

цис-N-({4-бром-2-[(трифторметил)окси]феніл}метил)-3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід



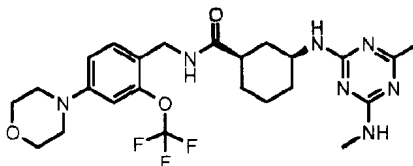
30

Суміш ({4-бром-2-[(трифторметил)окси]феніл}метил)аміну (0,4 г, 1,041 ммоль), 3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбонової кислоти (0,276 г, 1,041 ммоль), гексафторфосфату 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (реагент BOR, 0,507 г, 1,146 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,364 мл, 2,083 ммоль) у N, N-диметилформаміді (DMF) (5 мл) перемішували протягом ночі при к.т. Реакційну суміш обробляли водою, що викликало утворення осаду. Осад фільтрували і промивали водою й сушили, одержуючи N-({4-бром-2-[(трифторметил)окси]-феніл}метил)-3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}циклогексанкарбоксамід (0,35 г, 0,543 ммоль, 53 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS (ES) m/e 517, 519 [M+H]⁺.

40

Приклад 68

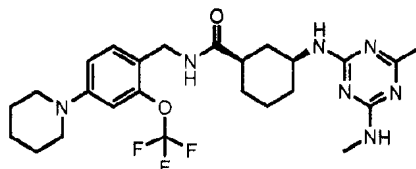
цис-3-{[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно}-N-({4-(4-морфолініл)-2-[(трифторметил)окси]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід



Суміш N-({4-бром-2-[(трифторметил)окси]феніл}метил)-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-
 триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксаміду (60 мг, 0,116 ммоль), морфоліну (20,21 мг, 0,232
 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,31 мг, 5,80 мкмоль), BINAP (5,42 мг, 8,70 мкмоль) і карбонату цезію (76 мг,
 0,232 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) опромінювали за допомогою мікрохвильового реактора
 протягом 20 хвил при 170 °С. Сиру реакційну суміш пропускали через 2-грамову іонообмінну
 колонку SCX. Колонку промивали MeOH, потім її промивали 2 н. NH₃ в MeOH. Розчин NH₃
 збирали і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи залишок, який очищали препаративною
 HPLC, одержуючи в результаті 3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-({4-(4-
 морфолініл)-2-[(трифторметил)окси]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід (15 мг, 0,022 ммоль,
 19 %). MS (ES) m/e 524 [M+H]⁺.

Приклад 69

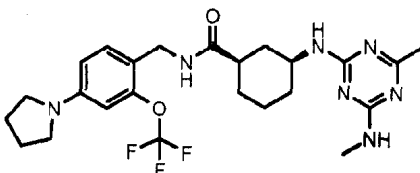
цис-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-({4-(1-піперидиніл)-2-
 [(трифторметил)окси]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід



Приклад 69 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 68,
 замінюючи піперидином морфолін. MS (ES⁺): m/e 522 [M+H]⁺.

Приклад 70

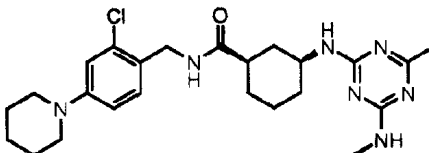
цис-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-({4-(1-піролідиніл)-2-
 [(трифторметил)окси]феніл}метил)циклогексанкарбоксамід



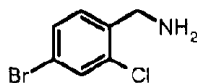
Приклад 70 одержували, використовуючи загальну процедуру, описану вище в прикладі 68,
 замінюючи піролідинном морфолін. MS (ES⁺): m/e 508 [M+H]⁺.

Приклад 71

цис-N-{{2-хлор-4-(1-піперидиніл)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
 іл}аміно}циклогексанкарбоксамід

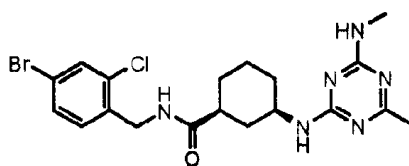


а) 1-(4-бром-2-хлорфеніл) метанамін



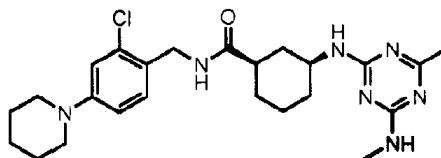
До розчину 4-бром-2-хлорбензонітрилу (2 г, 9,24 ммоль) у тетрагідрофурані (THF) (10 мл) додавали гідрид алюмінію (37,0 мл, 18,48 ммоль) у THF. Реакційну суміш підкисляли 1 н. HCl до рН=4. Суміш промивали простим ефіром (2×50 мл). Водний шар розділяли і знову доводили 1 н. NaOH до рН=10. Суміш екстрагували простим ефіром. Органічний шар відокремлювали і сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли, одержуючи 1-(4-бром-2-хлорфеніл)метанамін (1,8 г, 8,2 ммоль, 88 %). MS (ES⁺): m/e 220, 222 [M+H]⁺.

b) N-[(4-бром-2-хлорфеніл)метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



До розчину 3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбонової кислоти (0,324 г, 0,855 ммоль) у N, N-диметилформаміді (DMF) (25 мл) додавали діізопропілетиламін (0,329 мл, 1,881 ммоль) з подальшим додаванням 1-(4-бром-2-хлорфеніл)метанаміну (0,286 г, 0,855 ммоль) і гексафторфосфату 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (реагент BOP, 0,416 г, 0,940 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Насичений NaHCO₃ додавали до реакційної суміші, в цей час білі тверді речовини осідали з розчину. Тверді речовини фільтрували, промивали ацетонітрилом і сушили, одержуючи N-[(4-бром-2-хлорфеніл)метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід (160 мг, 0,34 ммоль, 40 %). MS (ES⁺): m/e 467, 469 [M+H]⁺.

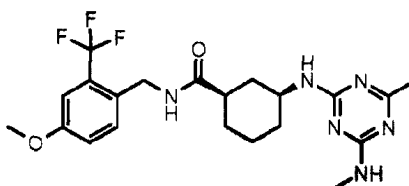
c) цис-N-{[2-хлор-4-(1-піперидиніл)феніл]метил}-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



У мікрохвильову реакційну судину додавали карбонат цезію (0,049 г, 0,150 ммоль) в атмосфері азоту. Потім у реакційну судину додавали Pd₂(dba)₃ (4,89 мг, 5,34 мкмоль), BINAP (4,99 мг, 8,02 мкмоль), N-[(4-бром-2-хлорфеніл)метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід (0,050 г, 0,107 ммоль) і піперидин (10,58 мкл, 0,107 ммоль). Толуол (4,00 мл) додавали й реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 16 годин. LCMS показала утворення бажаного продукту й витрату вихідних матеріалів. Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли й залишок очищали препаративною HPLC, одержуючи цис-N-{[2-хлор-4-(1-піперидиніл)феніл]метил}-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід (19 мг, 0,032 ммоль, 30 %). MS(ES⁺): m/e 472, 474 [M+H]⁺.

Приклад 72

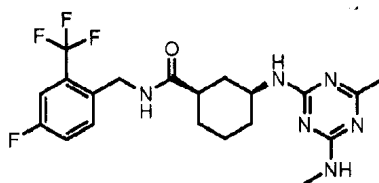
(цис)-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-{[4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метил}циклогексанкарбоксамід



До розчину 3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбонової
кислоти (0,100 г, 0,377 ммоль) у N, N-диметилформаміді (DMF) (5 мл) додавали ([4-
(метилокси)-2-(трифторметил)феніл]метил)амін (0,132 г, 0,415 ммоль), а потім
5 діізопропілетиламін (0,197 мл, 1,131 ммоль) і гексафторфосфат 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси-
трис(диметиламіно)фосфонію (реагент BOP, 0,183 г, 0,415 ммоль). Реакційну суміш
перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім очищали препаративною
HPLC, одержуючи (цис)-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N-[[4-(метилокси)-
2-(трифторметил)феніл]метил]циклогексанкарбоксамід (31 мг, 0,06 ммоль, 16 %) MS (ES⁺): m/e
10 453 [M+H]⁺.

Приклад 73

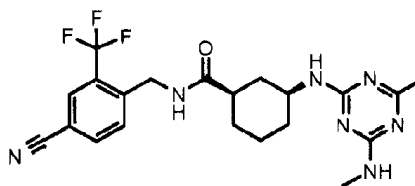
(цис)-N-[[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



До розчину 3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбонової
кислоти (0,100 г, 0,264 ммоль) у N, N-диметилформаміді (DMF) (4 мл) додавали ([4-фтор-2-
(трифторметил)феніл]метил)амін (0,051 г, 0,264 ммоль) з подальшим додаванням
20 діізопропілетиламіну (0,101 мл, 0,580 ммоль) і гексафторфосфату 1H-1,2,3-бензотриазол-1-
ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (реагент BOP, 0,128 г, 0,290 ммоль). Реакційну суміш
перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім очищали препаративною
HPLC, одержуючи (цис)-N-[[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-
1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід (82 мг, 0,148 ммоль, 56 %) MS (ES) m/e 441
25 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,6 (уш.с, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,7 (м, 1H), 6,5 (м, 1H), 3,8 (м,
2H), 3,3 (м, 1H), 2,2 (с, 3H), 2,2-2,1 (м, 1H), 1,7-1,6 (уш.м, 1H), 1,5 (с, 3H), 1,3-1,1 (уш.м, 4H), 0,8-
0,5 (уш.м, 4H).

Приклад 74

(цис)-N-[[4-ціано-2-(трифторметил)феніл]метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-
іл]аміно]циклогексанкарбоксамід



До розчину 3-[[4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбонової
кислоти (0,100 г, 0,264 ммоль) у N, N-диметилформаміді (DMF) (4 мл) додавали 4-(амінометил)-
3-(трифторметил)бензонітрил (0,053 г, 0,264 ммоль) з подальшим додаванням
35 діізопропілетиламіну (0,101 мл, 0,580 ммоль) і гексафторфосфату 1H-1,2,3-бензотриазол-1-
ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (реагент BOP, 0,128 г, 0,290 ммоль). Реакційну суміш
перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім очищали препаративною
HPLC, одержуючи (цис)-N-[[4-ціано-2-(трифторметил)феніл]метил]-3-[[4-метил-6-(метиламіно)-
1,3,5-триазин-2-іл]аміно]циклогексанкарбоксамід (83 мг, 0,148 ммоль, 56 %). MS (ES) m/e 448
40 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,8 (уш.с, 1H), 7,3 (уш.с, 1H), 7,2 (м, 1H), 6,9 (м, 1H), 3,8
(уш.м, 2H), 3,3 (уш.м, 1H), 2,2 (уш.м, 4H), 1,8-1,5 (уш.м, 4H), 1,3-1,1 (уш.м, 4H), 0,8-0,5 (уш.м, 4H).

Використовуваний тут вираз "використовуючи загальну процедуру, описану вище", вказує на
те, що використовувану процедуру проводять за умов подібних, але не обов'язково ідентичних
умовам реакції, на яку подане посилання.

Біологічна активність

Сполуки, що відповідають формулі I, є інгібіторами sEH. Сполуки, що відповідають формулі I, отже, застосовні при лікуванні гіпертензії та інших станів, обумовлених активністю sEH. Як встановлено вище, mEH забезпечує важливий шлях детоксифікації у ссавців. Сполуки, які виявляють фармакологічну селективність до sEH по відношенню до mEH, тому бажані у

5 способах лікування, описаних нижче.

Відповідно, в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки, що відповідає формулі I, яка виявляє відношення селективності рівне або більше за 10:1 для sEH по відношенню до mEH. У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки, що відповідає формулі I, яка виявляє відношення селективності рівне або більше за 100:1 для sEH по відношенню до mEH. У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки, що відповідає формулі I, яка виявляє відношення селективності рівне або більше за 1000:1 для sEH по відношенню до mEH.

Біологічна активність сполук, що відповідають формулі I, може бути визначена з використанням будь-якого відповідного аналізу для визначення сполуки-кандидата на роль інгібітору sEH і mEH, а також відповідної тканини і/або моделей *in vivo*.

Флуоресцентний аналіз *in vitro*

Інгібування активності розчинної епоксидгідролази (sEH) вимірюють у флуоресцентному аналізі на основі формату, описаного Wolf et al. (Analytical Biochemistry Vol. 355 (2006) pp. 71-80). У присутності sEH PHOME (ціано-(6-метокси-нафталін-2-іл) метиловий складний ефір (3-Феніл-оксираніл)оцтової кислоти), гідролізується до діолу, який проходить через внутрішньомолекулярну циклізацію й вивільнення й розкладання ціангідрину (продукти = ціанід і 6-метокси-2-нафталальдегід). Утворення 6-метокси-2-нафталальдегіду відстежують при збудженні 360 нм і емісії 465 нм.

Аналіз використовують у форматі дослідження придушення шляхом послідовного додавання ферменту (5 мкл; 200 нМ sEH в 25 мМ Hepes при pH 7,0, 0,01 % CHAPS (мас./об.), 0,005 % казеїну (мас./об.); 10-хвилинна попередня інкубація в умовах довкілля після додавання), потім субстрат PHOME (5 мкл; 10 мМ субстрат PHOME в 25 мМ Hepes при pH 7,0, 0,01 % CHAPS (мас./об.), 0,005 % казеїну (мас./об.) в 384-лунковому планшеті для аналізу (Greiner 784076) з попереднім нанесенням на нього 25-100 нл сполуки при бажаній концентрації. Реакційну суміш інкубують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, гасять додаванням стоп-розчину (5 мкл; 10 мМ ZnSO₄ в 25 мМ Hepes при pH 7,0, 0,01 % CHAPS (мас./об.), 0,005 % казеїну (мас./об.). Титраційні мікропланшети центрифугують після кожного додавання протягом 30 секунд при 50 оберт. на хвил. Флуоресценцію вимірюють на платформі планшет-ридера EnVision (Perkin Elmer), використовуючи фільтр збудження 360 нм, фільтр емісії 465 нм і

35 дихроїчний фільтр 400 нм. Сполуки спочатку готують у нерозбавленому ДМСО при концентрації 10 мМ, потім розбавляють, як потрібно, щоб одержати бажану для аналізу концентрацію. Для кривих інгібування сполуки розбавляють, використовуючи трикратне послідовне розбавлення, і випробовують при 11 концентраціях (наприклад, 50 мкМ-0,8 нМ або 25 мкМ-0,42 нМ або 2,5 мкМ до 42 нМ). Криві аналізують, використовуючи рівень відліку активності і XL апроксимацію (ActivityBase і XLfit), і результати виражають як величини pIC₅₀.

Аналіз інгібітору sEH на основі клітин

Інгібування sEH на основі клітин вимірюють, використовуючи набір ELISA для імуноаналізу 14,15-DHET, доступний від Detroit R&D (Cat. No. DH1), згідно з наступною процедурою:

45 - Клітини HEK293 (BioCat ID 80556) піддають трансдукції вірусом sEH VacMam, щоб підсилити експресію sEH (інші клітинні лінії можуть бути придатними) таким чином: Один день перед експериментом, 1,5 мільйона клітин HEK293 (BioCat ID 80556) поміщають у 3 мл DMEM/F12 (з L-глутаміном, з 15 мМ HEPES pH 7,30 від Media Prep Lab) з 10 % фетальною телячою сироваткою (від SAFC Biosciences, Cat. No. 12176-1000M) без антибіотика в 25 см² колбі (від Corning Incorporated, Cat. No.430639) і додають 30 мкл вірусу sEH VacMam. Клітини обережно перемішують, потім інкубують при 37 °C, 5 % CO₂, протягом 24 годин.

50 - Клітини трипсинізують для вивільнення їх з колби для вирощування, промивають один раз PBS, потім повторно суспендують у 5 мл DMEM/F12 без фенольного червоного (від Media Prep Lab). Щільність клітин, підрахована за допомогою Cedex AS²⁰ (від Innovatis), має бути приблизно 3×10⁵ клітин/мл (=300 клітин/мкл).

55 - Клітини потім розбавляють у DMEM/F12 до 5,1 клітин/мкл і 98 мкл/лунка (= 500 клітин/лунка) вказаної клітинної суспензії переносять на планшет для аналізу (96 лунок, прозорий полістирол, плоске дно, від Whatman, Cat. No. 7701-1350).

60 - Потім 2 мкл розбавленої випробовуваної сполуки додають до клітин на планшеті для аналізу. Реакційний планшет помірно струшують і інкубують при кімнатній температурі протягом

30 хвил, після цього додають 10 мкл розчину субстрату (розчин субстрату готують розбавленням 1,24 мкл 14,15-EET від Cayman Chemical, Cat. No. 50651 з 8,24 мкл DMEM/F12). Планшет для аналізу потім інкубують протягом однієї години при кімнатній температурі. Після 1 години реакції реакційну суміш розбавляють 3-кратно буфером для розбавлення зразка (наприклад, додати 220 мкл до 110 мкл реакційної суміші), добре перемішують і обертають протягом 5 хвил при 500 оберт. на хвил.

- 100 мкл розбавленої реакційної суміші потім переносять з реакційних планшетів на планшети ELISA і проводять ELISA згідно з інструкціями, що додаються до набору.

- Потім розраховують величини IC₅₀ і pIC₅₀. Величина IC₅₀ може бути розрахована безпосередньо з використанням концентрації 14, 15-DHET або з використанням % інгібування [% інгібування=100*(1-(DHET зразка–DHET 0 клітин)/(DHET 500 клітин–DHET 0 клітин)].

- Сполуки спочатку готують у нерозбавленому ДМСО при концентрації 0,5 мМ, потім розбавляють, як потрібно, щоб одержати бажану для аналізу концентрацію. Для кривих інгібування сполуки розбавляють, використовуючи трикратне послідовне розбавлення, і випробовують при 9 концентраціях (наприклад, 10 мкМ - 1,5 нМ). Криві аналізують, використовуючи рівень відліку активності і XL апроксимацію, й результати виражають як величини pIC₅₀.

Результати біологічної активності

Всі сполуки, наведені як приклади вище, були випробувані на активність як інгібітори sEH.

Коли аналіз конкретної сполуки проводили два або більше разів, подальший висновок, що стосується їх активностей, базований на середній величині окремих експериментів. Усі вказані сполуки, як було виявлено, мають IC₅₀ в діапазоні 0,1 і 10000 нМ.

Способи застосування

Сполуки за винаходом інгібують фермент sEH і можуть бути застосовні при лікуванні станів, при яких патологія, що лежить у їх основі (щонайменше частково), може бути приписана залученню sEH, або станів, при яких інгібування sEH приносить деякий корисний клінічний ефект навіть попри те, що основна патологія не може бути (навіть частково) приписана залученню sEH. Приклади таких станів включають гіпертензію, недостатність/ураження органу (включаючи серцеву недостатність, ниркову недостатність і печінкову недостатність), серцевий і нирковий фіброз, хворобу периферичних судин (включаючи ішемічну хворобу кінцівок, переміжну кульгавість, ендотеліальну дисфункцію, еректильну дисфункцію, хворобу Рейно й діабетичні васкулопатії, наприклад ретинопатію), атеротромботичні порушення (включаючи хворобу коронарної артерії, коронарний вазоспазм, стенокардію, удар, ішемію міокарду, інфаркт міокарду й гіперліпідемію), метаболічні розлади (включаючи діабет) і запальні розлади (включаючи артрит, запальний біль, надактивний сечовий міхур, астму і COPD (хронічне обструктивне захворювання легенів)). Відповідно в іншому аспекті винахід відноситься до способів лікування таких станів.

Первинна артеріальна гіпертензія зазвичай асоціюється з розвитком значного враження кінцевих органів, як-от ниркова, ендотеліальна, міокардіальна й еректильна дисфункція. Такі стани бувають "вторинними" по відношенню до підвищеного системного артеріального кров'яного тиску. Вторинні стани можуть запобігти шляхом дії на основну ("первинну") причину. Відповідно, в іншому аспекті винахід відноситься до способів профілактики таких вторинних станів.

Серцева недостатність є комплексним гетерогенним розладом, що характеризується зниженим хвилинним серцевим викидом, результатом якого є нездатність серця відповідати перфузійним потребам організму. Рекруїтмент серцевого прозапального цитокіну й дезадаптивна серцева гіпертрофія, фіброз і апоптоз/некроз є чинниками, пов'язаними з прогресом серцевої недостатності. Сполуки за винаходом направлені на способи лікування таких станів.

На додаток, sEH опосередковано залучається до регуляції функції тромбоцитів через його дію на EET. Ліки, які інгібують агрегацію тромбоцитів, ймовірно, зменшують ризик атеротромботичних подій, таких як інфаркт міокарду й удар, у пацієнтів зі встановленою серцево-судинною атеросклерозною хворобою. Відповідно, в іншому аспекті винахід відноситься до способів профілактики атеротромботичних подій, таких як інфаркт міокарду й удар, у пацієнтів з недавнім інфарктом міокарду, ударом, короточасними ішемічними нападами, нестабільною стенокардією або атеросклерозом в анамнезі.

Вказані вище способи лікування й способи профілактики містять введення безпечної та ефективною кількості сполуки за винаходом пацієнтові за необхідності цього.

Використовуваний тут термін "лікування" по відношенню до стану означає: (1) полегшення або запобігання стану, що піддається лікуванню, або одному або декільком біологічним проявам

стану, що піддається лікуванню, (2) втручання (а) в один або декілька пунктів у біологічному каскаді, який веде до стану, що піддається лікуванню, або є відповідальним за цей стан, або (b) в один або декілька біологічних проявів стану, що піддається лікуванню, або (3) полегшення одного або декількох симптомів або ефектів, пов'язаних із станом, що піддається лікуванню.

5 Як указано вище, "лікування" стану включає профілактику стану. Фахівець має брати до уваги, що "профілактика" не є абсолютним терміном. У медицині "профілактика" має на увазі профілактичне введення ліків для істотного зменшення вірогідності або тяжкості стану або його біологічного прояву або для затримки початку такого стану або його біологічного прояву.

10 Використовувана тут "безпечна й ефективна кількість" по відношенню до сполуки за винаходом або іншого фармацевтично активного агенту означає кількість сполуки, достатню для того, щоб викликати помітну позитивну зміну в стані, який вимагає лікування, але досить малу, щоб виключити серйозні побічні ефекти (при раціональному відношенні користь/ризик) за офіційним медичним висновком. Безпечна й ефективна кількість сполуки за винаходом може змінюватися залежно від конкретної вибраної сполуки (наприклад, з урахуванням дієвості, ефективності й періоду напіввиведення сполуки); вибраного шляху введення; стану, що вимагає лікування; тяжкості стану, що вимагає лікування; віку; розміру, маси й фізичного стану пацієнта, що піддається лікуванню; історії хвороби пацієнта, що піддається лікуванню; тривалості лікування; характеру супутньої терапії; бажаного терапевтичного ефекту й подібних чинників, проте може бути визначено фахівцем.

20 Використовуваний тут "пацієнт" відноситься до людини або іншої тварини.

Сполуки за винаходом можуть бути введені будь-яким відповідним шляхом введення, включаючи як системне введення, так і місцеве введення. Системне введення включає пероральне введення, парентеральне введення, черезшкірне введення, ректальне введення і введення шляхом інгаляції. Парентеральне введення відноситься до шляхів введення відмінним від ентерального, черезшкірного або шляхом інгаляції і зазвичай це введення шляхом ін'єкції або вливання. Парентеральне введення включає внутрішньовенну, внутрішньом'язову або підшкірну ін'єкцію або вливання. Інгаляція відноситься до парентерального введення в легені пацієнта незалежно від того, чи відбувається вона через рот або через носові проходи. Місцеве введення включає нанесення на шкіру, а також внутрішньоочне, вушне, інтравагінальне або інтраназальне введення.

30 Сполуки за винаходом можуть бути введені один раз або відповідно до режиму дозування, коли декілька доз уводять через змінні інтервали часу протягом заданого періоду часу. Наприклад, дози можуть бути введені один, два, три або чотири рази на добу. Дози можуть уводитися до досягнення бажаного терапевтичного ефекту або невизначено для підтримки бажаного терапевтичного ефекту. Відповідні режими дозування сполуки за винаходом залежать від фармакокінетичних властивостей сполуки, таких як абсорбція, розподіл і період напіввиведення, які можуть бути визначені фахівцем. Крім того, відповідні режими дозування, включаючи кількість, що вводиться, і тривалість, призначають для сполуки за винаходом залежно від стану, що піддається лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню, віку й фізичного стану пацієнта, що піддається лікуванню, історії хвороби пацієнта, що вимагає лікування, характеру супутньої терапії, конкретної вибраного шляху введення, бажаного терапевтичного ефекту й тому подібних чинників, які повинен знати й враховувати фахівець. Крім того, фахівцем має бути зрозуміло, що відповідні режими дозування можуть вимагати регулювання з врахуванням індивідуальної реакції пацієнта на режим дозування або з часом, коли індивідуальні потреби пацієнта змінюються. Типові межі добових дозувань від 1 мг до 1000 мг.

Додатково, сполуки за винаходом можуть бути введені як проліки. Використовувані тут "проліки" сполуки за винаходом є функціональною похідною сполуки, яка при введенні пацієнтові з часом вивільняє сполуку за винаходом *in vivo*. Введення сполуки за винаходом як проліки дозволяє фахівцеві досягти одного або декількох ефектів з наступного: (a) модифікувати початок дії сполуки *in vivo*; (b) модифікувати тривалість дії сполуки *in vivo*; (c) модифікувати транспортування або розподіл сполуки *in vivo*; (d) модифікувати розчинність сполуки *in vivo* і (e) здолати побічний ефект або інші ускладнення, що зустрічаються при застосування сполуки. Типові функціональні похідні, використовувані для приготування проліків, включають модифікації сполуки, які хімічно або ферментативний розщеплюються *in vivo*. Такі модифікації, які включають одержання фосфатів, амідів, складних ефірів, складних тіоефірів, карбонатів і карбаматів, добре відомі фахівцям у цій галузі.

Композиції

60 Сполуки за винаходом зазвичай, але необов'язково, будуть введені до складу фармацевтичної композиції перед введенням пацієнтові. Відповідно в іншому аспекті винахід

стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки за винаходом і фармацевтично прийнятний наповнювач.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути приготовані й упаковані в об'ємній формі, з якої безпечна й ефективна кількість сполуки за винаходом може витягувати й потім
5 бути дана пацієнтові, такий як порошки, сиропи й розчини для ін'єкції. Як варіант, фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути приготовані й упаковані в уніфікованій дозованій формі, де кожна фізично дискретна одиниця містить безпечну й ефективну кількість сполуки за винаходом. Фармацевтичні композиції за винаходом, коли вони приготовані в уніфікованій дозованій формі, зазвичай містять від 1мг до 1000 мг.

10 Фармацевтичні композиції за винаходом зазвичай містять одну сполуку за винаходом. Проте в конкретних варіантах здійснення фармацевтичні композиції за винаходом містять більш ніж одну сполуку за винаходом. Наприклад, у конкретних варіантах здійснення фармацевтичні композиції за винаходом містять дві сполуки за винаходом. На додаток, фармацевтичні композиції за винаходом необов'язково можуть додатково містити одну або декілька додаткових
15 фармацевтично активних сполук. І навпаки, фармацевтичні композиції за винаходом зазвичай містять більш ніж один фармацевтично прийнятний наповнювач. Проте в конкретних варіантах здійснення фармацевтичні композиції за винаходом містять один фармацевтично прийнятний наповнювач.

Використовуваний тут "фармацевтично прийнятний наповнювач" означає фармацевтично
20 прийнятний матеріал, композицію або носій, що вводиться в заданій формі або консистенції у фармацевтичну композицію. Кожен наповнювач має бути сумісним з іншими інгредієнтами фармацевтичної композиції при змішуванні, щоб виключити взаємодії, які могли б істотно понизити ефективність сполуки за винаходом при введенні пацієнтові, і взаємодії, в результаті яких фармацевтичні композиції ставали б фармацевтично неприйнятними. На додаток, кожен
25 наповнювач, звичайно, має бути досить високої чистоти, щоб він був фармацевтично прийнятним.

Сполуки за винаходом і фармацевтично прийнятний наповнювач або наповнювачі зазвичай будуть введені до складу дозованої форми, призначеної для введення пацієнтові бажаним шляхом введення. Наприклад, дозовані форми включають форми, призначені для (1)
30 перорального введення, такі як пігулки, капсули, каплетки, пілюлі, кульки, порошки, сиропи, еліксири, суспензії, розчини, емульсії, саше й облатки; (2) парентерального введення, такі як стерильні розчини, суспензії й порошки для розбавлення; (3) черезшкірного введення, такі як черезшкірні пластири; (4) ректального введення, такі як супозиторії; (5) інгаляції, такі як аерозолі й розчини, і (6) місцевого введення, такі як креми, мазі, лосьйони, розчини, пасти, спреї, піни й гелі.
35

Відповідні фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть змінюватися залежно від вибраної конкретної дозованої форми. На додаток, відповідні фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути вибрані для конкретного призначення, якому вони можуть служити в композиції. Наприклад, конкретні фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути вибрані за їх
40 здатністю полегшувати виготовлення уніфікованих дозованих форм. Конкретні фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути вибрані за їхньою здатністю полегшувати виготовлення стабільних дозованих форм. Конкретні фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути вибрані за їхньою здатністю полегшувати перенесення або транспортування сполуки або сполук за винаходом відразу після введення пацієнтові з одного органу або частини тіла до іншого
45 органу або частини тіла. Конкретні фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути вибрані за їхньою здатністю покращувати їхню прийнятність для пацієнта.

Відповідні фармацевтично прийнятні наповнювачі включають наступні типи наповнювачів: розчинники, наповнювачі, єднальні, дезинтегруючі агенти, мастила, агенти, що додають ковзання, гранулюючі агенти, покриваючі агенти, змочуючі агенти, розчинники, розчинники, що
50 спільно діють, суспендуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, ароматизуючі агенти, маскуючі смак агенти, забарвлюючі агенти, агенти проти злежування, зволожувачі, хелатоутворювачі, пластифікатори, агенти, що підвищують в'язкість, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини й буферні агенти. Фахівець має враховувати, що конкретні фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть виконувати більш ніж одну функцію і можуть
55 мати альтернативні функції залежно від того, як багато наповнювача присутньо у складі та які інші інгредієнти присутні в складі.

Фахівці мають знання й досвід, які дають їм можливість вибирати придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі у відповідних кількостях для застосування за винаходом. На додаток, існує багато джерел, які доступні фахівцям, в яких описані фармацевтично прийнятні
60 наповнювачі та які можуть бути корисні при підборі відповідних фармацевтично прийнятних

наповнювачів. Приклади включають Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) і The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

5 Фармацевтичні композиції за винаходом готують, використовуючи технічні прийоми й способи, відомі фахівцям у цій галузі. Деякі традиційно використовувані способи описані в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

У одному аспекті винахід відноситься до твердої дозованої форми для перорального введення, як-от пігулка або капсула, що містить безпечну й ефективну кількість сполуки за винаходом і розчинник або наповнювач. Відповідні розчинники й наповнювачі включають
10 лактозу, сукрозу, декстрозу, Маніт, сорбіт, крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і заздалегідь клейстеризований крохмаль), целюлозу та її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), сульфат кальцію й двоосновний фосфат кальцію. Тверда дозована форма для перорального введення може додатково містити сполучний засіб.
15 Відповідні сполучні засоби включають крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і заздалегідь клейстеризований крохмаль), желатин, камедь акації, альгінат натрію, альгінову кислоту, трагакант, гуарову смолу, повідон і целюлозу та її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу). Тверда дозована форма для перорального введення може додатково містити дезінтегруючий агент. Придатні дезінтегруючі агенти включають кросповідон, натрієву сіль гліколяту крохмалю, кроскармелозу, альгінову кислоту й натрієву сіль
20 карбоксиметилцелюлози. Тверда дозована форма для перорального введення може додатково містити мастило. Відповідні мастила включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію й тальк.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25 1. Сполука вибрана з групи, що включає:
цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
цис-4-{{4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
30 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-тієніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
цис-4-{{4-(2-фторфеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
35 цис-4-{{4-(4-ціанофеніл)-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-[[трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-[[трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
40 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{2-[[трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
3-{{4-(метиламіно)-6-[[цис-4-{{2-[[трифторметил)окси]феніл}метил}аміно]карбоніл}циклогексил}аміно]-1,3,5-триазин-2-іл}бензойну кислоту;
45 3-[4-(метиламіно)-6-{{цис-4-{{4-(метилокси)-2-[[трифторметил)феніл]метил}аміно]карбоніл}циклогексил}аміно)-1,3,5-триазин-2-іл}бензойну кислоту;
цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
50 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
55 3-[4-(метиламіно)-6-{{цис-4-{{4-(трифторметил)-3-піридиніл}метил}аміно]карбоніл}циклогексил}аміно)-1,3,5-триазин-2-іл}бензойну кислоту;
цис-4-{{4-(метиламіно)-6-[4-(трифторметил)феніл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(трифторметил)-3-піридиніл}метил}циклогексанкарбоксамід;
60 цис-4-{{4-(метиламіно)-6-(3-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(трифторметил)-3-піридиніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

[illegible]

N-{{4-хлор-2-(трифторметил)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;
 цис-N-{{2,4-дихлорфеніл}метил}-4-{{4-(метиламіно)-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;

5 цис-N-{{4-бром-2-[(трифторметил)окси]феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;

цис-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(4-морфолініл)-2-[(трифторметил)окси]феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

10 (цис)-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}-N-{{4-(метилокси)-2-(трифторметил)феніл}метил}циклогексанкарбоксамід;

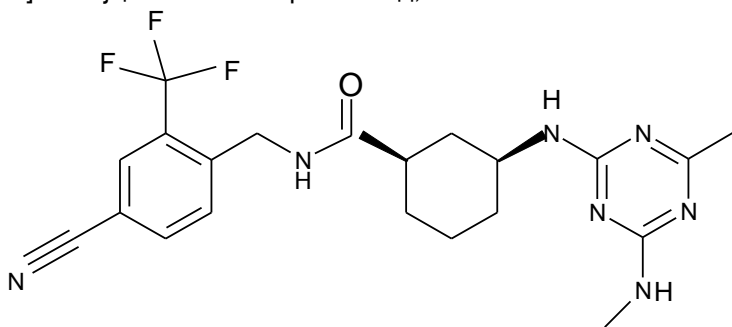
(цис)-N-{{4-фтор-2-(трифторметил)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;

(цис)-N-{{4-ціано-2-(трифторметил)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід;

15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, що являє собою

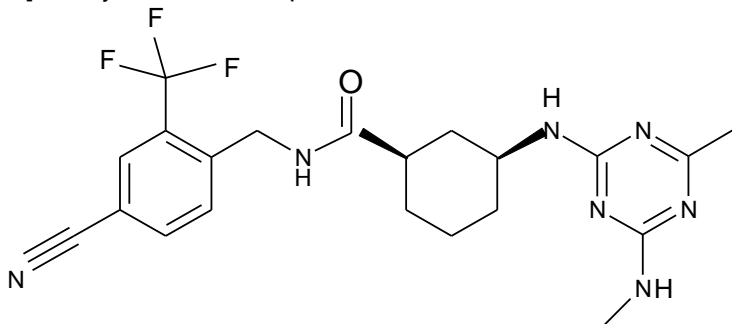
(цис)-N-{{4-ціано-2-(трифторметил)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід,



20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, що являє собою

(цис)-N-{{4-ціано-2-(трифторметил)феніл}метил}-3-{{4-метил-6-(метиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно}циклогексанкарбоксамід



25 4. Сполука за п. 3, представлена у вигляді енантімерно чистого окремого стереоізомера.

5. Спосіб лікування COPD і астми, за яким вводять безпечну та ефективну кількість сполуки або солі за будь-яким з попередніх пунктів людині, що потребує цього.

6. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або сіль за будь-яким з пп. 1-4 і один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів.

30

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601