



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102307869 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201080007190. X

代理人 陈文青

(22) 申请日 2010. 02. 05

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

2009-026470 2009. 02. 06 JP

2009-276133 2009. 12. 04 JP

C07D 401/14(2006. 01)

A61K 31/497(2006. 01)

A61K 31/506(2006. 01)

A61P 7/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 08. 05

A61P 35/02(2006. 01)

C07D 403/12(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2010/051722 2010. 02. 05

C07D 403/14(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/090290 JA 2010. 08. 12

(56) 对比文件

WO 00/71536 A1, 2000. 11. 30, 全文.

WO 2004/043936 A1, 2004. 05. 27, 全文.

WO 2009/017838 A2, 2009. 02. 05, 全文.

(73) 专利权人 日本新药株式会社

地址 日本京都府

(72) 发明人 藤原秀豪 浅木哲夫 堀勝俊

内藤榛名

审查员 杨志培

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

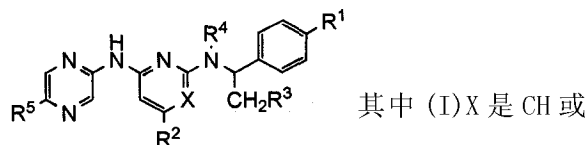
权利要求书18页 说明书129页

(54) 发明名称

氨基吡嗪衍生物和药物

(57) 摘要

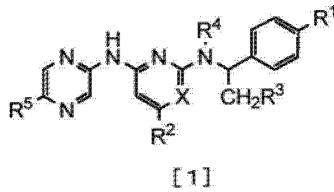
由通式 [1] 代表、满足以下 (I) 或 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐,



[1]

N; R<sup>1</sup>是卤素原子; R<sup>2</sup>是 H, 卤素原子, CN, [2], [3], [8], [9], -O- 烷基, -O-(饱和环) 等。[2] : -C(R<sup>c</sup>) (R<sup>d</sup>) (R<sup>e</sup>) {R<sup>c</sup>到 R<sup>e</sup>各自是 H, 烷基等} [3] : -N(R<sup>f</sup>) (R<sup>g</sup>) {R<sup>f</sup>和 R<sup>g</sup>各自是 H, OH, 氨基, (杂) 芳基等} [8] : -C(=O)R<sup>h</sup> {R<sup>h</sup>是烷基, OH, 烷氧基, 氨基等} [9] : (取代的) 苯基; (II) X 是 >C-C(=O)R<sup>b</sup> {R<sup>b</sup>是 (取代的) 氨基, 烷氧基, OH 等}; R<sup>1</sup>是卤素原子; R<sup>2</sup>是 H; R<sup>3</sup>是 H 或 OH; R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>各自是 H 或烷基。

1. 由以下通式 [1] 代表的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述的化合物由下式 (I) 或 (II) 所限定，



(I):

X 代表 CH 或 N；

R<sup>1</sup> 代表卤素；

R<sup>2</sup> 代表：

(1)H,

(2) 卤素，

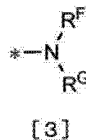
(3) 氰基，

(4) 由以下通式 [2] 代表的基团：

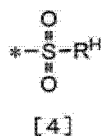


其中 \* 表示结合位点；R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup> 和 R<sup>E</sup> 相同或不同，各自代表 (a)H, 或 (b) 任选由羟基或烷氧基取代的烷基，或者 R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup> 和 R<sup>E</sup> 中的两个与相邻的 C 共同代表含 N 的饱和杂环基团，另一个是 H, 所述的饱和杂环基团任选被烷基磺酰基取代，

(5) 由以下通式 [3] 代表的基团：

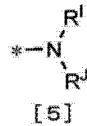


其中 \* 的含义与上述相同；R<sup>F</sup> 和 R<sup>G</sup> 相同或不同，各自代表 (a)H, (b) 被一个或两个选自以下基团任选取代的烷基：羟基、氨基、二烷基氨基、饱和环氨基、烷基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基、任选被烷基取代的杂芳基、四氢吡喃基和氨基甲酰基，(c) 烷基羰基，(d) 烷基磺酰基，(e) 氨基甲酰基，或 (f) 任选被烷基取代的杂芳基，或者 R<sup>F</sup> 和 R<sup>G</sup> 与相邻的 N 共同代表饱和环氨基，可任选被选自一个或两个选自以下的基团所取代：(a) 卤素，(b) 氰基，(c) 羟基，(d) 被一个或两个选自羟基，烷氧基，氨基，烷氧基羰基氨基，烷基磺酰基氨基，和烷基羰基氨基所任选取代的烷基，(e) 环烷基，(f) 卤代烷基，(g) 烷氧基，(h) 氧基，(i) 由以下通式 [4] 代表的基团：



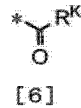
其中 \* 的含义同上；R<sup>H</sup> 代表烷基或芳基，

(j) 由以下通式 [5] 代表的基团：



其中\*的含义同上;  $\text{R}^{\text{I}}$  和  $\text{R}^{\text{J}}$  相同或不同,各自代表 H, 烷基, 氨甲酰基, 烷基羰基, 或烷基磺酰基,

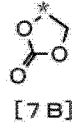
(k) 由以下通式 [6] 代表的基团:



其中\*的含义同上;  $\text{R}^{\text{K}}$  代表烷基, 羟基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 环烷基氨基, (环烷基)烷基氨基, (羟基烷基)氨基, (烷氧基烷基)氨基, 烷氧基, 烷基磺酰基氨基, 或饱和环氨基,

以及 (1) 任选被羟基取代的饱和环氨基;

通过组合  $\text{R}^{\text{F}}$ ,  $\text{R}^{\text{G}}$  和相邻的 N 而形成的饱和环氨基可形成带有由以下通式 [7A] 或 [7B] 代表的基团的螺环连接:



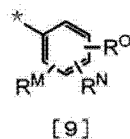
其中\*的含义同上,

(6) 由以下通式 [8] 代表的基团:



其中\*的含义同上;  $\text{R}^{\text{L}}$  代表 (a) 烷基, (b) 羟基, (c) 烷氧基, (d) 任选被烷基或烷基磺酰基取代的饱和环氨基, 或 (e) 任选被一个或两个选自下组取代基所取代的氨基: 烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳烷基, 卤代烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基烷基和羟基烷基,

(7) 由以下通式 [9] 代表的基团:



其中\*的含义同上;  $\text{R}^{\text{M}}$ ,  $\text{R}^{\text{N}}$  和  $\text{R}^{\text{O}}$  相同或不同,各自代表 H, 卤素, 氰基, 烷氧基, 氨甲酰基, 氨磺酰基, 单烷基氨基磺酰基, 或烷基磺酰基, 或者  $\text{R}^{\text{M}}$ ,  $\text{R}^{\text{N}}$  和  $\text{R}^{\text{O}}$  中的两个共同代表亚甲二氧基,

(8)  $-\text{OR}^{\text{P}}$ , 其中  $\text{R}^{\text{P}}$  代表被选自羟基, 二烷基氨基, 烷氧基, 四氢咪喃基和环烷基任选取代的烷基, 或被羟基任选取代的任选含 O 的饱和环基, 或者

(9) 任选被一个或两个选自氰基, 卤素, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氨甲酰基, 烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳烷基, 羟基羰基和烷氧基烷基基团取代的杂芳基;

$\text{R}^{\text{S}}$  代表 H 或羟基;

$\text{R}^{\text{T}}$  代表 H 或烷基; 以及

R<sup>5</sup> 代表 H 或烷基；

(II)：

X 代表 -CR<sup>A</sup>；

R<sup>A</sup> 代表由通式 [10] 代表的基团：



[10]

其中\*的含义同上；R<sup>B</sup> 代表 (a) 任选被一个或两个选自烷基，环烷基，(环烷基) 烷基和烷氧基烷基的基团取代的氨基，(b) 烷氧基，(c) 羟基，或者 (d) 饱和环氨基；

R<sup>1</sup> 代表卤素；

R<sup>2</sup> 代表 H；

R<sup>3</sup> 代表 H 或羟基；

R<sup>4</sup> 代表 H 或烷基；以及

R<sup>5</sup> 代表 H 或烷基；

所述烷基为 1-8 个碳的烷基，所述环烷基为 3-8 个碳的环烷基，所述烷氧基为 1-8 个碳的烷氧基，所述芳基为 6-10 个碳的芳基，所述任选含 O 的饱和环基为 5- 或 6- 元饱和环基团、可含有一个环组成原子 O，所述杂芳基为含 1-4 个环组成原子 N、O 和 S 的 5- 或 6- 元杂芳基，所述含 N 的饱和杂环基团为含有 1 个环组成原子 N 的 5- 或 6- 元饱和杂环基团；

所述饱和环氨基为 1- 氮杂环丁烷基，1- 吡咯烷基，1- 咪唑烷基，哌啶子基，1- 哌嗪基，1- 四氢嘧啶基，吗啉代，硫代吗啉代，或 1- 高哌嗪基。

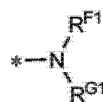
2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，

其中，由通式 [1] 代表的化合物由以下 [i] 或 [ii] 所限定：

[i]: X 是 CH 或 N；以及

R<sup>2</sup> 是：

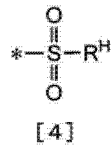
(1) 由以下通式 [11] 代表的基团：



[11]

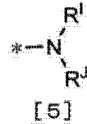
其中\*表示结合位点；R<sup>F1</sup> 和 R<sup>G1</sup> 相同或不同，各自代表 (a) H, (b) 被一个或两个选自下组基团任选取代的烷基：羟基，氨基，二烷基氨基，饱和环氨基，烷基羰基氨基，烷基磺酰基氨基，芳基，任选被烷基取代的杂芳基，四氢呋喃和氨甲酰基，(c) 烷基羰基，(d) 烷基磺酰基，(e) 氨甲酰基，或 (f) 任选被烷基取代的杂芳基，或者 R<sup>F1</sup> 和 R<sup>G1</sup> 与相邻的 N 共同代表饱和环氨基，它被一个或两个选自以下的基团任选取代 (a) 卤素，(b) 氰基，(c) 羟基，(d) 被一个或两个选自以下的基团任选取代的烷基：羟基，烷氧基，氨基，烷氧基羰基氨基，烷基磺酰基氨基和烷基羰基氨基，(e) 环烷基，(f) 卤代烷基，(g) 烷氧基，(h) 氧基，(i) 由以下通式 [4] 代表的基团：





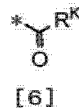
其中\*的含义同上;R<sup>H</sup>代表烷基或芳基,

(j) 由以下通式 [5] 代表的基团:



其中\*的含义同上;R<sup>I</sup>和R<sup>J</sup>相同或不同,各自代表H, 烷基, 氨甲酰基, 烷基羰基或烷基磺酰基,

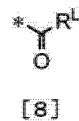
(k) 由以下通式 [6] 代表的基团:



其中\*的含义同上;R<sup>K</sup>代表烷基, 羟基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 环烷基氨基, (环烷基)烷基氨基, (羟基烷基)氨基, (烷氧基烷基)氨基, 烷氧基, 烷基磺酰基氨基或饱和环氨基,

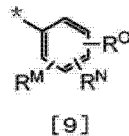
(1) 被羟基任选取代的饱和环氨基,

(2) 由以下通式 [8] 代表的基团:



其中\*的含义同上;R<sup>L</sup>代表(a)烷基, (b)羟基, (c)烷氧基, (d)被烷基或烷基磺酰基任选取代的饱和环氨基, 或者(e)被一个或两个选自以下的基团任选取代的氨基:烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳烷基, 卤代烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基烷基和羟基烷基,

(3) 由以下通式 [9] 代表的基团:



其中\*的含义同上;R<sup>M</sup>, R<sup>N</sup>和R<sup>O</sup>相同或不同,各自代表H, 卤素, 氰基, 烷氧基, 氨甲酰基, 氨磺酰基, 单烷基氨基磺酰基或烷基磺酰基, 或者R<sup>M</sup>, R<sup>N</sup>和R<sup>O</sup>中的两个连接在一起代表亚甲二氧基,

(4) -OR<sup>P1</sup>, 其中R<sup>P1</sup>代表被选自羟基, 二烷基氨基, 烷氧基, 四氢呋喃基和环烷基任选取代的烷基, 或

(5) 被一个或两个选自以下的基团任选取代的杂芳基:氰基, 卤素, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氨甲酰基, 烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳烷基, 羟基羰基和烷氧基烷基;

[ii]:

X是-CR<sup>A</sup>;

R<sup>A</sup>是以下通式 [10] 代表基团:



[10]

其中\*的含义同上；R<sup>B</sup>代表(a)被一个或两个选自以下基团任选取代的氨基：烷基，环烷基，(环烷基)烷基，和烷氧基烷基，(b)烷氧基，(c)羟基，或(d)饱和环氨基；以及R<sup>2</sup>是H；

所述烷基为1-8个碳的烷基，所述环烷基为3-8个碳的环烷基，所述烷氧基为1-8个碳的烷氧基，所述芳基为6-10个碳的芳基，所述杂芳基为含1-4个环组成原子N、O和S的5-或6-元杂芳基，所述含N的饱和杂环基团为含有1个环组成原子N的5-或6-元饱和杂环基团；

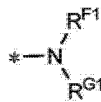
所述饱和环氨基为1-氮杂环丁烷基，1-吡咯烷基，1-咪唑烷基，哌啶子基，1-哌嗪基，1-四氢嘧啶基，吗啉代，硫代吗啉代，或1-高哌嗪基。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

X是CH；

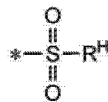
R<sup>2</sup>是：

(1) 由以下通式[11]代表的基团：



[11]

其中\*表示结合位点；R<sup>F1</sup>和R<sup>G1</sup>相同或不同，各自代表(a)H，(b)被一个或两个选自以下的基团任选取代的烷基：羟基，氨基，二烷基氨基，饱和环氨基，烷基羰基氨基，烷基磺酰基氨基，芳基，被烷基任选取代的杂芳基，四氢呋喃基和氨甲酰基，(c)烷基羰基，(d)烷基磺酰基，(e)氨甲酰基，或(f)被烷基任选取代的杂芳基，或者，R<sup>F1</sup>和R<sup>G1</sup>与相邻的N连接在一起代表饱和环氨基，所述饱和环氨基任选被一个或两个选自以下的基团所取代：(a)卤素，(b)氰基，(c)羟基，(d)被一个或两个选自以下的基团任选取代的烷基：羟基，烷氧基，氨基，烷氧基羰基氨基，烷基磺酰基氨基和烷基羰基氨基，(e)环烷基，(f)卤代烷基，(g)烷氧基，(h)氧基，(i)由以下通式[4]代表的基团：



[4]

其中\*的含义同上；R<sup>H</sup>代表烷基或芳基，

(j) 由以下通式[5]代表的基团：



[5]

其中\*的含义同上；R<sup>I</sup>和R<sup>J</sup>相同或不同，各自代表H，烷基，氨甲酰基，烷基羰基，或烷基磺酰基，

(k) 由以下通式[6]代表的基团：



[6]

其中\*的含义同上;R<sup>K</sup>代表烷基,羟基,氨基,烷基氨基,二烷基氨基,环烷基氨基,(环烷基)烷基氨基,(羟基烷基)氨基,(烷氧基烷基)氨基,烷氧基,烷基磺酰基氨基,或饱和环氨基,

和(1)任选被羟基取代的饱和环氨基,

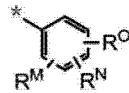
(2)由以下通式[8]代表的基团:



[8]

其中\*的含义同上;R<sup>L</sup>代表(a)烷基,(b)羟基,(c)烷氧基,(d)被烷基或烷基磺酰基任选取代的饱和环氨基,或者(e)被一个或两个选自以下的基团任选取代的氨基:烷基,环烷基,(环烷基)烷基,芳烷基,卤代烷基,二烷基氨基烷基,烷氧基烷基和羟基烷基,

(3)由以下通式[9]代表的基团:



[9]

其中\*的含义同上;R<sup>M</sup>,R<sup>N</sup>和R<sup>O</sup>相同或不同,各自代表H,卤素,氰基,烷氧基,氨甲酰基,氨磺酰基,单烷基氨基磺酰基或烷基磺酰基,或者R<sup>M</sup>,R<sup>N</sup>和R<sup>O</sup>连接在一起代表亚甲二氧基,

(4)-OR<sup>P1</sup>,其中R<sup>P1</sup>代表被选自以下的基团任选取代的烷基:羟基,二烷基氨基,烷氧基,四氢呋喃基和环烷基,或者

(5)被一个或两个选自以下的基团任选取代的杂芳基:氰基,卤素,羟基,烷氧基,烷基羰基,氨甲酰基,烷基,环烷基,(环烷基)烷基,芳烷基,羟基羰基和烷氧基烷基;

所述烷基为1-8个碳的烷基,所述环烷基为3-8个碳的环烷基,所述烷氧基为1-8个碳的烷氧基,所述芳基为6-10个碳的芳基,所述杂芳基为含1-4个环组成原子N、O和S的5-或6-元杂芳基,所述含N的饱和杂环基团为含有1个环组成原子N的5-或6-元饱和杂环基团;

所述饱和环氨基为1-氮杂环丁烷基,1-吡咯烷基,1-咪唑烷基,哌啶子基,1-哌嗪基,1-四氢嘧啶基,吗啉代,硫代吗啉代,或1-高哌嗪基。

4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述的化合物选自以下(1)到(229):

(1)(S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2-酮,

(2)N-{(S)-1-[2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺,

(3)(S)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

- (4) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,
- (5) (S)-N<sup>2'</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6'</sup>-(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺,
- (6) (S)-N<sup>2'</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲氧基-N<sup>6'</sup>-(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺,
- (7) (S)-2'-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6'-(吡嗪-2-基氨基)-3,4'-联吡啶-6-醇,
- (8) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(噁唑-5-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,
- (9) (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (10) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (11) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (12) (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基氧基}乙醇,
- (13) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (14) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (15) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (16) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-酮,
- (17) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡嗪-2,6-二酮,
- (18) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}四氢嘧啶-2(1H)-酮,
- (19) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡咯烷-1-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (20) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-吗啉代-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (21) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}咪唑啉-2-酮,
- (22) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(噁唑-5-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (23) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (24) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺,
- (25)

- (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶-2-醇,  
(26) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶-2-醇,  
(27) N-((R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺,  
(28) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2,6-二胺,  
(29) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2,6-二胺,  
(30) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,  
(31) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,  
(32) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,  
(33) N-{(S)-1-[2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基}乙酰胺,  
(34) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-吗啉代-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,  
(35) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-硫代吗啉代吡啶-2,6-二胺,  
(36) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}丙-1-醇,  
(37) (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺,  
(38) (S)-6-(氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,  
(39) (S)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,  
(40) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-2-酮,  
(41) (S)-4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,  
(42) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,  
(43) (S)-4-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,  
(44) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(噻唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺,  
(45) 1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯

烷-3-醇，

(46) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(5-甲基噻唑-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺，

(47) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4,5'-联嘧啶-2,6-二胺，

(48) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-甲氧基噻唑-5-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺，

(49) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(噻唑-2-基)嘧啶-2,4-二胺，

(50) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}2-氰基吡啶，

(51) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-甲酰胺，

(52) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶酰胺，

(53) 4-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2-甲酰胺，

(54) 6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺，

(55) N-(1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基)甲磺酰胺，

(56) (S)-2-({2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}(2-羟基乙基)氨基)乙-1-醇，

(57) (S)-N<sup>4</sup>-[2-(二甲基氨基)乙基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺，

(58) 1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-3-甲酰胺，

(59) (S)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-甲酰胺，

(60) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺，

(61) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡咯-3-基)嘧啶-2,4-二胺，

(62) (R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-4-羟基吡咯烷-2-酮，

(63) N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[(四氢呋喃-2-基)甲基]嘧啶-2,4,6-三胺，

(64) ((S)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-基)甲醇，

(65) ((R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}

吡咯烷-2-基) 甲醇,

(66) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 哌啶-4-醇,

(67) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 氮杂环丁烷-3-醇,

(68) 1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 哌啶-3-醇,

(69) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 烟酰胺,

(70) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基) 乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(2H-四唑-5-基) 嘧啶-2,4-二胺,

(71) (S)-N<sup>4</sup>-(2-氨基乙基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基) 乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基) 嘧啶-2,4,6-三胺,

(72) (S)-N-(2-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基氨基} 乙基) 甲磺酰胺,

(73) (S)-N-(2-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基氨基} 乙基) 乙酰胺,

(74) (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基氨基} 乙酰胺,

(75) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 苯甲酰胺

(76) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 苄腈,

(77) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基) 乙基]-6-(呋喃-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基) 嘧啶-2,4-二胺,

(78) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 哌啶-4-羧酸乙酯,

(79) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 烟酰胺,

(80) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 哌啶-4-羧酸,

(81) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基氨基} 2-苯基乙醇,

(82) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基氨基} 3-苯基丙-1-醇,

(83) (R)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基氨基} 4-甲基戊-1-醇,

(84) (S)-6-[2-(二甲基氨基) 乙氧基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基) 乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基) 嘧啶-2,4-二胺

(85) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基}-1H-吡

唑-4-羧酸,

(86) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苯甲酰胺,

(87) (S)-6-(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(88) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-氟吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(89) N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]嘧啶-2,4-二胺,

(90) (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氧基}乙醇,

(91) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]嘧啶-2,4,6-三胺,

(92) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}异烟酰胺

(93) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}异烟酰胺,

(94) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-3-甲基丁-1-醇,

(95) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氯苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(96) (1S, 2S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氧基}环己醇,

(97) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺,

(98) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(呋喃-2-基甲基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺,

(99) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[1-(吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4,6-三胺,

(100) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇,

(101) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-2,4,6-三胺,

(102) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-2,4,6-三胺,

(103) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-4-基甲基)嘧啶-2,4,6-三胺,

(104) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-3-羟基丙酰胺,



(105) (3S, 4S)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3, 4-二醇

(106) N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1, 4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2, 4-二胺,

(107) (S)-8-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1, 3-二氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-酮,

(108) (S)-4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺,

(109) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2, 4-二胺,

(110) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}苯甲酰胺,

(111) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡咯-3-基)吡啶-2, 6-二胺,

(112) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺,

(113) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2, 4-二胺,

(114) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(4-甲氧基苯基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺,

(115) (S)-4-(4-氟苯基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺

(116) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺,

(117) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(甲基磺酰基)哌啶-4-甲酰胺,

(118) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(呋喃-3-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺,

(119) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺,

(120) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇,

(121) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}苯磺酰胺,

(122) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲氧基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺,

(123) 4-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-1λ<sup>6</sup>, 4-硫代吗啉-1, 1-二酮,

(124) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}哌啶-4-醇,

(125) (S)-1-(4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-1, 4-二氮杂庚烷-1-基)乙酮,

(126) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>4</sup>-(嘧啶-2-基)吡啶-2,4,6-三胺,

(127) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)吡啶-2,4,6-三胺,

(128) N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2,6-二胺,

(129) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸甲酯,

(130) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-甲基苯磺酰胺,

(131) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(132) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>,N<sup>6</sup>-二(吡嗪-2-基)吡啶-2,4,6-三胺

(133) (S)-4-(环丙基甲氧基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(134) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>2</sup>-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

(135) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}甲醇,

(136) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸,

(137) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(2-甲氧基乙氧基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(138) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-腈,

(139) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(140) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(141) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(1,2,4-噁二唑-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(142) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(143) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酸甲酯,

(144) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N,N-二甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(145) (S)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(146) (S)-N-叔丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(147) (S)-N-乙基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(149) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(吡咯烷-1-基)甲酮,

(150) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-异丙基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(151) (S)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-2-甲酰胺,

(152) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2,6-二胺,

(153) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(154) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(2-羟基乙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(155) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(156) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(吗啉代)甲酮,

(157) (S)-N-苄基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(158) (S)-N-环丙基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(159) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,

(160) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(2-甲氧基乙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(161) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-正丙基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(162) (S)-N-环丙基甲基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(163) (S)-N-环丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(164) (S)-正丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(165) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-异丁基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(166) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺,

(167) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(3-羟基丙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(168) (S)-N-(2-乙氧基乙基)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

(169) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(170) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(甲氧基甲基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(171) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(172) (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲磺酰胺,

(173) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-腈,

(174) 2-(4-氟苯基)-2-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基氨基]乙醇,

(175) (S)-N-乙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(176) (S)-N,N-二乙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(177) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}乙酮,

(178) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(179) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇,

(180) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺,

(181) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N,N-二甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺,

(182) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺,

(183) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-3-基}(吗啉代)甲酮,

(184) (S)-N-(环丙基甲基)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺,

(185) (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)乙磺酰胺,

(186) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-异丙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(187) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇,

(188) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮,

(189) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(190) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(哌啶-1-基)甲酮,

(191) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(吗啉代)甲酮,

(192) (S)-N-(环丙基)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(193) (S)-N-(环丙基甲基)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(194) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

(195) (S)-3-环丙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇,

(196) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇,

(197) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇,

(198) (S)-3-环丙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇,

(199) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇,

(200) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇,

(201) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇,

(202) (S)-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(203) (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}乙酰胺,

(204) (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}甲磺酰胺,

(205) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}脲,

(206) (S)-4-(3-环丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(207) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(3-异丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(208) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(209) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(210) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(211) (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}丙酰胺,

(212) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(213) (S)-4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(214) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

(215) (S)-6-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(216) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(217) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[3-(吡咯烷-1-基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2,4-二胺,

(218) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(219) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(220) (S)-(1-{1-[2-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-醇,

(221) 4-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1λ<sup>6</sup>,4-硫代吗啉-1,1-二酮,

(222) (S)-1-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)脲,

(223) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲醇,

(224) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯,

(225) (S)-6-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

(226) (S)-N-[(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]乙磺酰胺,

(227) (S)-N-[(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]乙酰胺,

(228) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺, 和

(229) (S)-1-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-醇。

5. 一种药物组合物,其包含权利要求 1-4 任一所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性组分。

6. 如权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物可用于预防或治疗癌症、炎性疾病、血管病。

7. 如权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在于,所述癌症是血癌或实体癌。

8. 如权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物可用于预防或治疗骨髓增殖性肿瘤,脊髓发育不良综合征,急性淋巴细胞白血病,急性骨髓性白血病,慢性骨髓性白血病或多发性骨髓瘤。

9. 如权利要求 8 所述的药物组合物,其特征在于,所述骨髓增殖性肿瘤是真性红细胞增多症。

10. 如权利要求 8 所述的药物组合物,其特征在于,所述骨髓增殖性肿瘤是特发性血小

板增多症。

11. 如权利要求 8 所述的药物组合物,其特征在于,所述骨髓增殖性肿瘤是特发性骨髓纤维化。

12. 如权利要求 7 所述的药物组合物,其特征在于,所述实体癌是前列腺癌或乳腺癌。

13. 如权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在于,所述炎性疾病是类风湿关节炎,炎性肠道疾病。

14. 如权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在于,所述血管病是肺高血压,动脉硬化,动脉瘤或静脉曲张。

## 氨基吡嗪衍生物和药物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及新颖的氨基吡嗪衍生物和含有所述氨基吡嗪衍生物作为活性组分的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 骨髓增殖性肿瘤(慢性骨髓增殖疾病)是一类主要涉及血细胞异常生长的疾病,由畸变的造血干细胞所引起。具体说,已知这类疾病例如有真性红细胞增多症、特发性血小板增多症和特发性骨髓纤维化病(参加,如非专利文献1)。目前,对于骨髓增殖性肿瘤(慢性骨髓增殖疾病)尚没有治疗方法,因此,急需这些疾病的治疗剂。

[0003] 2005年,据报道,在骨髓增殖性肿瘤(慢性骨髓增殖疾病)患者中发现了 JAK 家族酪氨酸激酶 JAK2 的活化突变(JAK2V617F 突变(参见,例如非专利文献2)。在后续研究中,证实这种活化突变在真性红细胞增多症病人中大约占 95%,在特发性血小板增多症病人中约占 50%和在特发性骨髓纤维化病人中约占 50%(参见,例如非专利文献3)。此外,在一些真性红细胞增多症病人中发现了另一种 JAK2 活化突变(JAK2D620E 突变)(参见,例如非专利文献4)。此外,在约 10%特发性骨髓纤维化病人(其 JAK2V617F 为阴性)中发现血小板生成素受体中的 c-Mp1 活化突变(MPLW515L 突变和 MPL W515K 突变)。

[0004] 由于 JAK2 位于 c-Mp1 细胞内信号转导的下游,预期具有 JAK2 酪氨酸激酶抑制活性的化合物是治疗不仅由 JAK2-活化突变而且由 c-Mp1 突变所引起的疾病,例如,骨髓增殖性肿瘤(慢性骨髓增殖疾病)的活性组分(参见,如非专利文献5和6)。

[0005] 在非骨髓增殖性肿瘤(慢性骨髓增殖疾病)中也发现 JAK2-活化突变。例如,据报道,在属于脊髓增生异常综合征(RARS-T)的病人中发现 JAK2V617F 突变率很高(参见,例如非专利文献7)。业已在 187 个婴儿急性淋巴细胞白血病的 16 例病人(约 9%)(参见,例如非专利文献8)和约 20%患唐氏综合征的婴儿急性淋巴细胞白血病病人中发现了 JAK2-活化突变(JAK2R683S/G 突变等)(参见,例如非专利文献9)。

[0006] 也已报道,JAK2 融合基因产生的 JAK3 酪氨酸激酶活化参与疾病形成。例如,在骨髓增殖性肿瘤(慢性骨髓增殖疾病)和急性骨髓性白血病的病人中发现 TEL-JAK2 融合蛋白,在慢性骨髓性白血病样血癌病人中发现 BCR-JAK2 融合蛋白和 PCM1-JAK2 融合蛋白(参见,例如非专利文献10)。JAK2 信号转导途径参与 Bcr-Ab1-阳性慢性骨髓性白血病细胞的生长,提示具有 JAK2 酪氨酸激酶抑制活性的化合物对于伊马替尼(imatinib)耐药慢性骨髓性白血病有效(参见,例如非专利文献11)。一般来说,JAK2 信号转导途径是血癌细胞生长的重要途径之一,因此,预期具有 JAK2 酪氨酸激酶抑制活性的化合物对各种血癌有治疗作用(参见,例如非专利文献10)。

[0007] JAK2 酪氨酸激酶也参与细胞因子受体和激素受体的细胞内信号转导。白介素-6(IL-6)是一种炎性细胞因子,在炎症、免疫应答和癌症发生中起重要作用(参见,例如非专利文献12、13和14),IL-6 信号通过 JAK2 酪氨酸激酶转导(参见,例如非专利文献15)。IL-6 参与的疾病包括炎症疾病(如,类风湿关节炎、炎性肠道疾病、骨质疏松症、多发性硬化



症),血癌(如多发性骨髓瘤),实体癌(如前列腺癌)和血管病(如肺高血压、动脉硬化、动脉瘤、静脉曲张)(参见,例如非专利文献 16、17 和 18)。此外,已知 JAK2 酪氨酸激酶有助于泌乳刺激素受体的细胞内信号传导,泌乳刺激素受体表达量在乳腺癌中增加,导致加速泌乳刺激素引起的癌细胞增殖(例如,非专利文献 19)。

[0008] 因此,由于 JAK2 酪氨酸激酶参与细胞外刺激的传导,预期具有 JAK2 酪氨酸激酶抑制活性的化合物对于各种疾病,如炎症性疾病、血癌、实体癌和血管病具有治疗作用。

[0009] JAK3 是一类在细胞因子信号传导中起重要作用的酪氨酸激酶,近 10 多年来作为免疫抑制剂的靶分子而吸引了相当大的关注。事实上,具有 JAK3 酪氨酸激酶抑制活性的化合物作为器官移植和类风湿关节炎的治疗剂已进行了临床试验(参见,例如非专利文献 20)。

[0010] 现有技术文献

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献 1:Van Etten 等,2004,癌细胞(Cancer Cell),6,547-552

[0013] 非专利文献 2:Robert Kralovics 等,2005,新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine),352,1779-1790

[0014] 非专利文献 3:Peter J. Campbell 等,2006,新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine),355,2452-2466

[0015] 非专利文献 4:L. Richeldi 等,2006,白血病(Leukemia),20,2210-2211

[0016] 非专利文献 5:Yana Pikman 等,2006,PLoS Medicine,3,1140-1151

[0017] 非专利文献 6:Animesh D 等,2006,血液(Blood),108,3472-3476

[0018] 非专利文献 7:MM Ceesay 等,2006,白血病(Leukemia),20,2060-2061

[0019] 非专利文献 8:C. Mullighan 等,2009,美国国家科学院论文集(Proceedings of the National Academy of Science U. S. A),106,9414-9418

[0020] 非专利文献 9:A. Gaikwad 等,2008,英国血液学杂志(British Journal of Haematology),144,930-932

[0021] 非专利文献 10:Lyne Valentino 等,2006,生化药理学(Biochemical Pharmacology),71,713-721

[0022] 非专利文献 11:Ajoy K. Samanta 等,2006,癌症研究(Cancer Research),66,6468-6472

[0023] 非专利文献 12:H. Yu 等,2009,自然综述癌症(Nature Reviews Cancer),9,798-809

[0024] 非专利文献 13:H. Ogura 等,2008,免疫(Immunity),29,628-636

[0025] 非专利文献 14:R. Catlett-Falcone 等,1999,免疫(Immunity),10,105-115

[0026] 非专利文献 15:M. Narazaki 等,1994,美国国家科学院论文集(Proceedings of the National Academy of Science U. S. A),91,2285-2289

[0027] 非专利文献 16:P. Heinrich 等,2003,生化杂志(Biochemical Journal),374,1-20

[0028] 非专利文献 17:M. Steiner 等,2009,循环研究(Circulation Research),104,236-244

[0029] 非专利文献 18:H.Alexander 等,2009,生化药理学(Biochemical Pharmacology),78,539-552

[0030] 非专利文献 19:L.Neilson 等,2007,分子内分泌学(Molecular Endocrinology),21,2218-2232

[0031] 非专利文献 20:Paul S.Changelian 等,2003,科学(Science),302,875-878。

[0032] 发明概述

[0033] 本发明需要解决的问题

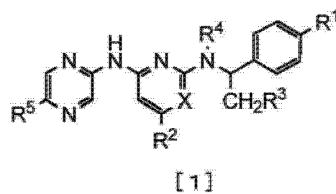
[0034] 本发明的主要目的是提供一种新颖的氨基吡嗪衍生物。本发明的另一个目的是提供含有这类氨基吡嗪衍生物作为活性组分的药物组合物。

[0035] 解决问题的方式

[0036] 本发明中列举了由以下通式(1)代表的化合物(下面称为“本发明化合物”)或其药学上可接受的盐,其中该化合物由以下通式(I)或(II)所限定。

[0037] [化学式 1]

[0038]



[0039] (I):

[0040] X 代表 CH 或 N;

[0041] R<sup>1</sup> 代表卤素;

[0042] R<sup>2</sup> 代表:

[0043] (1)H,

[0044] (2) 卤素,

[0045] (3) 氰基,

[0046] (4) 由以下通式 [2] 代表的基团:

[0047] [化学式 2]

[0048]



[0049] (其中\*表示结合位点;R<sup>C</sup>,R<sup>D</sup>和R<sup>E</sup>相同或不同,各自代表(a)H,或(b)任选地由羟基或烷氧基取代的烷基,或者R<sup>C</sup>,R<sup>D</sup>和R<sup>E</sup>中的两个与相邻的C共同代表含N的饱和杂环基团,另一个是H,所述的饱和杂环基团任选被烷基磺酰基取代),

[0050] (5) 由以下通式 [3] 代表的基团:

[0051] [化学式 3]

[0052]



[3]

[0053] (其中\*的定义与上述的相同;R<sup>F</sup>和R<sup>G</sup>相同或不同,各自代表(a)H,(b)被一个或两个选自以下基团任选取代的烷基:羟基、氨基、二烷基氨基、饱和环氨基、烷基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基、任选被烷基取代的杂芳基、四氢呋喃基和氨基甲酰基,(c)烷基羰基,(d)烷基磺酰基,(e)氨基甲酰基,或(f)任选被烷基取代的杂芳基,或者R<sup>F</sup>和R<sup>G</sup>与相邻的N共同代表饱和环氨基,可任选被一个或两个选自以下的基团所取代:(a)卤素,(b)氰基,(c)羟基,(d)被一个或两个选自羟基,烷氧基,氨基,烷氧基羰基氨基,烷基磺酰基氨基,和烷基羰基氨基所任选取代的烷基,(e)环烷基,(f)卤代烷基,(g)烷氧基,(h)氧基,(i)由以下通式[4]代表的基团:

[0054] [化学式 4]

[0055]



[4]

[0056] (其中\*的含义同上;R<sup>H</sup>代表烷基或芳基),(j)由以下通式[5]代表的基团:

[0057] [化学式 5]

[0058]



[5]

[0059] (其中\*的含义同上;R<sup>I</sup>和R<sup>J</sup>相同或不同,各自代表H,烷基,氨基甲酰基,烷基羰基,或烷基磺酰基),(k)由以下通式[6]代表的基团:

[0060] [化学式 6]

[0061]



[6]

[0062] (其中\*的含义同上;R<sup>K</sup>代表烷基,羟基,氨基,烷基氨基,二烷基氨基,环烷基氨基,(环烷基)烷基氨基,(羟基烷基)氨基,(烷氧基烷基)氨基,烷氧基,烷基磺酰基氨基,或饱和环氨基.),以及(1)任选被羟基取代的饱和环氨基;通过组合R<sup>F</sup>,R<sup>G</sup>和相邻的N形成的饱和环氨基可形成由以下通式[7A]或[7B]代表的基团的螺环连接:

[0063] [化学式 7]

[0064]



[7A]



[7B]

[0065] (其中\*的含义同上),

[0066] (6) 由以下通式 [8] 代表的基团：

[0067] [化学式 8]

[0068]



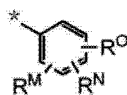
[8]

[0069] (其中 \* 的含义同上 ;  $R^L$  代表 (a) 烷基, (b) 羟基, (c) 烷氧基, (d) 任选被烷基或烷基磺酰基取代的饱和环氨基, 或 (e) 任选被一个或两个选自下组取代基所取代的氨基: 烷基, 环烷基, (环烷基) 烷基, 芳烷基, 卤代烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基烷基和羟基烷基),

[0070] (7) 由以下通式 [9] 代表的基团：

[0071] [化学式 9]

[0072]



[9]

[0073] (其中 \* 的含义同上 ;  $R^M$ ,  $R^N$  和  $R^O$  相同或不同, 各自代表 H, 卤素, 氰基, 烷氧基, 氨甲酰基, 氨磺酰基, 单烷基氨基磺酰基, 或烷基磺酰基, 或者  $R^M$ ,  $R^N$  和  $R^O$  中的两个共同代表亚甲二氧基),

[0074] (8)  $-OR^P$  ( $R^P$  代表被选自羟基, 二烷基氨基, 烷氧基, 四氢呋喃基和环烷基任选取代的烷基, 或被羟基任选取代的含 O 的饱和环基), 或者

[0075] (9) 任选被一个或两个选自氰基, 卤素, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氨甲酰基, 烷基, 环烷基, (环烷基) 烷基, 芳烷基, 羟基羰基和烷氧基烷基基团取代的杂芳基;

[0076]  $R^3$  代表 H 或羟基;

[0077]  $R^4$  代表 H 或烷基; 以及

[0078]  $R^5$  代表 H 或烷基;

[0079] (II):

[0080] X 代表  $-CR^A$ ;

[0081]  $R^A$  代表由通式 [10] 代表的基团:

[0082] [化学式 10]

[0083]



[10]

[0084] (其中 \* 的含义同上 ;  $R^B$  代表 (a) 任选被一个或两个选自烷基, 环烷基, (环烷基) 烷基和烷氧基烷基的基团取代的氨基, (b) 烷氧基, (c) 羟基, 或者 (d) 饱和环氨基);

[0085]  $R^1$  代表卤素;

[0086]  $R^2$  代表 H;

[0087]  $R^3$  代表 H 或羟基;

[0088] R<sup>4</sup> 代表 H 或烷基；以及

[0089] R<sup>5</sup> 代表 H 或烷基。

[0090] 在本发明化合物中, 优选的化合物是由通式 [1] 代表的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 由通式 [1] 代表的化合物由以下 [i] 或 [ii] 所限定:

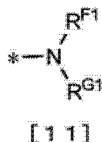
[0091] [i]: X 是 CH 或 N; 以及

[0092] R<sup>2</sup> 是:

[0093] (1) 由以下通式 [11] 代表的基团:

[0094] [化学式 11]

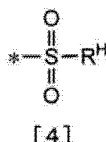
[0095]



[0096] (其中 \* 表示结合位点; R<sup>F1</sup> 和 R<sup>G1</sup> 相同或不同, 各自代表 (a) H, (b) 被一个或两个选自下组基团任选取代的烷基: 羟基, 氨基, 二烷基氨基, 饱和环氨基, 烷基羰基氨基, 烷基磺酰基氨基, 芳基, 任选被烷基取代的杂芳基, 四氢呋喃和氨甲酰基, (c) 烷基羰基, (d) 烷基磺酰基, (e) 氨甲酰基, 或 (f) 任选被烷基取代的杂芳基, 或者 R<sup>F1</sup> 和 R<sup>G1</sup> 与相邻的 N 共同代表饱和环氨基, 它被一个或两个选自以下的基团任选取代 (a) 卤素, (b) 氰基, (c) 羟基, (d) 被一个或两个选自以下的基团任选取代的烷基: 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷氧基羰基氨基, 烷基磺酰基氨基和烷基羰基氨基, (e) 环烷基, (f) 卤代烷基, (g) 烷氧基, (h) 氧基, (i) 由以下通式 [4] 代表的基团:

[0097] [化学式 12]

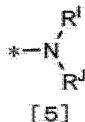
[0098]



[0099] (其中 \* 和 R<sup>H</sup> 的含义同上), (j) 由以下通式 [5] 代表的基团:

[0100] [化学式 13]

[0101]



[0102] (其中 \*, R<sup>I</sup> 和 R<sup>J</sup> 的含义同上), (k) 由以下通式 [6] 代表的基团:

[0103] [化学式 14]

[0104]



[0105] (其中 \* 和 R<sup>K</sup> 的含义同上), (1) 被羟基任选取代的饱和的环氨基。

[0106] (2) 由以下通式 [8] 代表的基团:

[0107] [化学式 15]

[0108]



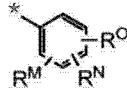
[8]

[0109] (其中 \* 和  $R^L$  的含义同上),

[0110] (3) 由以下通式 [9] 代表的基团:

[0111] [化学式 16]

[0112]



[9]

[0113] (其中 \*,  $R^M$ ,  $R^N$  和  $R^O$  的含义同上),

[0114] (4)  $-\text{OR}^{P1}$  (其中  $R^{P1}$  代表被选自羟基, 二烷基氨基, 烷氧基, 四氢呋喃基和环烷基任选取代的烷基), 或

[0115] (5) 被一个或两个选自以下的基团任选取代的杂芳基: 氰基, 卤素, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氨基甲酰基, 烷基, 环烷基, (环烷基) 烷基, 芳烷基, 羟基羰基和烷氧基烷基;

[0116] [ii]:

[0117] X 是  $-\text{CR}^A$ ;

[0118]  $R^A$  是以下通式 [10] 代表基团:

[0119] [化学式 17]

[0120]



[10]

[0121] (其中 \* 和  $R^B$  的含义同上); 以及

[0122]  $R^2$  是 H。

[0123] 本发明化合物中, 最为优选的是如下所述的化合物或其药学上可接受的盐:

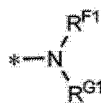
[0124] X 是 CH;

[0125]  $R^2$  是:

[0126] (1) 由以下通式 [11] 代表的基团:

[0127] [化学式 18]

[0128]



[11]

[0129] (其中 \*,  $R^{F1}$  和  $R^{G1}$  的含义同上),

[0130] (2) 由以下通式 [8] 代表的基团:

[0131] [化学式 19]

[0132]



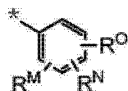
[8]

[0133] (其中 \* 和  $R^L$  的含义同上),

[0134] (3) 由以下通式 [9] 代表的基团:

[0135] [化学式 20]

[0136]



[9]

[0137] (其中 \*,  $R^M$ ,  $R^N$  和  $R^O$  的含义同上),

[0138] (4)  $-OR^{P1}$  (其中  $R^{P1}$  的含义同上), 或

[0139] (5) 被一个或多个选自下组基团任选取代的杂芳基: 氰基, 卤素, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氨甲酰基, 烷基, 环烷基, (环烷基) 烷基, 芳烷基, 羟基羰基和烷氧基烷基。

[0140] 在本发明化合物中, 优选以下具体化合物或其药学上可接受的盐。

[0141] (1) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2-酮,

[0142] (2) N-{(S)-1-[2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺,

[0143] (3) (S)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)- $N^2$ -[1-(4-氟苯基)乙基]- $N^4$ -(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0144] (4) (S)- $N^2$ -[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)- $N^6$ -(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0145] (5) (S)- $N^{2'}$ -[1-(4-氟苯基)乙基]- $N^{6'}$ -(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺,

[0146] (6) (S)- $N^{2'}$ -[1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲氧基- $N^{6'}$ -(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺,

[0147] (7) (S)-2'-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6'-(吡嗪-2-基氨基)-3,4'-联吡啶-6-醇,

[0148] (8) (S)- $N^2$ -[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(噁唑-5-基)- $N^6$ -(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0149] (9) (S)-6-氯- $N^2$ -[1-(4-氟苯基)乙基]- $N^4$ -(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0150] (10) (S)- $N^2$ -[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)苯基]- $N^4$ -(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0151] (11) (S)- $N^2$ -[1-(4-氟苯基)乙基]- $N^4$ -(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0152] (12) (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基氧

基}乙醇,

[0153] (13) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0154] (14) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0155] (15) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0156] (16) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-酮,

[0157] (17) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2,6-二酮,

[0158] (18) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}四氢嘧啶-2(1H)-酮,

[0159] (19) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡咯烷-1-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0160] (20) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-吗啉代-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0161] (21) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}咪唑啉-2-酮,

[0162] (22) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(噁唑-5-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0163] (23) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0164] (24) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0165] (25) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶-2-醇,

[0166] (26) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶-2-醇,

[0167] (27) N-((R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺,

[0168] (28) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2,6-二胺,

[0169] (29) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2,6-二胺,

[0170] (30) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0171] (31) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,



[0172] (32) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0173] (33) N-{(S)-1-[2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}吡咯烷-3-基}乙酰胺,

[0174] (34) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-吗啉代-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0175] (35) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-硫代吗啉代吡啶-2,6-二胺,

[0176] (36) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}丙-1-醇,

[0177] (37) (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)噻啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺,

[0178] (38) (S)-6-(氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)噻啶-2,4-二胺,

[0179] (39) (S)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)-乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)噻啶-2,4-二胺,

[0180] (40) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)噻啶-4-基}氮杂环丁烷-2-酮,

[0181] (41) (S)-4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟-苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0182] (42) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0183] (43) (S)-4-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0184] (44) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(噻唑-5-基)噻啶-2,4-二胺,

[0185] (45) 1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)噻啶-4-基}吡咯烷-3-醇,

[0186] (46) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(5-甲基噻唑-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)噻啶-2,4,6-三胺,

[0187] (47) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4,5'-联噻啶-2,6-二胺,

[0188] (48) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-甲氧基噻唑-5-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)噻啶-2,4-二胺,

[0189] (49) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(噻唑-2-基)噻啶-2,4-二胺,

[0190] (50) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)噻啶-4-基}2-氰基吡啶(picolinonitrile),

[0191] (51) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)噻啶-4-基}

哌啶-4-甲酰胺,

[0192] (52) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶酰胺,

[0193] (53) 4-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2-甲酰胺,

[0194] (54) 6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0195] (55) N-(1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基)甲磺酰胺,

[0196] (56) (S)-2-({2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}(2-羟基乙基)氨基)乙-1-醇,

[0197] (57) (S)-N<sup>4</sup>-[2-(二甲基氨基)乙基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺,

[0198] (58) 1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-3-甲酰胺,

[0199] (59) (S)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-甲酰胺,

[0200] (60) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0201] (61) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡咯-3-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0202] (62) (R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-4-羟基吡咯烷-2-酮,

[0203] (63) N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[(四氢呋喃-2-基)甲基]嘧啶-2,4,6-三胺,

[0204] (64) ((S)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-基)甲醇,

[0205] (65) ((R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-基)甲醇,

[0206] (66) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-醇,

[0207] (67) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇,

[0208] (68) 1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-3-醇,

[0209] (69) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}烟酰胺,

[0210] (70) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(2H-四唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺,

- [0211] (71) (S)-N<sup>4</sup>-(2-氨基乙基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺,
- [0212] (72) (S)-N-(2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙基)甲磺酰胺,
- [0213] (73) (S)-N-(2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙基)乙酰胺,
- [0214] (74) (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙酰胺,
- [0215] (75) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苯甲酰胺,
- [0216] (76) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苄腈,
- [0217] (77) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(呋喃-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- [0218] (78) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-羧酸乙酯,
- [0219] (79) (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}烟酰胺,
- [0220] (80) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-羧酸,
- [0221] (81) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-2-苯基乙醇,
- [0222] (82) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-3-苯基丙-1-醇,
- [0223] (83) (R)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-4-甲基戊-1-醇,
- [0224] (84) (S)-6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- [0225] (85) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-羧酸,
- [0226] (86) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苯甲酰胺,
- [0227] (87) (S)-6-(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- [0228] (88) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-氟吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- [0229] (89) N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]嘧啶-2,4-二胺,
- [0230] (90) (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氧

基}乙醇,

[0231] (91) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]嘧啶-2,4,6-三胺,

[0232] (92) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}异烟酰胺,

[0233] (93) (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}异烟酰胺,

[0234] (94) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-3-甲基丁-1-醇,

[0235] (95) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氯苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0236] (96) (1S, 2S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氧基}环己醇,

[0237] (97) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺,

[0238] (98) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(呋喃-2-基-甲基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺,

[0239] (99) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[1-(吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4,6-三胺,

[0240] (100) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇,

[0241] (101) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-2,4,6-三胺,

[0242] (102) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-2,4,6-三胺,

[0243] (103) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-4-基甲基)嘧啶-2,4,6-三胺,

[0244] (104) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-3-羟基丙酰胺,

[0245] (105) (3S, 4S)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3,4-二醇,

[0246] (106) N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0247] (107) (S)-8-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1,3-二氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-酮,

[0248] (108) (S)-4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟-苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0249] (109) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

- [0250] (110) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}苯甲酰胺,
- [0251] (111) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡咯-3-基)吡啶-2,6-二胺,
- [0252] (112) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-吡啶-2,6-二胺,
- [0253] (113) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,
- [0254] (114) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(4-甲氧基苯基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,
- [0255] (115) (S)-4-(4-氟苯基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,
- [0256] (116) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,
- [0257] (117) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(甲基磺酰基)哌啶-4-甲酰胺,
- [0258] (118) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(呋喃-3-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,
- [0259] (119) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,
- [0260] (120) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇,
- [0261] (121) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}苯磺酰胺,
- [0262] (122) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲氧基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,
- [0263] (123) 4-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-1λ<sup>6</sup>,4-硫代吗啉-1,1-二酮,
- [0264] (124) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}哌啶-4-醇,
- [0265] (125) (S)-1-(4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-1,4-二氮杂庚烷-1-基)乙酮,
- [0266] (126) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>4</sup>-(嘧啶-2-基)吡啶-2,4,6-三胺,
- [0267] (127) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)吡啶-2,4,6-三胺,
- [0268] (128) N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2,6-二胺,
- [0269] (129) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸甲酯,
- [0270] (130) (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧

啶-4-基}-N-甲基苯磺酰胺,

[0271] (131) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0272] (132) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>,N<sup>6</sup>-二(吡嗪-2-基)吡啶-2,4,6-三胺,

[0273] (133) (S)-4-(环丙基甲氧基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)-乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0274] (134) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>2</sup>-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0275] (135) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}甲醇,

[0276] (136) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸,

[0277] (137) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(2-甲氧基乙氧基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0278] (138) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-腈,

[0279] (139) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0280] (140) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0281] (141) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(1,2,4-噁二唑-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0282] (142) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0283] (143) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酸甲酯,

[0284] (144) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N,N-二甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0285] (145) (S)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0286] (146) (S)-N-叔丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0287] (147) (S)-N-乙基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0288] (149) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(吡咯烷-1-基)甲酮,

[0289] (150) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-异丙基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0290] (151) (S)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-2-甲酰胺,

[0291] (152) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2,6-二胺,

[0292] (153) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}

氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0293] (154) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(2-羟基乙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0294] (155) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0295] (156) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(吗啉代)甲酮,

[0296] (157) (S)-N-苄基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0297] (158) (S)-N-环丙基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0298] (159) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,

[0299] (160) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(2-甲氧基乙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0300] (161) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-正丙基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0301] (162) (S)-N-环丙基甲基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0302] (163) (S)-N-环丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0303] (164) (S)-正丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0304] (165) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-异丁基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0305] (166) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺,

[0306] (167) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(3-羟基丙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0307] (168) (S)-N-(2-乙氧基乙基)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺,

[0308] (169) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)噻啶-4-基}-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0309] (170) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(甲氧基甲基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0310] (171) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)噻啶-4-基}-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0311] (172) (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)噻啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲磺酰胺,

[0312] (173) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-腈,

[0313] (174) 2-(4-氟苯基)-2-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基氨基]乙醇,

[0314] (175) (S)-N-乙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0315] (176) (S)-N,N-二乙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0316] (177) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}乙酮,

[0317] (178) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0318] (179) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇,

[0319] (180) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺,

[0320] (181) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N,N-二甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺,

[0321] (182) (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺,

[0322] (183) (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-3-基}(吗啉代)甲酮,

[0323] (184) (S)-N-(环丙基甲基)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺,

[0324] (185) (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)乙磺酰胺,

[0325] (186) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-异丙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0326] (187) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇,

[0327] (188) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮,

[0328] (189) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0329] (190) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(哌啶-1-基)甲酮,

[0330] (191) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(吗啉代)甲酮,

[0331] (192) (S)-N-(环丙基)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0332] (193) (S)-N-(环丙基甲基)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)



基) 嘧啶-4-基} 氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0333] (194) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺,

[0334] (195) (S)-3-环丙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基-氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇,

[0335] (196) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇,

[0336] (197) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇,

[0337] (198) (S)-3-环丙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇,

[0338] (199) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇,

[0339] (200) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇,

[0340] (201) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇,

[0341] (202) (S)-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0342] (203) (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}乙酰胺,

[0343] (204) (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}甲磺酰胺,

[0344] (205) (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}脲,

[0345] (206) (S)-4-(3-环丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0346] (207) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(3-异丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0347] (208) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0348] (209) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0349] (210) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0350] (211) (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}丙酰胺,

[0351] (212) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0352] (213) (S)-4-(1-环丙基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡啶-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0353] (214) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡啶-2-基)吡啶-2,6-二胺,

[0354] (215) (S)-6-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0355] (216) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0356] (217) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)-6-[3-(吡咯烷-1-基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2,4-二胺,

[0357] (218) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0358] (219) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(4-甲基哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0359] (220) (S)-(1-{1-[2-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-醇,

[0360] (221) 4-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1λ<sup>6</sup>,4-硫代吗啉-1,1-二酮,

[0361] (222) (S)-1-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)脲,

[0362] (223) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲醇,

[0363] (224) (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯,

[0364] (225) (S)-6-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺,

[0365] (226) (S)-N-[(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]乙磺酰胺,

[0366] (227) (S)-N-[(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]乙酰胺,

[0367] (228) (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>6</sup>-(吡啶-2-基)吡啶-2,6-二胺, 以及

[0368] (229) (S)-1-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-醇.

[0369] 本发明化合物或其药学上可接受的盐可用作药物。

[0370] 下面将详细描述本发明的各个术语。

[0371] “卤素”包括,例如氟、氯、溴和碘。

[0372] “烷基”表示,例如,1-8个碳的直链或支链烷基,特别包括甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,正戊基,异戊基,正己基,异己基,正庚

基, 异庚基和正辛基。具体来说, 优选 1-6 个碳, 更优选 1-3 个碳的烷基。

[0373] “烷基磺酰基”, “烷基羰基氨基”, “羟基烷基”, “(环烷基)烷基”, “烷氧基烷基”, “烷基氨基”, “(羟基烷基)氨基”, “(烷氧基烷基)氨基”, “二烷基氨基”, “二烷基氨基烷基”, “(环烷基)烷基氨基”, “烷基羰基”, “烷基羰基氨基”, “烷基磺酰基”, “烷基磺酰基氨基”, 和“单烷基氨基磺酰基”中的烷基部分可与上述例举的“烷基”相同。

[0374] “卤代烷基”表示, 例如, 1-8 个碳的直链或支链烷基, 其中任何可取代的任选位点可被一个或多个卤素原子取代。“卤代烷基”中的烷基和卤素部分各自与上述例举的“烷基”和“卤素”相同。

[0375] “环烷基”表示, 例如, 3-8 个碳的环烷基, 具体包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基等。

[0376] 可例举的“(环烷基)烷基”, “环烷基氨基”和“(环烷基)烷基氨基”中的环烷基部分与上述例举的“环烷基”相同。

[0377] “烷氧基”表示, 例如, 1-8 个碳的直链或支链烷氧基, 具体包括甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 正戊氧基, 正己氧基, 正庚氧基和正辛氧基。

[0378] “烷氧基烷基”和“(烷氧基烷基)氨基”中的烷氧基部分与上述例举的“烷氧基”相同。

[0379] “芳基”表示 6-10 个碳的芳基, 包括, 例如苯基, 1-萘基和 2-萘基。具体优选苯基。

[0380] “芳烷基”表示, 例如, 6-10 碳的芳基在任选可被替代的位点被 1-8 个碳原子的直链或支链烷基取代的基团, 包括, 例如, 苄基, 苯基乙基(如, 1-苯基乙基, 2-苯基乙基), 苯基丙基(1-苯基丙基, 2-苯基丙基, 3-苯基丙基等)和萘基甲基(如, 1-萘基甲基, 2-萘基甲基等)。

[0381] “饱和环氨基”表示, 例如, 4-7 元饱和环氨基, 可含有 O 或 S 之一, 与一个或两个环组成原子 N。具体包括 1-氮杂环丁烷基, 1-吡咯烷基, 1-咪唑烷基, 哌啶子基, 1-哌嗪基, 1-四氢嘧啶基, 吗啉代, 硫代吗啉代, 和 1-高哌嗪基。

[0382] “含 N 的饱和杂环”表示, 例如, 含有 1 个环组成原子 N 的 5- 或 6- 元饱和杂环基团, 具体包括, 例如 2-吡咯烷基, 3-吡咯烷基, 2-哌啶基, 3-哌啶基和 4-哌啶基。

[0383] “任选含 O 的饱和环基团”表示, 例如, 5- 或 6- 元饱和环基团, 可含有一个环组成原子 O, 具体包括, 例如, 环戊基, 环己基, 四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0384] “杂芳基”表示, 例如, 含 1-4 个环组成原子 N、O 和 S 的 5- 或 6- 元杂芳基, 具体包括, 例如, 呋喃基(如, 2-呋喃基, 3-呋喃基), 噻吩基(如, 2-噻吩基, 3-噻吩基), 吡咯基(如, 1-吡咯基, 2-吡咯基, 3-吡咯基), 咪唑基(如, 1-咪唑基, 2-咪唑基, 4-咪唑基), 吡唑基(如, 1-吡唑基, 3-吡唑基, 4-吡唑基), 三唑基(如, 1, 2, 4-三唑-1-基, 1, 2, 4-三唑-3-基, 1, 2, 4-三唑基-4-基), 四唑基(如, 1-四唑基, 2-四唑基, 5-四唑基), 噁唑基(如, 2-噁唑基, 4-噁唑基, 5-噁唑基), 异噁唑基(如, 3-异噁唑基, 4-异噁唑基, 5-异噁唑基), 噁二唑基(如, 1, 3, 4-噁二唑-2-基), 噻唑基(如, 2-噻唑基, 4-噻唑基, 5-噻唑基), 噻二唑基, 异噻唑基(如, 3-异噻唑基, 4-异噻唑基, 5-异噻唑基), 吡啶基(如, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基), 哒嗪基(如, 3-哒嗪基, 4-哒嗪基), 嘧啶基(如, 2-嘧

啉基, 4- 嘧啶基, 5- 嘧啶基), 和吡嗪基 (如, 2- 吡嗪基)。

[0385] “四氢呋喃基”包括, 例如 2- 四氢呋喃基和 3- 四氢呋喃基。

[0386] “四氢吡喃基”包括, 例如 2- 四氢吡喃基, 3- 四氢吡喃基和 4- 四氢吡喃基。

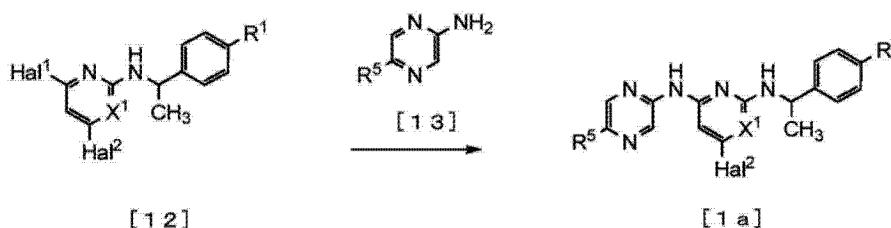
[0387] 实施本发明的模式

[0388] 本发明的化合物, 例如可按照以下方法, 从已知化合物或从易于合成的中间体制备。制备本发明化合物的原材料当含有影响反应的取代基时, 通常按照已知方法用合适的保护基团初步保护原材料后才进行反应。在反应完成后可按照已知方法除去这种保护基团。

[0389] 方法 1: 以  $R^2$  是卤素的化合物为例

[0390] [化学式 21]

[0391]



[0392] (其中  $R^1$  和  $R^5$  的含义同上;  $X^1$  代表 CH 或 N;  $Ha1^1$  和  $Ha1^2$  相同或不同, 各自代表卤素。)

[0393] 该反应是化合物 [12] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 因此本身可按照已知方法进行。所用的溶剂包括, 例如, 烃类例如甲苯、二甲苯; 醚类如 1, 4- 二噁烷, 四氢呋喃; 酰胺类如 N, N- 二甲基甲酰胺, NN- 二甲基乙酰胺, N- 甲基-2- 吡咯烷酮; 或它们的混合物, 无具体限制, 只要它们对反应没有影响。在 20°C 到 200°C 存在碱时进行反应。所用的钯催化剂包括, 例如, 三 (二亚苄基丙酮) (氯仿) 二钯 (0), 三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) 和乙酸钯 (II)。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。钯催化剂所用的配体包括, 例如, 1, 1'- 双 (二苯基膦基) 二茂铁, 4, 5- 双 (二苯基膦基)-9, 9'- 二甲基甲氧杂蒽, 2- 二环己基膦基-2', 4', 6'- 三异丙基二苯基, (±)-2, 2'- 双 (二苯基膦基)-1, 1'- 二萘基, 2- (二-叔丁基膦基) 二苯, 双 [2- (二苯基膦基) 苯基] 醚和三-叔丁基膦。所用的碱包括, 例如, 叔丁醇钠, 磷酸三钾和碳酸铯。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 10 分钟到 24 小时。

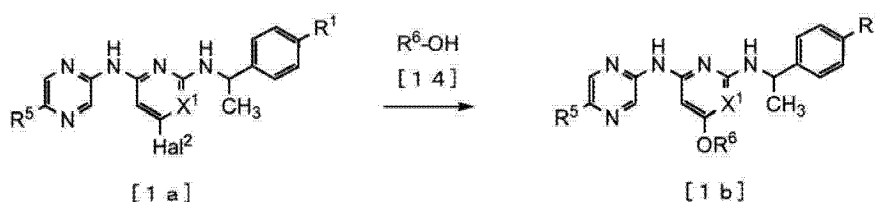
[0394] 可按照已知方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 2004, 4249-4252; Org. Lett., 6, 2004, 3671-3674) 制备作为原材料的化合物 [12]。

[0395] 方法 2: 以  $R^2$  是  $-OR^p$  (其中  $R^p$  的含义同上) 为例

[0396] 方法 2-1

[0397] [化学式 22]

[0398]



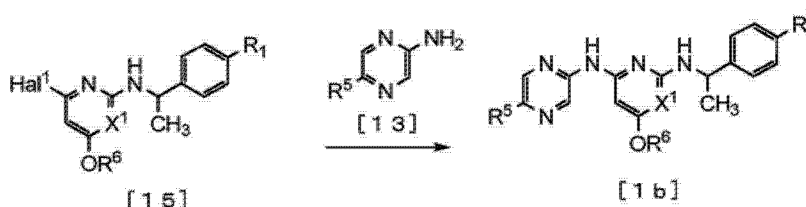
[0399] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^5$  和  $Hal^2$  的含义同上;  $R^6$  代表被选自羟基、二烷基氨基、烷氧基、四氢呋喃基和环烷基任选取代的烷基, 或是任选含 O 的饱和环基团。)

[0400] 进行该反应, 缩合醇化合物 [14] 与化合物 [1a], 使用钯催化剂。所用的溶剂包括, 例如, 烃类如甲苯、二甲苯; 醚类如 1, 4-二噁烷, 四氢呋喃; 酰胺如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, N-甲基-2-吡咯烷酮或它们的混合物, 无具体限制, 只要它们对反应没有影响。在 20°C 到 200°C 存在碱时进行反应。所用的钯催化剂包括, 例如, 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯(0), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0), 和乙酸钯(II)。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。钯催化剂所用的配体包括, 例如, 4, 5-双(二苯基膦基)-9, 9'-二甲基 吨, 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯, (±)-2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联萘基, 2-(二-叔丁基膦基)联苯基和双[2-(二苯基膦基)苯基]醚。所用的碱包括, 例如, 叔丁醇钠和磷酸三钾。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 10 分钟到 24 小时。

[0401] 方法 2-2

[0402] [化学式 23]

[0403]



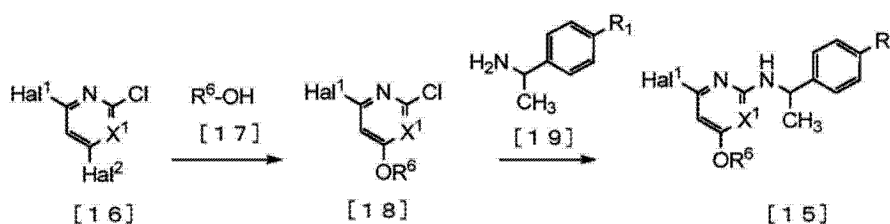
[0404] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  和  $Hal^1$  的含义同上)

[0405] 该反应是化合物 [15] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 因此可用与上述方法 1 相同的方法进行。

[0406] 按照以下方法制备作为起始化合物的化合物 [15]。

[0407] [化学式 24]

[0408]



[0409] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $Hal^1$  和  $Hal^2$  的含义同上。)

[0410] 步骤 1

[0411] 在碱存在时, 于 -20°C 到 100°C 的温度, 在合适的溶剂中, 使化合物 [16] 与醇化合物 [17] 反应制备化合物 [18]。所用的碱包括, 例如, 氢化钠, 氢氧化钠等。所用的溶剂包括, 例如, 烃类如甲苯、二甲苯; 醚类如 1, 4-二噁烷, 四氢呋喃; 酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, N-甲基-2-吡咯烷酮; 水; 或它们的混合物, 无具体限制, 只要它们对反应没有影响。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 30 分钟到 24 小时。

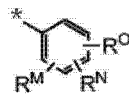
[0412] 步骤 2

[0413] 该反应是化合物 [18] 与化合物 [19] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 因此可已知方法进行。所用的溶剂包括, 例如, 烃类如甲苯、二甲苯; 醚类如 1, 4-二噁烷, 四氢呋喃; 酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, N-甲基-2-吡咯烷酮或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。该反应在 20°C 到 200°C 碱存在时进行。所用的钯催化剂包括, 例如, 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯(0), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0), 和乙酸钯(II)。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。钯催化剂所用的配体包括, 例如, 4, 5-双(二苯基膦基)-9, 9'-二甲基吨, (±)-2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联萘基, 2-(二-叔丁基膦基)联苯, 双[2-(二苯基膦基)苯基]醚和三叔丁基膦。所用的碱包括, 例如, 叔丁醇钠、磷酸三钾和碳酸铯。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 10 分钟到 24 小时。

[0414] 方法 3: 以 R<sup>2</sup> 是以下通式 [9] 代表的基团为例:

[0415] [化学式 25]

[0416]



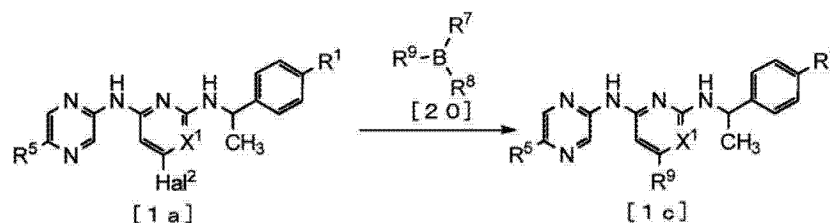
[9]

[0417] (其中 R<sup>M</sup>, R<sup>N</sup>, R<sup>O</sup> 和 \* 的含义同上), 或对于 R<sup>2</sup> 为被一个或两个选自下组的基团任选取代的杂芳基: 氰基, 卤素, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氨甲酰基, 烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳烷基, 羟基羰基和烷氧基烷基(但结合位点限于 C。)

[0418] 方法 3-1

[0419] [化学式 26]

[0420]

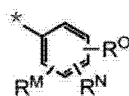


[0421] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 和 Ha1<sup>2</sup> 的含义同上; R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 各自代表羟基, 或者 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 共同, 代表 -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-, 或 -O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-; 以及

[0422] R<sup>9</sup> 代表以下通式 [9] 代表的基团:

[0423] [化学式 27]

[0424]



[9]

[0425] (其中 R<sup>M</sup>, R<sup>N</sup>, R<sup>O</sup> 和 \* 的含义同上),

[0426] 或是被选自以下: 氰基, 卤素, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氨甲酰基, 烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳烷基, 羟基羰基和烷氧基烷基(但结合位点仅限于 C) 的一个或

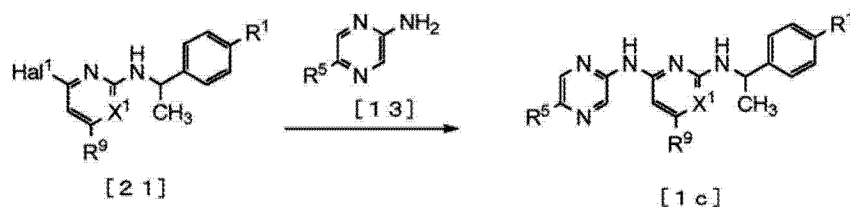
两个基团任选取代的杂芳基。

[0427] 该反应是利用化合物 [1a] 和有机硼烷化合物 [20] 的交叉-偶联反应, 本身可已知方法进行。例如, 在钯催化剂存在下, 在合适的溶剂中, 于 20-200°C 进行该反应。所用的钯催化剂包括, 例如, 四(三苯基膦)钯, 二氯双(三苯基膦)钯和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。所用的溶剂包括, 例如, 醚类如四氢呋喃, 1,4-二噁烷, 1,2-二甲氧基乙烷; 醇类如甲醇, 乙醇; 酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺; 烃类如苯、甲苯; 水; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。所用的碱包括, 例如, 氢氧化钠, 碳酸钾和碳酸钠。反应时间取决于所用原材料种类和反应温度, 常为 30 分钟到 24 小时。

[0428] 方法 3-2

[0429] [化学式 28]

[0430]



[0431] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  和  $Hal^1$  的含义同上。)

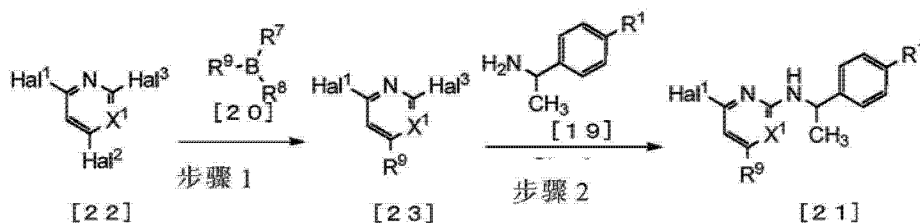
[0432] 该反应是化合物 [21] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 因此, 本身可按照已知方法进行。所用的溶剂包括, 例如, 烃类如甲苯、二甲苯; 醚类如 1,4-二噁烷, 四氢呋喃; 酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N-甲基-2-吡咯烷酮; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。在碱存在下, 于 20-200°C 进行该反应。所用的钯催化剂包括, 例如, 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯(0), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0), 和乙酸钯(II)。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。钯催化剂所用的配体包括, 例如, 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁, 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基甲氧杂蒽, 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基二苯, (±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-二萘基, 2-(二-叔丁基膦基)二苯基, 双[2-(二苯基膦基)苯基]醚和三-叔丁基膦。所用的碱包括, 例如, 叔丁醇钠, 磷酸三钾和碳酸铯。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 10 分钟到 24 小时。

[0433] 作为起始化合物的化合物 [21] 可用, 例如以下 3 种方法制备。

[0434] 方法 A

[0435] [化学式 29]

[0436]



[0437] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $Hal^1$  和  $Hal^2$  的含义同上;  $Hal^3$  代表卤素。)

## [0438] 步骤 1

[0439] 该反应是利用化合物 [22] 与有机硼烷 [20] 的交叉-偶联反应, 因此本身可按照已知方法进行。在钯催化剂存在下, 在合适的溶剂中, 于 20-200°C 进行该反应。所用的钯催化剂包括, 例如, 四(三苯基膦)钯, 二氯双(三苯基膦)钯, 和 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(ii)-二氯甲烷络合物。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。所用的溶剂包括, 例如, 醚类如四氢呋喃, 1, 4-二噁烷, 1, 2-二甲氧基乙烷; 醇类如甲醇, 乙醇; 酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺; 烃类如苯、甲苯; 水; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。所用的碱包括, 例如, 氢氧化钠, 碳酸钾和碳酸钠。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 30 分钟到 24 小时。

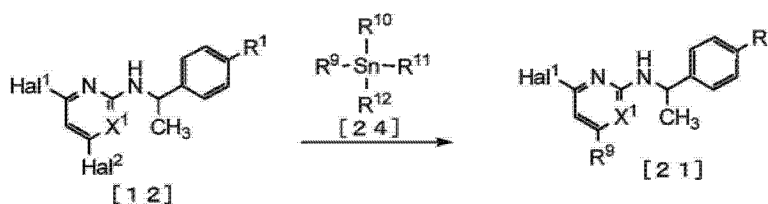
## [0440] 步骤 2

[0441] 该反应是化合物 [23] 与化合物 [19] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 因此本身可按照已知方法进行。所用的溶剂包括, 例如, 烃类如甲苯、二甲苯; 醚类如 1, 4-二噁烷, 四氢呋喃; 酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N-甲基-2-吡咯烷酮; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。在碱存在下, 于 20-200°C 进行该反应。所用的钯催化剂包括, 例如, 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯(0), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) 和乙酸钯(II)。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。钯催化剂所用的配对物包括, 例如, 4, 5-双(二苯基膦基)-9, 9'-二甲基吨, (±)-2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联萘基, 2-(二叔丁基膦基)联苯, 双[2-(二苯基膦基)苯基]醚和三叔丁基膦。所用的碱包括, 例如, 叔丁醇钠, 磷酸三钾和碳酸钯。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 10 分钟到 24 小时。

## [0442] 方法 B

[0443] [化学式 30]

[0444]



[0445] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, Ha1<sup>1</sup> 和 Ha1<sup>2</sup> 的含义同上; R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 相同或不同各自代表烷基。)

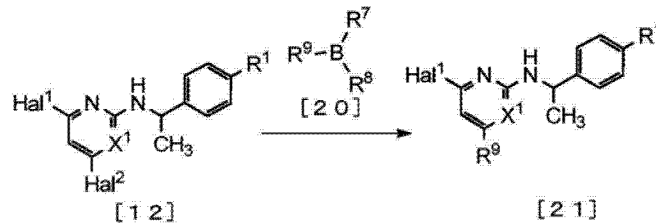
[0446] 该反应是利用化合物 [12] 与有机锡化合物 [24] 的交叉-偶合反应, 因此本身可按照已知方法进行。在钯催化剂存在下, 在合适的溶剂中, 于 20-200°C 进行该反应。所用的钯催化剂包括, 例如, 四(三苯基膦)钯, 二氯双(三苯基膦)钯, 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物和乙酸钯。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。所用的溶剂包括, 例如, 醚类如四氢呋喃, 1, 4-二噁烷, 1, 2-二甲氧基乙烷; 酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺; 烃类如苯、甲苯; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。也可以加入添加剂如氧化铜或氧化银。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 1 到 24 小时。

## [0447] 方法 C

[0448] [化学式 31]



[0449]

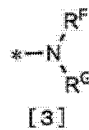
[0450] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $Hal^1$  和  $Hal^2$  的含义同上。)

[0451] 该反应是利用化合物 [12] 与有机硼烷 [20] 进行的交叉-偶合反应, 因此本身可按照已知方法进行。例如在钯催化剂和碱存在下, 在合适的溶剂中, 于 20-200°C 的温度进行该反应。所用的钯催化剂包括, 例如, 四(三苯基膦)钯, 二氯双(三苯基膦)钯和 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。所用的反应溶剂包括, 例如, 醚类如四氢呋喃, 1, 4-二噁烷, 1, 2-二甲氧基乙烷; 醇类如甲醇, 乙醇; 酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺; 烃类如苯、甲苯; 水; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。所用的碱包括, 例如, 氢氧化钠, 碳酸钾, 和碳酸钠。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 30 分钟到 24 小时。

[0452] 方法 4: 以  $R^2$  是由以下通式 [3] 代表为例:

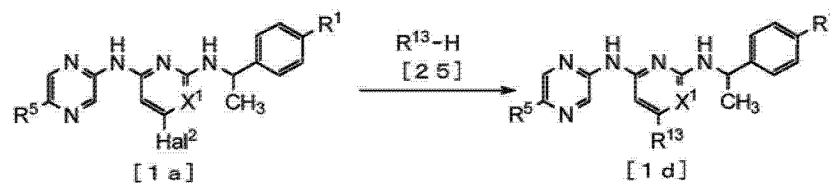
[0453] [化学式 32]

[0454]

[0455] (其中  $R^F$  和  $R^G$  各自的含义同上)[0456] 方法 4-1

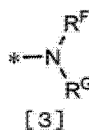
[0457] [化学式 33]

[0458]

[0459] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^5$  和  $Hal^2$  各自的含义同上;  $R^{13}$  是以下通式 [3] 代表的基团:

[0460] [化学式 34]

[0461]

[0462] (其中  $R^F$  和  $R^G$  各自的含义同上)

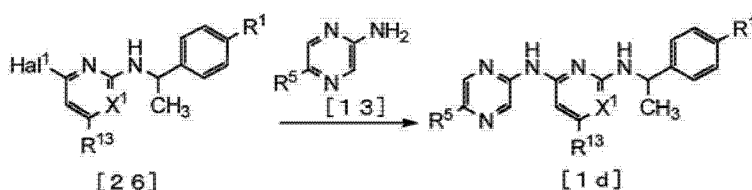
[0463] 该反应利用化合物 [1a] 与化合物 [25] 的交叉-偶合反应, 因此本身可按照已知方法进行。所用的溶剂包括, 例如, 烃类如甲苯、二甲苯; 醚类如 1, 4-二噁烷, 四氢呋喃;

酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N-甲基-2-吡咯烷酮; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。反应可在, 例如钯催化剂和碱存在下, 在合适的溶剂中, 于 20-200°C 的温度进行。所用的钯催化剂包括, 例如, 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯(0), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) 和乙酸钯(II)。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。钯催化剂所用的配体包括, 例如, 1,1'-二-(二苯基膦基)二茂铁, 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, (±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘, 2-(二-叔丁基膦基)联苯, 双[2-(二苯基膦基)苯基]醚, 和三-叔丁基膦。所用的碱包括, 例如, 叔丁醇钠, 磷酸三钾和碳酸铯。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 30 分钟到 24 小时。

[0464] 方法 4-2

[0465] [化学式 35]

[0466]



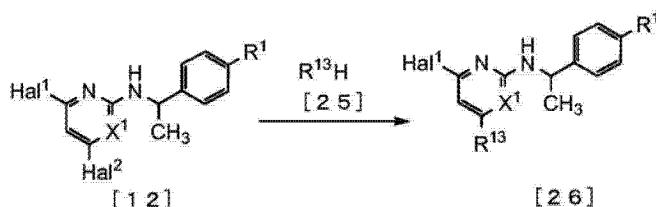
[0467] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup> 和 Hal<sup>1</sup> 各自的含义同上。)

[0468] 该反应是化合物 [26] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 因此本身可按照已知方法进行。所用的溶剂包括, 例如, 烃类如甲苯、二甲苯; 醚类如 1,4-二噁烷, 四氢呋喃; 酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N-甲基-2-吡咯烷酮; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。该反应在碱存在下, 于 20-200°C 下进行。所用的钯催化剂包括, 例如, 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯(0), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0), 和乙酸钯(II)。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。钯催化剂所用的配对物包括, 例如, 1,1'-二-(二苯基膦基)二茂铁, 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, (±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘, 2-(二-叔丁基膦基)联苯, 双[2-(二苯基膦基)苯基]醚和三-叔丁基膦。所用的碱包括, 例如, 叔丁醇钠, 磷酸三钾和碳酸铯。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 常为 10 分钟到 24 小时。

[0469] 作为起始化合物的化合物 [26], 例如, 可按照以下 2 种方法制备。

[0470] [化学式 36]

[0471]



[0472] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>13</sup>, Hal<sup>1</sup> 和 Hal<sup>2</sup> 各自的含义同上。)

[0473] 方法 a

[0474] 制备化合物 [26]: 使化合物 [12] 与化合物 [25] 在合适的溶剂中碱存在下, 于

20°C到200°C反应。所用的碱包括,例如,吡啶,三乙胺,N,N-二异丙基乙胺,碳酸钾和碳酸氢钠。所用的溶剂包括:醇类如1-丁醇,2-甲氧基乙醇;醚类如四氢呋喃,1,4-二噁烷;酰胺类如N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺;烃类如苯、甲苯;乙腈;或它们的混合物,但无具体限制,只要它们对反应没有影响。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度,优选1-24小时。

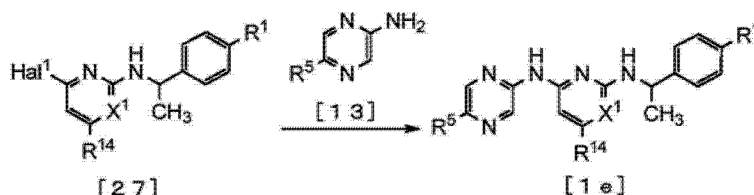
[0475] 方法 b

[0476] 按照已知的方法,使化合物 [12] 与化合物 [25] 缩合产生化合物 [26],使用钼催化剂。所用的溶剂包括,例如,烃类如甲苯、二甲苯;醚类如1,4-二噁烷,四氢呋喃;或它们的混合物,但无具体限制,只要它们对反应没有影响。在碱存在下,于20-200°C的温度进行反应。所用的钼催化剂包括,例如,三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钼(0),三(二亚苄基丙酮)二钼(0),和乙酸钼(II)。优选的用量范围是1摩尔芳基卤0.001-0.1摩尔钼催化剂。钼催化剂所用的配对物包括,例如,1,1'-二-(二苯基膦基)二茂铁,4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨,2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基,2-(二-叔丁基膦基)联苯,双[2-(二苯基膦基)苯基]醚,和三-叔丁基膦。所用的碱包括,例如,叔丁醇钠,磷酸三钾和碳酸钼。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度,常为10分钟到24小时。

[0477] 方法 5: 以  $R^2$  被选自以下:氰基,卤素,羟基,烷氧基,烷基羰基,氨甲酰基,烷基,环烷基,(环烷基)烷基,芳烷基,羟基羰基和烷氧基烷基(但其结合位点限于N.)的一个或两个基团任选取代的杂芳基为例,

[0478] [化学式 37]

[0479]



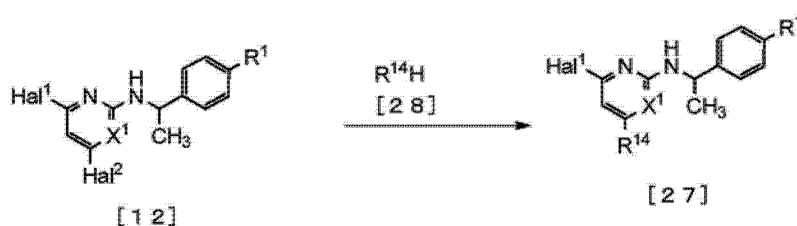
[0480] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^5$  和  $Hal^1$  各自的含义同上;  $R^{14}$  是被选自以下:氰基,卤素,羟基,烷氧基,烷基羰基,氨甲酰基,烷基,环烷基,(环烷基)烷基,芳烷基,羟基羰基和烷氧基烷基(但其结合位点限于N.)的一个或两个基团任选取代的杂芳基。

[0481] 该反应是化合物 [27] 与化合物 [13] 的缩合反应,使用钼催化剂,可用与上述方法 4-2 相同的方法进行。

[0482] 作为起始化合物的化合物 [27] 按照以下方法制备。

[0483] [化学式 38]

[0484]



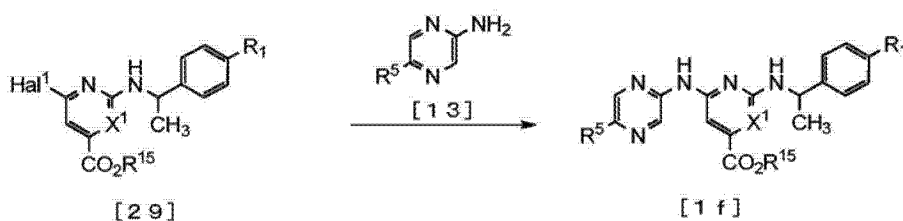
[0485] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{14}$ ,  $Hal^1$  和  $Hal^2$  各自的含义同上。)

[0486] 该反应是利用化合物 [12] 与化合物 [28] 的交叉-偶合反应, 本身可按照已知的方法进行。反应在例如铜催化剂存在下, 在合适的溶剂中, 于 20-200°C 温度下进行。所用的铜催化剂包括, 例如, 碘化铜和乙酸铜。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔铜催化剂。可用的铜配体, 例如有: 反式-N, N'-二甲基环己烷-1, 2-二胺, 反式-1, 2-环己烷二胺, 1, 10-菲咯啉等。所用的反应溶剂包括, 例如, 醚类如四氢呋喃, 1, 4-二噁烷, 1, 2-二甲氧基乙烷; 醇类如甲醇, 乙醇; 酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺; 烃类如苯、甲苯; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。所用的碱包括, 例如, 磷酸三钾, 碳酸钾, 碳酸钠和碳酸铯。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 优选 30 分钟到 24 小时。

[0487] 方法 6: 以 R<sup>2</sup> 为烷氧基羰基为例

[0488] [化学式 39]

[0489]



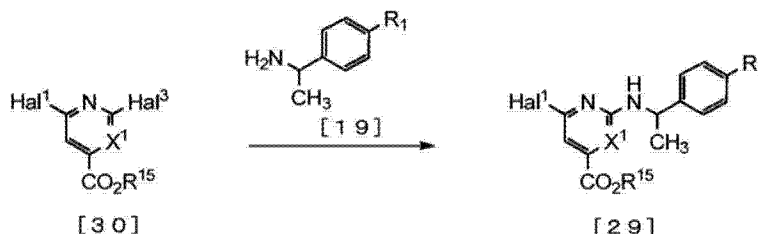
[0490] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 和 Hal<sup>1</sup> 各自的含义同上; R<sup>15</sup> 代表烷基。)

[0491] 该反应是化合物 [29] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 用与上述方法 4-2 相同的方法进行。

[0492] 作为起始化合物的化合物 [29] 按照以下方法制备。

[0493] [化学式 40]

[0494]



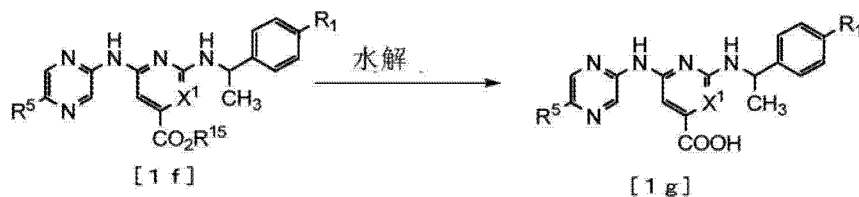
[0495] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>15</sup> 和 Hal<sup>1</sup> 和 Hal<sup>3</sup> 各自的含义同上。)

[0496] 该反应是化合物 [30] 与化合物 [19] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 采用与上述制备作为起始化合物的化合物 [15] 的步骤 2 相同的方式制备。

[0497] 方法 7: 以 R<sup>2</sup> 是羟基羰基为例

[0498] [化学式 41]

[0499]



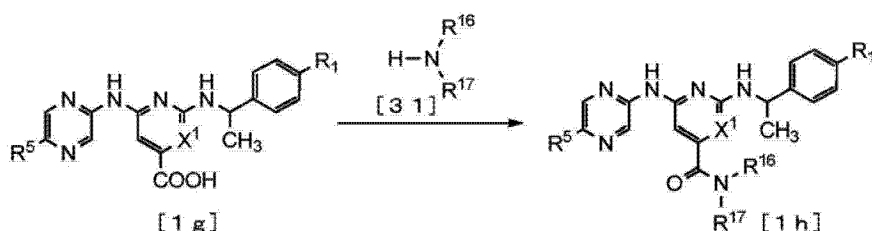
[0500] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 和 R<sup>15</sup> 各自的含义同上。)

[0501] 该反应是化合物 [1f] 的水解反应, 本身可按照已知的方法进行。一般来说, 可通过存在的酸或碱使化合物 [1f] 水解, 得到化合物 [1g]。反应所用的酸包括, 例如, 无机酸如盐酸和硫酸的; 碱包括无机氢氧化物, 如氢氧化钠和氢氧化钾。反应所用溶剂包括, 例如, 醇类如甲醇, 乙醇; 醚类如四氢呋喃, 1, 4-二噁烷; 水; 或它们的混合物。在 0°C 到 100°C 温度, 通常进行反应 30 分钟到 24 小时。

[0502] 方法 8: 以 R<sup>2</sup> 是 (a) 任选被烷基或烷基磺酰基取代的饱和环氨基; 或 (b) 被选自以下: 烷基, 环烷基, (环烷基) 烷基, 芳烷基, 卤代烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基烷基和羟基烷基的一个或多个基团任选取代的氨基羰基为例,

[0503] [化学式 42]

[0504]



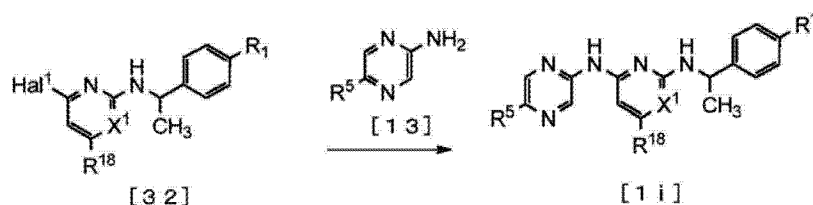
[0505] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自的含义同上; R<sup>16</sup> 和 R<sup>17</sup> 相同或不同, 各自代表 H, 烷基, 环烷基, (环烷基) 烷基, 芳烷基, 卤代烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧基烷基, 或羟基烷基, 或它们与相邻的 N 共同形成饱和环氨基; 所述饱和的环氨基可任选被烷基或烷基磺酰基取代。)

[0506] 该反应是化合物 [1g] 与化合物 [31] 的缩合反应, 本身可按照已知的方法进行。合成化合物 [1h] 的方法是: 使作为羧酸或其反应活性衍生物的化合物 [1g] 与化合物 [31] 反应。化合物 [1g] 的反应活性衍生物包括酰胺缩合反应中常规使用的这些, 例如, 酰卤 (如, 酰基氯, 酰基溴), 混合酸酐, 咪唑化物 (imidazolides), 活化酰胺等。以利用化合物 [1g] 为例, 该反应用缩合剂, 在碱存在或不存在下, 于 -20 到 100°C 温度下进行反应。所用的缩合剂包括, 例如, 1, 1'-草酰二咪唑, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺, 二环己基碳二亚胺, 氰基磷酸二乙酯, 0-(苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲阳离子六氟磷酸盐, 和 1H-苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷六氟磷酸盐。该反应所用的碱包括有机碱, 例如三乙胺, N, N-二异丙基乙胺, N, N-二甲基苯胺, 吡啶, 和 1, 8-二氮杂双环 [5.4.0]-7-十一碳烯。所用的溶剂包括, 例如, 醚类如四氢呋喃, 1, 4-二噁烷, 二乙醚; 酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺; 腈类如乙腈、丙腈; 烃类如苯、甲苯; 卤代烃如氯仿, 二氯甲烷; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。需要时, 可使用添加剂。所用的添加剂包括, 例如, 1-羟基苯并三唑和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑。反应时间取决于原材料种类和反应温度, 一般优选 10 分钟到 24 小时。化合物 [31] 和缩合剂的优选用量范围, 例如, 1 摩尔化合物 [1g] 1-3 等克分子量。

[0507] 方法 9: 对于 R<sup>2</sup> 为 H, 烷基羰基, 任选地被下列基团取代的含 N 饱和杂环基团: 烷基磺酰基或被羟基或烷氧基任选取代的烷基

[0508] [化学式 43]

[0509]



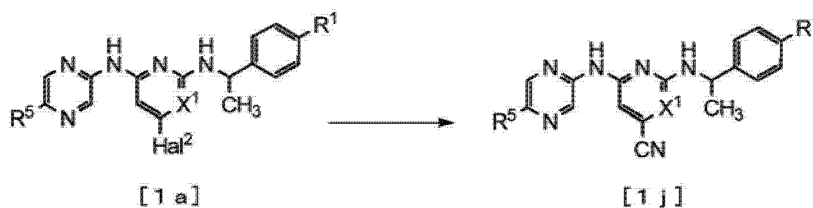
[0510] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 和 Hal<sup>1</sup> 各自的含义同上 ; R<sup>18</sup> 代表 H 或任选被烷氧基取代的烷基。)

[0511] 该反应是化合物 [32] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 可用与上述方法 1 相同的方法进行。

[0512] 方法 10: 以 R<sup>2</sup> 是氰基为例

[0513] [化学式 44]

[0514]



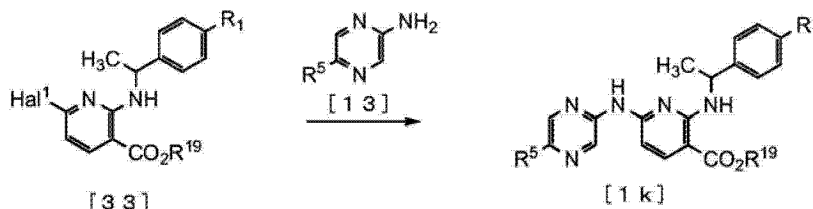
[0515] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 和 Hal<sup>2</sup> 各自的含义同上。)

[0516] 该反应是化合物 [1a] 的氰化反应, 本身可按照已知方法进行。可用氰基化合物, 例如在有或没有钯催化剂存在下, 20 到 200°C 温度进行该反应, 必要时在微波下进行。所用的钯催化剂包括, 例如, 四(三苯基膦)钯, 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物, 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)。优选的用量范围是 1 摩尔芳基卤 0.001-0.1 摩尔钯催化剂。需要时, 可使用例如 4, 5-双(二苯基膦基)-9, 9'-二甲基吨, 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯基, 2-二环己基膦基-2', 6'-二甲氧基联苯等钯配体。所用的氰基化合物包括氰化铜(I), 氰化锌(II), 氰化钾和氰化钠。所用的溶剂包括, 例如, 醚类如四氢呋喃, 1, 4-二噁烷; 醇类如甲醇, 乙醇; 酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, N-甲基-2-吡咯烷酮; 烃类如苯、甲苯; 二甲亚砜; 水; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。反应时间取决于所用的原材料种类和反应温度, 优选 30 分钟到 24 小时。

[0517] 方法 11: 以 X 为 -CR<sup>A</sup>, R<sup>A</sup> 为烷氧基羰基为例

[0518] [化学式 45]

[0519]



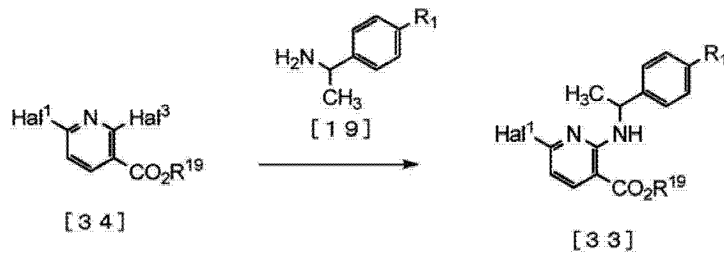
[0520] (其中 R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 和 Hal<sup>1</sup> 各自的含义同上 ; R<sup>19</sup> 代表烷基。)

[0521] 该反应是化合物 [33] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 可用与上述方法 4-2 相同的方法进行。

[0522] 作为起始化合物的化合物 [33] 按照如下方法制备。

[0523] [化学式 46]

[0524]

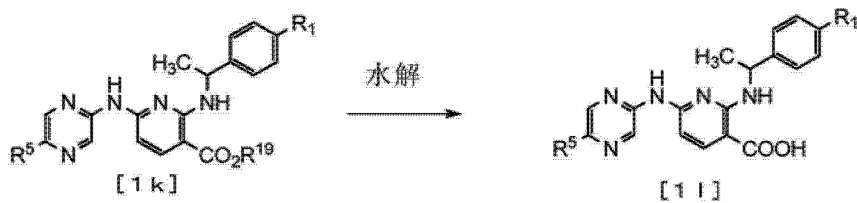
[0525] (其中  $R^1, R^{19}, Hal^1$  和  $Hal^3$  各自的含义同上。)

[0526] 该反应是化合物 [34] 与化合物 [19] 的缩合反应,使用钨催化剂,可用与上述方法 A 步骤 2,方法 3-2 相同的方法进行。

[0527] 方法 12: 以 X 是  $-CR^A, R^A$  是羟基羰基为例

[0528] [化学式 47]

[0529]

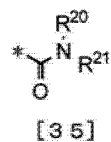
[0530] (其中  $R^1, R^5$ , 和  $R^{19}$  各自的含义同上。)

[0531] 该反应是化合物 [1k] 的水解反应,可用与上述方法 7 相同的方法进行。

[0532] 方法 13: 以 X 为  $-CR^A, R^A$  为通式 [35] 代表的基团为例:

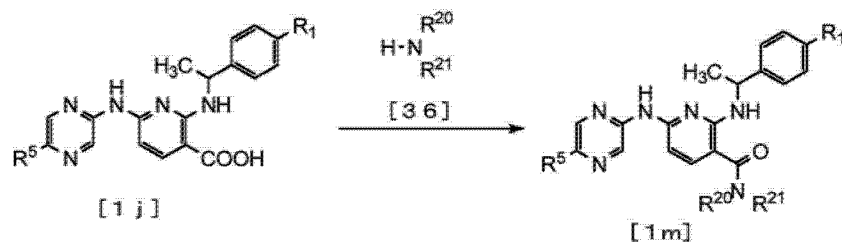
[0533] [化学式 48]

[0534]

[0535] (其中\*的含义同上; $R^{20}$ 和 $R^{21}$ 相同或不同,各自代表H,烷基,环烷基,(环烷基)烷基,或烷氧基烷基,或者它们与相邻的N共同代表饱和环氨基。)

[0536] [化学式 49]

[0537]

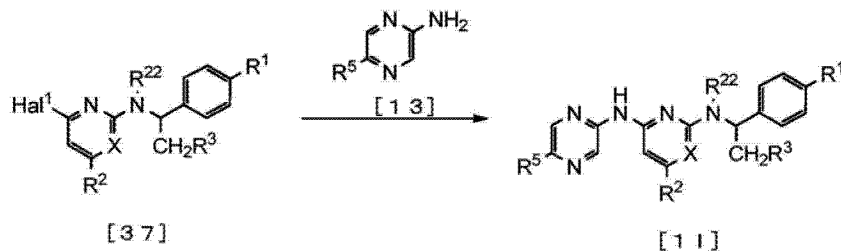
[0538] (其中  $R^1, R^5, R^{20}$  和  $R^{21}$  各自的含义同上。)

[0539] 该反应是化合物 [1j] 与化合物 [36] 的缩合反应,可用与上述方法 8 相同的方法进行。

[0540] 方法 14: 以 R<sup>4</sup> 是烷基为例

[0541] [化学式 50]

[0542]



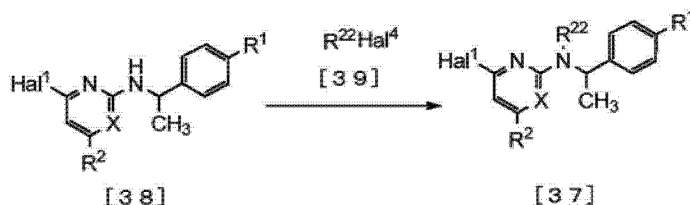
[0543] (其中 X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 和 Hal<sup>1</sup> 各自的含义同上; 和 R<sup>22</sup> 代表烷基。)

[0544] 该反应是化合物 [37] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 可用与上述方法 4-2 相同的方法进行。

[0545] 作为起始化合物的化合物 [37] 按照以下方法制备。

[0546] [化学式 51]

[0547]



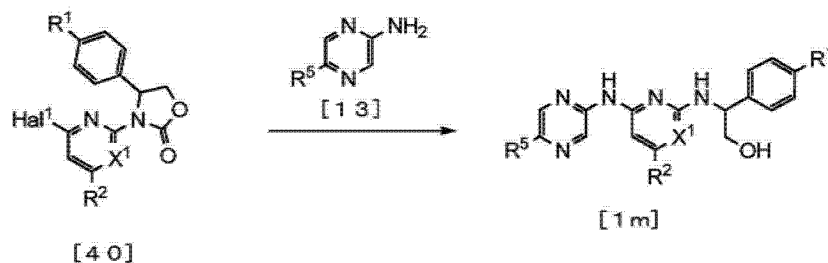
[0548] (其中 X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>22</sup> 和 Hal<sup>1</sup> 各自的含义同上; Hal<sup>4</sup> 代表卤素。)

[0549] 在该步骤中, 让化合物 [38] 与化合物 [39] 在合适的溶剂中, 碱存在下, 20°C 到 200°C 温度, 需要在微波下进行反应。所用的碱包括, 例如, 氢氧化钠, 二异丙酰胺锂和正丁基锂。所用的溶剂包括, 例如, 醚类如四氢呋喃, 1, 4-二噁烷的; 酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺; 烃类如苯、甲苯; 乙腈; 或它们的混合物, 但无具体限制, 只要它们对反应没有影响。反应时间取决于原材料的种类和反应温度, 一般优选 10 分钟到 24 小时范围。

[0550] 方法 15: 以 R<sup>3</sup> 是羟基为例

[0551] [化学式 52]

[0552]



[0553] (其中 X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> 和 Hal<sup>1</sup> 各自的含义同上。)

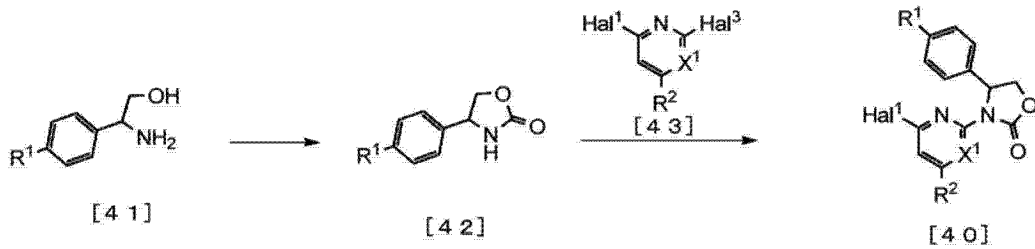
[0554] 该反应是化合物 [40] 与化合物 [13] 的缩合反应, 使用钯催化剂, 可用与上述方法 1 相同的方法进行。该反应所用的碱, 叔丁醇钠合适。

[0555] 作为起始化合物的化合物 [40] 按照以下方法制备。



[0556] [化学式 53]

[0557]



[0558] (其中  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Hal^1$  和  $Hal^3$  各自的含义同上。)

[0559] 步骤 1

[0560] 按照已知方法 (J. Org. Chem., 65, 2000, 9059-9068) 制备化合物 [42]。

[0561] 步骤 2

[0562] 在该步骤中,使化合物 [42] 与化合物 [43] 进行缩合反应,使用钯催化剂,可用与上述方法 1 相同的方法进行。

[0563] 虽然本发明化合物可用作,例如药物,但也可按照已知方法采用其药学上可接受的盐形式。这类合适的盐包括与无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸所形成的盐,或与有机酸,如乙酸,柠檬酸,酒石酸,马来酸,琥珀酸,富马酸,对-甲苯磺酸,苯磺酸,甲磺酸等形成的盐。

[0564] 例如,制备本发明化合物的盐酸盐如下:将本发明的化合物溶于盐酸在醇或乙酸乙酯或二乙醚溶液中。

[0565] 由于本发明的一些化合物含不对称性碳,其所有的光学异构体和它们的混合物包括在本发明范畴内。光学异构体,可按照已知方法,利用它们的碱性,通过用光可活化的酸(酒石酸,二苯基甲酰酒石酸,扁桃酸,10-樟脑磺酸等)对上述制备的外消旋体进行光学拆分而获得,或者,光学异构体可从光可活化的起始化合物制备获得。另外,可通过光学拆分手性柱或通过不对称合成来产生光学异构体。

[0566] 当本发明化合物存在几何异构体或互变异构体形式时,不仅这些异构体而且它们的混合物都属于本发明范围内。

[0567] 本发明化合物或其药学上可接受的盐可用作药物。含有作为活性组分的本发明化合物或其药学上可接受盐的药物组合物可用于预防或治疗癌症,(如血癌(如,真性红细胞增多症,特发性血小板增多症,骨髓增殖性肿瘤,例如特发性骨髓纤维化(慢性骨髓增殖性疾病),脊髓发育不良综合征,急性淋巴细胞白血病,急性骨髓性白血病,慢性骨髓性白血病,骨髓瘤),实体癌(如,前列腺癌,乳腺癌)),炎症疾病(如,类风湿关节炎,炎症肠道疾病,骨质疏松症,多发性硬化症),和血管病(如,肺高血压,动脉硬化,动脉瘤,静脉曲张)。

[0568] 当本发明化合物或其药学上可接受的盐作为药物给予哺乳动物(包括人)时,可以例如药物组合物形式给药,例如在药学上可接受的无毒性、惰性载体中包含 0.001% 到 99.5%, 优选 0.1% 到 90% 的活性组分。

[0569] 对于载体,可使用固体、半固体或液体赋形剂、填充剂和药物制剂所使用的其它辅料。本发明的药物组合物可按需以单位剂型给药。该药物组合物可通过组织、口服、静脉内、局部(经皮、滴眼等)或直肠给药。该组合物可以适合这些给药方法的剂型给予。药物

剂量取决于病人的状态,如年龄、体重、疾病的种类和病情以及给药途径,成人可口服给予本发明化合物或其药学上可接受的盐,一般合适的给药剂量范围为 0.1mg-5g/天,优选 1mg-500mg/天。某些病例,剂量可低于上述范围,或者需要时可高于上述范围。一般来说,可给予单剂量或分剂量或 1-24 小时连续静脉内给药。

## 实施例

[0570] 本发明现通过参考实施例、实施例、测试实施例和配制实施例,更详细地说明本发明的化合物,但是,本发明不限于实施例。

### [0571] 参考实施例 1

#### [0572] (S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺

[0573] 将 2.4g 2,4,6-三氯嘧啶溶于 24ml 四氢呋喃中,室温加入 2.0ml 三乙胺,滴加含 2.0g (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺的 12ml 四氢呋喃溶液,然后室温搅拌混合物 9.5 小时。过滤反应混合物除去沉淀,然后减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化得到 1.77g 目标化合物。

[0574] MS (ESI)  $m/z$  286 (M+H)<sup>+</sup>

### [0575] 参考实施例 2

#### [0576] (S)-4-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[0577] 步骤 1.

#### [0578] (S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-胺

[0579] 将 7.2g 2,4,6-三氯吡啶和 2.74g (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺溶于 25ml 1-丁醇中,加入 13.7ml N,N-二异丙基乙胺,120°C 搅拌混合物 42 小时。将反应混合物冷却到室温,然后用乙酸乙酯稀释。溶液用水洗涤,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 2.57g 目标化合物黄色油。

[0580] MS (ESI)  $m/z$  285 (M+H)<sup>+</sup>

[0581] 步骤 2

#### [0582] (S)-4-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[0583] 在 734mg (S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-胺,343mg 2-氨基吡嗪,1.39g 磷酸三钾,190mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨和 170mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钨中加入 17ml 1,4-二噁烷,除去混合物的气体用氩气替代,100°C 搅拌 19 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,所得的残留物然后经硅胶柱层析纯化得到 654mg 褐色粉末目标化合物。

[0584] MS (ESI)  $m/z$  344 (M+H)<sup>+</sup>

### [0585] 实施例 1

#### [0586] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2-酮

[0587] 步骤 1

#### [0588] (S)-4-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-2-酮

[0589] 在 150mg (S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺和 58mg 哌嗪-2-酮的 1.5ml 1-丁醇溶液中加入 183  $\mu$ l N,N-二异丙基乙胺,60°C 搅拌混合物 20 小时。使反应

混合物空气冷却到室温,然后用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 196mg 白色粉末目标化合物。

[0590] MS(ESI) $m/z$ 355 (M+H)<sup>+</sup>

[0591] 步骤 2.

[0592] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2-酮

[0593] 将 196mg(S)-4-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-2-酮, 55mg 2-氨基吡嗪, 50mg 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基二苯, 101mg 叔丁醇钠和 27mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 6 毫升除气甲苯中,在氩气下 100℃ 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 196mg 淡褐色粉末目标化合物。

[0594] MS(ESI) $m/z$ 409 (M+H)<sup>+</sup>

[0595] 实施例 2

[0596] N-{(S)-1-[2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺氢氯化物

[0597] 采用与实施例 1 相同的方法,用 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺代替哌嗪-2-酮,得到 N-{(S)-1-[2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺。将所得的化合物溶于甲醇,加入等当量 1N 盐酸然后除去溶剂得到白色粉末目标化合物。

[0598] MS(ESI) $m/z$ 437 (M+H)<sup>+</sup>

[0599] 实施例 3

[0600] (S)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[0601] 采用与实施例 1 相同的方法,用 3,3-二氟氮杂环丁烷氢氯化物代替哌嗪-2-酮,获得 (S)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-2,4-二胺。将所得的化合物溶于甲醇,加入等当量 1N 盐酸,然后除去溶剂得到白色粉末目标化合物。

[0602] MS(ESI) $m/z$ 402 (M+H)<sup>+</sup>

[0603] 实施例 4

[0604] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[0605] 步骤 1.

[0606] 2,6-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶

[0607] 将 500mg 2,6-二氯-4-碘代吡啶, 379mg 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环(氧杂硼戊环)-2-基)-1H-吡唑, 753mg 碳酸钾和 74mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物依次加入 7.5ml 1,4-二噁烷和 2.5ml 水的除气混合溶剂中,在氩气 90℃ 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到

257mg 目标化合物。

[0608] MS(ESI) $m/z$ 228 (M+H)<sup>+</sup>

[0609] 步骤 2

[0610] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0611] 将步骤 1 得到的 257mg 2,6-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶, 164mg (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 66mg 2-(二-叔丁基膦基)联苯, 271mg 叔丁醇钠和 25mg 乙酸钡依次加入 6ml 脱气甲苯中。在氩气氛下, 85°C 搅拌混合物 2 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 240mg 淡黄色粉末目标化合物。

[0612] MS(ESI) $m/z$ 331 (M+H)<sup>+</sup>

[0613] 步骤 3

[0614] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[0615] 将 235mg (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺, 74mg 2-氨基吡嗪, 68mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, 95mg 叔丁醇钠和 37mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 6ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100°C 搅拌混合物 1.5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 204mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺的淡黄色粉末。将所得的化合物溶于乙醇, 加入等当量 N 盐酸, 然后除去溶剂得到淡黄色粉末目标化合物。

[0616] MS(ESI) $m/z$ 390 (M+H)<sup>+</sup>

[0617] 实施例 5

[0618] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺氢氯化物

[0619] 按照实施例 4 相同方法, 用 3-(1,3,2-二氧杂硼环(oxaborinan)-2-基)吡啶代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环-2-基)-1H-吡唑, 获得 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺。将所得的化合物溶于乙醇, 加入等当量的 1N 盐酸, 然后除去溶剂得到黄色粉末目标化合物。

[0620] MS(ESI) $m/z$ 387 (M+H)<sup>+</sup>

[0621] 实施例 6.

[0622] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲氧基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺

[0623] 通过使用与实施例 4 相同的方法, 使用 2-甲氧基-5-吡啶硼酸代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环-2-基)-1H-吡唑得到淡黄色粉末的目标化合物。

[0624] MS(ESI) $m/z$ 417 (M+H)<sup>+</sup>

[0625] 实施例 7

[0626] (S)-2'-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6'-(吡嗪-2-基氨基)-3,4'-联吡啶-6-醇氢氯化物

[0627] 将 108mg(S)-N<sup>2'</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲氧基-N<sup>6'</sup>-(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺溶于 3ml 乙腈,加入 116mg 碘化钠和 99  $\mu$ l 三甲基甲硅烷基氯,在氩气下 70°C 搅拌混合物 3.5 小时。反应溶液用乙酸乙酯和水稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液将混合物的 pH 调节到 9。用盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 78mg(S)-2'-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6'-(吡嗪-2-基氨基)-3,4'-联吡啶-6-醇黄色粉末。将所得的化合物溶于甲醇,加入等当量的 1N 盐酸,然后除去溶剂得到淡黄色粉末目标化合物。

[0628] MS(ESI)m/z403(M+H)<sup>+</sup>

[0629] 实施例 8

[0630] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(噁唑-5-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[0631] 步骤 1.

[0632] 5-(2,6-二氯吡啶-4-基)噁唑

[0633] 将 528mg2,6-二氯异烟碱醛(该化合物按照 J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1998, 1567-1568 所述方法制备)溶于 10ml 甲醇中,加入 586mg 对-甲苯磺酰基甲基异氰化物和 415mg 碳酸钾,50°C 搅拌混合物 30 分钟。浓缩反应混合物,然后用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 630mg 目标化合物白色粉末。

[0634] MS(ESI)m/z215(M+H)<sup>+</sup>

[0635] 步骤 2

[0636] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(噁唑-5-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[0637] 将步骤 1 得到的 630mg5-(2,6-二氯吡啶-4-基)噁唑,408mg(S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺,182mg2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基,1.9g 碳酸铯和 66mg 乙酸铯依次加到 30ml 脱气甲苯中,在氩气下 100°C 搅拌混合物 1.5 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 600mg(S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(噁唑-5-基)吡啶-2-胺的淡黄色粉末。在 10ml 脱气甲苯中加入所得的粉末,依次加入 180mg2-氨基吡嗪,180mg2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,254mg 叔丁醇钠和 98mg 三(二亚苄基丙酮)二钯,在氩气下 100°C 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 390mg 目标化合物淡黄色粉末。

[0638] MS(ESI)m/z377(M+H)<sup>+</sup>

[0639] 实施例 9.

[0640] (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0641] 在 1.37g(S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例 1),460mg2-氨基吡嗪,277mg4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨,2.04g 磷酸三钾和 248mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯中加入 30ml1,4-二噁烷,混合物除气用氩气替代,然后 100°C 搅拌 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 960mg 目标化合

物淡黄色粉末。

[0642] MS(ESI) $m/z$ 345 (M+H)<sup>+</sup>

[0643] 实施例 10.

[0644] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[0645] 将 100mg(S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺, 145mg4-(甲基磺酰基)苯基硼酸, 123mg 碳酸钠和 17mg 四(三苯基膦)钯依次加到 3ml1,4-二噁烷和 1.2ml 水的除气混合溶剂中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 3 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 124mg(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺白色粉末。将所得的化合物溶于甲醇, 加入等当量 1N 盐酸, 然后除去溶剂得到目标化合物白色粉末。

[0646] MS(ESI) $m/z$ 465 (M+H)<sup>+</sup>

[0647] 实施例 11.

[0648] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[0649] 采用实施例 10 的相同方法, 用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-氨基甲酸叔丁酯代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸, 获得 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺。此外, 用常规的方法使所得的化合物氢氯化, 得到目标化合物白色粉末。

[0650] MS(ESI) $m/z$ 377 (M+H)<sup>+</sup>

[0651] 实施例 12.

[0652] (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基氧基}乙醇氢氯化物

[0653] 在 150mg(S)-4-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺, 187mg 磷酸三钾, 84mg2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯和 46mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯中加入 3ml 乙二醇和 1.5ml1,4-二噁烷, 混合物脱气用氩气替代, 然后 100℃ 搅拌混合物 13 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。溶液依次用水和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 62mg(S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基氧基}乙醇淡褐色粉末。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到 52mg 目标化合物黄色粉末。

[0654] MS(ESI) $m/z$ 370 (M+H)<sup>+</sup>

[0655] 实施例 13

[0656] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺

[0657] 步骤 1

[0658] (S)-4-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0659] 将 500mg(S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例 1), 314mg3-(1,3,2-二氧杂硼烷(oxaborinan)-2-基)吡啶, 927mg 碳酸钠和 202mg 四(三

苯基膦) 钯依次加到 15ml 甲苯, 7ml 乙醇和 10ml 水的脱气混合溶剂中, 在氩气 110℃ 搅拌混合物 3 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 218mg 目标化合物白色粉末。

[0660] 步骤 2

[0661] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺

[0662] 在 100mg(S)-4-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺, 35mg 2-氨基吡嗪, 18mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 129mg 磷酸三钾和 16mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯中加入 2ml 1,4-二噁烷, 然后 100℃ 搅拌 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 54mg 目标化合物白色粉末。

[0663] MS(ESI)m/z388(M+H)<sup>+</sup>

[0664] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -29.60^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0665] 实施例 14.

[0666] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0667] 步骤 1.

[0668] (S)-4-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[0669] 将 200mg(S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例 1), 0.22ml 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶, 55mg 氧化铜和 81mg 四(三苯基膦)钯依次加到脱气甲苯中, 在氩气下, 110℃ 搅拌混合物 4 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 63mg 目标化合物无色油。

[0670] 步骤 2

[0671] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0672] 在 62mg(S)-4-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(吡啶-2-基)嘧啶-2-二胺, 22mg 2-氨基吡嗪, 22mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 80mg 磷酸三钾和 20mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯中加入 2ml 1,4-二噁烷, 使混合物脱气用氩气替代, 然后 100℃ 搅拌 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 25mg 目标化合物白色粉末。

[0673] MS(ESI)m/z388(M+H)<sup>+</sup>

[0674] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -61.20^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0675] 实施例 15.

[0676] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺

[0677] 采用实施例 14 的相同方法, 用 4-(三丁基甲锡烷基)吡啶代替 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶得到目标化合物淡黄色粉末。

[0678] MS(ESI)m/z388(M+H)<sup>+</sup>

[0679] 实施例 16

[0680] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-酮

[0681] 步骤 1

[0682] (S)-1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}吡咯烷-2-酮

[0683] 依次将 100mg(S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例 1), 33mg 2-吡咯烷酮, 20mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 149mg 磷酸三钾和 19mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯加到 3ml 脱气的 1,4-二噁烷中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 3 小时。过滤反应溶液除去沉淀, 减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 106mg 目标化合物黄色油。

[0684] 步骤 2

[0685] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-酮

[0686] 将 104mg(S)-1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}吡咯烷-2-酮, 33mg 2-氨基吡嗪, 18mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 132mg 磷酸三钾和 17mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 3ml 脱气 1,4-二噁烷中, 然后在氩气下 100℃ 搅拌混合物 11 小时。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 74mg 目标化合物淡褐色粉末。

[0687] MS(ESI)m/z 394(M+H)<sup>+</sup>

[0688] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -19.60^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0689] 实施例 17

[0690] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2,6-二酮

[0691] 步骤 1.

[0692] (S)-4-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-2,6-二酮

[0693] 将 182mg(S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例 1) 和 80mg 哌嗪-2,6-二酮溶于 2ml 四氢呋喃和 2ml N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 122  $\mu$ l N,N-二异丙基乙胺, 80℃ 搅拌混合物 32 小时。空气冷却混合物至室温, 然后用乙酸乙酯稀释。用水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 136mg 目标化合物白色粉末。

[0694] 步骤 2

[0695] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌嗪-2,6-二酮

[0696] 将 119mg(S)-4-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-2,6-二酮, 34mg 2-氨基吡嗪, 19mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 139mg 磷酸三钾和 17mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯加到 2.5ml 脱气 1,4-二噁烷中, 然后在氩气下 100℃ 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。用水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 26mg 目标化合物淡黄色粉末。

[0697] MS(ESI)m/z 423(M+H)<sup>+</sup>

[0698] 实施例 18



[0699] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}四氢嘧啶-2(1H)-酮

[0700] 采用与实施例 16 相同的方法,用四氢-2-嘧啶酮代替 2-吡咯烷酮得到目标化合物淡黄色粉末。

[0701] MS(ESI) $m/z$ 409 (M+H)<sup>+</sup>

[0702] 实施例 19

[0703] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡咯烷-1-基)嘧啶-2,4-二胺

[0704] 用与实施例 1 相同的方法,用吡咯烷代替哌嗪-2-酮得到目标化合物淡黄色粉末。

[0705] MS(ESI) $m/z$ 380 (M+H)<sup>+</sup>

[0706] 实施例 20

[0707] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-吗啉代-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0708] 采用与实施例 1 相同的方法,用吗啉代替哌嗪-2-酮得到目标化合物淡黄色无定形固体。

[0709] MS(ESI) $m/z$ 396 (M+H)<sup>+</sup>

[0710] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -25.19^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0711] 实施例 21

[0712] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}咪唑啉-2-酮氢氯化物

[0713] 将 150mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺(实施例 9), 224mg 2-咪唑啉酮, 26mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 185mg 磷酸三钾和 23mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钨依次加到 5ml 脱气 1,4-二噁烷中,然后在氩气下 100℃ 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。用水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 80mg (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}咪唑啉-2-酮白色粉末。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到 56mg 目标化合物淡黄色粉末。

[0714] MS(ESI) $m/z$ 395 (M+H)<sup>+</sup>

[0715] 元素分析值 (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>8</sub>O HCl+0.5H<sub>2</sub>O+0.1C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

[0716] 计算值 (%) C: 51.88, H: 4.90, N: 25.21

[0717] 测定值 (%) C: 51.71, H: 4.77, N: 24.87

[0718] 实施例 22

[0719] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(噁唑-5-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[0720] 步骤 1.

[0721] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[2-(三异丙基甲硅烷基)噁唑-5-基]嘧啶-2,4-二胺

[0722] 将 150mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺(实施例 9), 246mg 5-(三丁基甲锡烷基)-2-(三异丙基甲硅烷基)噁唑(按照 W02007/17096 所述的方法合成得到)和 25mg 四(三苯基膦)钨依次加到 5ml 脱气二甲基甲

酰胺中,然后在氩气下 100℃ 搅拌混合物 2.5 小时。加入 246mg 5-(三丁基甲锡烷基)-2-(三异丙基甲硅烷基)噁唑,再搅拌混合物 4 小时。用水稀释反应溶液,然后用乙酸乙酯萃取。依次用水和盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 153mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[2-(三异丙基甲硅烷基)噁唑-5-基]嘧啶-2,4-二胺淡橙色油。

[0723] 步骤 2

[0724] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(噁唑-5-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[0725] 将 122mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[2-(三异丙基甲硅烷基)噁唑-5-基]嘧啶-2,4-二胺溶于 1.2ml 四氢呋喃中,加入 0.5ml 1M 四丁基氟化铵四氢呋喃溶液。室温搅拌反应混合物 20 分钟,然后用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 60mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(噁唑-5-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺白色粉末。所得的化合物用常规方法氢氯化得到 45mg 目标化合物淡橙色粉末。

[0726] MS (ESI) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>

[0727] 元素分析值 (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>7</sub>O HCl)

[0728] 计算值 (%) C: 55.14, H: 4.14, N: 23.69

[0729] 测定值 (%) C: 54.94, H: 3.92, N: 23.81

[0730] 实施例 23

[0731] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[0732] 按实施例 10 的相同方法,用 2-甲氧基-5-吡啶硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[0733] MS (ESI) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>

[0734] 元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O HCl)

[0735] 计算值 (%) C: 58.21, H: 4.66, N: 21.60

[0736] 测定值 (%) C: 57.80, H: 4.48, N: 21.54

[0737] 比旋光率 [α]<sub>20</sub><sup>D</sup> = -24.80° (c=0.5, 甲醇)

[0738] 实施例 24

[0739] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[0740] 按实施例 10 所述的相同方法,用 1H-吡啶-3-硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[0741] MS (ESI) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>

[0742] 元素分析值 (C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>8</sub>HCl+0.8H<sub>2</sub>O)

[0743] 计算值 (%) C: 53.41, H: 4.62, N: 26.23

[0744] 测定值 (%) C: 53.21, H: 4.31, N: 26.25

[0745] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -86.40^\circ$  ( $c=0.5$ , 甲醇)

[0746] 实施例 25

[0747] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶-2-醇

[0748] 步骤 1

[0749] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-氟吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0750] 按照实施例 10 的相同方法,用 2-氟吡啶-4-硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸得到目标化合物。

[0751] 步骤 2

[0752] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶-2-醇

[0753] 将 1ml 1,2-二甲氧基乙烷和 10% 盐酸加到 80mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-氟吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺中,85°C 搅拌混合物 2 小时。加入 0.5ml 10% 盐酸,再搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液碱化。萃取混合物,用硫酸镁干燥所得有机层。减压蒸发掉溶剂,然后用二乙醚洗涤所得的固体和过滤,然后减压干燥得到 54mg 目标化合物白色粉末。

[0754] MS (ESI)  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>

[0755] 实施例 26

[0756] (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡啶-2-醇

[0757] 按实施例 7 的相同方法,用 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺(实施例 23)代替 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲氧基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-3,4'-联吡啶-2',6'-二胺得到目标化合物淡褐色粉末。

[0758] MS (ESI)  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>

[0759] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -39.60^\circ$  ( $c=0.5$ , 甲醇)

[0760] 实施例 27

[0761] N-((R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺氢氯化物

[0762] 采用实施例 1 所述的相同方法,用 (R)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺代替哌嗪-2-酮得到 N-((R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[0763] MS (ESI)  $m/z$  437 (M+H)<sup>+</sup>

[0764] 元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O HCl)

[0765] 计算值 (%) C:55.87, H:5.54, N:23.69

[0766] 测定值 (%) C:55.49, H:5.21, N:23.59

[0767] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = 113.59^\circ$  ( $c=0.5$ , 甲醇)

[0768] 实施例 28

[0769] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2,6-二胺

[0770] 步骤 1

[0771] 2,6-二氯-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶

[0772] 将 188mg 2,6-二氯-4-碘代吡啶, 201mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-氨基甲酸叔丁酯, 284mg 碳酸钾和 56mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)-二氯甲烷络合物依次加到脱气的 3ml 1,4-二噁烷和 1ml 水的混合溶液中, 然后在氩气下 90℃ 搅拌混合物 5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 90mg 目标化合物。

[0773] 步骤 2

[0774] 2,6-二氯-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶

[0775] 在氩气下, 将 90mg 2,6-二氯-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶溶于 2ml 四氢呋喃, 0℃ 加入 20mg 60% 氢化钠, 0℃ 搅拌混合物 15 分钟。然后在混合物中加入 82 μl (2-氯甲氧基)乙基三甲基甲硅烷让混合物温热到室温并搅拌 2 小时。在反应溶液中加入水用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 106mg 目标化合物。

[0776] 步骤 3

[0777] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺

[0778] 将步骤 2 得到的 100mg 2,6-二氯-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶, 44mg (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 17mg 2-(二-叔丁基膦基)联苯, 70mg 叔丁醇钠和 6mg 乙酸钡依次加到 3ml 脱气甲苯中, 然后在氩气下 85℃ 搅拌混合物 1.5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 70mg 目标化合物无色油。

[0779] 步骤 4

[0780] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,6-二胺

[0781] 依次加入步骤 3 得到的 68mg (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺, 17mg 2-氨基吡嗪, 15mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, 21mg 叔丁醇钠和 8mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯, 在氩气氛 100℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 70mg 目标化合物无色油。

[0782] 步骤 5

[0783] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2,6-二胺

[0784] 在步骤 4 得到的 53mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,6-二

胺中加入 1ml 三氟乙酸和 0.1ml 水, 室温搅拌混合物 3 小时。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物用水稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液碱化。反应溶液用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 15mg 目标化合物淡黄色无定形固体。

[0785] MS(ESI) $m/z$ 376 (M+H)<sup>+</sup>

[0786] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -103.59^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0787] 实施例 29

[0788] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡啶-3-基)吡啶-2,6-二胺

[0789] 步骤 1

[0790] 2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺

[0791] 将 586mg 2,6-二氯异烟酸溶于 10ml 二甲基甲酰胺中, 加入 690mg 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺氢氯化物, 490mg 1-羟基苯并三唑, 440mg N,0-二甲基羟基胺氢氯化物和 1.67ml 三乙胺, 室温搅拌混合物 17 小时。在反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯稀释。用盐水洗涤混合物, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 500mg 目标化合物。

[0792] 步骤 2

[0793] 1-(2,6-二氯吡啶-4-基)乙酮

[0794] 将 490mg 2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺溶于四氢呋喃中, 0℃滴加 2.1ml 3M 甲基溴化镁的氢呋喃溶液, 0℃搅拌混合物 1 小时。在反应溶液中加入氯化铵水溶液, 混合物用乙酸乙酯稀释。用盐水洗涤混合物, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 325mg 目标化合物。

[0795] 步骤 3

[0796] 2,6-二氯-4-(1H-吡啶-3-基)吡啶

[0797] 将 5ml N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙缩醛加到 325mg 1-(2,6-二氯吡啶-4-基)乙酮中, 加热回流混合物 30 分钟。减压蒸馏 N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙缩醛, 得到残留物, 加入 5ml 乙醇和 91  $\mu$ l 一水合肼, 加热回流混合物 1 小时。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 320mg 目标化合物。

[0798] 步骤 4

[0799] 2,6-二氯-4-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-3-基)吡啶

[0800] 在氩气氛下, 将 250mg 2,6-二氯-4-(1H-吡啶-3-基)吡啶溶于 6ml 四氢呋喃中, 0℃分批少量加入 56mg 60% 氢化钠, 0℃搅拌混合物 30 分钟。随后在混合物中加入 0.25ml (2-氯甲氧基)乙基三甲基硅烷, 让混合物温热到室温并搅拌 2 小时。在反应溶液中加入水。溶液用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 440mg 目标化合物。

[0801] 步骤 5

[0802] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-胺

[0803] 将步骤 4 得到的 100mg 2,6-二氯-4-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲

基}-1H-吡啶-3-基)吡啶, 45mg(S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 17mg2-(二-叔丁基膦基)联苯, 70mg叔丁醇钠和 7mg 乙酸钬依次加到 3ml 脱气甲苯中, 然后在氩气下, 85℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 130mg 目标化合物褐色油。

[0804] 步骤 6

[0805] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-3-基)吡啶-2,6-二胺

[0806] 依次加入步骤 5 得到的 130mg(S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-胺, 35mg2-氨基吡嗪, 30mg2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, 42mg叔丁醇钠和 18mg三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钬, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 95mg 目标化合物褐色油。

[0807] 步骤 7

[0808] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡啶-3-基)吡啶-2,6-二胺

[0809] 将 3ml 三氟乙酸和 0.3ml 水混合溶剂加到步骤 6 得到的 95mg(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-3-基)吡啶-2,6-二胺, 60℃ 搅拌混合物 1 小时。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物用水稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液碱化。反应溶液用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 20mg 目标化合物淡黄色粉末。

[0810] MS(ESI)<sub>m/z</sub>376(M+H)<sup>+</sup>

[0811] 实施例 30

[0812] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺马来酸盐

[0813] 用实施例 4 步骤 1 和 2 的相同方法合成 1.34g(S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺, 将 423mg2-氨基吡嗪, 154mg2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, 544mg叔丁醇钠和 74mg三(二亚苄基丙酮)二钬依次加到 13ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。用水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 1.26g(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺淡黄色粉末。接着, 将所得 1.0g(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺溶于 1ml 甲醇中, 加入 300mg 马来酸。反应混合物中加入 6ml 乙酸乙酯, 室温搅拌 2 小时。过滤沉淀的固体得到 1.1g 目标化合物白色粉末。

[0814] MS(ESI)<sub>m/z</sub>390(M+H)<sup>+</sup>

[0815] 元素分析值 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>)

[0816] 计算值 (%) C: 59.40, H: 4.79, N: 19.40

[0817] 测定值 (%) C: 59.19, H: 4.58, N: 19.36

[0818] 比旋光率 [α]<sub>20</sub><sup>D</sup>=68.40° (c=0.5, 甲醇)

[0819] 实施例 31

[0820] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-吗啉代-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺马来酸盐

[0821] 将实施例 20 合成的 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-吗啉代-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺用实施例 30 的相同方法转变成马来酸盐。

[0822] MS(ESI)m/z396(M+H)<sup>+</sup>

[0823] 元素分析值 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>)

[0824] 计算值 (%)C:56.35, H:5.12, N:19.17

[0825] 测定值 (%)C:56.42, H:5.07, N:19.41

[0826] 比旋光率 [α]<sub>20</sub><sup>D</sup>=81.20° (c=0.5, 甲醇)

[0827] 实施例 32

[0828] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺 1/2 马来酸盐

[0829] 将实施例 13 合成的 (S)-N<sup>2</sup>-([1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺用实施例 30 的相同方式转变成马来酸盐。

[0830] MS(ESI)m/z388(M+H)<sup>+</sup>

[0831] 元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>)

[0832] 计算值 (%)C:62.02, H:4.53, N:22.01

[0833] 测定值 (%)C:61.79, H:4.50, N:22.14

[0834] 比旋光率 [α]<sub>20</sub><sup>D</sup>=-42.00° (c=0.5, 甲醇)

[0835] 实施例 33

[0836] N-{(S)-1-[2-{(S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺马来酸盐

[0837] 将实施例 2 合成的 N-{(S)-1-[2-{(S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺用实施例 30 的相同方法转变成马来酸盐。

[0838] MS(ESI)m/z437(M+H)<sup>+</sup>

[0839] 元素分析值 (C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>5</sub>)

[0840] 计算值 (%)C:56.52, H:5.29, N:20.28

[0841] 测定值 (%)C:56.49, H:5.24, N:20.45

[0842] 比旋光率 [α]<sub>20</sub><sup>D</sup>=26.39° (c=0.5, 甲醇)

[0843] 实施例 34

[0844] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺马来酸盐

[0845] 将实施例 11 合成的 (S)-N<sup>2</sup>-([1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺用实施例 30 的相同方法转变成马来酸盐。

[0846] MS(ESI)m/z377(M+H)<sup>+</sup>

[0847] 元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>+0.2H<sub>2</sub>O)

[0848] 计算值 (%)C:55.69, H:4.35, N:22.59

[0849] 测定值 (%)C:55.32, H:4.33, N:22.61

[0850] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -51.60^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0851] 实施例 35

[0852] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,4-二胺氢氯化物

[0853] 采用实施例 10 相同方法,用 3-(甲基磺酰基)苯基硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸,得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,4-二胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[0854] MS(ESI)m/z465 (M+H)<sup>+</sup>

[0855] 元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S HCl+0.5H<sub>2</sub>O)

[0856] 计算值 (%)C:54.17, H:4.55, N:16.48

[0857] 测定值 (%)C:54.04, H:4.35, N:16.10

[0858] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -12.40^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0859] 实施例 36

[0860] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[0861] 采用实施例 4 的相同方法,以 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶,得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)苯基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物黄色粉末。

[0862] MS(ESI)m/z464 (M+H)<sup>+</sup>

[0863] 元素分析值 (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S HCl+0.2H<sub>2</sub>O)

[0864] 计算值 (%)C:57.24, H:4.68, N:13.91

[0865] 测定值 (%)C:56.97, H:4.35, N:13.71

[0866] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = 74.00^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0867] 实施例 37

[0868] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[0869] 步骤 1

[0870] 4-碘代-1-异丙基-1H-吡啶

[0871] 在氩气氛下,将 96mg60% 氢化钠悬浮于 6ml N,N-二甲基甲酰胺中,0℃ 加入 388mg4-碘代-1H-吡啶,0℃ 下搅拌混合物 30 分钟。然后加入 0.21ml2-溴丙烷,100℃ 搅拌混合物 2 小时。在反应溶液中加入水。用乙酸乙酯萃取溶液。用盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 328mg 目标化合物。

[0872] 步骤 2

[0873] 2,6-二氯-4-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)吡啶

[0874] 将 251mg2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(用 J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 7792-7793 所述方法合成),325mg4-碘代-1-异丙基-1H-吡



唑, 381mg 碳酸钾和 22mg 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)-二氯甲烷络合物依次加到脱气 6ml 1, 4-二噁烷和 2ml 水混合溶剂中, 在氩气下 90°C 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 145mg 目标化合物。

[0875] 步骤 3

[0876] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0877] 将步骤 2 得到的 145mg 2, 6-二氯-4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶, 87mg (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 34mg 2-(二-叔丁基膦基)联苯, 109mg 叔丁醇钠和 13mg 乙酸钡依次加到 6ml 脱气甲苯中, 然后在氩气下 85°C 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 59mg 目标化合物淡黄色粉末。

[0878] 步骤 4

[0879] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺氢氯化物

[0880] 将 59mg (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺, 19mg 2-氨基吡嗪, 16mg 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯, 22mg 叔丁醇钠和 9mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钡依次加到 5ml 脱气甲苯中, 然后在氩气下 85°C 搅拌混合物 1.5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 40mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺淡黄色粉末。所得化合物用常规方法氢氯化得到 30mg 目标化合物褐色粉末。

[0881] MS (ESI) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>

[0882] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = 76.40^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0883] 实施例 38

[0884] N-{(S)-1-[2-{{(S)-1-(4-氟苯基)乙基}氨基}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺氢氯化物

[0885] 将 100mg (S)-4-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺(参考实施例 2), 112mg (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺, 69mg 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯, 92mg 叔丁醇钠和 30mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钡依次加到 6ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100°C 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 115mg N-{(S)-1-[2-{{(S)-1-(4-氟苯基)乙基}氨基}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺淡褐色粉末。所得的化合物用常规方法氢氯化得到 67mg 目标化合物褐色粉末。

[0886] MS (ESI) m/z 436 (M+H)<sup>+</sup>

[0887] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = 63.20^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0888] 实施例 39

[0889] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-吗啉代-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺

[0890] 采用实施例 38 的相同方法, 以吗啉代替 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺, 得到目

标化合物褐色粉末。

[0891] MS(ESI)<sub>m/z</sub>395(M+H)<sup>+</sup>

[0892] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D = -38.80^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0893] 实施例 40

[0894] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-硫代吗啉代吡啶-2,6-二胺

[0895] 采用实施例 38 的相同方法,以硫代吗啉代替(S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,得到目标化合物褐色粉末。

[0896] MS(ESI)<sub>m/z</sub>411(M+H)<sup>+</sup>

[0897] 实施例 41

[0898] (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}丙-1-醇氢氯化物

[0899] 采用实施例 12 的相同方法,以 1,3-丙二醇代替乙二醇,得到目标化合物黄色粉末。

[0900] MS(ESI)<sub>m/z</sub>384(M+H)<sup>+</sup>

[0901] 实施例 42

[0902] (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0903] 将 100mg 氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯溶于 5ml 二氯甲烷中,加入 225mg N,N-二异丙基乙胺。在冰冷却下,向反应混合物中加入 68mg 乙酰氯,室温搅拌 2 天。反应溶液用乙酸乙酯稀释,依次用 5% 柠檬酸水溶液和盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 146mg 褐色油状物。所得残留物溶于 2.5ml 二氯甲烷中,加入 1ml 三氟乙酸,室温搅拌混合物过夜。减压蒸发掉溶剂,得到 66mg N-(氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺三氟乙酸盐。然后将 33mg N-(氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺三氟乙酸盐,148mg 三乙胺,100mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,28mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,56mg 叔丁醇钠和 30mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 3ml 脱气 1,4-二噁烷中,在氩气下 90℃ 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 17mg 目标化合物亮金黄色粉末。

[0904] MS(ESI)<sub>m/z</sub>423(M+H)<sup>+</sup>

[0905] 实施例 43

[0906] (S)-6-(氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0907] 用实施例 1 的相同方法,以氮杂环丁烷氢氯化物代替吡嗪-2-酮,得到目标化合物白色无定形固体。

[0908] MS(ESI)<sub>m/z</sub>366(M+H)<sup>+</sup>

[0909] 实施例 44

[0910] (S)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0911] 按照实施例 1 的相同方法,以 3-氟氮杂环丁烷氢氯化物代替哌嗪-2-酮,得到目标化合物淡黄色无定形固体。

[0912] MS(ESI) $m/z$ 384(M+H)<sup>+</sup>

[0913] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D=84.00^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0914] 实施例 45

[0915] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-2-酮

[0916] 将 100mg(S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺(实施例 9), 41mg2-吡啶酮, 34mg4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基甲氧杂蒽, 123mg磷酸三钾和 30mg三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 3ml 脱气 1,4-二噁烷中,在氩气下 90℃ 搅拌混合物 5 小时。过滤反应混合物除去沉淀,减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 58mg 目标化合物白色粉末。

[0917] MS(ESI) $m/z$ 380(M+H)<sup>+</sup>

[0918] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D=-62.40^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0919] 实施例 46

[0920] (S)-4-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[0921] 按实施例 37 的相同方法,用碘乙烷代替 2-溴丙烷得到目标化合物淡黄色粉末。

[0922] MS(ESI) $m/z$ 404(M+H)<sup>+</sup>

[0923] 比旋光率  $[\alpha]_{20}^D=-83.60^\circ$  (c=0.5, 甲醇)

[0924] 实施例 47

[0925] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[0926] 按实施例 4 的相同方法,用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环-2-基)-1H-吡啶代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环-2-基)-1H-吡啶,得到目标化合物白色粉末。

[0927] MS(ESI) $m/z$ 390(M+H)<sup>+</sup>

[0928] 实施例 48

[0929] (S)-4-[1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-4-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[0930] 按实施例 37 的相同方法,用(溴甲基)环丙烷代替 2-溴丙烷,得到目标化合物黄褐色粉末。

[0931] MS(ESI) $m/z$ 430(M+H)<sup>+</sup>

[0932] 实施例 49

[0933] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(噻唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0934] 步骤 1

[0935] (S)-4-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(噻唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0936] 将 286mg(S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例

1), 411mg 5-(三丁基甲锡烷基)噻唑和 115mg 四(三苯基膦)钼依次加到脱气二甲基甲酰胺中, 然后在氩气下 100℃ 搅拌混合物 5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 175mg (S)-4-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(噻唑-5-基)嘧啶-2-胺白色固体。

[0937] 步骤 2

[0938] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(噻唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0939] 在 155mg (S)-4-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(噻唑-5-基)嘧啶-2-胺, 53mg 2-氨基吡嗪, 72mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 196mg 磷酸三钾和 81mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钼中加入 4ml 1,4-二噁烷, 混合物除气用氩气替代, 然后 100℃ 搅拌 5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 105mg 目标化合物淡黄色粉末。

[0940] MS (ESI) m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>

[0941] 实施例 50

[0942] 1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-醇氢氯化物

[0943] 步骤 1

[0944] 1-{6-氯-2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}吡咯烷-3-醇

[0945] 按实施例 1 步骤 1 的相同方法, 以 DL-3-吡咯烷醇代替哌嗪-2-酮, 得到目标化合物白色粉末。

[0946] 步骤 2

[0947] 1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-醇氢氯化物

[0948] 将 119mg 1-{6-氯-2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}吡咯烷-3-醇, 40mg 2-氨基吡嗪, 20mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 150mg 磷酸三钾和 19mg 三(二亚苄基丙酮)二钼依次加到 3ml 脱气 1,4-二噁烷, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 2.5 小时。过滤反应混合物除去沉淀, 减压浓缩滤液, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 47mg 1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-醇。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到 32mg 目标化合物淡黄色粉末。

[0949] MS (ESI) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>

[0950] 元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+0.25H<sub>2</sub>O)

[0951] 计算值 (%) C: 55.04, H: 5.43, N: 22.47

[0952] 测定值 (%) C: 55.06, H: 5.12, N: 22.50

[0953] 实施例 51

[0954] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(5-甲基噻唑-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺

[0955] 按照实施例 16 的相同方法, 以 2-氨基-5-甲基噻唑代替 2-吡咯烷酮, 得到目标

化合物淡黄色粉末。

[0956] MS(ESI) $m/z$ 423 (M+H)<sup>+</sup>

[0957] 实施例 52

[0958] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4,5'-联嘧啶-2,6-二胺

[0959] 步骤 1

[0960] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4,5'-联嘧啶-2-胺

[0961] 将 210mg(S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例 1), 91mg 嘧啶-5-硼酸, 304mg 碳酸钾和 60mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钪(II)-二氯甲烷络合物依次加到脱气的 3ml 1,4-二噁烷和 1ml 水混合溶液中, 在氩气下 90℃ 搅拌混合物 6 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 73mg(S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4,5'-联嘧啶-2-胺白色无定形固体。

[0962] 步骤 2

[0963] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4,5'-联嘧啶-2,6-二胺

[0964] 在 90mg(S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4,5'-联嘧啶-2-胺, 31mg 2-氨基吡嗪, 31mg 4,5-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基吨, 116mg 磷酸三钾和 28mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钪中加入 2ml 1,4-二噁烷, 混合物除气用氩气替代, 然后 100℃ 搅拌 3 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 30mg 目标化合物淡黄色粉末。

[0965] MS(ESI) $m/z$ 389 (M+H)<sup>+</sup>

[0966] 实施例 53

[0967] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-甲氧基噻唑-5-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0968] 按照实施例 49 的相同方法, 以 2-甲氧基-5-(三丁基甲锡烷基)噻唑代替 5-(三丁基甲锡烷基)噻唑, 得到目标化合物淡橙色粉末。

[0969] MS(ESI) $m/z$ 424 (M+H)<sup>+</sup>

[0970] 实施例 54

[0971] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(噻唑-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[0972] 步骤 1

[0973] (S)-4,6-二氯嘧啶-2-基-[1-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0974] 将 300mg(S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺溶于 7ml 四氢呋喃中, 加入 0.70ml 二碳酸二-叔丁酯和 58mg 4-二甲基氨基吡啶, 然后室温搅拌反应混合物过夜。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 285mg 目标化合物无色油。

[0975] 步骤 2

[0976] (S)-4-氯-6-(噻唑-2-基)嘧啶-2-基-[1-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0977] 将 270mg(S)-4,6-二氯嘧啶-2-基-[1-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁

酯, 314mg 2-(三丁基甲锡烷基) 噻唑和 81mg 四(三苯基膦) 钯依次加到 5ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 3 小时。减压蒸发除去反应溶液中的溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 150mg 目标化合物淡黄色油。

[0978] 步骤 3

[0979] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基) 乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(噻唑-2-基) 嘧啶-2, 4-二胺

[0980] 将 130mg (S)-4-氯-6-(噻唑-2-基) 嘧啶-2-基 [1-(4-氟苯基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯, 34mg 2-氨基吡嗪, 35mg 4, 5-双(二苯基膦基)-9, 9'-二甲基甲氧杂蒽, 127mg 磷酸三钾和 31mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿) 二钯依次加到 4ml 脱气 1, 4-二噁烷中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 3 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 90mg 的淡黄色油。为了得到油, 加入 2ml 三氟乙酸, 室温搅拌 2 小时。减压蒸馏除去三氟乙酸, 然后所得的残留物用水稀释, 用碳酸氢钠饱和水溶液碱化。用乙酸乙酯萃取反应溶液, 依次用水和盐水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 25mg 目标化合物白色粉末。

[0981] MS (ESI) m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>

[0982] 实施例 55

[0983] (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 2-氰基吡啶

[0984] 按照实施例 52 的相同方法, 以 2-氰基吡啶-5-硼酸频哪醇酯代替嘧啶-5-硼酸, 得到目标化合物淡黄色粉末。

[0985] MS (ESI) m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>

[0986] 实施例 56

[0987] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 哌啶-4-甲酰胺氢氯化物

[0988] 按实施例 1 的相同方法, 以异哌啶酰胺 (isonipecotamide) 代替哌嗪-2-酮, 得到目标化合物。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[0989] MS (ESI) m/z 437 (M+H)<sup>+</sup>

[0990] 实施例 57

[0991] (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 吡啶酰胺

[0992] 在 38mg (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 2-氰基吡啶中加入叔-丁醇, 加入 60mg 活性氧化铝支持的氟化钾, 90℃ 搅拌混合物 4 小时。过滤反应溶液除去沉淀, 然后减压浓缩滤液。所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 25mg 目标化合物无定形固体。

[0993] MS (ESI) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>

[0994] 实施例 58

[0995] 4-{2-[1-(4-氟苯基) 乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基) 嘧啶-4-基} 哌嗪-2-甲酰胺

[0996] 按实施例 1 的相同方法,以哌嗪-2-甲酰胺代替哌嗪-2-酮,得到目标化合物淡黄色无定形固体。

[0997] MS(ESI) $m/z$ 438 (M+H)<sup>+</sup>

[0998] 实施例 59

[0999] 6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[1000] 按实施例 1 的相同方法,以 3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷代替哌嗪-2-酮,得到 1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯。在所得化合物中加入 2ml 三氟乙酸,室温搅拌混合物 1 小时。蒸馏除去三氟乙酸,然后所得的残留物用水稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液碱化。反应溶液用乙酸乙酯萃取,用水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到目标化合物淡黄色粉末。

[1001] MS(ESI) $m/z$ 395 (M+H)<sup>+</sup>

[1002] 实施例 60

[1003] N-(1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基)甲磺酰胺氢氯化物

[1004] 将 110mg 6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺(实施例 59)溶于 3ml 四氢呋喃中,0℃加入 91  $\mu$ l 1 N,N-二异丙基乙胺和 21  $\mu$ l 甲磺酰氯,0℃搅拌混合物 1 小时。向反应溶液中加入水,然后用乙酸乙酯萃取反应溶液,依次用水和盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 92mg N-(1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基)甲磺酰胺淡黄色无定形固体。所得的化合物用常规方法氢氯化得到 70mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1005] MS(ESI) $m/z$ 473 (M+H)<sup>+</sup>

[1006] 元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S HCl+0.5H<sub>2</sub>O+0.2CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

[1007] 计算值 (%) C:48.88, H:5.38, N:20.92

[1008] 测定值 (%) C:48.64, H:5.17, N:20.73

[1009] 实施例 61

[1010] (S)-2-({2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}(2-羟基乙基)氨基)乙-1-醇氢氯化物

[1011] 按实施例 1 的相同方法,以二乙醇胺代替哌嗪-2-酮,得到 (S)-2-({2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}(2-羟基乙基)氨基)乙-1-醇。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1012] MS(ESI) $m/z$ 414 (M+H)<sup>+</sup>

[1013] 元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>HCl+H<sub>2</sub>O)

[1014] 计算值 (%) C:52.97, H:5.65, N:21.62

[1015] 测定值 (%) C:52.91, H:5.45, N:21.37

[1016] 实施例 62

[1017] (S)-N<sup>4</sup>-[2-(二甲基氨基)乙基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)

嘧啶 -2, 4, 6- 三胺二氢氯化物

[1018] 按照实施例 1 的相同方法, 以 N,N- 二甲基乙二胺代替哌嗪 -2- 酮, 得到 (S)-N<sup>4</sup>-[2-(二甲基氨基)乙基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪 -2- 基)嘧啶 -2, 4, 6- 三胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡褐色粉末。

[1019] MS(ESI)<sub>m/z</sub>397 (M+H)<sup>+</sup>

[1020] 元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>2HCl+1.5H<sub>2</sub>O)

[1021] 计算值 (%)C:48.39, H:6.09, N:22.57

[1022] 测定值 (%)C:48.30, H:5.81, N:22.45

[1023] 实施例 63

[1024] 1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪 -2- 基氨基)嘧啶 -4- 基}哌啶 -3- 甲酰胺氢氯化物

[1025] 按实施例 1 的相同方法, 以吡啶酰胺(nipecotamide)代替哌嗪 -2- 酮, 得到 1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪 -2- 基氨基)嘧啶 -4- 基}哌啶 -3- 甲酰胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1026] MS(ESI)<sub>m/z</sub>437 (M+H)<sup>+</sup>

[1027] 实施例 64

[1028] (S)-1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪 -2- 基氨基)嘧啶 -4- 基}吡咯烷 -2- 甲酰胺氢氯化物

[1029] 按实施例 1 的相同方法, 以 L-脯氨酸酰胺(prolinamide)代替哌嗪 -2- 酮, 得到 (S)-1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪 -2- 基氨基)嘧啶 -4- 基}吡咯烷 -2- 甲酰胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物黄色粉末。

[1030] MS(ESI)<sub>m/z</sub>423 (M+H)<sup>+</sup>

[1031] 元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O HCl+1.5H<sub>2</sub>O)

[1032] 计算值 (%)C:51.90, H:5.60, N:23.06

[1033] 测定值 (%)C:51.89, H:5.26, N:22.97

[1034] 实施例 65

[1035] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪 -1- 基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪 -2- 基)嘧啶 -2, 4- 二胺氢氯化物

[1036] 按实施例 1 的相同方法, 以 1-甲磺酰基哌嗪代替哌嗪 -2- 酮, 得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪 -1- 基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪 -2- 基)嘧啶 -2, 4- 二胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1037] MS(ESI)<sub>m/z</sub>473 (M+H)<sup>+</sup>

[1038] 元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S HCl+1.6H<sub>2</sub>O)

[1039] 计算值 (%)C:46.90, H:5.47, N:20.83

[1040] 测定值 (%)C:46.52, H:5.09, N:20.69

[1041] 实施例 66

[1042] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪 -2- 基)-6-(1H-吡咯 -3- 基)嘧啶 -2, 4- 二胺

[1043] 步骤 1



[1044] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基]嘧啶-2,4-二胺

[1045] 按实施例 52 的相同方法,以 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-硼酸代替嘧啶-5-硼酸,得到目标化合物。

[1046] 步骤 2

[1047] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1H-吡咯-3-基)嘧啶-2,4-二胺

[1048] 将 305mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基]嘧啶-2,4-二胺溶于 3ml 四氢呋喃中,在冰水冷却下加入 0.86ml 1M 四丁基氟化铵 / 四氢呋喃溶液,室温搅拌混合物 15 分钟。向反应溶液中加水。用乙酸乙酯萃取溶液。依次用水和盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 199mg 目标化合物淡褐色粉末。

[1049] MS (ESI)<sub>m/z</sub> 376 (M+H)<sup>+</sup>

[1050] 实施例 67

[1051] (R)-1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-4-羟基吡咯烷-2-酮

[1052] 按照实施例 16 的相同方法,以 (R)-(+)-4-羟基-2-吡咯烷酮代替 2-吡咯烷酮,得到目标化合物淡黄色无定形固体。

[1053] MS (ESI)<sub>m/z</sub> 410 (M+H)<sup>+</sup>

[1054] 实施例 68

[1055] N<sup>2</sup>-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基 ]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[ (四氢呋喃-2-基)甲基 ]嘧啶-2,4,6-三胺

[1056] 按照实施例 1 的相同方法,以四氢糠胺代替哌嗪-2-酮,得到目标化合物无定形固体。

[1057] MS (ESI)<sub>m/z</sub> 410 (M+H)<sup>+</sup>

[1058] 实施例 69

[1059] ((S)-1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-基)甲醇氢氯化物

[1060] 按实施例 1 的相同方法,采用 L-脯氨酸代替哌嗪-2-酮,得到 (S)-1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-基)甲醇。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1061] MS (ESI)<sub>m/z</sub> 410 (M+H)<sup>+</sup>

[1062] 元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+0.4H<sub>2</sub>O+0.5CH<sub>3</sub>OH)

[1063] 计算值 (%) C:55.04, H:5.97, N:20.90

[1064] 测定值 (%) C:55.05, H:5.75, N:20.57

[1065] 实施例 70

[1066] ((R)-1-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基 ]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-基)甲醇氢氯化物

[1067] 按照实施例 1 的相同方法,以 D-脯氨酸代替哌嗪-2-酮,得到

(R)-1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-2-基)甲醇。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1068] MS(ESI) $m/z$ 410(M+H)<sup>+</sup>

[1069] 元素分析值(C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+0.4H<sub>2</sub>O+0.5CH<sub>3</sub>OH)

[1070] 计算值(%)C:55.04, H:5.97, N:20.90

[1071] 测定值(%)C:54.74, H:5.70, N:20.70

[1072] 实施例 71

[1073] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-醇氢氯化物

[1074] 按实施例 1 的相同方法,以 4-羟基哌啶代替哌嗪-2-酮,得到(S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-醇。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1075] MS(ESI) $m/z$ 410(M+H)<sup>+</sup>

[1076] 元素分析值(C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O HCl)

[1077] 计算值(%)C:56.56, H:5.65, N:21.99

[1078] 测定值(%)C:56.23, H:5.53, N:21.99

[1079] 实施例 72

[1080] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1081] 按实施例 1 的相同方法,以 3-羟基氮杂环丁烷氢氯化物代替哌嗪-2-酮,得到(S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1082] MS(ESI) $m/z$ 382(M+H)<sup>+</sup>

[1083] 元素分析值(C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O/HCl+1.2H<sub>2</sub>O+0.2CH<sub>3</sub>OH)

[1084] 计算值(%)C:51.72, H:5.47, N:21.99

[1085] 测定值(%)C:51.45, H:5.14, N:22.29

[1086] 实施例 73

[1087] 1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-3-醇氢氯化物

[1088] 按实施例 1 的相同方法,以 3-羟基哌啶代替哌嗪-2-酮,得到1-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-3-醇。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1089] MS(ESI) $m/z$ 410(M+H)<sup>+</sup>

[1090] 元素分析值(C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+0.9H<sub>2</sub>O+0.4CH<sub>3</sub>OH)

[1091] 计算值(%)C:54.12, H:6.03, N:20.64

[1092] 测定值(%)C:53.90, H:5.78, N:20.93

[1093] 实施例 74

[1094] (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}烟酰胺

[1095] 步骤 1

[1096] 5-(三甲基甲锡烷基)烟酰胺

[1097] 将 300mg 5-溴-3-氰基吡啶, 750mg 六甲基二锡和 185mg 四(三苯基膦)钯依次加到 5ml 脱气 1,4-二噁烷中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 3 小时。减压蒸馏除去反应溶液中的溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 178mg 目标化合物无色油。

[1098] 步骤 2

[1099] (S)-5-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}烟酰胺

[1100] 将 187mg (S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例 1), 175mg 5-(三甲基甲锡烷基)烟酰胺, 25mg 碘化铜和 75mg 四(三苯基膦)钯依次加到 3ml 脱气甲苯中, 在氩气下 110℃ 搅拌混合物 17 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 58mg (S)-5-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}烟酰胺无色油。

[1101] 步骤 3

[1102] (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}烟酰胺

[1103] 将 55mg (S)-5-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}烟酰胺, 16mg 2-氨基吡嗪, 15mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, 21mg 叔丁醇钠和 8mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 2ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 21mg 目标化合物白色粉末。

[1104] MS(ESI) $m/z$ 413(M+H)<sup>+</sup>

[1105] 实施例 75

[1106] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(2H-四唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[1107] 步骤 1

[1108] (S)-6-[2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[1109] 按照实施例 74 的方法, 以 2-(苄基氧基甲基)-5-(三丁基甲锡烷基)-2H-四唑(按照 Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2805-2809 中所述方法合成)代替 5-(三甲基甲锡烷基)烟酰胺, 得到 (S)-6-[2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺。

[1110] 步骤 2

[1111] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(2H-四唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[1112] 将 50mg (S)-6-[2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺溶于 1.5ml 甲醇中, 加入 1.5ml 10% 盐酸, 80℃ 搅拌混合物 20 小时。将反应溶液空气冷却到室温, 然后用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液将混合物的 pH 调节到 4。萃取有机层, 并用水和盐水依次洗涤, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物用甲醇洗涤并过滤, 减压干燥得到 15mg 目标化合物白色粉末。

[1113] MS(ESI) $m/z$ 379(M+H)<sup>+</sup>

[1114] 实施例 76

[1115] (S)-N<sup>4</sup>-(2-氨基乙基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺二氢氯化物

[1116] 按照实施例 59 的相同方法,以 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯代替 3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷,得到 (S)-N<sup>4</sup>-(2-氨基乙基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1117] MS(ESI)m/z369(M+H)<sup>+</sup>

[1118] 元素分析值 (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>8</sub>2HCl+0.5H<sub>2</sub>O)

[1119] 计算值 (%)C:48.01, H:5.37, N:24.88

[1120] 测定值 (%)C:47.72, H:5.51, N:24.70

[1121] 实施例 77

[1122] (S)-N-(2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙基)甲磺酰胺氢氯化物

[1123] 按照实施例 60 的相同方法,以 (S)-N<sup>4</sup>-(2-氨基乙基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺代替 6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺,得到 (S)-N-(2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙基)甲磺酰胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1124] MS(ESI)m/z447(M+H)<sup>+</sup>

[1125] 元素分析值 (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S HCl+H<sub>2</sub>O)

[1126] 计算值 (%)C:45.55, H:5.23, N:22.37

[1127] 测定值 (%)C:45.61, H:5.07, N:22.24

[1128] 实施例 78

[1129] (S)-N-(2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙基)乙酰胺氢氯化物

[1130] 将饱和碳酸氢钠水溶液和氯仿加到 141mg(S)-N<sup>4</sup>-(2-氨基乙基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺二氢氯化物(实施例 76)中,萃取混合物。用盐水洗涤有机相,用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物溶于 3ml 四氢呋喃,0°C 加入 223 μl 二异丙基乙胺和 23 μl 乙酰氯,0°C 搅拌混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相,用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 95mg(S)-N-(2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙基)乙酰胺白色粉末。所得的化合物用常规方法氢氯化得到 74mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1131] MS(ESI)m/z411(M+H)<sup>+</sup>

[1132] 元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O HCl)

[1133] 计算值 (%)C:53.75, H:5.41, N:25.07

[1134] 测定值 (%)C:53.47, H:5.55, N:24.87

[1135] 实施例 79

[1136] (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙酰胺氢氯化物

[1137] 按照实施例 1 的相同方法,以 2-氨基乙酰胺代替哌嗪-2-酮,得到 (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}乙酰胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡褐色粉末。

[1138] MS(ESI) $m/z$ 383(M+H)<sup>+</sup>

[1139] 元素分析值 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>8</sub>O HCl+1.2H<sub>2</sub>O)

[1140] 计算值 (%)C:49.08, H:5.13, N:25.44

[1141] 测定值 (%)C:49.33, H:5.45, N:25.14

[1142] 实施例 80

[1143] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苯甲酰胺氢氯化物

[1144] 按照实施例 10 的相同方法,以 4-氨基甲酰基苯基硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸,得到 (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苯甲酰胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1145] MS(ESI) $m/z$ 430(M+H)<sup>+</sup>

[1146] 元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+H<sub>2</sub>O)

[1147] 计算值 (%)C:57.09, H:4.79, N:20.26

[1148] 测定值 (%)C:57.16, H:4.68, N:20.45

[1149] 实施例 81

[1150] (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苄腈

[1151] 按照实施例 10 的相同方法,以 3-氰基苯基硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸,得到目标化合物淡黄色无定形固体。

[1152] MS(ESI) $m/z$ 412(M+H)<sup>+</sup>

[1153] 实施例 82

[1154] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(呋喃-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[1155] 按照实施例 10 的相同方法,以 3-呋喃基硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸,得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(呋喃-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1156] MS(ESI) $m/z$ 377(M+H)<sup>+</sup>

[1157] 元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O HCl)

[1158] 计算值 (%)C:58.18, H:4.39, N:20.36

[1159] 测定值 (%)C:57.88, H:4.58, N:20.24

[1160] 实施例 83

[1161] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-羧酸乙酯

[1162] 按照实施例 1 的相同方法,以异哌啶甲酸乙酯代替哌嗪-2-酮,得到目标化合物淡黄色无定形固体。

[1163] MS(ESI) $m/z$ 466 (M+H)<sup>+</sup>

[1164] 实施例 84

[1165] (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}烟酰胺

[1166] 按照实施例 57 的相同方法,以 (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}烟酰胺代替 (S)-5-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}2-氰基吡啶,得到目标化合物无定形固体。

[1167] MS(ESI) $m/z$ 431 (M+H)<sup>+</sup>

[1168] 实施例 85

[1169] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-羧酸

[1170] 将 128mg (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-羧酸乙酯(实施例 83)溶于 3ml 乙醇中,加入 0.28ml 12% 氢氧化钠水溶液,室温搅拌混合物 6 小时。蒸馏除去乙醇,然后用水稀释所得残留物,用二乙醚洗涤水层。用 10% 盐酸中和水层到 pH7,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后用二乙醚洗涤所得残留物,过滤并减压干燥得到 58mg 目标化合物白色粉末。

[1171] MS(ESI) $m/z$ 438 (M+H)<sup>+</sup>

[1172] 实施例 86

[1173] (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-2-苯基乙醇

[1174] 按照实施例 1 的相同方法,用 (S)-(+)-2-苯基甘氨酸代替哌嗪-2-酮,并用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的溶剂在 135°C 下反应,得到目标化合物褐色粉末。

[1175] MS(ESI) $m/z$ 446 (M+H)<sup>+</sup>

[1176] 实施例 87

[1177] (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-3-苯基丙-1-醇

[1178] 按照实施例 1 的相同方法,用 L-苯基丙氨酸代替哌嗪-2-酮,用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的反应溶剂在 135°C 下进行反应,得到目标化合物褐色粉末。

[1179] MS(ESI) $m/z$ 460 (M+H)<sup>+</sup>

[1180] 实施例 88

[1181] (R)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-4-甲基戊-1-醇

[1182] 按实施例 1 所述的相同方法,用 D-亮氨酸代替哌嗪-2-酮,用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的反应溶剂在 135°C 下进行该反应,得到目标化合物褐色粉末。

[1183] MS(ESI) $m/z$ 426 (M+H)<sup>+</sup>

[1184] 实施例 89

[1185] (S)-6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺二氢氯化物

[1186] 在 172mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二

胺, 212mg 磷酸三钾, 95mg 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基二苯和 52mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钨中加入 4ml 2-二甲基氨基乙醇, 混合物除气用氩气替代, 然后 100℃ 搅拌 1 小时。用乙酸乙酯稀释反应溶液。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 118mg (S)-6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2, 4-二胺。此外, 所得的化合物用常规方法氯化得到 101mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1187] MS(ESI)m/z398 (M+H)<sup>+</sup>

[1188] 元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>HCl+1.2H<sub>2</sub>O)

[1189] 计算值 (%) C: 48.83, H: 5.82, N: 19.93

[1190] 测定值 (%) C: 48.89, H: 5.63, N: 19.86

[1191] 实施例 90

[1192] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-羧酸

[1193] 步骤 1

[1194] (S)-1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-羧酸乙酯

[1195] 将 500mg (S)-4, 6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺(参考实施例 1), 270mg 4-吡啶羧酸乙酯, 0.20ml 反式-N, N'-二甲基环己烷-1, 2-二胺, 780mg 磷酸三钾和 100mg 碘化铜依次加到 10ml 脱气 1, 4-二噁烷中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 6 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 51mg 目标化合物白色粉末。

[1196] MS(ESI)m/z390 (M+H)<sup>+</sup>

[1197] 步骤 2

[1198] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-羧酸乙酯

[1199] 将 50mg (S)-1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-羧酸乙酯, 15mg 2-氨基吡嗪, 12mg 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯, 17mg 叔丁醇钠和 7mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钨依次加到 10ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 2 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 45mg 目标化合物白色粉末。

[1200] MS(ESI)m/z449 (M+H)<sup>+</sup>

[1201] 步骤 3

[1202] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-羧酸

[1203] 将 2ml 乙醇, 1ml 四氢呋喃和 80 μl 112% 氢氧化钠水溶液加到 35mg (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-羧酸乙酯中, 室温搅拌混合物 18 小时。加入 160 μl 112% 氢氧化钠水溶液, 再搅拌混合物 3 小时。蒸馏除去乙醇。用乙醇稀释所得残留物, 并用水稀释, 用 10% 盐酸将混合物的 pH 调节到 7, 混合物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 14mg 目标化合物白色粉末。

[1204] MS(ESI) $m/z$ 421 (M+H)<sup>+</sup>

[1205] 实施例 91

[1206] (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苯甲酰胺

[1207] 将 192mg (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}苯腈 (实施例 81) 加到 5ml 叔丁醇中, 加入 384mg 活性氧化铝提供支持的氟化钾, 80℃ 搅拌混合物 2 小时。加入 384mg 活性氧化铝提供支持的氟化钾, 再搅拌混合物 15 小时。过滤反应溶液除去沉淀, 然后减压浓缩滤液, 所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 158mg 目标化合物白色粉末。

[1208] MS(ESI) $m/z$ 430 (M+H)<sup>+</sup>

[1209] 实施例 92

[1210] (S)-6-(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[1211] 按照实施例 10 的相同方法, 以 3,4-(亚甲二氧基)苯基硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸, 得到 (S)-6-(苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯-5-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1212] MS(ESI) $m/z$ 431 (M+H)<sup>+</sup>

[1213] 元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>HCl+H<sub>2</sub>O)

[1214] 计算值 (%) C: 56.97, H: 4.57, N: 17.33

[1215] 测定值 (%) C: 56.58, H: 4.38, N: 17.45

[1216] 实施例 93

[1217] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-氟吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[1218] 按照实施例 10 的相同方法, 以 2-氟吡啶-4-硼酸代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸, 得到目标化合物白色粉末。

[1219] MS(ESI) $m/z$ 406 (M+H)<sup>+</sup>

[1220] 实施例 94

[1221] N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]嘧啶-2,4-二胺

[1222] 在 200mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺, 246mg 磷酸三钾, 111mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基二苯和 60mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钨中加入 4ml 四氢糠醇和 2ml 1,4-二噁烷, 混合物除气用氩气替代, 然后 100℃ 搅拌 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释并依次用水和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 77mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1223] MS(ESI) $m/z$ 411 (M+H)<sup>+</sup>

[1224] 实施例 95

[1225] (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氧基}



乙醇氢氯化物

[1226] 按照实施例 94 的相同方法,以乙二醇代替四氢糠醇,得到 (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氧基}乙醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1227] MS(ESI) $m/z$ 371 (M+H)<sup>+</sup>

[1228] 元素分析值 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>HCl)

[1229] 计算值 (%)C:53.14, H:4.95, N:20.66

[1230] 测定值 (%)C:52.94, H:4.95, N:20.52

[1231] 实施例 96

[1232] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]嘧啶-2,4,6-三胺

[1233] 按照实施例 1 的相同方法,以 1-(2-氨基乙基)吡咯烷代替哌嗪-2-酮,得到目标化合物褐色粉末。

[1234] MS(ESI) $m/z$ 423 (M+H)<sup>+</sup>

[1235] 实施例 97

[1236] (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}异烟酰胺

[1237] 将 150mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺, 235mg 4-氰基吡啶-3-硼酸新戊基乙二醇酯, 184mg 碳酸钠和 25mg 四(三苯基膦)钯依次加到脱气的 3.5ml 1,4-二噁烷和 1.5ml 水混合溶液中,在氩气下 100℃ 搅拌混合物 5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得粉末用乙酸乙酯洗涤,过滤并减压干燥得到 31mg (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}异烟酰胺白色粉末。

[1238] MS(ESI) $m/z$ 431 (M+H)<sup>+</sup>

[1239] 实施例 98

[1240] (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}异烟酰胺

[1241] 减压蒸馏实施例 97 所得的滤液,残留物经硅胶柱层析纯化得到 15mg (S)-3-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}异烟酰胺的白色粉末。

[1242] MS(ESI) $m/z$ 413 (M+H)<sup>+</sup>

[1243] 实施例 99

[1244] (S)-2-{2-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-3-甲基丁-1-醇氢氯化物

[1245] 按照实施例 1 的相同方法,以 L-缬氨醇代替哌嗪-2-酮,得到目标化合物淡黄色粉末。

[1246] MS(ESI) $m/z$ 412 (M+H)<sup>+</sup>

[1247] 元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+H<sub>2</sub>O)

[1248] 计算值 (%)C:54.13, H:6.27, N:21.04

[1249] 测定值 (%) C:54.18, H:5.91, N:21.14

[1250] 实施例 100

[1251] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氯苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[1252] 步骤 1

[1253] (S)-6-氯-N-[1-(4-氯苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-胺

[1254] 将 200mg (S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氯苯基)乙基]嘧啶-2-胺和 119mg 1-甲磺酰基哌嗪溶于 3ml 1-丁醇中, 加入 0.23ml N,N-二异丙基乙胺, 60℃ 搅拌混合物 20 小时。将反应溶液空气冷却到室温, 然后用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 196mg 目标化合物白色粉末。

[1255] MS (ESI) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>

[1256] 步骤 2.

[1257] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氯苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[1258] 将 210mg (S)-6-氯-N-[1-(4-氯苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-胺, 56mg 2-氨基吡嗪, 47mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基二苯, 66mg 叔丁醇钠和 25mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 6ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 4 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 120mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氯苯基)乙基]-6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1259] MS (ESI) m/z 489 (M+H)<sup>+</sup>

[1260] 元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S HCl+0.4H<sub>2</sub>O)

[1261] 计算值 (%) C:47.35, H:5.07, N:21.04

[1262] 测定值 (%) C:47.24, H:4.79, N:20.97

[1263] 实施例 101

[1264] (1S,2S)-2-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氧基}环己醇氢氯化物

[1265] 按照实施例 94 的相同方法, 以 (1S,2S)-反式-1,2-环己烷二醇代替四氢糠醇, 得到 (1S,2S)-2-{2-[ (S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氧基}环己醇。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1266] MS (ESI) m/z 425 (M+H)<sup>+</sup>

[1267] 元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>HCl+0.2H<sub>2</sub>O)

[1268] 计算值 (%) C:56.88, H:5.73, N:18.09

[1269] 测定值 (%) C:56.94, H:5.53, N:18.14

[1270] 实施例 102

[1271] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺氢氯化物

[1272] 按照实施例 1 的相同方法,以 2-(氨基甲基)-5-甲基吡嗪代替哌嗪-2-酮,得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺。此外,所得的化合物用常规方法氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1273] MS(ESI)m/z432(M+H)<sup>+</sup>

[1274] 元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>9</sub>HCl+H<sub>2</sub>O+0.5CH<sub>3</sub>OH)

[1275] 计算值 (%)C:53.84, H:5.42, N:25.11

[1276] 测定值 (%)C:53.44, H:5.05, N:25.40

[1277] 实施例 103

[1278] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(呋喃-2-基甲基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺氢氯化物

[1279] 按照实施例 1 的相同方法,用糠胺代替哌嗪-2-酮,得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(呋喃-2-基甲基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4,6-三胺。此外,所得的化合物用常规方法氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1280] MS(ESI)m/z406(M+H)<sup>+</sup>

[1281] 元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+1.5H<sub>2</sub>O)

[1282] 计算值 (%)C:53.79, H:5.16, N:20.91

[1283] 测定值 (%)C:53.85, H:4.84, N:20.85

[1284] 实施例 104

[1285] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-[1-(吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4,6-三胺

[1286] 按照实施例 1 所述的相同方法,以-(3-吡啶基)乙胺代替哌嗪-2-酮,并使用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的反应溶剂,在 135°C 下进行反应,得到目标化合物褐色粉末。

[1287] MS(ESI)m/z431(M+H)<sup>+</sup>

[1288] 实施例 105

[1289] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇

[1290] 步骤 1

[1291] 4-(羟基甲基)哌啶-4-醇氢氯化物

[1292] 将 500mg 1-苄基-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇(按照 J. Med. Chem., 1988, 486-491 所述方法合成)溶于 10ml 乙醇中,加入 300mg 10% 钯碳和 0.38ml 浓盐酸,混合物室温氢化过夜。过滤反应混合物取得沉淀,用乙醇和水洗涤沉淀物,减压浓缩滤液。加入二乙醚使所得的残留物变成粉末,得到 374mg 目标化合物白色粉末。

[1293] 步骤 2.

[1294] (S)-1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇

[1295] 将 150mg (S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺和 97mg 4-(羟基甲基)哌啶-4-醇氢氯化物溶于 3ml 2-乙氧基乙醇中,加入 274 μ 1 N, N-二异丙基乙胺,135°C 搅拌混合物 20 小时。将反应溶液空气冷却到室温,然后用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 194mg 目标化合物褐色油。

[1296] 步骤 3

[1297] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇

[1298] 将 100mg(S)-1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇, 32mg2-氨基吡嗪, 45mg2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯, 38mg叔丁醇钠和 27mg三(二亚苄基丙酮)(氯仿)钼依次加到脱气 3ml 甲苯和 2ml1, 4-二噁烷的混合溶液中, 在氩气下 100°C 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 80mg 目标化合物褐色粉末。

[1299] MS(ESI)m/z440(M+H)<sup>+</sup>

[1300] 实施例 106

[1301] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-2, 4, 6-三胺

[1302] 按照实施例 1 的相同方法, 以 2-(氨基甲基)吡啶代替哌嗪-2-酮, 用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的反应溶剂在 135°C 下进行反应, 得到目标化合物褐色粉末。

[1303] MS(ESI)m/z417(M+H)<sup>+</sup>

[1304] 实施例 107

[1305] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-2, 4, 6-三胺

[1306] 按照实施例 1 的相同方法, 以 3-(氨基甲基)吡啶代替哌嗪-2-酮, 用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的反应溶剂在 135°C 下进行反应, 得到目标化合物褐色粉末。

[1307] MS(ESI)m/z417(M+H)<sup>+</sup>

[1308] 实施例 108

[1309] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>6</sup>-(吡啶-4-基甲基)嘧啶-2, 4, 6-三胺

[1310] 按照实施例 1 的相同方法, 以 4-(氨基甲基)吡啶代替哌嗪-2-酮, 并用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的反应溶剂在 135°C 下进行反应, 得到目标化合物褐色粉末。

[1311] MS(ESI)m/z417(M+H)<sup>+</sup>

[1312] 实施例 109

[1313] (S)-2-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基}-3-羟基丙酰胺

[1314] 按照实施例 1 的相同方法, 以 L-丝氨酸酰胺代替哌嗪-2-酮, 并用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的反应溶剂在 135°C 下进行反应, 得到目标化合物白色粉末。

[1315] MS(ESI)m/z413(M+H)<sup>+</sup>

[1316] 实施例 110

[1317] (3S, 4S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}吡咯烷-3, 4-二醇

[1318] 按照实施例 1 的相同方法, 以 (3S, 4S)-3, 4-吡咯烷醇代替哌嗪-2-酮, 得到目标化合物黄色粉末。

[1319] MS(ESI) $m/z$ 412 (M+H)<sup>+</sup>

[1320] 实施例 111

[1321] N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2,4-二胺

[1322] 按照实施例 1 的相同方法,以 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷代替哌嗪-2-酮,并用乙氧基乙醇作为步骤 1 中的反应溶剂,在 135℃ 下进行反应,得到目标化合物褐色粉末。

[1323] MS(ESI) $m/z$ 452 (M+H)<sup>+</sup>

[1324] 实施例 112

[1325] (S)-8-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1,3-二氧基-8-氮杂螺[4.5]癸-2-酮

[1326] 将 50mg(S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-4-(羟基甲基)哌啶-4-醇(实施例 105)和 24mg N,N'-羰基二咪唑溶于 2ml 二氯甲烷中,室温拌使混合物 15 分钟。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 52mg 目标化合物淡褐色粉末。

[1327] MS(ESI) $m/z$ 466 (M+H)<sup>+</sup>

[1328] 实施例 113

[1329] (S)-4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1330] 按实施例 4 的相同方法,以 1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环-2-基)-1H-吡唑代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环-2-基)-1H-吡唑,得到目标化合物淡黄色粉末。

[1331] MS(ESI) $m/z$ 466 (M+H)<sup>+</sup>

[1332] 实施例 114

[1333] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[1334] 按照实施例 50 的相同方法,以 1-苯基磺酰基哌嗪代替 DL-3-吡咯烷醇,得到(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1335] MS(ESI) $m/z$ 535 (M+H)<sup>+</sup>

[1336] 元素分析值 (C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S HCl+1.3H<sub>2</sub>O)

[1337] 计算值 (%) C:52.53, H:5.19, N:18.85

[1338] 测定值 (%) C:52.65, H:5.02, N:18.54

[1339] 实施例 115

[1340] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}苯甲酰胺二氢氯化物

[1341] 将 150mg(S)-4-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺(参考实施例 2),108mg4-氨基甲酰基苯基硼酸,567mg 碳酸铯,21mg2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基二苯和 13mg 三(二亚苄基丙酮)二钼依次加到脱气 3ml1,4-二噁烷

和 0.6ml 水混合溶液中, 在氩气下 100°C 搅拌混合物 17 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 39mg (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}苯甲酰胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到 31mg 目标化合物橙色粉末。

[1342] MS(ESI) $m/z$ 429 (M+H)<sup>+</sup>

[1343] 元素分析值 (C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>HCl+H<sub>2</sub>O)

[1344] 计算值 (%) C:55.50, H:4.85, N:16.18

[1345] 测定值 (%) C:55.57, H:4.70, N:16.25

[1346] 实施例 116

[1347] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡咯-3-基)吡啶-2,6-二胺二氢氯化物

[1348] 按实施例 115 的相同方法, 以 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-硼酸代替 4-氨基酰基苯基硼酸, 得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1H-吡咯-3-基)吡啶-2,6-二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物橙色粉末。

[1349] MS(ESI) $m/z$ 375 (M+H)<sup>+</sup>

[1350] 元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>2HCl+0.4H<sub>2</sub>O)

[1351] 计算值 (%) C:55.49, H:4.83, N:18.49

[1352] 测定值 (%) C:55.70, H:4.80, N:18.11

[1353] 实施例 117

[1354] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺二氢氯化物

[1355] 步骤 1.

[1356] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-胺

[1357] 将 300mg 2,6-二氯吡啶, 296mg (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 119mg 2-(二-叔丁基膦基)二苯, 487mg 叔丁醇钠和 45mg 乙酸钬依次加到 6ml 脱气甲苯中, 在氩气下 85°C 下搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 210mg 目标化合物淡黄色油。

[1358] 步骤 2

[1359] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺二氢氯化物

[1360] 207mg (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-胺, 86mg 2-氨基吡嗪, 79mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基二苯, 111mg 叔丁醇钠和 43mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钬依次加到 4ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100°C 搅拌混合物 1 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 202mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺淡黄色粉末。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到 128mg 目标化合物淡橙色粉末。

[1361] MS(ESI) $m/z$ 310 (M+H)<sup>+</sup>

[1362] 实施例 118

[1363] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)

嘧啶 -2, 4- 二胺氢氯化物

## [1364] 步骤 1

[1365] (S)-4- 氯 -N-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-6-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 嘧啶 -2- 胺

[1366] 将 200mg(S)-4, 6- 二氯 -N-[1-(4- 氟苯基) 乙基] 嘧啶 -2- 胺和 63mg4- 甲基咪唑溶于 2ml 二甲基甲酰胺中, 加入 193mg 碳酸钾, 100℃ 搅拌混合物 17 小时。反应溶液用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。依次用水和盐水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 62mg 目标化合物白色固体。

## [1367] 步骤 2

[1368] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-6-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪 -2- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺氢氯化物

[1369] 将 60mg(S)-4- 氯 -N-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-6-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 嘧啶 -2- 胺, 19mg2- 氨基吡嗪, 17mg2- 二环己基膦基 -2', 4', 6'- 三异丙基二苯, 35mg 叔丁醇钠和 9mg 三(二亚苄基丙酮) 二钼依次加到 2ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 2 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 69mg(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-6-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪 -2- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到 48mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1370] MS(ESI)m/z391(M+H)<sup>+</sup>

[1371] 实施例 119

[1372] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-4-(4- 甲氧基苯基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪 -2- 基) 吡啶 -2, 6- 二胺氢氯化物

[1373] 按实施例 37 的相同方法, 以 4- 溴茴香醚代替 4- 碘代 -1- 异丙基 -1H- 吡啶得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-4-(4- 甲氧基苯基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪 -2- 基) 吡啶 -2, 6- 二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1374] MS(ESI)m/z416(M+H)<sup>+</sup>

[1375] 元素分析值 (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O HCl+1.5H<sub>2</sub>O)

[1376] 计算值 (%) C:60.19, H:5.47, N:14.62

[1377] 测定值 (%) C:60.37, H:5.08, N:14.71

[1378] 实施例 120

[1379] (S)-4-(4- 氟苯基)-N<sup>2</sup>-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪 -2- 基) 吡啶 -2, 6- 二胺氢氯化物

[1380] 按实施例 37 的相同方法, 以 4- 溴氟苯代替 4- 碘代 -1- 异丙基 -1H- 吡啶, 得到 (S)-4-(4- 氟苯基)-N<sup>2</sup>-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪 -2- 基) 吡啶 -2, 6- 二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1381] MS(ESI)m/z404(M+H)<sup>+</sup>

[1382] 实施例 121

[1383] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-4- 甲基 -N<sup>6</sup>-(吡嗪 -2- 基) 吡啶 -2, 6- 二胺氢氯化物

## [1384] 步骤 1

[1385] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲基吡啶-2-胺

[1386] 将 500mg 2,6-二氯-4-碘代吡啶, 0.51ml 三甲基环硼氧烷(boroxine), 1.0g 碳酸钾和 208mg 四(三苯基膦)钯依次加到 6ml 脱气二甲基甲酰胺中, 在氩气下 110°C 搅拌混合物 3 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 330mg 淡黄色固体。所得的固体溶于 6ml 脱气甲苯中, 依次加入 253mg (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 147mg 双[2-(二苯基膦基)苯基]醚, 244mg 叔丁醇钠和 40mg 乙酸钯, 在氩气下 80°C 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 100mg 目标化合物无色油。

[1387] 步骤 2

[1388] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1389] 将 95mg (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲基吡啶-2-胺, 40mg 2-氨基吡嗪, 34mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, 48mg 叔丁醇钠和 19mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 6ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100°C 搅拌混合物 1 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 85mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到 38mg 目标化合物黄色粉末。

[1390] MS(ESI)m/z324(M+H)<sup>+</sup>

[1391] 元素分析值 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>HCl+0.5H<sub>2</sub>O)

[1392] 计算值 (%) C:58.62, H:5.47, N:18.99

[1393] 测定值 (%) C:58.86, H:5.68, N:18.61

[1394] 实施例 122

[1395] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(甲基磺酰基)哌啶-4-甲酰胺

[1396] 在氩气下, 将 92mg (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}哌啶-4-羧酸(实施例 85)溶于 2ml 四氢呋喃中, 加入 41mg N,N'-羰基二咪唑, 70°C 搅拌混合物 1 小时。将反应溶液空气冷却到室温, 加入 80mg 甲磺酰胺, 63 μl 11,8-二氮杂双环[5,4,0]-7-十一碳烯, 室温搅拌混合物 4 小时。反应溶液用水稀释, 用乙酸将混合物的 pH 调节到 4。反应溶液用乙酸乙酯萃取, 依次用水和盐水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 42mg 目标化合物白色粉末。

[1397] MS(ESI)m/z515(M+H)<sup>+</sup>

[1398] 实施例 123

[1399] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(呋喃-3-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1400] 按实施例 37 的相同方法, 以 3-溴呋喃代替 4-碘代-1-异丙基-1H-吡唑, 得到目标化合物淡黄色粉末。

[1401] MS(ESI)m/z376(M+H)<sup>+</sup>

[1402] 实施例 124

[1403] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>6</sup>-(吡



嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1404] 按实施例 38 的相同方法,以 1-甲磺酰基哌嗪代替(S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,用 1,4-二噁烷作为反应溶剂,得到(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1405] MS(ESI)m/z472(M+H)<sup>+</sup>

[1406] 实施例 125

[1407] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-4-(羟甲基)哌啶-4-醇

[1408] 按照实施例 38 的相同方法,以 2,2-二甲基-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷代替(S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,用 1,4-二噁烷作为反应溶剂,得到(S)-4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。将 46mg 所得化合物溶于 1ml 氯仿中,0℃加入 0.5ml50%三氟乙酸水溶液,搅拌混合物。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 21mg 目标化合物褐色粉末。

[1409] MS(ESI)m/z439(M+H)<sup>+</sup>

[1410] 实施例 126

[1411] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}苯磺酰胺

[1412] 按照实施例 37 的方法,以 4-溴苯磺酰胺代替 4-碘代-1-异丙基-1H-吡唑,得到目标化合物褐色粉末。

[1413] MS(ESI)m/z465(M+H)<sup>+</sup>

[1414] 实施例 127

[1415] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-甲氧基-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1416] 按实施例 4 的相同方法以 2,6-二氯-4-甲氧基吡啶(按照 W02007/21710A1 所述的方法合成)代替 2,6-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶,得到目标化合物白色粉末。

[1417] MS(ESI)m/z340(M+H)<sup>+</sup>

[1418] 实施例 128

[1419] 4-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-1λ<sup>6</sup>,4-硫代吗啉-1,1-二酮

[1420] 按照实施例 38 的相同方法,以硫代吗啉-1,1-二氧化物代替(S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,用 1,4-二噁烷作为反应溶剂,得到目标化合物褐色粉末。

[1421] MS(ESI)m/z443(M+H)<sup>+</sup>

[1422] 实施例 129

[1423] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}哌啶-4-醇

[1424] 按照实施例 38 的相同方法,以 4-羟基哌啶代替(S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,并用 1,4-二噁烷作为反应溶剂,得到目标化合物褐色粉末。

[1425] MS(ESI)<sub>m/z</sub>409 (M+H)<sup>+</sup>

[1426] 实施例 130

[1427] (S)-1-(4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-1,4-二氮杂庚烷-1-基)乙酮

[1428] 按照实施例 38 的相同方法,以 N-乙酰高哌嗪代替 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,得到目标化合物褐色粉末。

[1429] MS(ESI)<sub>m/z</sub>450 (M+H)<sup>+</sup>

[1430] 实施例 131

[1431] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>4</sup>-(嘧啶-2-基)吡啶-2,4,6-三胺

[1432] 按照实施例 38 的相同方法,以 2-氨基嘧啶代替 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,并用 1,4-二噁烷作为反应溶剂,得到目标化合物褐色粉末。

[1433] MS(ESI)<sub>m/z</sub>403 (M+H)<sup>+</sup>

[1434] 实施例 132

[1435] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-N<sup>4</sup>-(吡啶-2-基)吡啶-2,4,6-三胺

[1436] 按照实施例 38 的相同方法,以 2-氨基吡啶代替 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,并用 1,4-二噁烷作为反应溶剂,得到目标化合物褐色粉末。

[1437] MS(ESI)<sub>m/z</sub>402 (M+H)<sup>+</sup>

[1438] 实施例 133

[1439] N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2,6-二胺

[1440] 按照实施例 38 的相同方法,以 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷代替 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,并用 1,4-二噁烷作为反应溶剂,得到目标化合物褐色粉末。

[1441] MS(ESI)<sub>m/z</sub>451 (M+H)<sup>+</sup>

[1442] 实施例 134

[1443] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸甲酯

[1444] 步骤 1

[1445] (S)-2-氯-6-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]异烟酸甲酯

[1446] 将 8.3g 2,6-二氯异烟酸甲酯,6.1ml (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺,20.5g 碳酸铯,2.1g (±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘和 505mg 乙酸铯依次加到 100ml 脱气 1,4-二噁烷中,在氩气下 70℃ 下搅拌混合物 7 小时。反应混合物经硅胶柱层析纯化得到 4.4g 目标化合物淡黄色粉末。

[1447] 步骤 2.

[1448] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸甲酯

[1449] 将 4.4g (S)-2-氯-6-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]异烟酸甲酯,1.3g 2-氨基吡嗪,2.67g 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,5.0g 磷酸三钾和 1.28g 三(二亚苄基丙酮)二铯依次加到 100ml 脱气甲苯中,在氩气下 100℃ 搅拌混合物 24 小时。反应混合物经硅藻土过滤,减压浓缩滤液,所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 4.9g 目标化合物

白色粉末。

[1450] MS(ESI) $m/z$ 368 (M+H)<sup>+</sup>

[1451] 实施例 135

[1452] (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-甲基苯磺酰胺氢氯化物

[1453] 按照实施例 10 的相同方法,以 4-(N-甲基氨磺酰基)苯基硼酸频哪醇酯代替 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸,得到 (S)-4-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-甲基苯磺酰胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1454] MS(ESI) $m/z$ 480 (M+H)<sup>+</sup>

[1455] 元素分析值 (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S HCl+0.2H<sub>2</sub>O)

[1456] 计算值 (%)C:53.17, H:4.54, N:18.87

[1457] 测定值 (%)C:52.98, H:4.34, N:18.84

[1458] 实施例 136

[1459] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺二氢氯化物

[1460] 将 1.10g 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶,164mg 4-甲基咪唑,0.56ml 三乙胺和 0.32ml 吡啶溶于 4ml 二氯甲烷中,加入 545mg 乙酸铜,室温搅拌混合物 24 小时。用水稀释反应溶液,加入氯仿和浓氨水溶液,萃取混合物。层再用氯仿萃取,合并所得的有机层,用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 117mg 2,6-二氯-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶。然后按实施例 4 步骤 2 和 3 的相同方法,以 2,6-二氯-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶代替 2,6-二氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶,得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物黄色粉末。

[1461] MS(ESI) $m/z$ 390 (M+H)<sup>+</sup>

[1462] 实施例 137

[1463] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>,N<sup>6</sup>-二(吡嗪-2-基)吡啶-2,4,6-三胺

[1464] 按实施例 38 的相同方法,以 2-氨基吡嗪代替 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。

[1465] MS(ESI) $m/z$ 403 (M+H)<sup>+</sup>

[1466] 实施例 138

[1467] (S)-4-(环丙基甲氧基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1468] 步骤 1

[1469] 2,6-二氯-4-(环丙基甲氧基)吡啶

[1470] 将 109mg 环丙基甲醇溶于 2ml 二甲基甲酰胺中,在冰水冷却下加入 60mg 60% 氢氧化钠,室温搅拌混合物 20 分钟,在反应溶液中加入 400mg 2,4,6-三氯吡啶,室温搅拌 30 分

钟。反应溶液中加入水并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层，然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 133mg 目标化合物无色油。

[1471] 步骤 2

[1472] (S)-6-氯-4-(环丙基甲氧基)-N-[1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-胺

[1473] 将 130mg 2,6-二氯-4-(环丙基甲氧基)吡啶, 92mg (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 36mg 2-(二-叔丁基膦基)联苯, 144mg 叔丁醇钠和 14mg 乙酸钡依次加到 2ml 脱气甲苯中, 在氩气下 80℃ 搅拌混合物 15 分钟。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 122mg 目标化合物无色油。

[1474] 步骤 3

[1475] (S)-4-(环丙基甲氧基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1476] 将 112mg (S)-6-氯-4-(环丙基甲氧基)-N-[1-(4-氟苯基)乙基]吡啶-2-胺, 43mg 2-氨基吡嗪, 67mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, 51mg 叔丁醇钠和 36mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钡依次加到 2ml 脱气 1,4-二噁烷中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 1.5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 103mg 目标化合物褐色粉末。

[1477] MS (ESI) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>

[1478] 实施例 139

[1479] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>2</sup>-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1480] 步骤 1

[1481] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-N-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺

[1482] 将 92mg (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺溶于 1.5ml 四氢呋喃中, 加入 17mg 60% 氢化钠, 室温搅拌混合物 10 分钟。加入 26 μl 甲基碘, 用 100℃ 微波辐射反应溶液 5 分钟。反应溶液中加入 8mg 60% 氢化钠和 26 μl 甲基碘, 130℃ 搅拌反应溶液 10 分钟。反应溶液中加入水并用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 62mg 目标化合物淡黄色油。

[1483] 步骤 2

[1484] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>2</sup>-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1485] 将 60mg ((S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-N-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺, 18mg 2-氨基吡嗪, 16mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯, 24mg 叔丁醇钠和 9mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钡依次加到 2ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 60mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>2</sup>-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

的淡黄色油。此外，所得的化合物用常规方法氢氯化得到 29mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1486] MS(ESI) $m/z$ 404(M+H)<sup>+</sup>

[1487] 元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>HCl+2.2H<sub>2</sub>O)

[1488] 计算值 (%)C:55.10, H:5.76, N:20.45

[1489] 测定值 (%)C:55.27, H:5.44, N:20.09

[1490] 实施例 140

[1491] (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}甲醇

[1492] 将 100mg(S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸甲酯溶于 1ml 四氢呋喃中，分批小量地加入 20mg 氢化锂铝，室温搅拌混合物 6 小时。用四氢呋喃稀释反应溶液，然后冷却到 0℃，加入 25 μl 水，25 μl 12N 氢氧化钠水溶液，再加入 75 μl 水，反应混合物用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 60mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1493] MS(ESI) $m/z$ 340(M+H)<sup>+</sup>

[1494] 实施例 141

[1495] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸

[1496] 在 500mg(S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸甲酯(实施例 134)中加入 5ml 甲醇和 2.7ml 12N 氢氧化钠水溶液，然后室温搅拌混合物 6 小时。反应溶液用乙酸乙酯和水稀释，进行萃取，将 2N 盐酸加入水层。过滤沉淀出的固体，减压干燥得到 160mg 目标化合物白色粉末。

[1497] MS(ESI) $m/z$ 354(M+H)<sup>+</sup>

[1498] 实施例 142

[1499] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(2-甲氧基乙氧基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1500] 按照实施例 12 的相同方法，以 2-甲氧基乙醇代替乙二醇，得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(2-甲氧基乙氧基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。此外，所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1501] MS(ESI) $m/z$ 384(M+H)<sup>+</sup>

[1502] 实施例 143

[1503] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-腈

[1504] 在 500mg(S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺(实施例 9)，197mg 氰化锌，66mg 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯和 66mg 三(二亚苄基丙酮)二钼中加入二甲基甲酰胺和水的混合溶液(99/1)，向溶液中吹入氩气三分钟，150℃微波辐射 15 分钟。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液，然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 323mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1505] MS(ESI) $m/z$ 336(M+H)<sup>+</sup>

[1506] 实施例 144

[1507] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1508] 按照实施例 143 的相同方法，以 (S)-4-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡

嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺代替(S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺(实施例9),得到目标化合物淡黄色粉末。

[1509] MS(ESI)<sub>m/z</sub>335(M+H)<sup>+</sup>

[1510] 实施例 145

[1511] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1512] 在500mg(S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)-异烟酸(实施例141)中加入15ml7N氨/甲醇溶液,装在密封管中100℃搅拌混合物3天。减压蒸馏除去反应溶液中的溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到310mg目标化合物淡黄色粉末。

[1513] MS(ESI)<sub>m/z</sub>353(M+H)<sup>+</sup>

[1514] 实施例 146

[1515] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(1,2,4-噁二唑-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[1516] 将150mg(S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-腈(实施例143)溶于5ml无水乙醇和156mg羟基胺氢氯化物,加入309μl三乙胺中,回流混合物2小时。反应溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取混合物,依次用水和盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到140mg的褐色无定形固体。在反应溶液中加入5ml原甲酸三乙酯和7mg对-甲苯磺酸,60℃搅拌混合物4小时。将反应混合物倒入碳酸氢钠饱和水溶液中,用乙酸乙酯萃取混合物。依次用水和盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到141mg(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(1,2,4-噁二唑-3-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到67mg目标化合物黄色粉末。

[1517] MS(ESI)<sub>m/z</sub>379(M+H)<sup>+</sup>

[1518] 元素分析值(C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>8</sub>O HCl)

[1519] 计算值(%)C:52.12, H:3.89, N:27.01

[1520] 测定值(%)C:52.33, H:3.97, N:26.90

[1521] 实施例 147

[1522] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1523] 按照实施例146的方法,以(S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺代替(S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-腈,得到(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。此外,所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1524] MS(ESI)<sub>m/z</sub>378(M+H)<sup>+</sup>

[1525] 实施例 148

[1526] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酸甲酯

[1527] 步骤1

[1528] (S)-6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]烟酸甲酯

[1529] 将5.0g2,6-二氯烟酸甲酯溶于50ml二甲基甲酰胺中,加入

4. 39g(S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 6. 27g 二异丙基乙胺和 150mg 4-二甲基氨基吡啶, 60°C 搅拌混合物 24 小时。冷却反应混合物, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水依次洗涤, 用硫酸镁干燥有机层。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 2. 83g 目标化合物白色粉末。

[1530] 步骤 2

[1531] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酸甲酯

[1532] 将 2. 83g(S)-6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]烟酸甲酯, 870mg 2-氨基吡嗪, 1. 06g 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯, 4. 09g 磷酸三钾和 475mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钨依次加到 15ml 脱气 1, 4-二噁烷中, 在氩气下 100°C 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 3. 14g 目标化合物橙色粉末。

[1533] MS(ESI) $m/z$ 368 (M+H)<sup>+</sup>

[1534] 实施例 149

[1535] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N, N-二甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1536] 将 70mg(S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸(实施例 141)溶于 0. 5ml 二甲基甲酰胺中, 加入 81mg 二甲胺氢氯化物, 37mg 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺氢氯化物, 32mg 1-羟基-7-氮杂苯并三唑, 和 0. 18ml 二异丙基乙胺, 室温搅拌混合物 4 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和盐水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。蒸去溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 45mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1537] MS(ESI) $m/z$ 381 (M+H)<sup>+</sup>

[1538] 实施例 150

[1539] (S)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1540] 按照实施例 149 的相同方法, 以 N, N-二甲基乙二胺代替二甲胺氢氯化物, 得到目标化合物淡黄色粉末。

[1541] MS(ESI) $m/z$ 424 (M+H)<sup>+</sup>

[1542] 实施例 151

[1543] (S)-N-叔丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1544] 按照实施例 149 的相同方法, 以叔丁胺代替二甲胺氢氯化物, 得到目标化合物白色粉末。

[1545] MS(ESI) $m/z$ 409 (M+H)<sup>+</sup>

[1546] 实施例 152

[1547] (S)-N-乙基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1548] 在 450mg(S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酸(实施例 141)和 2. 2ml 二异丙基胺的二甲基甲酰胺溶液中加入 1. 32g 1H-苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷六氟磷酸盐, 搅拌混合物 15 分钟。加入 520mg 乙胺氢氯化物, 搅拌混合物 2 天。反应溶液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和盐水洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 390mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1549] MS(ESI) $m/z$ 381 (M+H)<sup>+</sup>

[1550] 实施例 154

[1551] (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(吡咯烷-1-基)甲酮

[1552] 作为实施例 153 的副产物, 得到 (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(吡咯烷-1-基)甲酮的淡黄色粉末。

[1553] MS(ESI) $m/z$ 407 (M+H)<sup>+</sup>

[1554] 实施例 155

[1555] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-异丙基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1556] 按照实施例 149 的相同方法, 以异丙胺代替二甲胺氢氯化物得到目标化合物。

[1557] MS(ESI) $m/z$ 395 (M+H)<sup>+</sup>

[1558] 实施例 156

[1559] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-2-甲酰胺

[1560] 按照实施例 1 的相同方法, 以 (S)-氮杂环丁烷-2-甲酰胺 (按照 Chem. Pharm. Bull., 1998, 787-796 方法合成) 代替哌嗪-2-酮, 并用 1,4-二噁烷作为步骤 2 中的反应溶剂, 得到目标化合物褐色粉末。

[1561] MS(ESI) $m/z$ 409 (M+H)<sup>+</sup>

[1562] 实施例 157

[1563] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1564] 按照实施例 138 的相同方法, 使用四氢-2H-吡喃-4-醇代替环丙基甲醇。此外, 所得的化合物经常规方法进行氯化反应得到目标化合物的淡黄色粉末。

[1565] MS(ESI) $m/z$ 410 (M+H)<sup>+</sup>

[1566] 实施例 158

[1567] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1568] 按照实施例 1 的相同方法, 使用 3-氮杂环丁烷甲酰胺代替哌嗪-2-酮, 并使用 1,4-二噁烷作为步骤 2 中的反应溶剂, 得到目标化合物的褐色粉末。

[1569] MS(ESI) $m/z$ 409 (M+H)<sup>+</sup>

[1570] 实施例 159

[1571] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(2-羟基乙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1572] 按照实施例 149 的相同方法, 使用羟乙胺代替二甲胺氢氯化物, 得到目标化合物的红褐粉末。

[1573] MS(ESI) $m/z$ 397 (M+H)<sup>+</sup>

[1574] 实施例 160

[1575] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1576] 按照实施例 149 的方法, 使用甲胺氢氯化物代替二甲胺氢氯化物, 得到目标化合



物的淡黄色粉末。

[1577] MS(ESI) $m/z$ 367 (M+H)<sup>+</sup>

[1578] 实施例 161

[1579] (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(吗啉代)甲酮

[1580] 按照实施例 149 的相同方法,使用吗啉代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物的淡黄色粉末。

[1581] MS(ESI) $m/z$ 423 (M+H)<sup>+</sup>

[1582] 实施例 162

[1583] (S)-N-苄基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺氢氯化物

[1584] 按照实施例 152 的相同方法,使用苄胺代替二甲胺氢氯化物,得到 (S)-N-苄基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺。此外,所得的化合物经常规方法进行氯化反应得到目标化合物的黄色粉末。

[1585] MS(ESI) $m/z$ 443 (M+H)<sup>+</sup>

[1586] 实施例 163

[1587] (S)-N-环丙基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1588] 按照实施例 149 的相同方法,使用环丙胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物的淡黄色粉末。

[1589] MS(ESI) $m/z$ 393 (M+H)<sup>+</sup>

[1590] 实施例 164

[1591] (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮氢氯化物

[1592] 按照实施例 152 的相同方法,使用 1-甲基哌嗪代替二甲胺氢氯化物,得到 (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮。此外,所得的化合物经常规方法进行氯化反应得到目标化合物的黄色粉末。

[1593] MS(ESI) $m/z$ 436 (M+H)<sup>+</sup>

[1594] 实施例 165

[1595] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(2-甲氧基乙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1596] 按照实施例 152 的相同方法,以甲氧基乙胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物黄色粉末。

[1597] MS(ESI) $m/z$ 411 (M+H)<sup>+</sup>

[1598] 实施例 166

[1599] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-正丙基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1600] 按照实施例 152 的相同方法,以 1-丙胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物粉红色粉末。

[1601] MS(ESI) $m/z$ 395 (M+H)<sup>+</sup>

[1602] 实施例 167

[1603] (S)-N-环丙基甲基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1604] 按照实施例 152 的相同方法,以环丙基甲胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物淡黄色粉末。

[1605] MS(ESI) $m/z$ 407 (M+H)<sup>+</sup>

[1606] 实施例 168

[1607] (S)-N-环丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1608] 按照实施例 152 的相同方法,以环丁基胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物红褐粉末。

[1609] MS(ESI) $m/z$ 407 (M+H)<sup>+</sup>

[1610] 实施例 169

[1611] (S)-正丁基-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1612] 按照实施例 152 的相同方法,以正丁基胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物的黄色粉末。

[1613] MS(ESI) $m/z$ 409 (M+H)<sup>+</sup>

[1614] 实施例 170

[1615] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-异丁基-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1616] 按照实施例 152 的相同方法,以异丁基胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物的淡黄色粉末。

[1617] MS(ESI) $m/z$ 409 (M+H)<sup>+</sup>

[1618] 实施例 171

[1619] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺

[1620] 按照实施例 152 的相同方法,以 2,2,2-三氟乙胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物淡黄色粉末。

[1621] MS(ESI) $m/z$ 435 (M+H)<sup>+</sup>

[1622] 实施例 172

[1623] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-(3-羟基丙基)-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1624] 按照实施例 152 的相同方法,以 3-羟基丙胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物黄色粉末。

[1625] MS(ESI) $m/z$ 411 (M+H)<sup>+</sup>

[1626] 实施例 173

[1627] (S)-N-(2-乙氧基乙基)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)异烟酰胺

[1628] 按照实施例 152 的相同方法,以 2-乙氧基乙胺代替二甲胺氢氯化物,得到目标化合物黄色粉末。

[1629] MS(ESI) $m/z$ 425 (M+H)<sup>+</sup>

[1630] 实施例 174

[1631] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1632] 步骤 1.

[1633] 1-二苯甲基-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1634] 将 400mg 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-羧酸 (根据 W02005/49602 所述方法合成) 溶于 4ml 二甲基甲酰胺中, 加入 683mg 三乙胺, 122mg 甲胺氢氯化物, 304mg 1-羟基苯并三唑和 431mg 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺氢氯化物, 室温搅拌混合物过夜。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 158mg 目标化合物。

[1635] 步骤 2.

[1636] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1637] 将 150mg 1-二苯甲基-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺溶于 6ml 甲醇, 535  $\mu$  14N 盐酸乙酸乙酯溶液中, 加入 150mg 20% 氢氧化钡, 在 4 个大气压下室温氢化混合物过夜。滤去氢氧化钡, 减压浓缩滤液得到 150mg 的淡黄色油。将 81mg 所得化合物溶于 5ml 脱气 1, 4-二噁烷中, 依次加入 81mg 三乙胺, 184mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2, 4-二胺, 51mg 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯基, 103mg 叔丁醇钠和 55mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯, 在氩气下 90°C 搅拌混合物 3.5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释, 并依次用水和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 24mg (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺黄色粉末。

[1638] MS (ESI) m/z 423 (M+H)<sup>+</sup>

[1639] 实施例 175

[1640] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(甲氧基甲基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2, 6-二胺

[1641] 将 20mg (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基} 甲醇 (实施例 140) 溶于二氯甲烷中, 冰冷却下加入 59mg 四溴化碳和 47mg 三苯基膦, 搅拌混合物 30 分钟。然后加入 90  $\mu$  19.8M 甲醇钠 / 甲醇溶液, 搅拌混合物过夜。反应溶液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 7mg 目标化合物黄色粉末。

[1642] MS (ESI) m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>

[1643] 实施例 176

[1644] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N, N-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1645] 按照实施例 174 的方法, 以二甲胺氢氯化物代替甲胺氢氯化物, 得到目标化合物白色粉末。

[1646] MS (ESI) m/z 437 (M+H)<sup>+</sup>

[1647] 实施例 177

[1648] (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲磺酰胺

[1649] 将 100mg 1-(叔丁氧基羰基)-3-氨基氮杂环丁烷溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 225mg 二异丙基乙胺。然后冰冷却下加入 100mg 甲磺酰氯, 让混合物温热至室温搅拌过夜。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用 5% 柠檬酸水溶液和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 199mg 无色油。将所得油溶于 2.5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌混合物过夜。减压蒸发掉溶剂得到黄色油。将所得油溶于 6ml 脱气 1,4-二噁烷中, 依次加入 200mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺, 55mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基, 111mg 叔丁醇钠, 294mg 三乙胺和 60mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯, 在氩气下 90℃ 搅拌混合物 3 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 12mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1650] MS(ESI)m/z459(M+H)<sup>+</sup>

[1651] 实施例 178

[1652] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-腈

[1653] 将 216mg 1-(叔丁氧基羰基)-3-氰基氮杂环丁烷溶于 2.5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌混合物过夜。减压蒸发掉溶剂得到褐色油。将所得油溶于 4ml 脱气 1,4-二噁烷中, 依次加入 302mg 三乙胺, 205mg (S)-6-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺, 57mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基, 229mg 叔丁醇钠和 62mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯, 在氩气下 90℃ 搅拌混合物 3 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 58mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1654] MS(ESI)m/z391(M+H)<sup>+</sup>

[1655] 实施例 179

[1656] 2-(4-氟苯基)-2-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基氨基]乙醇

[1657] 步骤 1

[1658] 4-(4-氟苯基)噁唑烷-2-酮

[1659] 将 600mg 2-氨基-2-(4-氟苯基)乙-1-醇和 80mg 碳酸钾悬浮于 914mg 碳酸二乙酯中, 130℃ 搅拌混合物 2.5 小时, 再 100℃ 搅拌 2.5 小时同时除去产生的乙醇。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 610mg 目标化合物淡黄色油。

[1660] 步骤 2

[1661] 3-[6-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]-4-(4-氟苯基)噁唑烷-2-酮

[1662] 将 379mg 2,6-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶, 300mg 4-(4-氟苯基)噁唑烷-2-酮, 192mg 4,5-双(二苄基膦基)-9,9'-二甲基吨, 705mg 磷酸三钾和 172mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯依次加到 10ml 脱气 1,4-二噁烷中, 在氩气下 90℃ 搅拌混合物 5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减

压蒸发掉溶剂，然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 212mg 目标化合物的黄色粉末。

[1663] 步骤 3

[1664] 2-(4-氟苯基)-2-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基氨基]乙醇

[1665] 将 80mg 3-[6-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]-4-(4-氟苯基)噁唑烷-2-酮, 20mg 2-氨基吡嗪, 20mg 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯基, 41mg 叔丁醇钠和 22mg 三(二亚苄基丙酮)二钨依次加到 2.5ml 脱气 1, 4-二噁烷中, 在氩气下 90℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 34mg 目标化合物的白色粉末。

[1666] MS(ESI) $m/z$ 406 (M+H)<sup>+</sup>

[1667] 实施例 180

[1668] (S)-N-乙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1669] 按照实施例 174 的方法, 以乙胺氢氯化物代替甲胺氢氯化物, 得到目标化合物淡黄色粉末。

[1670] MS(ESI) $m/z$ 437 (M+H)<sup>+</sup>

[1671] 实施例 181

[1672] (S)-N,N-二乙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1673] 按照实施例 174 的相同方法, 以二乙胺代替甲胺氢氯化物, 得到目标化合物白色粉末。

[1674] MS(ESI) $m/z$ 465 (M+H)<sup>+</sup>

[1675] 实施例 182

[1676] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}乙酮氢氯化物

[1677] 步骤 1

[1678] (S)-1-{2-氯-6-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]吡啶-4-基}乙酮

[1679] 将 535mg 1-(2, 6-二氯吡啶-4-基)乙酮 (实施例 29 步骤 1 和 2), 391mg (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 262mg (±)-2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-二萘基, 1.28g 碳酸铯和 63mg 乙酸钨依次加到 10ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 3 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 132mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1680] MS(ESI) $m/z$ 293 (M+H)<sup>+</sup>

[1681] 步骤 2

[1682] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}乙酮氢氯化物

[1683] 将 150mg (S)-1-{2-氯-6-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]吡啶-4-基}乙酮, 51mg 2-氨基吡嗪, 49mg 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯基, 59mg 叔丁醇钠和 23mg 三(二亚苄基丙酮)二钨依次加到 6ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 20

分钟。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 77mg (S)-1-[2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基]乙酮。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物黄色粉末。

[1684] MS (ESI) $m/z$ 352 (M+H)<sup>+</sup>

[1685] 元素分析值 (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O HCl+0.8H<sub>2</sub>O)

[1686] 计算值 (%) C:56.73, H:5.16, N:17.41

[1687] 测定值 (%) C:57.06, H:5.20, N:17.02

[1688] 实施例 183

[1689] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺氢氯化物

[1690] 按照实施例 1 的相同方法,以 3-甲氧基氮杂环丁烷氢氯化物代替哌嗪-2-酮,得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物淡黄色粉末。

[1691] MS (ESI) $m/z$ 396 (M+H)<sup>+</sup>

[1692] 元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+0.3H<sub>2</sub>O)

[1693] 计算值 (%) C:54.93, H:5.44, N:22.42

[1694] 测定值 (%) C:55.14, H:5.44, N:22.16

[1695] 实施例 184

[1696] (S)-1-[2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基]-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1697] 按照实施例 1 的相同方法,以 3-甲基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物代替哌嗪-2-酮,得到 (S)-1-[2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基]-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物白色粉末。

[1698] MS (ESI) $m/z$ 396 (M+H)<sup>+</sup>

[1699] 实施例 185

[1700] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺

[1701] 步骤 1

[1702] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酸

[1703] 将 1.0g (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酸甲酯溶于 60ml 甲醇中,加入 20ml 10% 氢氧化钠水溶液,加热回流反应溶液 4 小时。减压蒸馏除去甲醇。所得水层用二乙醚洗涤,用 10% 盐酸将混合物的 pH 调节到 3。过滤沉淀出的固体,用水洗涤。减压干燥所得固体,得到 880mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1704] 步骤 2

[1705] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N-甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺

[1706] 将 80mg (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酸溶于 1ml 四氢呋喃中,加入 86mg 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒阳离子六氟磷酸盐 (HBTU) 和 59mg 三乙胺。室温搅拌混合物 30 分钟,然后加入 119  $\mu$  12M 甲胺/四氢呋喃溶液,搅拌混合物 5 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 45mg 目标化合物的白色粉末。

[1707] MS (ESI) $m/z$ 367 (M+H)<sup>+</sup>

[1708] 实施例 186

[1709] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-N,N-二甲基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺

[1710] 按照实施例 185 的相同方法,以二甲胺氢氯化物代替 2M 甲胺 / 四氢呋喃溶液,得到目标化合物白色粉末。

[1711] MS(ESI)<sub>m/z</sub>381 (M+H)<sup>+</sup>

[1712] 实施例 187

[1713] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺

[1714] 将 2ml 草酰氯加到 82mg (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酸 (实施例 185 步骤 1) 中,加热回流混合物 30 分钟。减压浓缩反应混合物,所得残留物中加入 5ml 浓氨水溶液,100°C 搅拌混合物 30 分钟。将反应溶液空气冷却到室温,然后用乙酸乙酯稀释。用水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 13mg 目标化合物褐色粉末。

[1715] MS(ESI)<sub>m/z</sub>353 (M+H)<sup>+</sup>

[1716] 实施例 188

[1717] (S)-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-3-基}(吗啉代)甲酮二氢氯化物

[1718] 按照实施例 185 的相同方法,以吗啉代替 2M 甲胺 / 四氢呋喃溶液。此外,所得的化合物用常规方法氯化得到目标化合物的白色粉末。

[1719] MS(ESI)<sub>m/z</sub>423 (M+H)<sup>+</sup>

[1720] 元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·2HCl)

[1721] 计算值 (%) C: 53.34, H: 5.09, N: 16.96

[1722] 测定值 (%) C: 53.18, H: 4.86, N: 16.99

[1723] 实施例 189

[1724] (S)-N-(环丙基甲基)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺

[1725] 按照实施例 185 的相同方法,以环丙基甲胺代替 2M 甲胺 / 四氢呋喃溶液,得到目标化合物白色粉末。

[1726] MS(ESI)<sub>m/z</sub>407 (M+H)<sup>+</sup>

[1727] 实施例 190

[1728] (S)-N-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)乙磺酰胺

[1729] 按照实施例 177 的相同方法,以乙磺酰氯代替甲磺酰氯,得到目标化合物淡橙色粉末。

[1730] MS(ESI)<sub>m/z</sub>473 (M+H)<sup>+</sup>

[1731] 实施例 191

[1732] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-异丙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1733] 按照实施例 174 的相同方法,以异丙胺代替甲胺氢氯化物,得到目标化合物淡黄色粉末。

[1734] MS(ESI) $m/z$ 451 (M+H)<sup>+</sup>

[1735] 实施例 192

[1736] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1737] 按照实施例 1 的相同方法,以 3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物(根据 US2007/275930 的方法合成)代替哌嗪-2-酮,得到 (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的淡黄色粉末。

[1738] MS(ESI) $m/z$ 450 (M+H)<sup>+</sup>

[1739] 元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O HCl+H<sub>2</sub>O)

[1740] 计算值 (%)C:47.67, H:4.40, N:19.46

[1741] 测定值 (%)C:48.05, H:4.11, N:19.23

[1742] 实施例 193

[1743] (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[1744] 按照实施例 174 的相同方法,以吡咯烷代替甲胺氢氯化物,得到目标化合物白色粉末。

[1745] MS(ESI) $m/z$ 463 (M+H)<sup>+</sup>

[1746] 实施例 194

[1747] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1748] 按照实施例 174 的相同方法,以 2-甲氧基乙胺代替甲胺氢氯化物,得到目标化合物白色粉末。

[1749] MS(ESI) $m/z$ 467 (M+H)<sup>+</sup>

[1750] 实施例 195

[1751] (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(哌啶-1-基)甲酮

[1752] 按照实施例 174 的相同方法,以哌啶代替甲胺氢氯化物,得到目标化合物白色粉末。

[1753] MS(ESI) $m/z$ 477 (M+H)<sup>+</sup>

[1754] 实施例 196

[1755] (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)(吗啉代)甲酮

[1756] 按照实施例 174 的相同方法,以吗啉代替甲胺氢氯化物,得到目标化合物白色粉末。

[1757] MS(ESI) $m/z$ 479 (M+H)<sup>+</sup>

[1758] 实施例 197

[1759] (S)-N-(环丙基)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺



[1760] 按照实施例 174 的相同方法,以环丙胺代替甲胺氢氯化物,得到目标化合物白色粉末。

[1761] MS(ESI)<sub>m/z</sub>449 (M+H)<sup>+</sup>

[1762] 实施例 198

[1763] (S)-N-(环丙基甲基)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1764] 按照实施例 174 的相同方法,以环丙基甲胺代替甲胺氢氯化物,得到目标化合物白色粉末。

[1765] MS(ESI)<sub>m/z</sub>463 (M+H)<sup>+</sup>

[1766] 实施例 199

[1767] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-N-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1768] 按照实施例 174 的相同方法,以 2-羟基乙胺代替甲胺氢氯化物,得到目标化合物淡黄色粉末。

[1769] MS(ESI)<sub>m/z</sub>453 (M+H)<sup>+</sup>

[1770] 实施例 200

[1771] (S)-3-环丙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1772] 按照实施例 1 的相同方法,以 3-环丙基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物(根据 US2007/275930 所述方法合成)代替哌嗪-2-酮,得到(S)-3-环丙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的褐色粉末。

[1773] MS(ESI)<sub>m/z</sub>422 (M+H)<sup>+</sup>

[1774] 元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+0.5H<sub>2</sub>O)

[1775] 计算值 (%) C:56.59, H:5.61, N:21.00

[1776] 测定值 (%) C:56.35, H:5.24, N:20.97

[1777] 实施例 201

[1778] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1779] 按照实施例 1 的相同方法,以 3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物(根据 US2007/275930 所述方法合成)代替哌嗪-2-酮,得到(S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的褐色粉末。

[1780] MS(ESI)<sub>m/z</sub>424 (M+H)<sup>+</sup>

[1781] 元素分析值 (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>O HCl+0.4H<sub>2</sub>O)

[1782] 计算值 (%) C:56.56, H:6.00, N:20.99

[1783] 测定值 (%) C:56.81, H:5.82, N:20.94

[1784] 实施例 202

[1785] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂

环丁烷-3-醇氢氯化物

[1786] 将 100mg 3-羟基氮杂环丁烷氢氯化物溶于 2ml 甲醇中, 加入 43mg 叔丁醇钠, 减压蒸发掉溶剂。加入 4ml 脱气 1,4-二噁烷得到残留物, 接着依次加入 105mg (S)-4-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺(参比实施例 2), 57mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基, 96mg 叔丁醇钠和 32mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 78mg (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇。此外, 所得的化合物用常规方法氢氯化得到 60mg 目标化合物的褐色粉末。

[1787] MS(ESI)<sub>m/z</sub>381 (M+H)<sup>+</sup>

[1788] 实施例 203

[1789] (S)-3-环丙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1790] 按照实施例 202 的相同方法, 以 3-环丙基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物代替 3-羟基氮杂环丁烷氢氯化物, 得到 (S)-3-环丙基-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1791] MS(ESI)<sub>m/z</sub>421 (M+H)<sup>+</sup>

[1792] 实施例 204

[1793] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1794] 按照实施例 202 的相同方法, 以 3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物代替 3-羟基氮杂环丁烷氢氯化物, 用甲苯代替 1,4-二噁烷作为溶剂, 得到 (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-异丙基氮杂环丁烷-3-醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1795] MS(ESI)<sub>m/z</sub>423 (M+H)<sup>+</sup>

[1796] 实施例 205

[1797] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1798] 按照实施例 202 的相同方法, 以 3-甲基氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物代替 3-羟基氮杂环丁烷氢氯化物, 用甲苯代替 1,4-二噁烷作为溶剂, 得到 (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的褐色粉末。

[1799] MS(ESI)<sub>m/z</sub>395 (M+H)<sup>+</sup>

[1800] 实施例 206

[1801] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物

[1802] 按照实施例 202 的相同方法, 以 3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇氢氯化物代替

3-羟基氮杂环丁烷氢氯化物,用甲苯代替1,4-二噁烷作为溶剂,得到(S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}-3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-3-醇。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的褐色粉末。

[1803] MS(ESI)m/z449(M+H)<sup>+</sup>

[1804] 实施例 207

[1805] (S)-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1806] 按照实施例 202 的相同方法,以 3,3-二氟氮杂环丁烷氢氯化物代替 3-羟基氮杂环丁烷氢氯化物,用甲苯代替 1,4-二噁烷作为溶剂,得到(S)-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的褐色粉末。

[1807] MS(ESI)m/z401(M+H)<sup>+</sup>

[1808] 实施例 208

[1809] (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}乙酰胺

[1810] 步骤 1

[1811] 2,6-二氯吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[1812] 将 1.0g 2,6-二氯异烟酸溶于 20ml 叔丁醇中,加入 0.87ml 三乙胺和 1.2ml 二苯基磷酰基叠氮化物,加热回流混合物过夜。减压蒸馏除去反应混合物中的溶剂,所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 969mg 目标化合物白色粉末。

[1813] 步骤 2

[1814] (S)-2-氯-6-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[1815] 将 390mg 2,6-二氯吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯,220 μl (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺,243mg 双[2-(二苯基膦基)苯基]乙基醚,199mg 叔丁醇钠和 67mg 乙酸钡依次加到 10ml 脱气 1,4-二噁烷中,在氩气下,100℃ 搅拌混合物 10 小时。反应溶液中加入 118 μl 乙酸,然后用乙酸乙酯稀释混合物。硅藻土过滤除去反应混合物中的沉淀,减压浓缩滤液,所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 210mg 目标化合物白色无定形固体。

[1816] 步骤 3

[1817] (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[1818] 将 195mg (S)-2-氯-6-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯,61mg 2-氨基吡嗪,152mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基,71mg 叔丁醇钠和 73mg 三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钡依次加到 10ml 脱气甲苯中,在氩气下 100℃ 搅拌混合物过夜。反应溶液中加入 43 μl 乙酸,然后用乙酸乙酯稀释混合物。经硅藻土过滤除去反应混合物中的沉淀,减压浓缩滤液,所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 203mg 目标化合物淡黄色无定形固体。

[1819] 步骤 4

[1820] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,4,6-三胺

[1821] 将 210mg (S)-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基氨基

基甲酸叔丁酯溶于 3ml 二氯甲烷中，加入 1ml 三氟乙酸，室温搅拌混合物 5 小时。将反应溶液倒入冰冷冷却的碳酸氢钠饱和水溶液中，用乙酸乙酯萃取混合物。依次用水和盐水洗涤有机层，然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 151mg 目标化合物淡黄色无定形固体。

[1822] 步骤 5

[1823] (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}乙酰胺

[1824] 将 50mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,4,6-三胺溶于 1ml 二氯甲烷中，加入 43  $\mu$ l 三乙胺，22  $\mu$ l 乙酸酐和 1mg 4-二甲基氨基吡啶，室温搅拌混合物过夜。反应溶液用水稀释。用乙酸乙酯萃取溶液，依次用水和盐水洗涤有机层，然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 32mg 目标化合物黄色粉末。

[1825] MS (ESI) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>

[1826] 实施例 209

[1827] (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}甲磺酰胺氢氯化物

[1828] 按照实施例 208 步骤 5 的相同方法，以甲磺酸酐代替乙酸酐，得到 (S)-N-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}甲磺酰胺。所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的黄色粉末。

[1829] MS (ESI) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>

[1830] 实施例 210

[1831] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}脲

[1832] 将 50mg (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,4,6-三胺溶于 2ml 二氯甲烷中，加入 49mg N,N'-羰基二咪唑，室温搅拌混合物过夜。反应混合物中加入饱和氨甲醇溶液，室温搅拌混合物过夜。减压蒸去反应溶液中的溶剂，所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 23mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1833] MS (ESI) m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>

[1834] 实施例 211

[1835] (S)-4-(3-环丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1836] 步骤 1

[1837] 1-二苯甲基-3-环丙基氮杂环丁烷-3-醇

[1838] 在冰水冷却下将溶于 3.8ml 四氢呋喃中的 300mg 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮加到 2ml 1M 环丙基溴化镁 / 四氢呋喃溶液中，温热混合物到室温后搅拌 30 分钟。将反应溶液倒入碳酸钠饱和水溶液中，用二乙醚萃取混合物，用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 334mg 目标化合物。

[1839] 步骤 2

[1840] 1-二苯甲基-3-环丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷

[1841] 将 334mg 1-二苯甲基-3-环丙基氮杂环丁烷-3-醇溶于二甲基甲酰胺中，加入

72mg60% 氢氧化钠，室温搅拌混合物 30 分钟。加入 112  $\mu$  l 甲基碘，室温再搅拌混合物 2 小时。反应溶液中加入水，用二乙醚萃取混合物，用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得的残留物经硅胶柱层析纯化得到 280mg 目标化合物。

[1842] 步骤 3

[1843] (S)-4-(3-环丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1844] 将 275mg 1-二苯甲基-3-环丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷溶于 15ml 甲醇中，加入 0.70ml 2N 盐酸和 150mg 20% 氢氧化钡，室温在 3.5kgf/cm<sup>2</sup> 氢气压力下搅拌混合物过夜。过滤反应混合物除去沉淀，然后减压浓缩滤液得到 146mg 白色粉末。将 62mg 所得化合物溶于 2ml 甲醇中，加入 41mg 叔丁醇钠，减压蒸发掉溶剂。残留物中加入 4ml 脱气甲苯，然后依次加入 100mg (S)-4-氯-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺（参比实施例 2），55mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基，41mg 叔丁醇钠和 27mg 三(二亚苄基丙酮)二钡，在氩气下 100 °C 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤溶液，然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 47mg (S)-4-(3-环丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。此外，所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物褐色粉末。

[1845] MS(ESI)m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>

[1846] 实施例 212

[1847] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(3-异丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1848] 按照实施例 211 的相同方法，以 0.79M 异丙基溴化镁 / 四氢呋喃溶液代替 1M 环丙基溴化镁 / 四氢呋喃溶液，得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(3-异丙基-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。此外，所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的褐色粉末。

[1849] MS(ESI)m/z 437 (M+H)<sup>+</sup>

[1850] 实施例 213

[1851] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺氢氯化物

[1852] 按照实施例 211 的相同方法，以 3M 甲基溴化镁 / 四氢呋喃溶液代替 1M 环丙基溴化镁 / 四氢呋喃溶液，得到 (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺。此外，所得的化合物用常规方法氢氯化得到目标化合物的褐色粉末。

[1853] MS(ESI)m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>

[1854] 实施例 214

[1855] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>6</sup>-(5-甲基吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1856] 将 250mg 2-氨基-5-溴吡嗪，0.40ml 三甲基环硼氧烷，794mg 碳酸钾和 166mg 四(三苯基膦)钯依次加到 4ml 脱气二甲基甲酰胺中，在氩气下 110 °C 搅拌混合物过夜。反

应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 100mg 的淡黄色油。取所得残留物溶于 6ml 脱气甲苯中,依次加入 100mg (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺, 29mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基, 41mg 叔丁醇钠和 14mg 三(二亚苄基丙酮)二钯,在氩气下 100℃ 搅拌混合物 1 小时。反应溶液经硅胶柱层析纯化得到 90mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1857] MS(ESI) $m/z$ 404 (M+H)<sup>+</sup>

[1858] 实施例 215

[1859] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1860] 步骤 1

[1861] 4-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-氨基甲酸叔丁酯

[1862] 将 874mg 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂硼烷-2-基)吡啶, 1.06g 4-(三氟甲基磺酰基氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-氨基甲酸叔丁酯, 1.33g 碳酸钾和 26mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(ii)-二氯甲烷络合物依次加到 16ml 脱气二甲基甲酰胺中,在氩气下 80℃ 搅拌混合物 1.5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 631mg 目标化合物。

[1863] 步骤 2

[1864] 2,6-二氯-4-[1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶

[1865] 将 327mg 4-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-氨基甲酸叔丁酯溶于 4ml 二氯甲烷中,加入 2ml 三氟乙酸,室温搅拌混合物 1 小时。将反应溶液倒入 2N 氢氧化钠水溶液中,用乙酸乙酯萃取混合物。依次用水和盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 221mg 褐色固体。所得固体溶于 10ml 二氯甲烷中,加入 270  $\mu$ l 三乙胺, 251mg 甲磺酸酐和 1mg 4-二甲基氨基吡啶,室温搅拌混合物 1 小时。反应溶液中加入碳酸氢钠饱和水溶液,然后用乙酸乙酯萃取混合物,依次用水和盐水洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 236mg 目标化合物淡褐色粉末。

[1866] 步骤 3

[1867] (S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-胺

[1868] 将 225mg 2,6-二氯-4-[1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶, 104  $\mu$ l (S)-(-)-1-(4-氟苯基)乙胺, 68mg (±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基, 359mg 碳酸铯和 17mg 乙酸钯依次加到 5ml 脱气四氢呋喃中,在氩气下 60℃ 搅拌混合物 10 小时。用乙酸乙酯稀释反应溶液,过滤除去沉淀,然后减压浓缩滤液,所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 118mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1869] 步骤 4

[1870] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1871] 将 115mg(S)-6-氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吡啶-2-胺, 40mg2-氨基吡嗪, 53mg2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基, 40mg叔丁醇钠和 26mg三(二亚苄基丙酮)二钨依次加到 5ml 脱气甲苯中, 在氩气下 100℃ 搅拌混合物 5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 89mg 目标化合物淡褐色粉末。

[1872] 步骤 5

[1873] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1874] 将 88mg(S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺溶于 5ml 甲醇中, 加入 599mg 甲酸铵和 18mg20% 碳上氢氧化钡, 加热回流混合物 3 小时。反应溶液中加入 599mg 甲酸铵和 18mg20% 碳上氢氧化钡, 再加热回流反应溶液 2 小时。过滤反应溶液除去沉淀, 然后, 减压浓缩滤液。所得残留物用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 34mg 目标化合物淡黄色粉末。

[1875] MS(ESI)m/z471(M+H)<sup>+</sup>

[1876] 实施例 216

[1877] (S)-N-[2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基]丙酰胺

[1878] 按照实施例 208 步骤 5 的相同方法, 以丙酸酐代替乙酸酐, 得到目标化合物黄色无定形固体。

[1879] MS(ESI)m/z381(M+H)<sup>+</sup>

[1880] 实施例 217

[1881] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1882] 按照实施例 37 的相同方法, 以 2-溴乙基甲基醚代替 2-溴丙烷得到目标化合物淡黄色粉末。

[1883] MS(ESI)m/z434(M+H)<sup>+</sup>

[1884] 实施例 218

[1885] (S)-4-(1-环丙基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1886] 步骤 1

[1887] 1-环丙基-4-碘代-1H-吡啶

[1888] 将 100mg 吡啶, 253mg 环丙基硼酸和 312mg 碳酸钠加到 2.5ml1,2-二氯乙烷中, 滴加包含 267mg 乙酸铜和 230mg2,2-二吡啶的 5ml1,2-二氯乙烷悬浮液, 70℃ 搅拌混合物 4 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用氯化铵饱和水溶液, 水和盐水洗涤溶液, 然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂, 得到 148mg 黄色油。将所得油溶于 3ml 乙腈中, 在冰水冷却下加入 209mg 碘和 451mg 硝酸二铵铈(IV), 室温搅拌混合物 5 小时, 加入 6ml5% 亚硫酸氢钠水溶液, 室温搅拌混合物 10 分钟。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水

洗涤溶液，然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 167mg 目标化合物淡黄色油。

[1889] 步骤 2

[1890] (S)-4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1891] 按照实施例 37 的相同方法，以 1-环丙基-4-碘代-1H-吡唑代替 4-碘代-1-异丙基-1H-吡唑，得到目标化合物的淡黄色粉末。

[1892] MS(ESI)m/z416(M+H)<sup>+</sup>

[1893] 实施例 219

[1894] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1895] 按照实施例 37 的相同方法，以溴甲基甲基醚代替 2-溴丙烷，得到目标化合物褐色粉末。

[1896] MS(ESI)m/z420(M+H)<sup>+</sup>

[1897] 实施例 220

[1898] (S)-6-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[1899] 步骤 1

[1900] (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-酮

[1901] 将 156mg (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-醇(实施例 72)溶于 1ml 二甲亚砜中，加入 571 μl 三乙胺冷却到 15℃。加入含 388mg 吡啶-三氧化硫络合物的 0.5ml 二甲亚砜悬浮液，室温搅拌混合物过夜。反应溶液中加入冰和饱和氯化铵水溶液，搅拌混合物 15 分钟，用乙酸乙酯稀释，依次用饱和氯化铵水溶液和水洗涤有机层，用硫酸钠干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 50mg 目标化合物褐色无定形固体。

[1902] MS(ESI)m/z380(M+H)<sup>+</sup>

[1903] 步骤 2

[1904] (S)-6-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[1905] 将 300mg (S)-1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-酮溶于 5ml 1,2-二氯乙烷中，加入 12ml 2M 二甲胺/四氢呋喃溶液和 290 μl 乙酸，室温搅拌混合物 30 分钟。加入 340mg 三乙氧基硼氢化钠，室温搅拌混合物过夜。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤溶液，然后，用硫酸钠干燥。减压蒸发掉溶剂，然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 187mg 目标化合物褐色粉末。

[1906] MS(ESI)m/z409(M+H)<sup>+</sup>

[1907] 实施例 221

[1908] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡



嗪-2-基) 嘧啶-2,4-二胺

[1909] 按照实施例 220 的相同方法,以 2M 甲胺 / 四氢呋喃溶液代替 2M 二甲胺 / 四氢呋喃溶液,得到目标化合物白色粉末。

[1910] MS(ESI) $m/z$ 395 (M+H)<sup>+</sup>

[1911] 实施例 222

[1912] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)-6-[3-(吡咯烷-1-基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2,4-二胺

[1913] 按照实施例 220 的相同方法,以吡咯烷代替 2M 二甲胺 / 四氢呋喃溶液,得到目标化合物白色粉末。

[1914] MS(ESI) $m/z$ 435 (M+H)<sup>+</sup>

[1915] 实施例 223

[1916] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基)-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[1917] 按照实施例 220 的相同方法,以吗啉代替 2M 二甲胺 / 四氢呋喃溶液,得到目标化合物白色粉末。

[1918] MS(ESI) $m/z$ 451 (M+H)<sup>+</sup>

[1919] 实施例 224

[1920] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[1921] 按照实施例 220 的相同方法,以 N-甲基哌嗪代替 2M 二甲胺 / 四氢呋喃溶液,得到目标化合物褐色粉末。

[1922] MS(ESI) $m/z$ 464 (M+H)<sup>+</sup>

[1923] 实施例 225

[1924] (S)-(1-{1-[2-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-醇

[1925] 按照实施例 220 的相同方法,以 4-羟基哌啶代替 2M 二甲胺 / 四氢呋喃溶液,得到目标化合物白色粉末。

[1926] MS(ESI) $m/z$ 465 (M+H)<sup>+</sup>

[1927] 实施例 226

[1928] 4-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}-1λ<sup>6</sup>,4-硫代吗啉-1,1-二酮

[1929] 步骤 1

[1930] 4-{6-氯-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}-1λ<sup>6</sup>,4-硫代吗啉-1,1-二酮

[1931] 按照实施例 1 步骤 1 的相同方法,以硫代吗啉-1,1-二氧化物代替哌嗪-2-酮,得到目标化合物无色无定形固体。

[1932] MS(ESI) $m/z$ 385 (M+H)<sup>+</sup>

[1933] 步骤 2

[1934] 4-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧

啶-4-基}-1 $\lambda^6$ ,4-硫代吗啉-1,1-二酮

[1935] 按照实施例 1 步骤 2 的相同方法,以 4-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}-1 $\lambda^6$ ,4-硫代吗啉-1,1-二酮作为原材料,并用甲苯/1,4-二噁烷混合溶剂代替甲苯作为反应溶剂,得到目标化合物褐色无定形固体。

[1936] MS(ESI) $m/z$ 444(M+H)<sup>+</sup>

[1937] 实施例 227

[1938] (S)-1-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)脲

[1939] 步骤 1

[1940] (S)-1-(1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)脲

[1941] 将 105mg 3-(氨甲酰基氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯溶于 2ml 二氯甲烷中,加入 0.5ml 三氟乙酸,室温搅拌混合物溶液 30 分钟。减压蒸发掉溶剂,然后将所得残留物溶于 3ml 1-丁醇中。混合物中加入 108mg (S)-4,6-二氯-N-[1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2-胺和 331  $\mu$ l 1N,N-二异丙基乙胺,60 $^{\circ}$ C 搅拌混合物 20 小时。将反应溶液空气冷却到室温,然后用乙酸乙酯稀释。依次用水和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂得到 89mg 目标化合物白色粉末。

[1942] 步骤 2.

[1943] (S)-1-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)脲

[1944] 将 73mg (S)-1-(1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)脲,25mg 2-氨基吡嗪,38mg 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基,29mg 叔丁醇钠和 18mg 三(二亚苄基丙酮)二钨依次加到 3ml 甲苯/1,4-二噁烷(1/1)的脱气混合溶剂中,在氩气下 90 $^{\circ}$ C 搅拌混合物 1 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释。依次用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤溶液,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发掉溶剂,然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 31mg 目标化合物褐色粉末。

[1945] MS(ESI) $m/z$ 424(M+H)<sup>+</sup>

[1946] 实施例 228

[1947] (S)-1-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲醇

[1948] 步骤 1

[1949] (S)-1-(1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲醇

[1950] 按照实施例 1 步骤 1 的相同方法,以氮杂环丁烷-3-基-甲醇代替吡嗪-2-酮,得到目标化合物白色粉末。

[1951] MS(ESI) $m/z$ 323(M+H)<sup>+</sup>

[1952] 步骤 2

[1953] (S)-1-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]}-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲醇

[1954] 按照实施例 1 步骤 2 的相同方法,以 (S)-(1-{6-氯-2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲醇作为原材料,以 1,4-二噁烷代替甲苯作为反应溶剂,得到目标化合物褐色无定形固体。

[1955] MS(ESI) $m/z$ 396 (M+H)<sup>+</sup>

[1956] 实施例 229

[1957] (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[1958] 按照实施例 1 的相同方法,以氮杂环丁烷-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯代替吡嗪-2-酮,得到目标化合物褐色无定形固体。

[1959] MS(ESI) $m/z$ 495 (M+H)<sup>+</sup>

[1960] 实施例 230

[1961] (S)-6-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺

[1962] 将 80mg (S)-(1-{2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯溶于 4ml 二氯甲烷中,加入 0.8ml 三氟乙酸,室温搅拌混合物溶液 1 小时。减压蒸发掉溶剂,然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 63mg 目标化合物的褐色无定形固体。

[1963] MS(ESI) $m/z$ 395 (M+H)<sup>+</sup>

[1964] 实施例 231

[1965] (S)-N-[1-(2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]乙磺酰胺

[1966] 将 23mg (S)-6-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺溶于 2ml 1,2-二氯乙烷中,加入 8.1mg 乙磺酰氯和 22  $\mu$ l N,N-二异丙基乙胺,室温搅拌混合物过夜。减压蒸发掉溶剂,然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 15mg 目标化合物褐色无定形固体。

[1967] MS(ESI) $m/z$ 487 (M+H)<sup>+</sup>

[1968] 实施例 232

[1969] (S)-N-[1-(2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]乙酰胺

[1970] 将 23mg (S)-6-[3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺溶于 2ml 1,2-二氯乙烷中,加入 7  $\mu$ l 乙酸酐和 11  $\mu$ l 吡啶,室温搅拌混合物过夜。减压蒸发掉溶剂,然后所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 20mg 目标化合物褐色无定形固体。

[1971] MS(ESI) $m/z$ 437 (M+H)<sup>+</sup>

[1972] 实施例 233

[1973] (S)-N<sup>2</sup>-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-[3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基]-N<sup>6</sup>-(吡嗪-2-基)吡啶-2,6-二胺

[1974] 按照实施例 38 的相同方法,以 4-(氮杂环丁烷-3-基)吗啉二氢氯化物代替 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,得到目标化合物褐色粉末。

[1975] MS(ESI) $m/z$ 450 (M+H)<sup>+</sup>

[1976] 实施例 234

[1977] (S)-1-(1-(2-[1-(4-氟苯基)乙基氨基]-6-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)哌啶-4-醇

[1978] 按照实施例 38 的相同方法,以 1-(3-氮杂环丁烷基)-4-哌啶醇二氢氯化物代替 (S)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺,得到目标化合物褐色粉末。

[1979] MS(ESI) $m/z$ 464 (M+H)<sup>+</sup>

[1980] 表 1 到表 12 显示了实施例 1 到实施例 234 化合物的结构式。

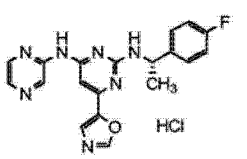
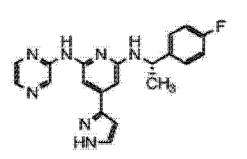
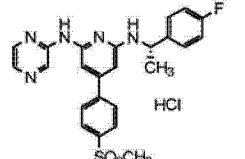
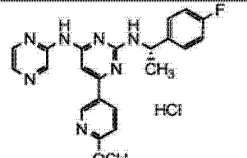
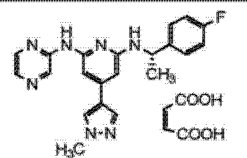
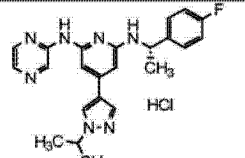
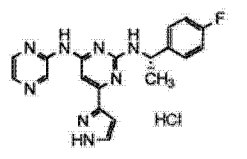
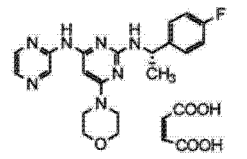
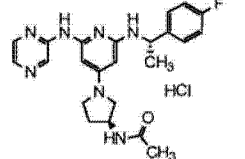
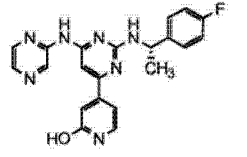
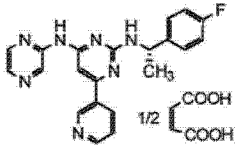
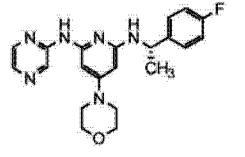
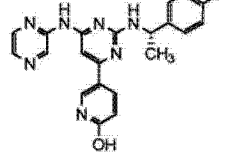
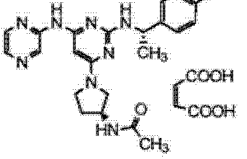
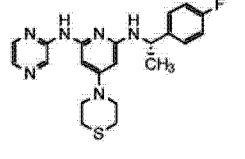
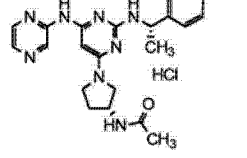
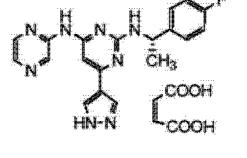
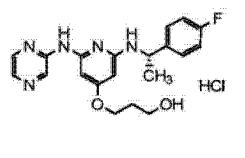
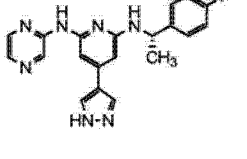
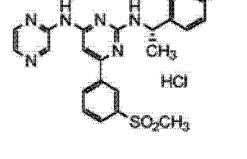
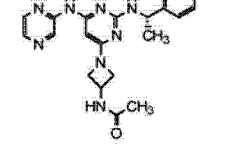
[1981] [表 1]

[1982]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14		21	

[1983] [表 2]

[1984]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
22		29		36	
23		30		37	
24		31		38	
25		32		39	
26		33		40	
27		34		41	
28		35		42	

[1985] [表 3]

[1986]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
43		50		57	
44		51		58	
45		52		59	
46		53		60	
47		54		61	
48		55		62	
49		56		63	

[1987] [表 4]

[1988]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
64		71		78	
65		72		79	
66		73		80	
67		74		81	
68		75		82	
69		76		83	
70		77		84	

[1989] [表5]

[1990]



实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
85		92		99	
86		93		100	
87		94		101	
88		95		102	
89		96		103	
90		97		104	
91		98		105	

[1991] [表6]

[1992]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
106		113		120	
107		114		121	
108		115		122	
109		116		123	
110		117		124	
111		118		125	
112		119		126	

[1993] [表 7]

[1994]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
127		134		141	
128		135		142	
129		136		143	
130		137		144	
131		138		145	
132		139		146	
133		140		147	

[1995] [表 8]

[1996]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
148		155		162	
149		156		163	
150		157		164	
151		158		165	
152		159		166	
153		160		167	
154		161		168	

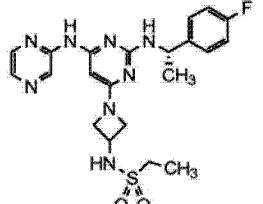
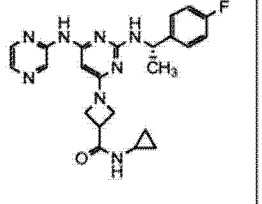
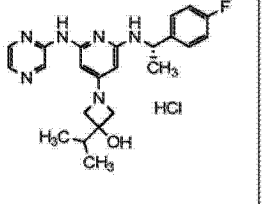
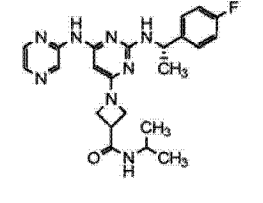
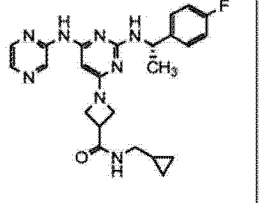
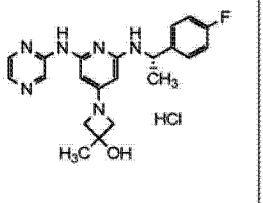
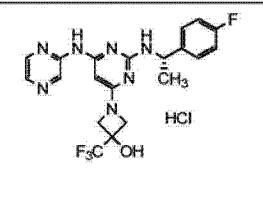
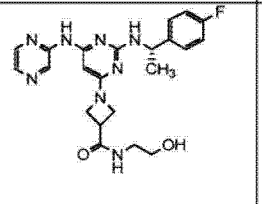
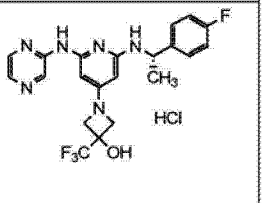
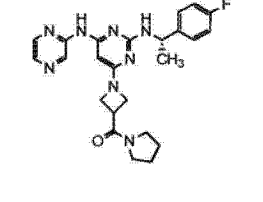
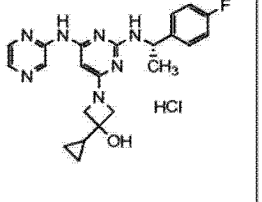
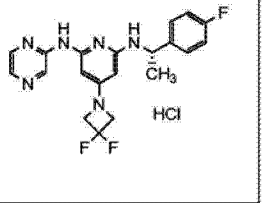
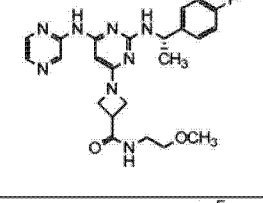
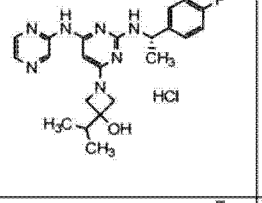
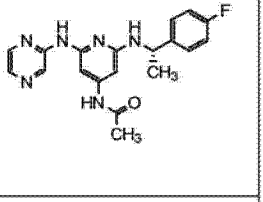
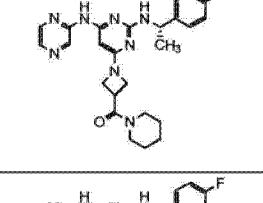
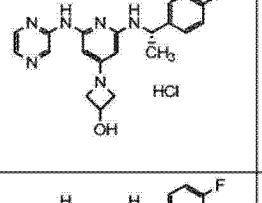
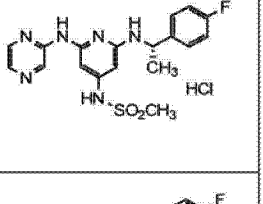
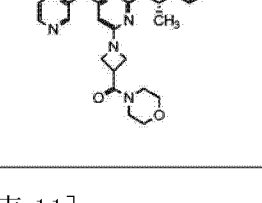
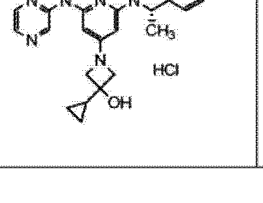
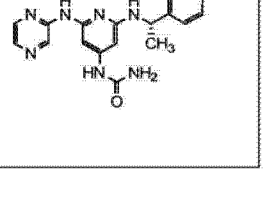
[1997] [表 9]

[1998]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
169		176		183	
170		177		184	
171		178		185	
172		179		186	
173		180		187	
174		181		188	
175		182		189	

[1999] [表 10]

[2000]

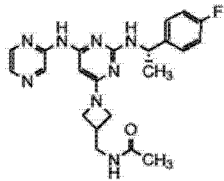
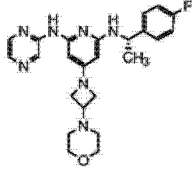
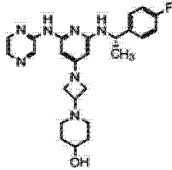
实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
190		197		204	
191		198		205	
192		199		206	
193		200		207	
194		201		208	
195		202		209	
196		203		210	

[2001] [表 11]

[2002]

实施例	结构式	实施例	结构式	实施例	结构式
211		218		225	
212		219		226	
213		220		227	
214		221		228	
215		222		229	
216		223		230	
217		224		231	

[2003] [表 12]

实施例	结构式
232	
233	
234	

[2004]

[2005] 试验 1: 抑制 JAK2 和 JAK3 酪氨酸激酶活性的试验

[2006] 1. 制备试验物质

[2007] 将试验物质溶于二甲亚砜 (DMSO) 中至 10mM 浓度, 再用 DMSO 以 100- 倍浓度稀释 (1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01  $\mu$ M) 供测定。另外, 用试验缓冲液稀释最高 20 倍的溶液作用试验物质溶液。作为阴性对照, 采用用试验缓冲液稀释 20 倍的 DMSO 溶液。所用试验缓冲液为: 15mM Tris-Cl (三氨基甲烷盐酸缓冲液) (pH7.5), 0.01v/v% 吐温 -20 和 1mM 二硫苏糖醇。

[2008] 2. 测定 JAK2 和 JAK3 酪氨酸激酶活性

[2009] 用 ELISA 测定活性。将试验物质的溶液 (各为 10  $\mu$ l; n=2) 置于链霉亲和素 (streptavidine) 包被的 96 孔板 (DELTA 板条, 8 $\times$ 12 孔; Perkin Elmer 公司), 在各孔中加入 20  $\mu$ l 底物溶液 (625nM 生物素标记的肽底物, 25  $\mu$ M ATP, 25mM MgCl<sub>2</sub>, 15mM Tris-Cl (pH7.5), 0.01v/v% 吐温 -20, 和 1mM 二硫苏糖醇) 并搅拌。最后, 每孔加入 20  $\mu$ l JAK2 酪氨酸激酶 (Carnabioscience 公司) (用试验缓冲液稀释到 0.75nM) 或 JAK3 酪氨酸激酶 (Carnabioscience 公司) (用试验缓冲液稀释到 0.75nM) 并搅拌, 30 $^{\circ}$ C 静置 1 小时。用洗涤缓冲液 (50mM Tris-Cl, pH7.5, 150mM NaCl, 0.02v/v% 吐温 -20) 洗涤板孔 4 次, 然后加入封闭缓冲液 (0.1% 牛血清白蛋白, 50mM Tris-Cl, pH7.5, 150mM NaCl, 0.02v/v% 吐温 -20) (每个 150  $\mu$ l) 于 30 $^{\circ}$ C 封闭 30 分钟。除去封闭缓冲液, 每孔加入 100  $\mu$ l 辣根过氧化物酶标记的抗磷酸化酪氨酸激酶抗体 (BD Bioscience 公司) (用封闭缓冲液稀释 10,000 倍)。30 $^{\circ}$ C 培育平板 30 分钟, 然后用洗涤缓冲液洗 4 次, 每孔加入 100  $\mu$ l 的 3,3',5,5'-四甲基联苯胺 (Sigma-Aldrich Co.) 显色 10 分钟。加入 0.1M 硫酸 (每孔 100  $\mu$ l) 中止反应。通过微板读数器 (BIO-RAD; Model3550) 测定 450nm 吸光值。

[2010] 3. 测定结果分析



[2011] 通过 SAS 系统 (SAS Institute Inc.) 对测定的吸光值进行非线性回归分析, 评估试验物质抑制各酪氨酸激酶活性 50% 时的浓度 ( $IC_{50}$ )。表 13-18 显示结果。

[2012] [表 13]

[2013]

试验物质	对 JAK2 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)	对 JAK3 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)
实施例 1	0.94	45
实施例 2	0.49	43
实施例 3	1.2	130
实施例 4	0.59	44
实施例 5	0.62	62
实施例 6	5.7	500
实施例 7	0.42	39
实施例 8	1.1	82
实施例 9	16	360
实施例 10	0.89	95
实施例 11	0.82	36
实施例 12	0.92	79
实施例 13	1.3	71
实施例 14	1.9	120
实施例 15	1.3	72
实施例 16	8.0	630
实施例 17	4.4	340
实施例 18	3.0	130
实施例 19	2.6	59
实施例 20	0.69	21
实施例 21	8.7	950
实施例 22	1.6	88
实施例 23	4.2	210
实施例 24	1.1	53
实施例 25	0.97	100
实施例 26	0.27	28
实施例 27	0.52	42
实施例 28	1.2	110
实施例 29	2.0	160
实施例 30	1.5	75
实施例 31	0.41	26

[2014]

实施例 32	0.50	68
实施例 33	0.40	30
实施例 34	0.51	59
实施例 35	2.5	440
实施例 36	2.8	200
实施例 37	3.2	130
实施例 38	2.3	85
实施例 39	0.93	90
实施例 40	3.4	310
实施例 41	1.1	51
实施例 42	1.0	66
实施例 43	1.2	130

[2015] [表 14]

[2016]

试验物质	对 JAK2 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)	对 JAK3 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)
实施例 44	2.1	140
实施例 45	9.0	2300
实施例 46	3.7	93
实施例 47	12	1300
实施例 48	6.0	140
实施例 49	2.3	170
实施例 50	0.84	29
实施例 51	3.1	51
实施例 52	2.0	160
实施例 53	5.9	390
实施例 54	22	1800
实施例 55	2.0	190
实施例 56	0.79	24
实施例 57	1.3	82
实施例 58	0.69	26
实施例 59	1.7	60
实施例 60	0.71	28
实施例 61	6.0	150

[2017]	实施例 62	2.2	65
	实施例 63	1.0	36
	实施例 64	7.0	220
	实施例 65	0.27	8.9
	实施例 66	1.8	37
	实施例 67	11	470
	实施例 68	1.5	34
	实施例 69	2.6	83
	实施例 70	1.5	65
	实施例 71	0.72	26
	实施例 72	0.96	31
	实施例 73	1.3	48
	实施例 74	3.8	230
	实施例 75	12	630
	实施例 76	2.5	57
	实施例 77	0.73	37
	实施例 78	1.4	35
	实施例 79	4.3	140
	实施例 80	1.1	60
	实施例 81	5.6	480
	实施例 82	1.7	99
	实施例 83	3.7	58
	实施例 84	2.0	170
	实施例 85	0.51	20
	实施例 86	2.4	87

[2018] [表 15]

[2019]

试验物质	对 JAK2 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)	对 JAK3 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)
实施例 87	14	450
实施例 88	13	200
实施例 89	3.8	150
实施例 90	6.1	380
实施例 91	1.4	97
实施例 92	9.8	460
实施例 93	3.0	220
实施例 94	1.7	77
实施例 95	2.2	110
实施例 96	1.4	33
实施例 97	37	610
实施例 98	19	1300
实施例 99	2.4	200
实施例 100	0.52	47
实施例 101	11	600
实施例 102	2.6	140
实施例 103	4.1	310
实施例 104	1.0	39
实施例 105	0.55	27
实施例 106	1.9	110
实施例 107	0.77	56
实施例 108	1.1	56
实施例 109	2.4	130
实施例 110	0.67	44
实施例 111	1.6	110
实施例 112	0.69	67
实施例 113	4.9	200
实施例 114	4.8	66
实施例 115	2.3	210
实施例 116	5.3	340
实施例 117	2.7	190

[2020]	实施例 118	1.6	290
	实施例 119	28	1600
	实施例 120	23	1700
	实施例 121	2.7	170
	实施例 122	0.40	30
	实施例 123	5.4	330
	实施例 124	1.3	66
	实施例 125	1.6	130
	实施例 126	8.8	630

[2021] [表 16]

[2022]

试验物质	对 JAK2 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , M)	对 JAK3 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)
实施例 127	2.9	200
实施例 128	0.65	46
实施例 129	3.4	380
实施例 130	7.7	570
实施例 131	2.8	180
实施例 132	7.8	350
实施例 133	3.0	230
实施例 134	9.2	620
实施例 135	2.6	320
实施例 136	1.1	170
实施例 137	2.2	160
实施例 138	3.4	420
实施例 139	5.0	290
实施例 140	1.4	61
实施例 141	14	440
实施例 142	1.2	66
实施例 143	14	2100
实施例 144	2.1	210
实施例 145	0.34	36
实施例 146	9.5	1400
实施例 147	9.2	920



[2023]	实施例 148	21	810
	实施例 149	2.6	690
	实施例 150	1.7	150
	实施例 151	7.4	490
	实施例 152	0.71	93
	实施例 153	8.4	300
	实施例 154	16	340
	实施例 155	2.4	390
	实施例 156	6.7	580
	实施例 157	2.0	150
	实施例 158	0.65	39
	实施例 159	1.0	170
	实施例 160	1.0	100
	实施例 161	12	230
	实施例 162	3.4	370
	实施例 163	0.74	170
	实施例 164	12	470
	实施例 165	3.1	360

[2024] [表 17]

[2025]

试验物质	对 JAK2 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)	对 JAK3 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)
实施例 166	2.2	380
实施例 167	1.6	350
实施例 168	17	1300
实施例 169	3.0	500
实施例 170	1.2	180
实施例 171	1.9	570
实施例 172	0.85	150
实施例 173	1.5	200
实施例 174	0.99	47
实施例 175	4.9	400
实施例 176	0.96	35
实施例 177	0.74	87

	实施例 178	1.0	82
	实施例 179	2.6	330
	实施例 180	2.5	52
	实施例 181	2.2	56
	实施例 182	6.4	440
	实施例 183	1.8	59
	实施例 184	0.92	45
	实施例 185	4.2	380
	实施例 186	5.5	240
	实施例 187	2.4	400
	实施例 188	3.7	120
	实施例 189	12	1500
	实施例 190	1.2	58
[2026]	实施例 191	1.4	31
	实施例 192	1.9	120
	实施例 193	0.80	35
	实施例 194	0.79	84
	实施例 195	1.2	50
	实施例 196	0.64	35
	实施例 197	1.6	58
	实施例 198	1.6	60
	实施例 199	1.6	64
	实施例 200	0.39	26
	实施例 201	0.41	35
	实施例 202	4.7	470
	实施例 203	4.5	120
	实施例 204	8.1	220

[2027] [表 18]

[2028]

试验物质	对 JAK2 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)	对 JAK3 酪氨酸激酶的抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)
实施例 205	2.8	170
实施例 206	10	360
实施例 207	7.0	300

[2029]

实施例 208	1.4	100
实施例 209	7.1	440
实施例 210	3.2	180
实施例 211	5.6	86
实施例 212	15	160
实施例 213	3.2	130
实施例 214	5.5	380
实施例 215	2.3	210
实施例 216	1.4	49
实施例 217	1.5	36
实施例 218	2.2	85
实施例 219	2.6	69
实施例 220	0.98	24
实施例 221	1.5	59
实施例 222	0.75	18
实施例 223	0.65	11
实施例 224	1.1	16
实施例 225	0.69	13
实施例 226	1.1	24
实施例 227	1.1	20
实施例 228	1.1	19
实施例 229	3.9	180
实施例 230	1.2	63
实施例 231	0.59	33
实施例 232	0.55	32
实施例 233	5.8	140
实施例 234	5.4	170

[2030] 如上所述,本发明的化合物或其药学上可接受的盐显示出高的 JAK2 酪氨酸激酶抑制活性,和低的 JAK3 酪氨酸激酶抑制活性;这样,含有本发明化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可用来预防或治疗癌症(如,血癌(如,真性红细胞增多,原发性血小板增多,骨髓增殖瘤,如先天性骨髓纤维变性(慢性骨髓增殖疾病),脊髓发育不良综合征,急性淋巴细胞白血病,急性脊髓白血病,慢性脊髓白血病,骨髓瘤),实体癌(如,前列腺癌,乳腺癌)),炎性疾病(如,类风湿关节炎,炎性肠道疾病,骨质疏松症,多发性硬化),和血管病(如,肺高血压,动脉硬化,动脉瘤,静脉曲张)。此外,本发明化合物或其药学上可接受的盐就其副作用方面来看也是优秀的,因为它们对酪氨酸家族中的其它成

员的抑制很弱。

[2031] 试验 2: 对不同的 JAK2 表达细胞的生长抑制作用

[2032] 已引入 JAK2V617F 基因的 (BaF3/JAK3V617F cells) 在 96- 坑板上培养, 其量为  $1 \times 10^3$  细胞 / 坑, 让其在  $\text{CO}_2$  培养器中静置。第二天, 向细胞中加入试验物质。试验物质用 DMSO 稀释得到 10mM, 6mM, 3mM, 1mM, 600  $\mu\text{M}$ , 300  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$ , 60  $\mu\text{M}$ , 30  $\mu\text{M}$ , 或 10  $\mu\text{M}$  溶液、它用水以 100 倍数进行稀释得到 100  $\mu\text{M}$ , 60  $\mu\text{M}$ , 30  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 6  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ , 600nM, 300 nM, 或 100nM 溶液。以 10  $\mu\text{l}$  / 坑的量向每个坑中加入试验物质的溶液。作为阴性对照, 向坑中加入 10  $\mu\text{l}$  / 坑的 1%DMSO 溶液。在上述操作中, 试验物质的最终浓度为 10  $\mu\text{M}$ , 6  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ , 600nM, 300nM, 100nM, 60nM, 30nM, 10nM, 或 0nM (0. 1%DMSO 溶液)。试验物质溶液向每个坑中的加入一式三份。

[2033] 连续培养 3 天后, 通过 MTT 方法测定变数。MTT 方法如下进行。首先, 向每个坑中加入含有 5mg/ml MTT (3-(4, 5- 二甲基噻唑 -2- 基)-2, 5- 二苯基溴化四唑 ) 的 10  $\mu\text{l}$  溶液。让板在  $\text{CO}_2$  培养器中培养 4 小时, 然后向每个坑中加入 100  $\mu\text{l}$  0. 04N HCl/2- 丙醇溶液以停止反应。产生的 MTT- 甲 用多通道移液管进行很好的溶解, 参照其在 655nm (Thermo Co. ;Multiskan FC) 下的吸收来测定其在 595nm 下的吸收。通过 SAS 系统 (SAS Institute Inc.) 指定非线性回归分析, 评估试验物质在抑制 50% 细胞生长下的浓度 ( $\text{IC}_{50}$ )。表 19 显示了结果。

[2034] [表 19]

[2035]

试验物质	( $\text{IC}_{50}$ , nM)
实施例 1	83
实施例 2	70
实施例 4	71
实施例 7	90
实施例 11	100
实施例 20	55
实施例 24	100
实施例 27	89
实施例 28	94
实施例 30	60
实施例 31	87

实施例 50	53
实施例 56	81
实施例 60	80

[2036]

实施例 65	93
实施例 71	100
实施例 105	60
实施例 112	64
实施例 152	100
实施例 166	64
实施例 167	63
实施例 170	77
实施例 200	70
实施例 220	64
实施例 222	66
实施例 223	57
实施例 224	94
实施例 225	64
实施例 228	89
实施例 231	97
实施例 232	88

[2037] 制剂实施例 1

[2038] 片剂（口服用）

[2039] 制剂：每个片剂（80mg）含有如下物质

[2040]

实施例 1 化合物	5.0 mg
玉米淀粉	46.6 mg
结晶纤维素	24.0 mg
甲基纤维素	4.0 mg
硬脂酸镁	0.4 mg

[2041] 通过常规的方法将上述用量的混合粉末制成片剂来制备口服用片剂。制剂实施例 2

[2042] 片剂（口服用）

[2043] 制剂：每个片剂（80mg）含有如下物质

[2044]

实施例 2 化合物	5.0 mg
玉米淀粉	46.6 mg
结晶纤维素	24.0 mg
甲基纤维素	4.0 mg
硬脂酸镁	0.4 mg

[2045] 通过常规的方法将上述用量的混合粉末制成片剂来制备口服用片剂。

[2046] [实用性]

[2047] 如上所述,本发明的湖中华文或其药学上可接受的盐展示出高的 JAK2 酪氨酸激酶抑制活性;因此,含有本发明化合物或其药学上可接受盐的药物组合物可用来癌症的预防或治疗(如,血癌(如,真性红细胞增多,原发性血小板增多,骨髓增殖瘤,如特发性骨髓纤维化(慢性骨髓增殖疾病),脊髓发育不良综合征,急性淋巴细胞白血病,急性骨髓性白血病,慢性骨髓性白血病,骨髓瘤),实体癌(如,前列腺癌,乳腺癌)),炎性疾病(如,类风湿关节炎,炎性肠道疾病,骨质疏松症,多发性硬化),和血管病(如,肺高血压,动脉硬化,动脉瘤,静脉曲张)。