(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2019 年 3 月 28 日 (28.03.2019)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2019/057112 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/12 (2006.01)	*A61P 17/06* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	*A61P 17/14* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	*A61P 17/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)	*A61P 19/02* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)	*A61P 1/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/106694

(22) 国际申请日: 2018 年 9 月 20 日 (20.09.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710856218.0	2017年9月21日 (21.09.2017)	CN
201810801424.6	2018年7月20日 (20.07.2018)	CN

(71) 申请人: 北京赛特明强医药科技有限公司 (**BEIJING SCITECH-MQ PHARMACEUTICALS LIMITED**) [CN/CN]; 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。

(72) 发明人: 张强 (**ZHANG, Qiang**); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 刘彦生 (**LIU, Yansheng**); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 李兰涛 (**LI, Lantao**); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 李兴福 (**LI, Xingfu**); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 胡晨明 (**HU, Chenming**); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。

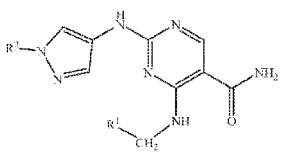
(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (**LINDA LIU & PARTNERS**); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) **Title:** 2-SUBSTITUTED PYRAZOLE AMINO-4-SUBSTITUTED AMINO-5-PYRIMIDINE FORMAMIDE COMPOUND, COMPOSITION, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 2-取代吡唑氨基-4-取代氨基-5-嘧啶甲酰胺类化合物、组合物及其应用



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a novel compound as a JAK inhibitor, a composition, and an application thereof. Specifically, the present invention provides a compound having high AK inhibitory activity (as represented by formula (I)) or its isomer, solvate, hydrate, pharmaceutically-acceptable salt, and prodrug, and a pharmaceutical composition containing the compound. Also disclosed is an application of the present compound or pharmaceutical composition in preparation of a drug, and the drug is used for treating autoimmune diseases or cancers.

(57) 摘要: 本发明涉及作为JAK抑制剂的一类新化合物、组合物及其应用。具体地, 本发明提供了一类具有强力JAK抑制活性的化合物 (如式 (1) 所示) 或其异构体、溶剂化物、水合物、在药学上可接受的盐、前药, 及包含所述化合物的药物组合物。本发明还公开了本发明化合物或药物组合物在制备药物中的应用, 该药物用于治疗自身免疫疾病或癌症。

WO 2019/057112 A1

[见续页]

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

2-取代吡唑氨基-4-取代氨基-5-嘧啶甲酰胺类化合物、组合物及其应用

技术领域

本发明属于化学医药领域，具体涉及一类具有 JAK 激酶抑制活性的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药，以及含有这些化合物的药物组合物和这些化合物或组合物在药物制备中的应用。

背景技术

JAK 激酶 (Janus kinase) 和其下游的效应器、信号转导及转录激活蛋白形成了重要的细胞因子信号传导途径——JAK-STAT 通路。研究发现 JAK-STAT 通路可由多种细胞因子、生长因子以及受体激活，参与细胞增殖、分化、凋亡、血管生成以及免疫调节等过程。JAK 激酶是 JAK-STAT 信号通路中的关键激酶，该酶被发现二十多年后，第一种 JAK 激酶抑制剂(tofacitinib)于 2012 年才被批准用于类风湿性关节炎的治疗[Norman P.，Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis，Expert Opin Investig Drugs, 2014, 23: 1067−1077]。

在哺乳动物体内，JAK 激酶家族中的三成员：JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 由超过 1100 个氨基酸组成，相对分子质量可达 120000-140000，同源性达 40%-70%，这些 JAK 激酶家族成员从 C 端到 N 端依次可分为 7 个同源结构域 (JH)：JH1 为激酶区，在 JAK 家族中高度保守；JH2 为激酶样区或“假”激酶区，该假激酶结构域是 JAK 蛋白区别于其他酪氨酸蛋白的独特属性，该激酶区虽不具有催化活性，但对 JH1 的活性起调节作用，该结构域内的突变常可导致 JAK 激酶活性的增强或者减弱，并进而导致某些疾病的发生；JH3-JH4 为 SH2 结构域 (Src homology 2 domain)，该结构域含有约 100 个氨基酸残基，其可以特异性地识别和结合配基上磷酸化的酪氨酸残基；JH5-JH7 为 FERM 结构域,该结构域保守，主要调节 JAK 与受体的结合。JAK3 作为 JAK 激酶家族成员之一，在结构上，同样含有上述的激酶区，其不同结构域内特定氨基酸的突变也会造成其激酶活性的改变。

JAK-STAT 信号通路是多种细胞生长、活化、分化、凋亡及其功能发挥过程中重要的一条细胞内信号转导途径。STAT 是一类能与靶基因调控区 DNA 结合的胞质蛋白，是 JAK 的下游底物。STAT 家族中包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 及 STAT6 等 7 个成员。JAKs 与 STATs 之间的相互作用在细胞因子受体信号通路中起着重要作用[O'Sullivan LA et al.，Cytokine receptor signaling through the JAK-Stat-Socs

pathway in disease，Mol Immunol, 2007, 44: 2497−2506]。当细胞表面的细胞因子受体与其各自的细胞因子配体结合后引起受体分子的二聚化，使得与受体偶联的JAK激酶相互靠近并通过交互的酪氨酸磷酸化作用而活化。JAK-STAT 信号通路是一条由多种细胞因子受体刺激的信号转导通路，JAK 激酶介导细胞内大多数细胞因子的信号传导，如白介素 (IL) 类、干扰素(IFN) 类、促红细胞生成素 (EPO)、粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子 (GMCSF)、促生长素 (GH)、催乳素 (PRL)、促血小板生成素 (TPO)、血小板衍生因子(PDGF) 以及表皮细胞生长因子 (EGF) 等，而且不同受体可激活不同亚型的 JAK 激酶，从而表现差异化的生物学功能[Pesu M. et al., Therapeutic targeting of Janus kinases, Immunol Rev, 2008, 223: 132−142]。

JAK1和JAK2在人体各组织细胞中均有表达，JAK3主要表达于各造血组织细胞中，主要存在于骨髓细胞、胸腺细胞、NK 细胞及活化的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞中。JAK1和JAK2等缺失会造成人体致死性损伤，JAK3 缺失则可避免损伤其他组织细胞的毒性不良反应[Yamaoka K., et al., JAK3 negatively regulates dendritic-cell cytokine production and survival, Blood, 2005, 106: 3227− 3233]。基于 JAK 激酶家族中各亚型的功能特点和特殊的组织分布，JAK3 已成为治疗自身免疫性疾病的热门靶标，越来越多临床研究也将类风湿性关节炎的治疗聚焦于阻断 JAK3 信号转导通路上。2012 年，选择性 JAK3 抑制剂 Tofacitinib 通过了临床试验，被批准用于类风湿性关节炎的治疗。

Tofacitinib (CP690550) 是 Pfizer 公司研发的一种吡咯并嘧啶类选择性 JAK3 激酶抑制剂，对 JAK3 的抑制活性 (IC_{50} = 1 nmol/L) 是 JAK2 (IC_{50} = 20 nmol/L) 的 20 倍及 JAK1 (IC_{50} = 112 nmol/L) 的 100 倍。研究 Tofacitinib 的立体化学结构发现其手性结构决定其能够特异性地结合到 JAK3 分子上，从而抑制 JAK3 磷酸化，进一步导致 STAT 磷酸化受阻，造成下游炎性细胞因子合成受到抑制。Tofacitinib 在临床研究中表现出良好的临床疗效，在类风湿性关节炎临床试验研究中，5mg 或 10 mg Tofacitinib 计量组与等量安慰剂组对比呈现出显著的统计学差异，但临床试验研究中发现使用 Tofacitinib 与严重感染风险增高相关，其长期安全性有待进一步研究。

JAK-STAT 信号通路在细胞分化及增殖过程中起到了重要的作用，JAK 活性的改变也将导致该通路信号传递的改变，进而影响细胞功能。基于 JAK 激酶在 JAK-STAT 信号传递中的关键作用，以及 JAK3 激酶特定的组织细胞分布，使得 JAK3 成为类风湿性关节炎等疾病良好的治疗靶点。

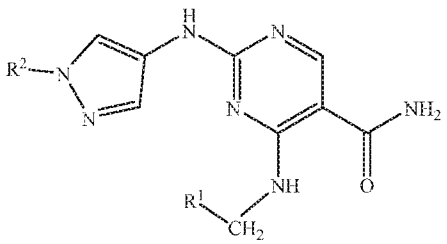
目前 JAK3 抑制剂主要用于中重度类风湿性关节炎患者的治疗，该类药物在治疗中表现出良好的治疗效果和较好的安全性，但其长期安全性仍有待进一步提高。Tofacitinib 临床研究过程中发现，使用该药物后会导致一定的不良反应，包括感染、结核、肿瘤和肝损伤等,所以提高 JAK3 抑制剂的药效、减少毒副作用是该研究领域亟待解决的关键问题。

JAK 激酶几个亚型的 ATP 结合位点同源性较高，结构差异性较小，这是导致 JAK 抑制剂选择性不高的重要原因。目前已公开的一系列 JAK 激酶抑制剂在疗效、选择性和安全性方面还有改进的空间，仍需要开发出药效更佳和安全性更好的 JAK 抑制剂。尽管高选择性 JAK 抑制剂是目前本领域的研究重点，但鉴于 JAK 激酶家族每一个成员都与 JAK-STAT 信号传递密切相关，泛 JAK 抑制剂将会显著提高药效，大大降低用药剂量，从而达到控制毒副作用的目的。另外，药效的显著提高将有助于开发经皮肤给药的抗炎类药物。而此类药物的研发将为银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病等自身免疫疾病以及白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等癌症的治疗提供新的途径。本发明的化合物作为 JAK 激酶抑制剂表现出极佳的生物活性。

发明内容

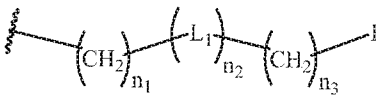
本发明提供了一种 2-(1-取代吡唑-4-)氨基-4-取代氨基-5-嘧啶甲酰胺类化合物，以及其用作制备治疗或预防由酪氨酸激酶(例如 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2)或其变种引起的疾病的药物的用途。

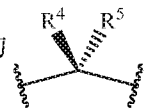
本发明提供了一种化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，或者以其有效的多晶型的药物组合物的形式提供，该化合物具有结构式（I）：

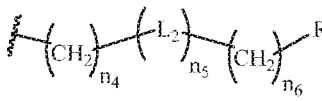


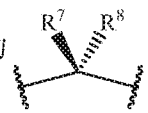
式 （I）

其中，

R^1 为 ，n_1 为 0-1，n_2 为 0-1，n_3 为 0-5，

L_1 为 ，R^4 和/或 R^5 为 H、C_1-C_3 直链烷基；

R^2 为 ，n_4 为 0-3，n_5 为 0-1，n_6 为 0-5，

L_2 为 ，R^7 和/或 R^8 为 H、C_1-C_3 直链烷基；

化合物式（I）中取代基 R^3 为：

a) H，羟基，氰基，

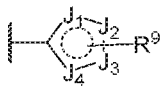
b) C_1-C_5 直链或支链烷基，

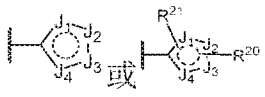
c) C_3-C_8 环烷基，更优选为 C_3-C_7 环烷基，

d) C_1-C_5 直链或支链烷氧基，

e) C_1-C_5 直链或支链烷硫基，

f) 5-7 元杂环，优选地所述 5-7 元杂环含有 1-2 个杂原子，其杂原子选自 O 和/或 N 和/或 S，当杂原子为 N 时，N 上连接 H 或 C_1-C_4 烷基、C_1-C_3 酰基，优选乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、N,N-二甲酰基，当杂原子为 S 时，S 上连接 0-2 个氧原子，

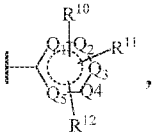
g) 取代或非取代的五元芳基或者杂芳基，优选地，所述取代或非取代的五元芳基或者杂芳基的结构式为 ，其中：J_1 和/或 J_2 和/或 J_3 和/或 J_4 为 C、N、S、O；R^9 为 C_1-C_3 直链或支链烷基，

或者所述取代或非取代的五元芳基或者杂芳基的结构式为 ，其中：

J_1、J_2、J_3、J_4 各自独立地为 C、N、S、O，

R^{20}、R^{21} 各自独立地为 C_1-C_3 直链或支链烷基，

h）取代或非取代的六元芳基或者杂芳基，

优选地，所述取代或非取代的六元芳基或者杂芳基的结构式为 ，其中：

Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5 为 N 或 C；

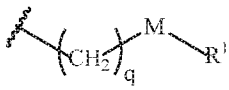
R^{10} 和/或 R^{11} 和/或 R^{12} 为:

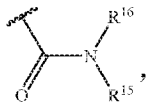
1) -F、-Cl、-Br、$-CF_3$、$-OCF_3$、氰基；

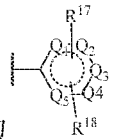
2) -NR'R"，R'、R"为 H、C_1-C_3 的烷基；

3) C_1-C_3 烷基、C_2-C_5 炔基、C_3-C_5 环烷基；

4) SO_2R^{13}，其中 R^{13} 为 H、C_1-C_3 烷基；

5) ，其中 q 为 0-2，M 为 O、S，R^{14} 为 H，C_1-C_5 直链或支链烷基；

6) ，其中 R^{15}、R^{16} 为直链烷基，

或者，所述取代或非取代的六元芳基或者杂芳基的结构式为 ，其中：

Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5 为 N 或 C；

R^{17}、R^{18} 各自独立地为：

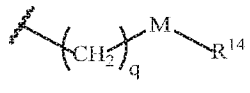
a)-H，

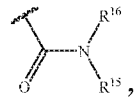
b) -F、-Cl、-Br、$-CF_3$、$-OCF_3$、氰基，

c) -NR'R"，R'、R"为 H、C_1-C_3 的烷基，

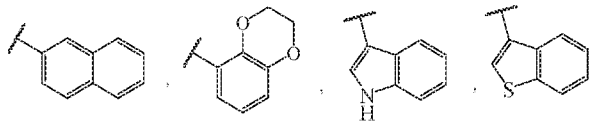
d) C_1-C_3 烷基、C_2-C_5 炔基、C_2-C_5 烯基、C_3-C_5 环烷基，

e) SO_2R^{13}，其中 R^{13} 为 H、C_1-C_3 烷基，

f) ，其中 q 为 0-2，M 为 O、S，R^{14} 为 H，C_1-C_5 直链或支链烷基，

g) ，其中 R^{15}、R^{16} 为 C_1-C_3 的直链烷基，

h)-$(CH_2)_t$-R^{19}，t 为 1-2，R^{19} 为 C_3-C_5 环烷基；

i)含 0-3 个杂原子六元芳环并五元或六元环或含 1-3 个杂原子五元杂芳环并五元或六元环，优选自：；

式（I）中取代基 R^6 为：

a) H、羟基，

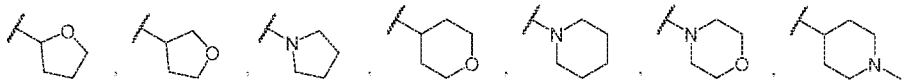
b) -NR'R"，R'、R"为 H、C_1-C_3 的烷基，

c) C_1-C_5 直链或支链烷基，

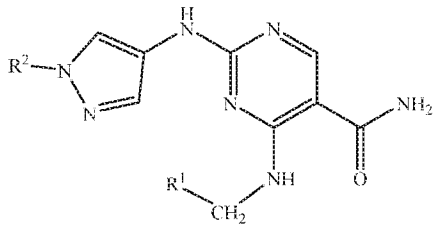
d) C_3-C_8 环烷基，

e) C_1-C_5 直链或支链烷氧基，

f) C_1-C_5 直链或支链烷硫基，

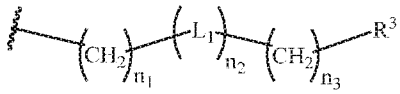
g) 杂环基，优选地，所述杂环基为五元或六元含氧和/或氮的杂环基，如。

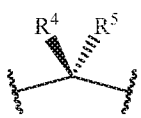
本发明还提供了一种化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，该化合物具有结构式（I）：

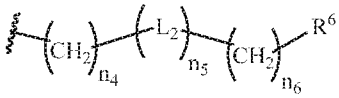


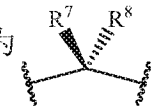
式（I）

其中，

R^1 为 ，n_1 为 0-2，n_2 为 0-1，n_3 为 0-5，

L_1 为 ，R^4 和/或 R^5 为 H、C_1-C_3 直链烷基；

R^2 为 ，n_4 为 0-3，n_5 为 0-1，n_6 为 0-5，

L_2为  ，R^7和/或R^8为H、C_1-C_3直链烷基；

R^3为R^{22}取代的C_1-C_3烷氧基或者R^{22}取代的C_1-C_3烷硫基，R^{22}为羟基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷硫基、-NR'R"、羟基取代的C_1-C_3烷氧基、氨基取代的C_1-C_3烷氧基、羟基取代的C_1-C_3烷硫基、氨基取代的C_1-C_3烷硫基，其中R'、R"为H、C_1-C_3的烷基；

R^6为 a) H、羟基，

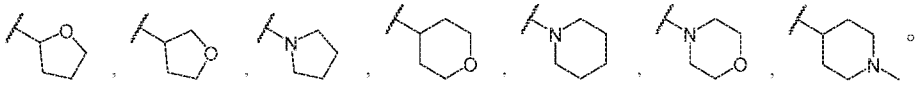
b) -NR'R"，R'、R"为H、C_1-C_3的烷基，

c) C_1-C_5直链或支链烷基，

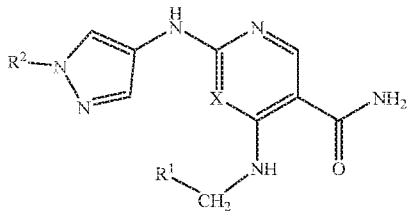
d) C_3-C_8环烷基，

e) C_1-C_5直链或支链烷氧基，

f) C_1-C_5直链或支链烷硫基，或者

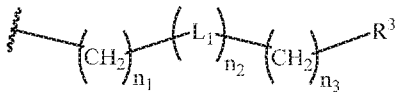
g)  。

本发明的一个方面提供了一种含烯基的嘧啶甲酰胺类化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，该化合物具有结构式（I）：

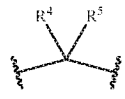


式 （I）

其中，X为N；

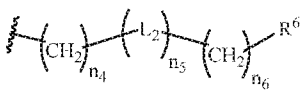
R^1为  ，

n_1为0-8的整数，n_2为0-1的整数，n_3为0-8的整数，且n_1、n_2、n_3之和为10以下；

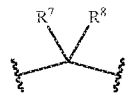
L_1为  ，

R^4、R^5各自独立地为H、C_1-C_3烷基，R^4、R^5相同或者不同，

R^3为未取代或者C_1-C_3烷基取代的C_2-C_8链烯基或者未取代或者C_1-C_3烷基取代的C_4-C_8的环烯基；

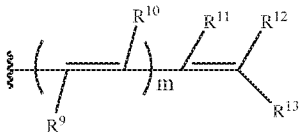
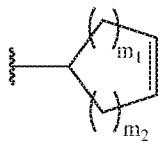
R^2为  ，

n_4为0-8的整数，n_5为0-1的整数，n_6为0-8的整数，且n_4、n_5、n_6之和为10以下；

L_2 为 ，

R^7、R^8 各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，R^7、R^8 相同或者不同，

R^6 为 -H、羟基烷基、C_1-C_5 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_5 烷氧基烷基、C_1-C_5 烷硫基烷基、5-6 元杂环基、或 -NR'R"，其中 R'、R"各自独立地为 H、C_1-C_3 的烷基。

优选地，该式（I）的化合物中，R^3 为 ，，

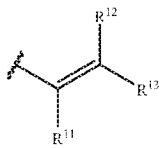
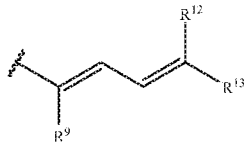
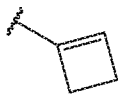
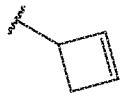
R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13} 各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，m 为 0 至 2 的整数，

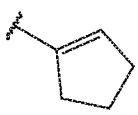
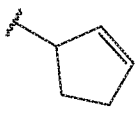
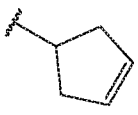
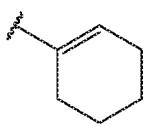
m_1 为 0 至 5 的整数，m_2 为 0 至 5 的整数，且 m_1, m_2 之和小于或等于 5。

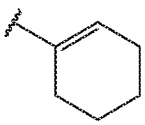
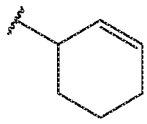
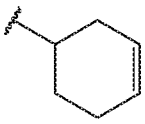
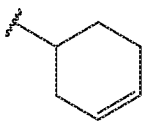
优选地，该式（I）的化合物中，n_1 为 0-2 整数，n_2 为 0-1 整数，n_3 为 0-3 整数，R^4、R^5 各自独立地为 H、甲基，R^4、R^5 相同或者不同；

R^9、R^{10}、R^{11} 、R^{12}、R^{13} 各自独立地为 H、甲基或乙基，m 为 0 或 1。更优选地，n_1、n_2、n_3 之和为 5 以下。

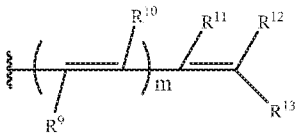
更优选地，该式（I）的化合物中，所述 R^3 为

，，，，

，，，，

，，，，

R^9、R^{11} 、R^{12}、R^{13} 各自独立地为 H、甲基或乙基。

优选地，R^3 为 ，

R^9、R^{10} 各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，R^{11}、R^{12}、R^{13} 中任一为 C_4-C_6 烷基，其余各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，m 为 0 至 2 的整数。

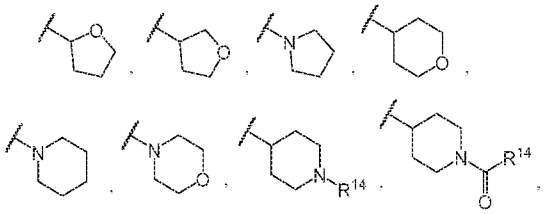
优选地，该式（I）的化合物中，n_4 为 0-3 整数，n_5 为 0-1 整数，n_6 为 0-5 整数，R^7、R^8 各自独立地为 H、甲基，R^7、R^8 相同或者不同；

R^6 为-H、羟乙基、羟丙基、C_1-C_5 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_5 烷氧基乙基、C_1-C_5 烷氧基丙基、C_1-C_5 烷硫基乙基、5-6 元杂环基、或-NR'R"，其中 R'、R"各自独立地为 H、C_1-C_3 的烷基。更优选地，n_4、n_5、n_6 之和为 5 以下。

更优选地，该式（I）的化合物中，R^6 为 H、羟乙基、羟丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基、异丙氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基、丙氧基丙基、异丙氧基丙基、甲硫基乙基、乙硫基乙基、丙硫基乙基、异丙硫基乙基、5-6 元杂环基、或 -NR'R"，其中 R'、R" 分别独立地为 H、甲基、乙基；

所述 5-6 元杂环基为未取代或被 1-2 个选自羟基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 酰基的取代基所取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基。

更具体地，所述含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基为选自以下基团中的任一种：



其中 R^{14} 为 H、甲基、乙基、丙基、异丙基。

根据本申请的一些实施方案，所述嘧啶甲酰胺类化合物的药学上可接受的盐为选自所述化合物的盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、羟基乙酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、安息香酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己胺基磺酸盐、水杨酸盐、己糖酸盐、三氟乙酸盐、铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐中的一种或多种。

本发明的另一方面涉及所述的嘧啶甲酰胺类化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药在制备治疗与酪氨酸激酶 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 相关的自身免疫疾病以及癌症的药物中的应用，其中，所述与酪氨酸激酶 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 相关的自身免疫疾病以及癌症包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。

本发明的又一方面提供了一种药物组合物，该药物组合物包括本申请的嘧啶甲酰胺类化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

根据本申请的一些实施方案，该药物组合物还可以包括一种或多种其他治疗剂。

除非另有说明，在本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的以下术语具有下面给出的定义。在本申请中，除非另外说明，使用"或"或"和"意味着"和/或"。此外，术语"包括"以及其它形式的使用，例如"包含"、"含有"和"具有"，不是限制性的。本文使用的章节标题仅仅是为了组织的目的，而不应解释为对所述的主题的限制。

"烷基"是指脂肪族烃基。烷基是饱和或不饱和的。烷基部分，不管是饱和的还是不饱和的，可以是支链的或直链的。"烷基"可以具有 1-5 个碳原子，优选具有 1-3 个碳原子。在一个方面，烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、烯丙基、乙烯基、乙炔、丁-2-烯基、丁-3-烯基等。

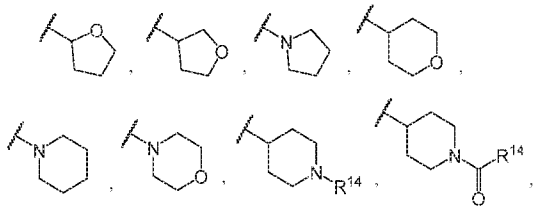
术语"环烷基"是指单环或多环脂肪族非芳香族基团，其中构成环的每个原子(即骨架原子)是碳原子。环烷基可以是饱和或部分不饱和的。环烷基可以与芳环稠合，并且连接点处于不是芳环碳原子的碳上。环烷基包括具有 3-10 个环原子的基团。在一些实施方案中，环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。环烷基可以是取代或未取代的。取决于结构，环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚环烷基，例如但不限于环丙-1,1-二基、环丁-1,1-二基、环戊-1,1-二基、环己-1,1-二基、环己-1,4-二基、环庚-1,1-二基等)。在一个方面，环烷基是 C_3-C_6 环烷基。

"链烯基"或者"环烯基"是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或环状烃链基团，其含有至少一个双键。

"烷氧基烷基"是指(烷基)O(烷基)-基团，"烷硫基"是指(烷基)S(烷基)-基团，其中烷基如本文所定义。优选地，所述烷氧基烷基为 C_1-C_5 烷氧基烷基，更优选为 C_1-C_5 烷氧基 C_1-C_3 烷基，更优选为 C_1-C_5 烷氧基乙基或者 C_1-C_5 烷氧基丙基。优选地，所述烷硫基烷基为 C_1-C_5 烷硫基烷基，更优选为 C_1-C_5 烷硫基 C_1-C_3 烷基，更优选为 C_1-C_5 烷硫基乙基。

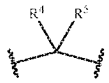
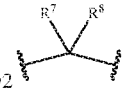
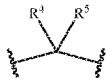
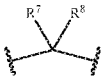
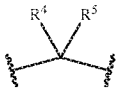
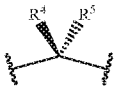
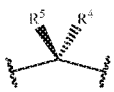
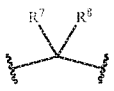
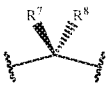
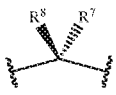
术语"5-6 元杂环基"中"杂环基"是指环中含有一个或多个杂原子的芳香杂环(也称作杂芳基)和杂环烷基环(也称作杂脂环基团)，其中环中的各个杂原子选自 O、S 和 N，其中各个杂环基团在其环体系中含有 5-6 个原子。而且该 5-6 元杂环基可以为未取代或被 1-2 个选自羟基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 酰基的取代基所取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基。

更具体地，所述含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基为选自以下基团中的任一种：



其中 R^{14} 为 H、甲基、乙基、丙基、异丙基。

本申请中术语“异构体”为具有相同分子式的不同化合物，可以包括立体异构、互变异构等各种异构形式。“立体异构体”是仅原子在空间的排列方式不同的异构体。本文描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心，且因此可以产生对映体、非对映体和其他依据绝对立体化学可以被定义为(R)-或(S)-的立体异构形式。本发明的化学实体、药物组合物和方法旨在包括所有这些可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和中间的混合物。旋光(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用常规技术来拆分。化合物的光学活性可以通过任何合适的方法进行分析，包括但不限于手性色谱法和旋光测定法，且可确定一种立体异构体超越其他异构体的优势程度。

具体地，例如，对于本申请结构式（I）的化合物，当 n_2 或者 n_5 不为 0，且 R^4、R^5 不同或者 R^7、R^8 不同时，L_1  或 L_2  结构中包含手性碳原子，此时，L_1  或 L_2  的结构意指包括所有可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式的旋光(R)-和(S)-异构体等，即 R^4、R^5 不同时，L_1 为 ，包括 、 和外消旋体；R^7、R^8 不同时，L_2 为 ，包括 、 和外消旋体。

当本文所述的化合物含有烯烃双键时，除非另有说明，其意指该化合物包括各种顺反异构体。

“互变异构体”是可通过互变异构化互相转换的结构上不同的异构体。“互变异构化”是异构化的一种形式，且包括质子移变或质子转移互变异构化，可认为它是酸碱化学的子集。“质子移变互变异构化”或“质子转移互变异构化”涉及伴有键级变换的质子迁移，往往是单键与相邻的双键的互换。当可能发生互变异构化时(例如，在溶液中)，可达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的一个实例为酮-烯醇互变异构化。

本申请中，结构式（I）的化合物、异构体、结晶或前药及其可药用盐可以存在溶剂化形式和非溶剂化形式。例如溶剂化形式可以是水溶形式。本发明包括所有这些溶剂化的和未溶剂化的形式。

本发明的一个方面是一种药物组合物，其包含结构式（I）的化合物。这种组合物可施用于银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病等自身免疫疾病以及白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等癌症，包括那些经过 Tofacitinib、Peficitinib、Decernotinib 或其他激酶抑制剂治疗有抗药性的类自身免疫疾病、癌症等。

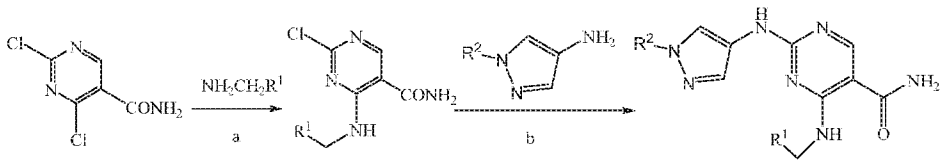
本发明的又一目的是在于提供一种用于治疗自身免疫疾病和癌症的方法，其包括给受试者施用含本发明的化合物的组合物的治疗有效量的一种方法。可被这样治疗的自身免疫

疾病、癌症在本文别处会注明，包括具有对 Tofacitinib、Peficitinib、Roxolitinib、Decernotinib 或其他激酶抑制剂治疗有抗药性的自身免疫疾病、癌症等。

在癌症治疗中也可以组合使用一个或多个其他疗法，包括手术、放疗（如 γ-射线、中子束放射疗法、电子束放射治疗、质子治疗、近距离放射治疗和全身放射性同位素等）、内分泌疗法、生物应答调节剂（例如，干扰素、白介素和肿瘤坏死因子（TNF））、热疗、冷冻疗法、减弱任何不良影响（例如，止吐剂）以及其他的治疗药物。

本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物的使用，制造用于治疗眼底疾病、干眼症、银屑病、类风湿性关节炎、皮疹、湿疹、斑秃、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、性肠炎等自身免疫疾病以及肿瘤等疾病的药剂，包括治疗那些如本文在别处所指出的对一种或多种其它治疗剂产生耐药的疾病。本发明的化合物也可用于在药物中通过抑制一种或多种激酶（例如 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2）来减轻或预防疾病。

本发明还提供了制备相应化合物的方法，具体例可通过下述示例性的方法制备。系列（I）化合物的合成路线如下所示：



1 2 3

式（I）化合物的合成路线

试剂及反应条件: (a) DIEA, THF; (b) s-BuOH, TFA.

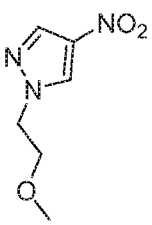
具体实施方式

为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合具体实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。本文所使用的术语"和/或"包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

本申请中所使用的部分中间体的合成，参见中国专利申请号 2017108562180.

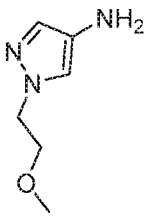
中间体的合成方法如下：

中间体 1 1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-胺的制备：



步骤 1）：1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1*H*-吡唑的制备：

将 4-硝基-1*H*-吡唑（5g，44.21mmol）溶于 DMF（20mL），加入 K_2CO_3（9.1g，65.85mmol）和 1-溴-2-甲氧基乙烷（7.4g，53.24mmol），50°C 反应 16 小时。反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3：1），得到棕色油状物 5g，产率 66%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H). LCMS: m/z = 172.1 $(M+H)^+$.



步骤 2）：1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-胺的制备：

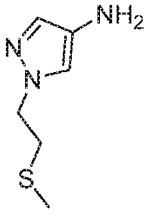
将 1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1*H*-吡唑（5g，29.21mmol）溶于乙醇（25mL）和乙酸乙酯（25mL）中，加入雷尼镍（500mg），氢气环境下反应 5 小时。硅藻土过滤，滤液蒸干，得棕色固体 3.6g，产率 87%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.01 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.04 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89 – 3.63 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H). LCMS: m/z = 142.1 $(M+H)^+$.

中间体 2　1-[2-(甲硫基)乙基]-1H-吡唑-4-胺的制备：



步骤 1）：1-[2-(甲硫基)乙基]-4-硝基-1*H*-吡唑的制备：

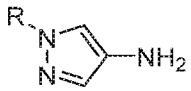
将 4-硝基-1*H*-吡唑（400mg，3.54mmol）溶于无水四氢呋喃（10mL）中，加入 2-(甲硫基)-1-乙醇（424mg，4.60mmol）、三苯基膦（1.4g，5.32mmol），0°C 氩气保护条件下，滴加 DIAD（1.13g，5.60mmol），25°C 反应 4 小时。反应液饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干柱层析（石油醚：乙酸乙酯=4：1），得到黄色油状物 180mg，产率 54%。LCMS: m/z = 188.0 $(M+H)^+$.



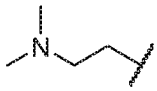
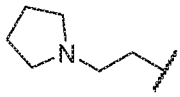
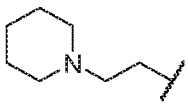
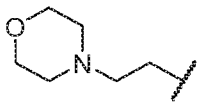
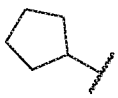
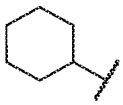
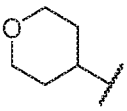
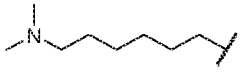
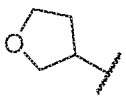
步骤 2）：1-[2-(甲硫基)乙基]-1H-吡唑-4-胺的制备：

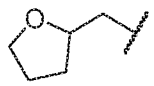
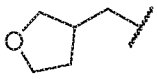
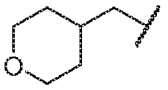
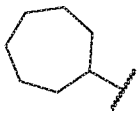
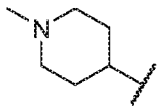
将 1-[2-(甲硫基)乙基]-4-硝基-1*H*-吡唑（300mg，1.60mmol）溶于乙醇（2mL）和乙酸乙酯（2mL）的混合溶液中，加入雷尼镍（30mg），氢气环境下反应 5 小时。硅藻土过滤，滤液蒸干，得棕色油状物 210mg，产率 83%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H). LCMS: m/z = 158.1 $(M+H)^+$.

表 1 中间体 3-22 的合成（参考中间体 1 或 2 的合成方法）

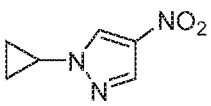


中间体编号	R	中间体名称	LCMS m/z = $(M+H)^+$	参考中间体 1 或 2 的合成方法

3		1-乙基-1*H*-吡唑-4-胺	112.1	1
4		1-异丙基-1*H*-吡唑-4-胺	126.1	1
5		2-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)-1-乙醇	128.1	1
6		1-[2-(二甲氨基)乙基]-1*H*-吡唑-4-胺	155.1	2
7		1-[2-(吡咯-1-基)乙基]-1*H*-吡唑-4-胺	181.1	2
8		1-[2-(哌啶-1-基)乙基]-1*H*-吡唑-4-胺	195.2	1
9		1-(2-吗啉乙基)-1*H*-吡唑-4-胺	197.1	1
10		1-环丁基-1*H*-吡唑-4-胺	138.1	2
11		1-环戊基-1*H*-吡唑-4-胺	152.1	2
12		1-环己基-1*H*-吡唑-4-胺	166.1	1
13		1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺	168.1	2
14		1-辛烷基-1*H*-吡唑-4-胺	196.2	1
15		1-[6-(二甲氨基)己基]-1*H*-吡唑-4-胺	211.2	1
16		1-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)-2-甲基-2-丙醇	156.1	1
17		1- (四氢呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-胺	154.1	2

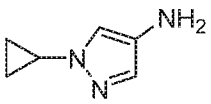
18		1- [(四氢呋喃-2-基)甲基]-1*H*-吡唑-4-胺	168.1	1
19		1- [(四氢呋喃-3-基)甲基]-1*H*-吡唑-4-胺	168.1	2
20		1- [(四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基]-1*H*-吡唑-4-胺	182.1	1
21		1-环庚基-1*H*-吡唑-4-胺	180.1	2
22		1-(1-甲基哌嗪-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺	181.1	2

中间体 23 1-环丙基-1*H*-吡唑-4-胺的制备：



步骤 1)：1-环丙基-4-硝基-1*H*-吡唑的制备：

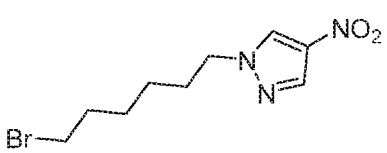
将 4-硝基-1*H*-吡唑（200mg，1.77mmol）溶于无水二氯甲烷（15mL）中，加入环丙基硼酸（320mg，3.72mmol）、醋酸铜（326mg，1.79mmol）、吡啶（144mg，1.82mmol）、碳酸钠（432mg，4.08mmol），70°C 氩气保护条件下，反应 4 小时。反应液浓缩柱层析（石油醚：乙酸乙酯=4：1），得到黄色油状物 110mg，产率 41%。LCMS: m/z = 154.1 $(M+H)^+$.



步骤 2)：1-环丙基-1*H*-吡唑-4-胺的制备：

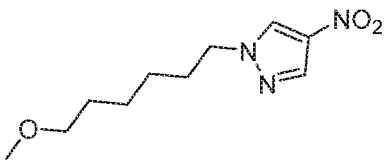
将 1-环丙基-4-硝基-1*H*-吡唑（110mg，0.72mmol）溶于乙醇（2mL）和乙酸乙酯（2mL）的混合溶液中，加入雷尼镍（15mg），氢气环境下反应 3 小时。硅藻土过滤，滤液蒸干，得棕色油状物 90mg，产率 90%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.02 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.89 – 3.61 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 0.91 – 0.73 (m, 4H). LCMS: m/z = 124.1 $(M+H)^+$.

中间体 24 1-(6-甲氧基己基)-1*H*-吡唑-4-胺的制备：



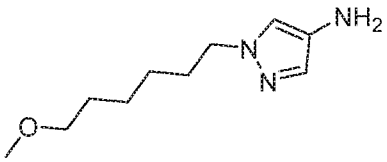
步骤 1)：1-(6-溴己烷)-4-硝基-1*H*-吡唑的制备：

将 4-硝基-1*H*-吡唑（200mg，1.77mmol）溶于 DMF（8mL），加入 K_2CO_3（732mg，5.30mmol），1,6-二溴己烷（864mg，3.54mmol），80°C 反应 3 小时。反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干柱层析（石油醚：乙酸乙酯=5：1），得到无色油状物 300mg，产率 61%。LCMS: m/z = 276.0 $(M+H)^+$.



步骤 2）：1-(6-甲氧基己基)-4-硝基-1*H*-吡唑的制备：

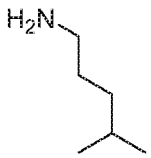
将 1-(6-溴己烷)-4-硝基-1*H*-吡唑（300mg，1.09mmol）溶于甲醇钠的甲醇溶液（33%，7mL）中，25°C 反应 16 小时。反应液饱和食盐水淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干反相柱层析（石油醚：乙酸乙酯=5：1），得无色油 230mg，产率 93%。LCMS: m/z = 228.1 $(M+H)^+$.



步骤 3）：1-(6-甲氧基己基)-1*H*-吡唑-4-胺的制备：

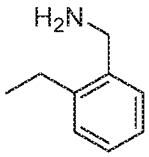
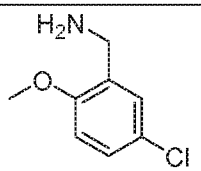
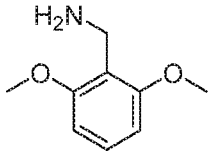
将 1-(6-甲氧基己基)-4-硝基-1*H*-吡唑（230mg，1.01mmol）溶于乙醇（2mL）和乙酸乙酯（2mL）的混合溶液中，加入雷尼镍（25mg），氢气环境下反应 3 小时。硅藻土过滤，滤液蒸干，得棕色油状物 190mg，产率 95%。LCMS: m/z = 198.2 $(M+H)^+$.

中间体 25 4-甲基-1-戊胺的制备：



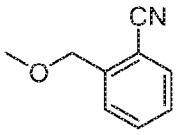
将 3-甲基戊腈（400mg，4.11mmol）溶于无水四氢呋喃（5mL）中，0°C 氩气保护条件下，加入氢化铝锂（235mg，6.18mmol），自然升至 25°C 搅拌 16 小时。降至 0°C，依次加入 0.4mL 水，0.4mL 15%氢氧化钠溶液，1.2mL 水。搅拌 15 分钟后，过滤，滤液低温蒸干，得到黄色油状物 300mg，粗产率 72%。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 3H), 1.14 – 1.08 (m, 2H), 0.95 (d, 6H). LCMS: m/z = 102.1 $(M+H)^+$.

表 2 中间体 26-28 的合成（参考中间体 29 的合成）

中间体编号	中间体结构	中间体名称	LCMS m/z = $(M+H)^+$
26		(2-乙基苯基)甲胺	136.1
27		(2-甲氧基-5-氯苯基)甲胺	172.0
28		(2,6-二甲氧基苯基)甲胺	168.1

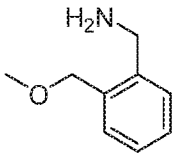
中间体 29 [2-(甲氧甲基)苯基]甲胺的制备：

步骤 1）：2-(甲氧甲基)苯甲腈的制备：



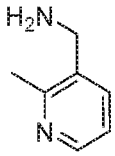
将 2-(氯甲基)苯甲腈（500mg，3.30mmol）溶于甲醇钠的甲醇溶液（33%，5mL）中，25°C 反应 4 小时，饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干得淡黄色油状物 450mg，粗产率 93%。LCMS: m/z = 148.1 $(M+H)^+$.

步骤 2）：[2-(甲氧甲基)苯基]甲胺的制备：



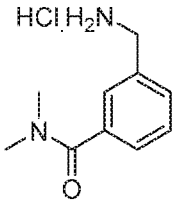
将 2-(甲氧甲基)苯甲腈（450mg，3.06mmol）溶于无水四氢呋喃（15mL）中，0°C 氩气保护条件下加入氢化铝锂（354mg，9.32mmol），10 分钟后升至 25°C 反应 16 小时。0°C 下依次加入 0.4mL 水，0.4mL 15%氢氧化钠溶液和 1.2mL 水，搅拌 10 分钟后，过滤，滤液蒸干，得到棕色油状物 360mg，粗产率 78%。LCMS: m/z = 152.1 $(M+H)^+$.

中间体 30 (2-甲基吡啶-3-基)甲胺的制备：



将 2-甲基烟酰胺（200mg，1.47mmol）溶于无水四氢呋喃（5mL）中，0°C 氩气条件下，滴加硼烷的四氢呋喃溶液（1M，7.4mL，7.4mmol），反应 30 分钟后，升至 60°C 反应 8 小时。饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干得无色油状物 200mg，粗产物直接用于下一步反应。LCMS: m/z = 123.1 $(M+H)^+$.

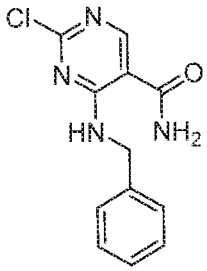
中间体 31 [3-(二甲氨基甲酰基)苄基]氨基盐酸盐的制备：



将 3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯甲酸（400mg，1.59mmol）溶于四氢呋喃（5mL）中，加入羰基二咪唑（337mg，2.39mmol），搅拌 3 小时后，滴加二甲胺的四氢呋喃溶液（2M，3.2mL，6.4mmol），封管 60°C 反应 16 小时。反应液浓缩，柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1：1）。向得到的白色固体中，加入氯化氢的二氧六环溶液（4M，4mL），25°C 搅拌 2 小时后，蒸干反应液，得到白色固体 263mg，产率 77%。LCMS: m/z = 179.1 $(M+H)^+$.

实施例

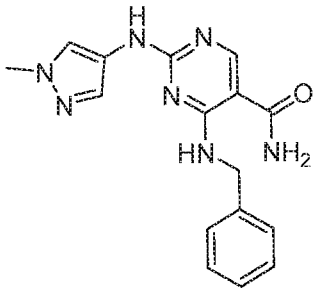
实施例 1 4-苄基氨基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



步骤 1）：2-氯-4-(苄基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：

将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（2g，10.42mmol）溶于四氢呋喃（20mL）中，分别加入苄胺（1.12g，10.45mmol）和二异丙基乙基胺（4g，31.01mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（200mL），搅拌 15 分钟后，过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 2.1g，产率 77%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.84 (s, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 5H), 4.82 (s, 2H). LCMS: m/z = 263.1 $(M+H)^+$.

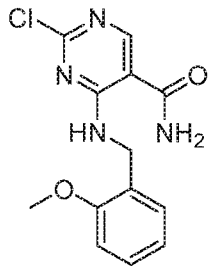
步骤 2）：4-苄基氨基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2-氯-4-(苄基氨基)嘧啶-5-甲酰胺（100mg，0.38mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（40mg，0.41mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩，过滤，固体用乙腈洗涤，得到白色固体 50mg，产率 41%。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 5H), 4.79 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). LCMS: m/z = 324.1 $(M+H)^+$.

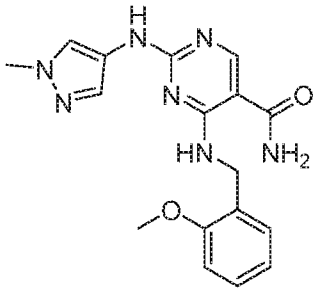
实施例 2　4-[(2-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

步骤 1）：2-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（80mg，0.42mmol）溶于四氢呋喃（3mL）中，分别加入 2-甲氧基苄胺（57mg，0.42mmol）和二异丙基乙基胺（161mg，1.25mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（30mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼石油醚洗涤，得白色固体 116mg，产率 95%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.84 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 166.77 , 157.63 , 156.84 , 148.52 , 147.71 , 130.55 , 129.68 , 122.97 , 121.08 , 111.64 , 96.61 , 56.12 , 42.39 . LCMS: m/z = 293.1 $(M+H)^+$.

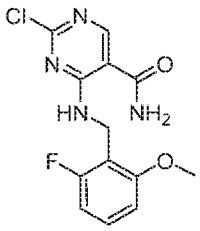
步骤 2）：4-[(2-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（116mg，0.40mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（39mg，0.40mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩，柱层析（二氯甲烷：甲醇=95：5），粗产物用乙腈洗涤，得到白色固体 15mg，产率 11%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 166.86 , 161.02 , 157.36 , 149.69 , 144.70 , 131.25 , 129.45 , 128.42 , 124.82 , 123.12 , 120.85 , 119.52 , 111.38 , 100.76 , 56.01 , 40.98 , 39.31. LCMS: m/z = 354.2 $(M+H)^+$.

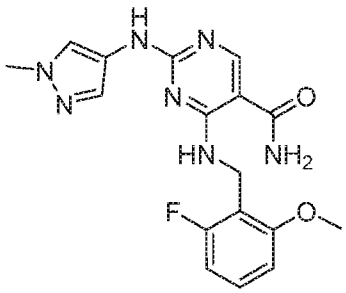
实施例 3　4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

步骤 1）：2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（210mg，1.09mmol）溶于四氢呋喃（8mL）中，分别加入(2-氟-6-甲氧基苯基)甲胺（170mg，1.09mmol）和二异丙基乙基胺（423mg，3.27mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（60mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 75mg，产率 66%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.82 (s, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). LCMS: m/z = 311.1 $(M+H)^+$.

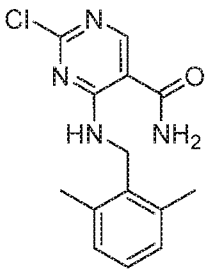
步骤 2）：4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（75mg，0.24mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（27mg，0.28mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩过滤，滤饼用乙腈洗涤，得到白色固体 65mg，产率 73%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). LCMS: m/z = 372.2 $(M+H)^+$.

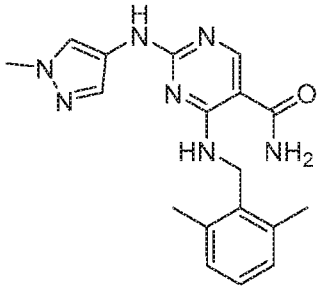
实施例 4　4-[(2,6-二甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

步骤 1）：2-氯-4-[(2,6-二甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（70mg，0.36mmol）溶于四氢呋喃（4mL）中，分别加入(2,6-二甲基苯基)甲胺（50mg，0.37mmol）和二异丙基乙基胺（141mg，1.09mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（30mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 73mg，产率 69%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.88 (s, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 166.98 , 157.34 , 148.46 , 147.77 , 137.93 , 131.33 , 129.36 , 129.10 , 96.61 , 41.68 , 19.77. LCMS: m/z = 291.1 $(M+H)^+$.

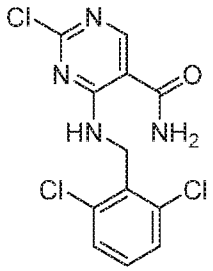
步骤 2）：4-[(2,6-二甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2-氯-4-[(2,6-二甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（73mg，0.25mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（30mg，0.31mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩过滤，滤饼用乙腈洗涤，得到白色固体 50mg，产率 57%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.32 (s, 6H). LCMS: m/z = 352.2 $(M+H)^+$.

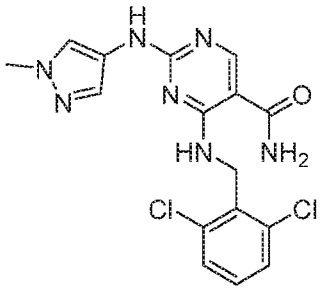
实施例 5　4-[(2,6-二氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

步骤 1）：2-氯-4-[(2,6-二氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺：



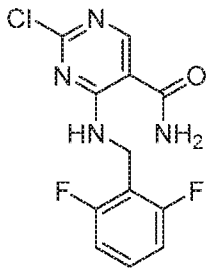
将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（70mg，0.36mmol）溶于四氢呋喃（4mL）中，分别加入(2,6-二氯苯基)甲胺（64mg，0.36mmol）和二异丙基乙基胺（141mg，1.09mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（40mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 110mg，产率 91%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.93 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 5.03 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 167.05 , 157.86 , 149.16 , 147.94 , 135.98 , 132.68 , 130.34 , 129.74 , 96.46 , 42.77. LCMS: m/z = 331.0 $(M+H)^+$.

步骤 2）：4-[(2,6-二氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2-氯-4-[(2,6-二氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（112mg，0.34mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（40mg，0.41mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩后过滤，滤饼用乙腈洗涤，得到白色固体 110mg，产率 83%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.80 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). LCMS: m/z = 392.1 $(M+H)^+$.

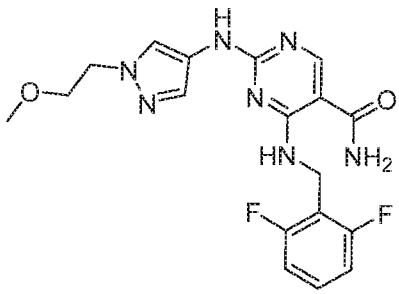
实施例 6　4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



步骤 1）：2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

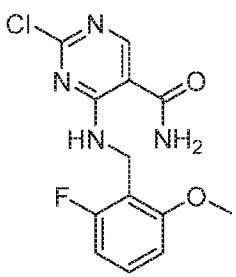
将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（210mg，1.09mmol）溶于四氢呋喃（8mL）中，分别加入(2,6-二氟苯基)甲胺（156mg，1.09mmol）和二异丙基乙基胺（423mg，3.27mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（80mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 285mg，产率 87%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.90 (s, 1H), 7.72 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.08 (m, 2H), 4.93 (s, 2H). LCMS: m/z = 299.0 $(M+H)^+$.

步骤 2）：4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



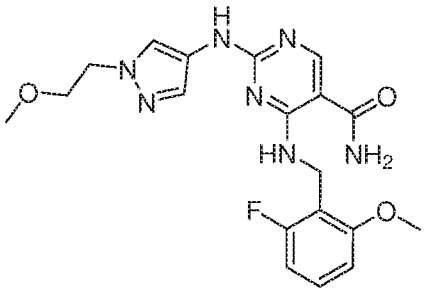
将 2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（94mg，0.31mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-胺（53mg，0.38mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩后过滤，滤饼用乙腈洗涤，得到白色固体 80mg，产率 63%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 – 7.39 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H). LCMS: m/z = 404.2 $(M+H)^+$.

实施例 7　4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



步骤 1）：2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

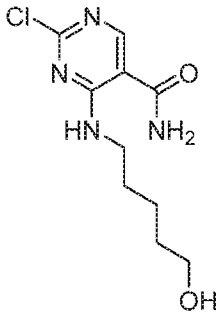
将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（210mg，1.09mmol）溶于四氢呋喃（8mL）中，分别加入(2-氟-6-甲氧基苯基)甲胺（170mg，1.09mmol）和二异丙基乙基胺（423mg，3.27mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（60mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 75mg，产率 66%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.82 (s, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). LCMS: m/z = 311.1 $(M+H)^+$.



步骤 2）：4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

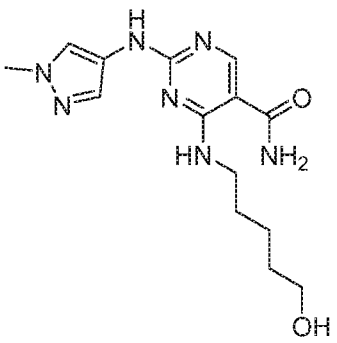
将 2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（118mg，0.38mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-胺（64mg，0.45mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩过滤，用乙腈洗涤，得到白色固体 100mg，产率 63%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 – 7.33 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.73 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H). LCMS: m/z = 416.2 $(M+H)^+$.

实施例 8　4-[(5-羟基戊基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



步骤 1）：2-氯-4-[(5-羟基戊基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备

将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（100mg，0.52mmol）溶于四氢呋喃（4mL）中，分别加入 5-氨基-1-戊醇（54mg，0.52mmol）和二异丙基乙基胺（202mg，1.56mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（40mL），搅拌 15 分钟后，过滤固体，滤饼石油醚洗涤，得白色固体 80mg，产率 59%。LCMS: m/z = 259.1 $(M+H)^+$.

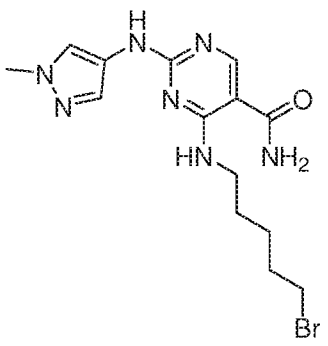


步骤 2）：4-[(5-羟基戊基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

将 2-氯-4-[(5-羟基戊基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（80mg，0.31mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（37mg，0.38mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩过滤，滤饼用乙腈洗涤，得到白色固体 70mg，产率 71%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H). LCMS: m/z = 320.2 $(M+H)^+$.

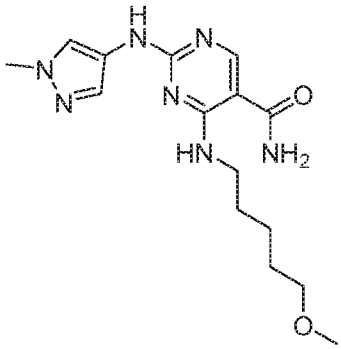
实施例 9　4-[(5-甲氧基戊基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

步骤 1）、步骤 2）同实施例 8



步骤 3）：4-[(5-溴戊基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

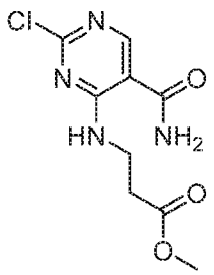
将 4-[(5-羟基戊基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（60mg，0.19mmol）溶于无水二氯甲烷（4mL）中，0°C 氩气保护条件下，依次加入四溴化碳（187mg，0.56mmol）和三苯基膦（148mg，0.56mmol），升至 25°C 反应 2 小时。甲醇淬灭，蒸干柱层析（二氯甲烷：甲醇=10：1），得到浅黄色固体 70mg，产率 95%。LCMS: m/z = 382.1 $(M+H)^+$.



步骤 4）：4-[(5-甲氧基戊基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

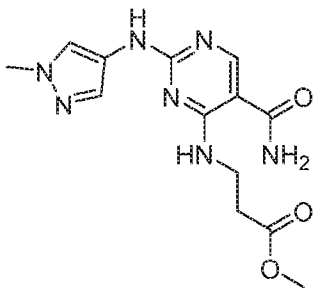
将 4-[(5-溴戊基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（70mg，0.18mmol）溶于甲醇钠的甲醇溶液（33%，7mL）中，25°C 反应 16 小时。反应液饱和食盐水淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干反相柱层析（水：甲醇=7：3），粗产物乙腈洗涤，得白色固体 35mg，产率 57%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.44 – 1.30 (m, 2H). LCMS: m/z = 334.2 $(M+H)^+$.

实施例 10　4-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



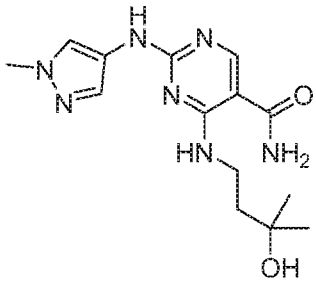
步骤 1）：3-[(5-氨甲酰基-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙酸甲酯的制备

将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（100mg，0.52mmol）溶于四氢呋喃（4mL）中，分别加入氨基丙酸甲酯盐酸盐（73mg， 0.52mmol）和二异丙基乙基胺（202mg，1.56mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（40mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 90mg，产率 67%。LCMS: m/z = 259.1 $(M+H)^+$.



步骤 2）：3-[(5-氨甲酰基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基)氨基]丙酸甲酯的制备：

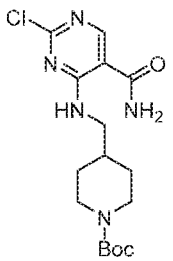
将 3-[(5-氨甲酰基-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙酸甲酯（90mg，0.35mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（41mg，0.42mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩，固体过滤，乙腈洗涤，得到白色固体 80mg，产率 72%。LCMS: m/z = 320.1 $(M+H)^+$.



步骤 3）：4-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

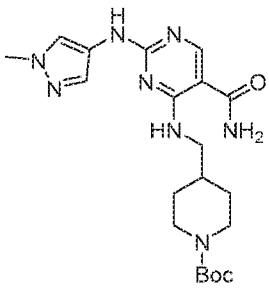
将 3-[(5-氨甲酰基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基)氨基]丙酸甲酯（80mg，0.25mmol）溶于无水四氢呋喃（2mL）中，0°C 氩气保护条件下，滴加甲基格氏试剂（1M，0.75mL，0.75mmol），25°C 反应 16 小时。饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干，薄层层析（二氯甲烷：甲醇=10：1），粗产物用乙腈洗涤，得到白色固体 15mg，产率 19%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 6H). LCMS: m/z = 320.2 $(M+H)^+$.

实施例 11 4-[[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



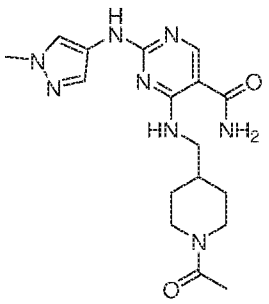
步骤 1）：4-[[(5-氨基甲酰基-2-氯嘧啶-4-基)氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备：

将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（100mg，0.52mmol）溶于四氢呋喃（4mL）中，分别加入 4-(氨甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（112mg，0.52mmol）和二异丙基乙基胺（202mg，1.57mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（40mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 150mg，产率 79%。LCMS: m/z = 370.2 $(M+H)^+$.



步骤 2）：4-[[(5-氨基甲酰基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备：

将 4-[[(5-氨基甲酰基-2-氯嘧啶-4-基)氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯（150mg，0.41mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（48mg，0.49mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩过滤，滤饼用石油醚洗涤，得到白色固体 115mg，产率 66%。LCMS: m/z = 431.2 $(M+H)^+$.

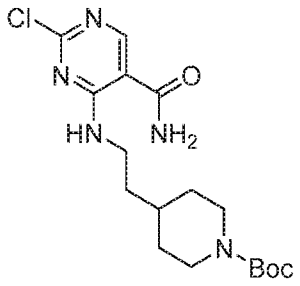


步骤 3）：4-[[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

将 4-[[(5-氨基甲酰基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯（115mg，0.27mmol）溶于二氯甲烷（3mL）中，缓慢滴入三氟乙酸（1mL），25°C 搅拌 2 小时。反应液蒸干。粗产物溶于二氯甲烷中（4mL），0°C 氩气保护条件下，先加入三乙胺（160mg，1.58mmol），搅拌 2 分钟后，滴入乙酰氯（63mg，0.80mmol），25°C 反应 2 小时。反应液浓缩，薄层层析层析（二氯甲烷:甲醇=10:1），

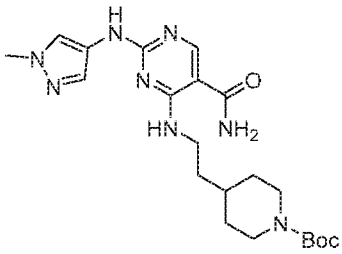
得到白色固体 30mg，两步产率 30%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 – 4.25 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.17 – 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.13 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 2H), 1.32 – 1.05 (m, 2H). LCMS: m/z = 373.2 $(M+H)^+$.

实施例 12 4-[[2-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



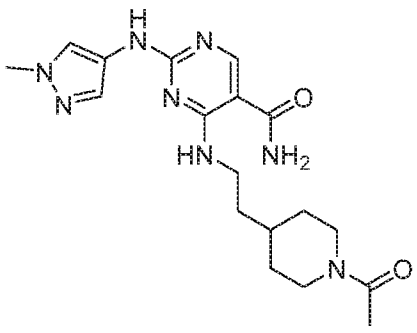
步骤 1)：4-[2-[(5-氨基甲酰基-2-氯嘧啶-4-基)氨基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备：

将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（200mg，1.04mmol）溶于四氢呋喃（5mL）中，分别加入 4-(2-氨乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（238mg，1.04mmol）和二异丙基乙基胺（404mg，3.13mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（50mL），搅拌 15 分钟后过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 270mg，产率 68%。LCMS: m/z = 384.2 $(M+H)^+$.



步骤 2)：4-[2-[(5-氨基甲酰基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备：

将 4-[2-[(5-氨基甲酰基-2-氯嘧啶-4-基)氨基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯（270mg，0.70mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（83mg，0.85mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩，固体过滤，乙腈洗涤，得到白色固体 170mg，产率 54%。LCMS: m/z = 445.3 $(M+H)^+$.

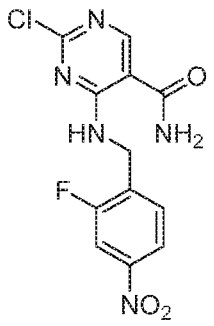


步骤 3)：4-[[2-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

将 4-[2-[(5-氨基甲酰基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯（170mg，0.38mmol）溶于二氯甲烷（6mL）中，缓慢滴入三氟乙酸（2mL），25°C 搅拌 2 小时。反应液蒸干。粗产物溶于二氯甲烷中（6mL），0°C 氩气保护条件下，先加入三乙胺（176mg，1.36mmol），搅拌 2 分钟后，滴入乙酰氯（69mg，0.88mmol），25°C 反应 2 小时。反应液浓缩，薄层层析层析（二氯甲烷:甲醇=10:1），得到浅黄色固体 10mg，两步产率 7%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.58 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.34 – 4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 – 3.64 (m,

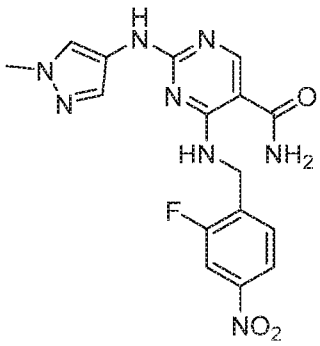
1H), 3.53 – 3.37 (m, 2H), 3.04 – 2.83 (m, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 3H), 1.11 – 0.79 (m, 2H). LCMS: m/z = 387.2 $(M+H)^+$.

实施例 13 4-[[4-氨基-2-氟苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



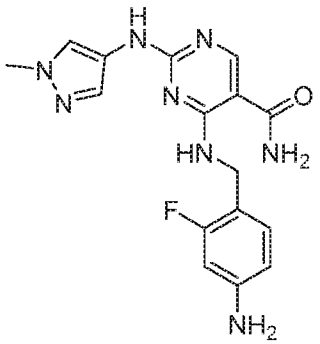
步骤 1）：2-氯-4-[(2-氟-4-硝基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（100mg，0.52mmol）溶于四氢呋喃（4mL）中，分别加入(2-氟-4-硝基苯基)甲胺盐酸盐（108mg，0.52mmol）和二异丙基乙基胺（202mg，1.57mmol），25°C 反应 2 小时。加入饱和食盐水（40mL），搅拌 15 分钟后，过滤固体，滤饼石油醚洗涤，得黄色固体 120mg，产率 71%。LCMS: m/z = 326.0 $(M+H)^+$.



步骤 2）：4-[[2-氟-4-硝基苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

将 2-氯-4-[(2-氟-4-硝基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（120mg，0.37mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（43mg，0.44mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩，固体过滤，乙腈洗涤，得到棕色固体 80mg，产率 56%。LCMS: m/z = 387.1 $(M+H)^+$.

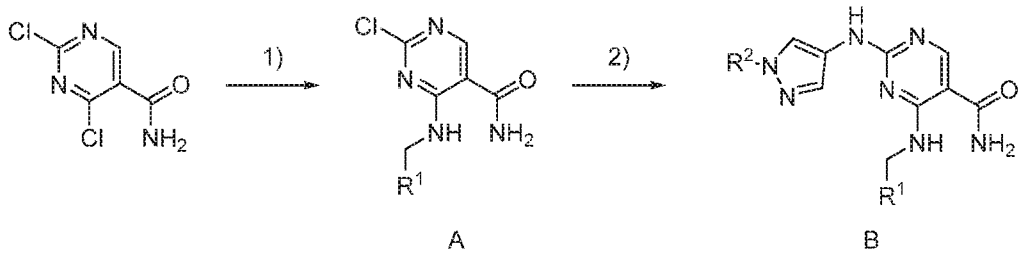


步骤 3）：4-[[4-氨基-2-氟苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：

将 4-[[2-氟-4-硝基苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺（80mg，0.21mmol）溶于乙醇（3mL）和水（1mL）的混合溶液中，后加入氯化铵固体（112mg，2.10mmol）和铁粉（117mg，2.10mmol），加热至 70°C 反应小时。反应液冷却，硅藻土过滤，薄层层析（二氯甲烷：甲醇=10：1），得黄色固体 52mg，产率 70%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). LCMS: m/z = 357.2 $(M+H)^+$.

实施例 14-227 的合成

后续具体实施例的合成按照如下所示合成路线，以与实施例 1 相似的方法，采用具有不同取代基的原料，合成相应的中间体 A 和目标化合物 B，如下表 3 和表 4 所示。



A B

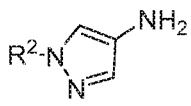
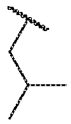
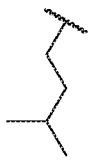
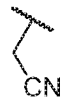
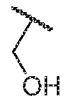
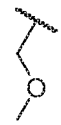
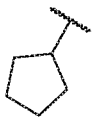
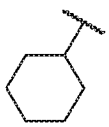
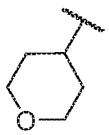
反应条件：1）$R^1CH_2NH_2$, DIEA, THF, 25 °C, 2~16 h；2）  , TFA, s-BuOH, 60~100°C, 2~16 h.

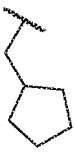
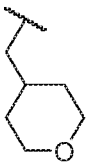
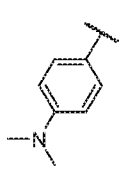
表 3 实施例 14-180 的中间体化合物 A 和目标化合物 B 的结构和表征

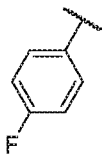
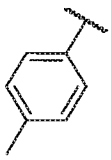
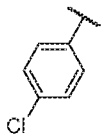
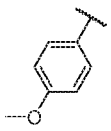
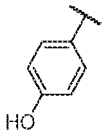
实施例序号	R^1	R^2	化合物 A		化合物 B		
			名称	LCMS m/z = $(M+H)^+$	名称	LCMS m/z = $(M+H)^+$	^{1}H NMR
14			2-氯-4-正丁氨基嘧啶-5-甲酰胺	229.1	4-正丁氨基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	290.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 2H), 1.41 – 1.26 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
15			2-氯-4-(正戊氨基)嘧啶-5-甲酰胺	243.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-(正戊氨基)嘧啶-5-甲酰胺	304.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.63 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H), 1.36 – 1.20 (m, 4H), 0.91 – 0.74 (m, 3H).
16			2-氯-4-异丁氨基嘧啶-5-甲酰胺	229.1	4-异丁氨基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	290.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.65 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 – 3.23 (m, 2H), 2.00 – 1.81 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

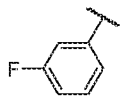
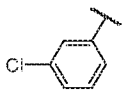
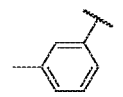
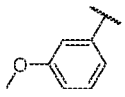
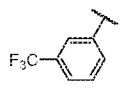
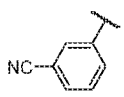
17			2-氯-4-新戊氨基嘧啶-5-甲酰胺	243.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-新戊氨基嘧啶-5-甲酰胺	304.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.59 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 0.79 (s, 9H).
18			2-氯-4-(异戊氨基)嘧啶-5-甲酰胺	243.1	4-(异戊氨基)-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	304.2	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 – 3.41 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 1H), 1.56 – 1.39 (m, 2H), 0.97 – 0.80 (m, 6H).
19			2-氯-4-[(3,3-二甲基丁基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	257.1	4-[(3,3-二甲基丁基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	318.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 0.90 (s, 9H).
20			2-氯-4-[(4-甲基戊基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	257.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(4-甲基戊基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	318.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 1.71 – 1.45 (m, 3H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.91 – 0.74 (m, 6H).
21			2-氯-4-(庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	271.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-(庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H), 1.40 – 1.15 (m, 8H), 0.92 – 0.76 (m, 3H).
22			2-氯-4-[(氰甲基)氨基]	212.0	4-[(氰甲基)氨基]-2-[(1-	273.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.83 (s, 1H), 8.14

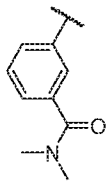
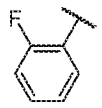
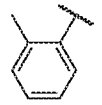
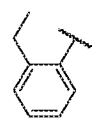
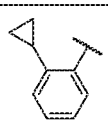
			嘧啶-5-甲酰胺		甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		(s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).
23			2-氯-4-[(2-氰基乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	226.0	4-[(2-氰基乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	287.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 2.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H).
24			2-氯-4-[(2-羟基乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	217.0	4-[(2-羟基乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	278.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 – 3.54 (m, 4H).
25			2-氯-4-[(2-甲氧基乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	231.1	4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	292.1	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).
26			2-氯-4-[(3-甲氧基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	245.1	4-[(3-甲氧基丙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	306.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 – 3.51 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.98 – 1.49 (m, 2H).
27			2-氯-4-[(环丙基甲基)氨基]嘧啶	227.1	4-[(环丙基甲基)氨基]-2-[(1-甲	288.1	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.71 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.88 (s,

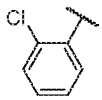
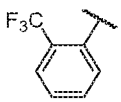
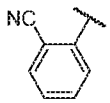
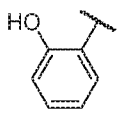
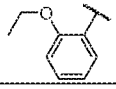
			-5-甲酰胺		基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		3H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 1.22 – 1.05 (m, 1H), 0.58 – 0.42 (m, 2H), 0.37 – 0.21 (m, 2H).
28			2-氯-4-[(环丁基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	241.1	4-[(环丁基甲基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	302.2	(400 MHz, DMSO- d_6 + DCl/D_2O) δ 8.65 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 2H).
29			2-氯-4-[(环戊基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	255.1	4-[(环戊基甲基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	316.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 – 3.33 (m, 2H), 2.27 – 2.08 (m, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.36 (m, 4H), 1.32 – 1.10 (m, 2H).
30			2-氯-4-[(环己基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	269.1	4-[(环己基甲基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	330.2	(400 MHz, DMSO- d_6 + DCl/D_2O) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 – 8.21 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 1.62 – 1.25 (m, 6H), 1.11 – 0.86 (m, 3H), 0.86 – 0.68 (m, 2H).
31			2-氯-4-[[(四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	271.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[(四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	332.2	(400 MHz, DMSO- d_6 + DCl/D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 5H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.23 – 1.11 (m, 2H).

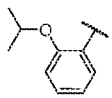
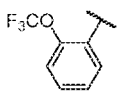
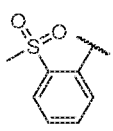
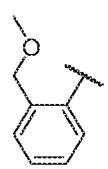
32			2-氯-4-[(2-环丙基乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	241.1	4-[(2-环丙基乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	302.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.65 – 1.32 (m, 2H), 0.84 – 0.57 (m, 1H), 0.51 – 0.23 (m, 2H), 0.16 – 0.13 (m, 2H).
33			2-氯-4-[(2-环戊基乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	269.1	4-[(2-环戊基乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	330.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 3H), 1.61 – 1.46 (m, 4H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.13 – 0.95 (m, 2H).
34			2-氯-4-[(2-环己基乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	283.1	4-[(2-环己基乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	344.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75 – 1.55 (m, 5H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 1.21 – 1.03 (m, 3H), 0.95 – 0.82 (m, 2H).
35			2-氯-4-[[2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	285.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	346.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 – 3.66 (m, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 2H), 3.20 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.62 – 1.40 (m, 5H), 1.22 – 1.00 (m, 2H).
36			2-氯-4-{[4-(二甲氨基)苄基]氨基}嘧啶-5-甲酰	306.1	4-{[4-(二甲氨基)苄基]氨基}-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]	367.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68 – 7.43 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (s,

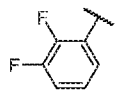
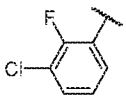
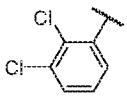
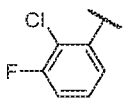
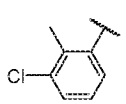
			胺		嘧啶-5-甲酰胺		6H).
37			2-氯-4-[(4-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	281.1	4-[(4-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	342.1	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
38			2-氯-4-[(4-甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	277.1	4-[(4-甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	338.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.66 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
39			2-氯-4-[(4-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	297.0	4-[(4-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	358.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).
40			2-氯-4-[(4-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	293.1	4-[(4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	354.2	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).
41			2-氯-4-[(4-羟基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	279.1	4-[(4-羟基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	340.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

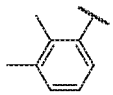
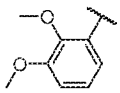
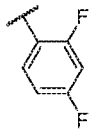
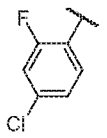
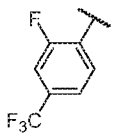
42			2-氯-4-[(3-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	281.1	4-[(3-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	342.1	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.22 – 7.04 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
43			2-氯-4-[(3-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	297.0	4-[(3-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	358.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).
44			2-氯-4-[(3-甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	277.1	4-[(3-甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	338.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
45			2-氯-4-[(3-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	293.1	4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	354.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 1H), 6.97 – 6.77 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).
46			2-氯-4-[(3-三氟甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	331.0	4-[(3-三氟甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	392.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.05 – 7.31 (m, 6H), 4.87 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).
47			2-氯-4-[(3-氰基苄基)	288.1	4-[(3-氰基苄基)氨	349.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 7.79

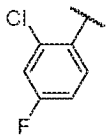
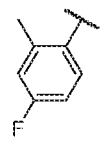
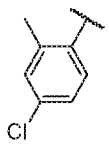
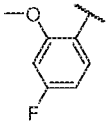
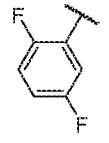
			氨基]嘧啶-5-甲酰胺		基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		– 7.73 (m, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
48			2-氯-4-[[3-(二甲氨基甲酰基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	334.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[3-(二甲氨基甲酰基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	395.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).
49			2-氯-4-[(2-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	281.1	4-[(2-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	342.1	(300 MHz, DMSO- d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 – 7.14 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
50			2-氯-4-[(2-甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	277.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	338.2	(400 MHz, DMSO- d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
51			2-氯-4-[(2-乙基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	291.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-乙基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	352.2	(400 MHz, DMSO- d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
52			2-氯-4-[(2-环丙基苄	303.1	4-[(2-环丙基苄基)氨	364.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 7.68

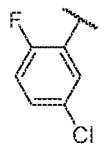
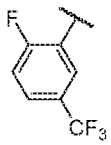
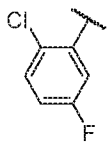
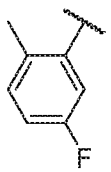
			基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		(s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.05 – 1.89 (m, 1H), 1.00 – 0.85 (m, 2H), 0.72 – 0.57 (m, 2H).
53			2-氯-4-[(2-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	297.0	4-[(2-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	358.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).
54			2-氯-4-[(2-三氟甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	331.0	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-三氟甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	392.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.81 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).
55			2-氯-4-[(2-氰基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	288.1	4-[(2-氰基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.80 (s, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
56			2-氯-4-[(2-羟基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	279.1	4-[(2-羟基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	340.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.81 – 6.74 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).
57			2-氯-4-[(2-	307.1	4-[(2-乙氧基	368.2	(400 MHz, DMSO-d_6 +

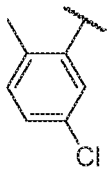
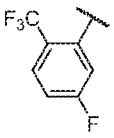
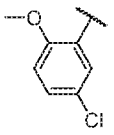
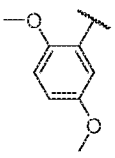
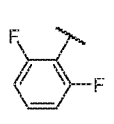
			乙氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		DCl/D_2O) δ 8.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.83 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.11 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).
58			2-氯-4-[(2-异丙氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	321.1	4-[(2-异丙氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	382.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 – 6.84 (m, 1H), 4.79 – 4.61 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).
59			2-氯-4-[(2-三氟甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	347.0	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-三氟甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	408.1	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 – 7.33 (m, 5H), 4.84 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).
60			2-氯-4-[[2-(甲砜基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	341.0	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[2-(甲砜基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	402.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).
61			2-氯-4-[[2-(甲氧甲基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	307.1	4-[[2-(甲氧甲基)苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]	368.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 1H),

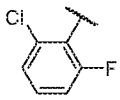
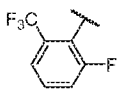
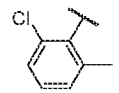
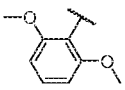
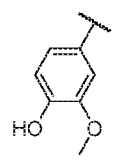
					嘧啶-5-甲酰胺		4.82 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).
62			2-氯-4-[(2,3-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,3-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	360.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
63			2-氯-4-[(2-氟-3-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氟-3-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	376.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.12 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
64			2-氯-4-[(2,3-二氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	331.0	4-[(2,3-二氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	392.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).
65			2-氯-4-[(2-氯-3-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氯-3-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	376.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).
66			2-氯-4-[(2-甲基-3-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.0	4-[(2-甲基-3-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]	372.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.04 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.74 (s,

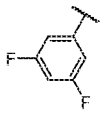
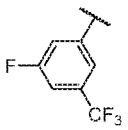
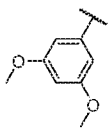
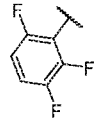
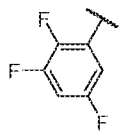
					嘧啶-5-甲酰胺		3H), 2.36 (s, 3H).
67			2-氯-4-[(2,3-二甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	291.1	4-[(2,3-二甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	352.2	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.18 – 6.98 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
68			2-氯-4-[(2,3-二甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	323.1	4-[(2,3-二甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	384.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 – 6.97 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
69			2-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,4-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	360.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 2H), 7.16 – 6.98 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
70			2-氯-4-[(2-氟-4-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氟-4-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	376.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.19 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
71			2-氯-4-[(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.0	4-[(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑	410.1	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

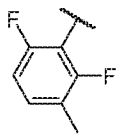
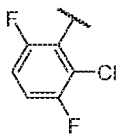
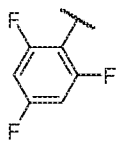
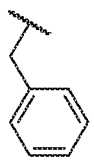
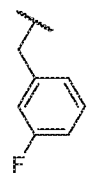
					-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		
72			2-氯-4-[(2-氯-4-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氯-4-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	376.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
73			2-氯-4-[(2-甲基-4-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	295.1	4-[(2-甲基-4-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	356.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 – 7.07 (m, 2H), 7.08 – 6.80 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
74			2-氯-4-[(2-甲基-4-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.0	4-[(2-甲基-4-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	372.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
75			2-氯-4-[(2-甲氧基-4-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-甲氧基-4-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	372.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 – 7.07 (m, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 1H), 6.82 – 6.68 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).
76			2-氯-4-[(2,5-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-	299.0	4-[(2,5-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑	360.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m,

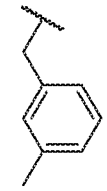
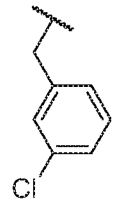
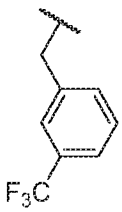
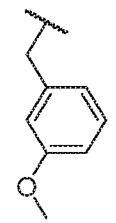
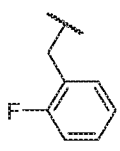
			甲酰胺		-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		1H), 7.15 – 7.03 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).
77			2-氯-4-[(2-氟-5-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氟-5-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	376.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
78			2-氯-4-[(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.0	4-[(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	410.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).
79			2-氯-4-[(2-氯-5-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氯-5-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	376.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).
80			2-氯-4-[(2-甲基-5-氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	295.1	4-[(2-甲基-5-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	356.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 1H), 6.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

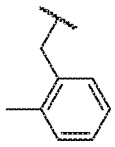
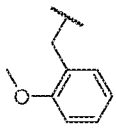
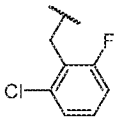
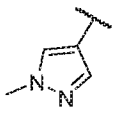
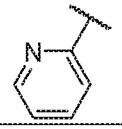
81			2-氯-4-[(2-甲基-5-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.0	4-[(2-甲基-5-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	372.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
82			2-氯-4-[[2-(三氟甲基)-5-氟苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.0	4-[[2-(三氟甲基)-5-氟苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	410.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.79 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).
83			2-氯-4-[(2-甲氧基-5-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	327.0	4-[(2-甲氧基-5-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	388.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
84			2-氯-4-[(2,5-二甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	323.1	4-[(2,5-二甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	384.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 6H), 3.64 (s, 3H).
85			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰	360.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

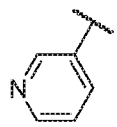
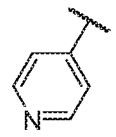
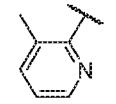
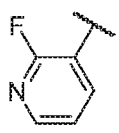
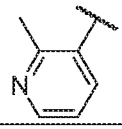
					胺		
86			2-氯-4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	376.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).
87			2-氯-4-[[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.0	4-[(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	410.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 – 7.61 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).
88			2-氯-4-[(2-甲基-6-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.0	4-[(2-甲基-6-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	372.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
89			2-氯-4-[(2,6-二甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	323.1	4-[(2,6-二甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	384.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.76 (m, 6H).
90			2-氯-4-[(4-羟基-3-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	309.1	4-[(4-羟基-3-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨	370.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.71 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 1H), 6.81 – 6.78 (m, 1H), 6.76 – 6.73 (m, 1H),

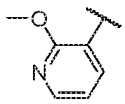
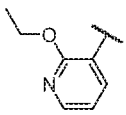
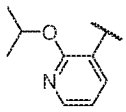
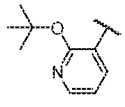
					基]嘧啶-5-甲酰胺		4.65 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).
91			2-氯-4-[(3,5-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(3,5-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	360.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 – 6.97 (m, 3H), 4.80 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
92			2-氯-4-[[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.0	4-[(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	410.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).
93			2-氯-4-[(3,5-二甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	323.1	4-[(3,5-二甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	384.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.60 – 6.45 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 6H).
94			2-氯-4-[(2,3,6-三氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	317.0	4-[(2,3,6-三氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	378.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).
95			2-氯-4-[(2,3,5-三氟苄基)氨基]嘧啶	317.0	4-[(2,3,5-三氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑	378.1	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 2H), 7.06 – 6.91 (m, 1H), 4.85 (s,

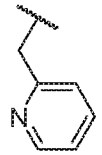
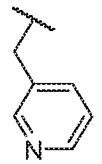
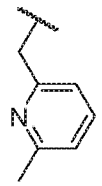
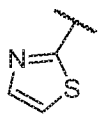
			-5-甲酰胺		-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		2H), 3.81 (s, 3H).
96			2-氯-4-[(2,6-二氟-3-甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	313.1	4-[(2,6-二氟-3-甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	374.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 – 7.23 (m, 1H), 7.15 – 6.97 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
97			2-氯-4-[(2-氯-3,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	333.0	4-[(2-氯-3,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	394.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 – 7.26 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).
98			2-氯-4-[(2,4,6-三氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	317.0	4-[(2,4,6-三氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	378.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 – 7.14 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).
99			2-氯-4-(苯乙氨基)嘧啶-5-甲酰胺	277.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-(苯乙氨基)嘧啶-5-甲酰胺	338.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.65 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).
100			2-氯-4-[(3-氟苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	295.1	4-[(3-氟苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑	356.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.70 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m,

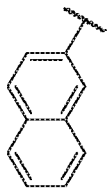
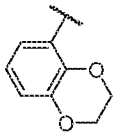
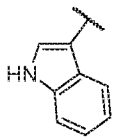
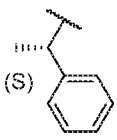
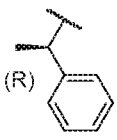
					-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).
101			2-氯-4-[(3-甲基苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	291.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(3-甲基苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	352.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).
102			2-氯-4-[(3-氯苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.0	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(3-氯苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	372.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).
103			2-氯-4-[[3-(三氟甲基)苯乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	345.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[3-(三氟甲基)苯乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	406.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 4H), 3.92 – 3.75 (m, 5H), 3.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).
104			2-氯-4-[(3-甲氧基苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	307.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(3-甲氧基苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	368.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).
105			2-氯-4-[(2-氟苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	295.1	4-[(2-氟苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑	356.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 3.87 (s, 3H),

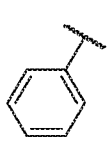
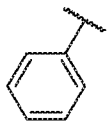
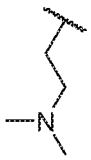
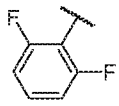
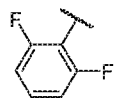
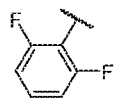
					-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		3.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H).
106			2-氯-4-[(2-甲基苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	291.1	4-[(2-甲基苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	352.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 – 6.93 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
107			2-氯-4-[(2-甲氧基苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	307.1	4-[(2-甲氧基苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	368.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.90 – 6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 – 3.67 (m, 5H), 2.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H).
108			2-氯-4-[(2-氟-6-氯苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	329.0	4-[(2-氟-6-氯苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	390.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 2H).
109			2-氯-4-[[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	267.1	4-[[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	328.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).
110			2-氯-4-[(吡啶-2-基甲	264.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-	325.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.93 – 8.78 (m,

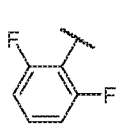
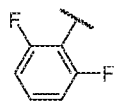
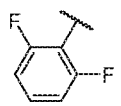
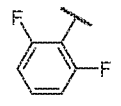
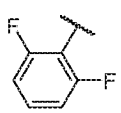
			基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		基)氨基]-4-[(吡啶-2-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		2H), 8.66 – 8.46 (m, 1H), 8.08 – 7.89 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).
111			2-氯-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	264.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	325.1	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.92 – 8.83 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.58 – 8.48 (m, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
112			2-氯-4-[(吡啶-4-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	264.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(吡啶-4-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	325.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
113			2-氯-4-[[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	278.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	339.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 – 7.84 (m, 1H), 7.70 – 7.49 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
114			2-氯-4-[[(2-氟吡啶-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	282.0	4-[[(2-氟吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	343.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.24 – 8.10 (m, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 – 7.21 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
115			2-氯-4-[[(2-甲基吡啶	278.1	4-[[(2-甲基吡啶-3-基)甲	339.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.72

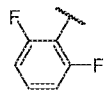
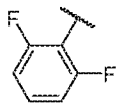
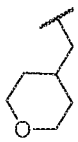
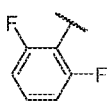
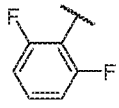
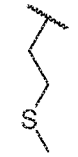
			-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺		基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		– 8.59 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 – 7.57 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).
116			2-氯-4-[[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	294.1	4-[[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	355.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
117			2-氯-4-[[(2-乙氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	308.1	4-[[(2-乙氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	369.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 – 6.88 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).
118			2-氯-4-[[(2-异丙氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	322.1	4-[[(2-异丙氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	383.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.15 – 6.93 (m, 1H), 5.47 – 5.26 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).
119			2-氯-4-[[(2-叔丁氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰	336.1	4-[[(2-叔丁氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑	397.2	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 6.45 – 6.25 (m, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H),

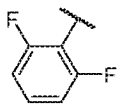
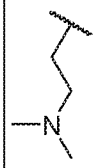
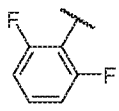
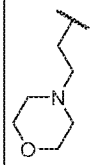
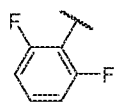
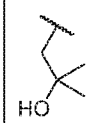
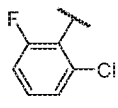
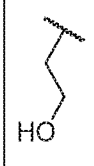
			胺		-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		4.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).
120			2-氯-4-[[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	278.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	339.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.89 – 8.63 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H).
121			2-氯-4-[[2-(吡啶-3-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	278.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[2-(吡啶-3-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	339.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.89 (s, 1H), 8.86 – 8.81 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 – 8.49 (m, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 4.02 – 3.72 (m, 5H), 3.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).
122			2-氯-4-[[2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	292.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	353.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 7.70 (s, 1H), 7.64 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.23 (m, 1H), 7.08 – 6.87 (m, 2H), 3.42 – 3.19 (m, 5H), 2.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H).
123			2-氯-4-[(噻唑-2-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	270.0	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(噻唑-2-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	331.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

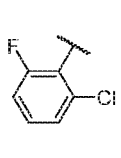
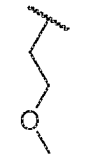
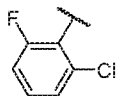
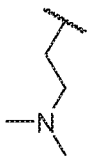
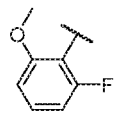
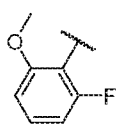
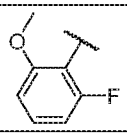
124			2-氯-4-[(萘-2-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	313.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(萘-2-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	374.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.27 (s, 3H).
125			2-氯-4-[[(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁烷-5-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	321.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁烷-5-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	382.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.90 – 6.76 (m, 2H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).
126			2-氯-4-[[(1*H*-吲哚-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	302.1	2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[(1H-吲哚-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	363.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).
127			(*S*)-2-氯-4-[(2-苯基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	291.1	(*S*)-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-苯基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	352.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.70 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 5H), 3.87 (s, 3H), 3.82 – 3.64 (m, 2H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).
128			(*R*)-2-氯-4-[(2-苯基丙基)氨基]	291.1	(*R*)-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨	352.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 –

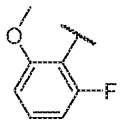
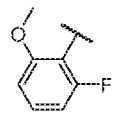
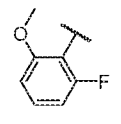
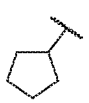
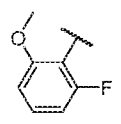
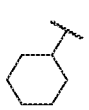
			嘧啶-5-甲酰胺		基]-4-[(2-苯基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		7.18 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
129			2-氯-4-(苄基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	263.1	4-苄基氨基-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	368.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 5H), 4.71 (s, 2H), 4.13 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H).
130			2-氯-4-(苄基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	263.1	4-苄基氨基-2-[[1-(2-(二甲氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	381.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.65 – 4.50 (m, 2H), 3.67 – 3.40 (m, 2H), 2.73 (s, 6H).
131		H	2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	2-[(1H-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	346.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 4.87 (s, 2H).
132			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	374.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
133			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-异丙基-1*H*-吡	388.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 1H), 7.25 – 7.07 (m,

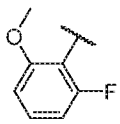
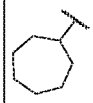
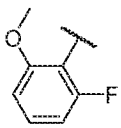
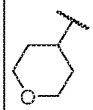
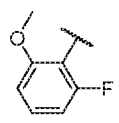
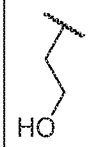
			甲酰胺		唑 -4- 基) 氨基]嘧啶-5-甲酰胺		2H), 4.90 (s, 2H), 4.62 – 4.49 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).
134			2- 氯 -4-[(2,6- 二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6- 二氟苄基)氨基]-2-[(1- 环丙基 -1*H*- 吡唑 -4- 基) 氨基]嘧啶-5-甲酰胺	386.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 1H), 1.05 – 0.95 (m, 4H).
135			2- 氯 -4-[(2,6- 二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6- 二氟苄基)氨基]-2-[(1- 环丁基 -1*H*- 吡唑 -4- 基) 氨基]嘧啶-5-甲酰胺	400.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.08 (m, 2H), 4.98 – 4.77 (m, 3H), 2.51 – 2.29 (m, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 2H).
136			2- 氯 -4-[(2,6- 二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6- 二氟苄基)氨基]-2-[[1-(四氢呋喃 -3- 基)-1*H*- 吡唑 -4- 基) 氨基]嘧啶-5- 甲酰胺	416.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 5.12 – 4.96 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.04 – 3.70 (m, 4H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.31 – 2.09 (m, 1H).
137			2- 氯 -4-[(2,6- 二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6- 二氟苄基)氨基]-2-[[1- (四氢 -2*H*- 吡喃 -4- 基)-1*H*- 吡唑 -4- 基) 氨基]嘧啶-5- 甲酰胺	430.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 1H), 7.27 – 7.10 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.51 – 4.38 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.56 – 3.38 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 4H).
138			2- 氯 -4-[(2,6- 二	299.0	4-[(2,6- 二氟苄基)氨	430.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 8.06

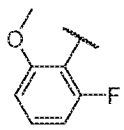
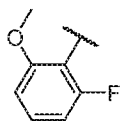
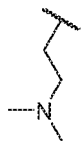
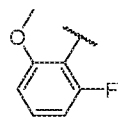
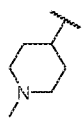
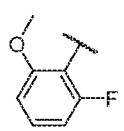
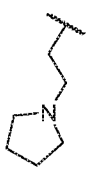
			氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		基]-2-[[1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺		(s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 1H), 7.23 – 7.07 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.24 – 4.08 (m, 3H), 3.72 – 3.49 (m, 2H), 1.97 – 1.48 (m, 4H).
139			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	430.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 1H), 7.21 – 7.06 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.81 – 3.38 (m, 4H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 1H).
140			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	444.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.22 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 2H), 1.32 – 1.11 (m, 2H).
141			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	390.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H).
142			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-	420.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 –

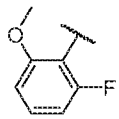
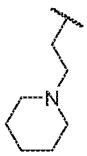
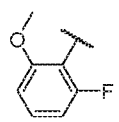
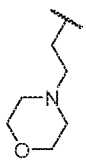
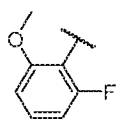
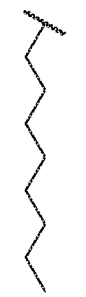
			基]嘧啶-5-甲酰胺		甲硫基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺		7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.09 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H).
143			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	417.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 1H), 7.28 – 7.10 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H).
144			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-(吗啉-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	459.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 4.96 – 4.79 (m, 2H), 4.80 – 4.58 (m, 2H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.88 – 3.71 (m, 2H), 3.70 – 3.57 (m, 2H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 3.05 (m, 2H).
145			2-氯-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	299.0	4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	418.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 7.27 – 7.08 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.08 (s, 6H).
146			2-氯-4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰	315.0	4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-	406.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.21 (m,

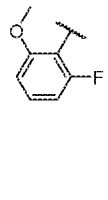
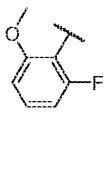
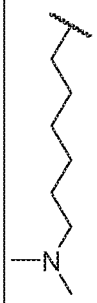
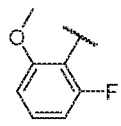
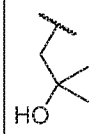
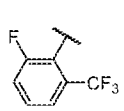
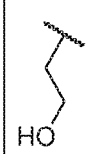
			胺		吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺		1H), 4.94 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.81 – 3.65 (m, 2H).
147			2-氯-4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	420.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H).
148			2-氯-4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	315.0	4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	433.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.73 – 4.56 (m, 2H), 3.68 – 3.48 (m, 2H), 2.77 (s, 6H).
149		H	2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	2-[(1H-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	358.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).
150			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	386.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 – 6.80 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
151			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨	400.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.10

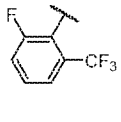
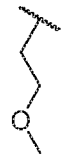
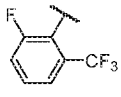
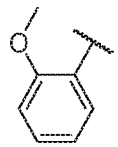
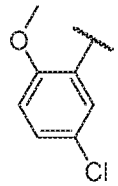
			基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		基]-2-[(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		(s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 1H), 6.99 – 6.97 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.62 – 4.45 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).
152			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	398.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 – 6.78 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 1.12 – 1.02 (m, 2H), 1.02 – 0.94 (m, 2H).
153			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环丁基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	412.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 1H), 4.94 – 4.75 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.50 – 2.33 (m, 4H), 1.85 – 1.72 (m, 2H).
154			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环戊基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	426.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.78 – 4.67 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H).
155			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环	440.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 –

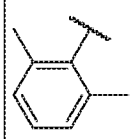
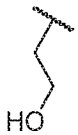
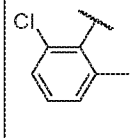
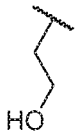
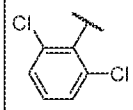
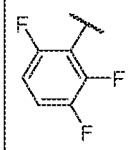
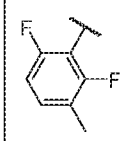
			基]嘧啶-5-甲酰胺		己基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺		7.34 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.26 – 4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.12 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 3H), 1.49 – 1.29 (m, 2H), 1.29 – 1.07 (m, 1H).
156			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环庚基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	454.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 – 7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 1H), 6.98 – 6.96 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.83 (s, 3H), 4.49 – 4.34 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 6H), 1.76 – 1.69 (m, 3H), 1.64 – 1.58 (m, 3H).
157			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	442.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.53 – 4.34 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 4H).
158			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	402.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.22 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H).

159			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲硫基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	432.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.33 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H).
160			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	429.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 – 7.32 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 – 3.53 (m, 2H), 2.80 (s, 6H).
161			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-{[1-(1-甲基哌嗪-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	455.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 – 6.77 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.63 – 4.45 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 2H).
162			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-(吡咯-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	455.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 – 3.60 (m, 2H), 3.54 – 3.32 (m, 2H), 3.07 – 2.82 (m, 2H), 2.09 –

							1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H).
163			2- 氯 -4-[(2- 氟 -6- 甲 氧 基 苄 基) 氨 基] 嘧 啶 -5- 甲酰胺	311.1	4-[(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-(哌啶 -1- 基)乙基)-1*H*- 吡唑 -4- 基] 氨 基] 嘧 啶 -5- 甲酰胺	469.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.44 – 3.31 (m, 2H), 3.03 – 2.89 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 4H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.47 – 1.28 (m, 1H).
164			2- 氯 -4-[(2- 氟 -6- 甲 氧 基 苄 基) 氨 基] 嘧 啶 -5- 甲酰胺	311.1	4-[(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-(吗啉 -1- 基)乙基)-1*H*- 吡唑 -4- 基] 氨 基] 嘧 啶 -5- 甲酰胺	471.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.72 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.77 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 2H), 3.45 – 3.31 (m, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 2H).
165			2- 氯 -4-[(2- 氟 -6- 甲 氧 基 苄 基) 氨 基] 嘧 啶 -5- 甲酰胺	311.1	4-[(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)氨基]-2-[(1- 辛基 -1*H*- 吡 唑 -4- 基] 氨 基] 嘧 啶 -5- 甲酰胺	470.3	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.28 – 1.11 (m, 10H), 0.81 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

166			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(6-甲氧己基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	472.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43 – 7.42 (m, 2H), 6.92 – 6.78 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.15 (m, 4H).
167			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(6-二甲氨基己基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	485.3	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 6.90 – 6.88 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H), 1.39 – 1.15 (m, 4H).
168			2-氯-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]- 2-[[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	430.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.08 (s, 6H).
169			2-氯-4-[[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.0	4-[[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨	440.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 – 7.61 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).

					基]嘧啶-5-甲酰胺		
170			2-氯-4-[[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.0	4-[(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	454.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.82 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 – 7.63 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H).
171			2-氯-4-[[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	349.0	4-[(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[[1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	467.2	(300 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.72 – 4.59 (m, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 2.79 (s, 6H).
172			2-氯-4-[(2-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	293.1	4-[(2-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	384.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 7.00 – 6.81 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H).
173			2-氯-4-[(2-甲氧基-5-氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	327.0	4-[(2-甲氧基-5-氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲	418.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.10 (t, *J* =

					酰胺		5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H).
174			2-氯-4-[(2,6-二甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	291.1	4-[(2,6-二甲基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	382.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 – 7.04 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 2.33 (s, 6H).
175			2-氯-4-[(2-氯-6-甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.0	4-[(2-氯-6-甲基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	402.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).
176			2-氯-4-[(2,6-二氯苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	331.0	4-[(2,6-二氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	422.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.79 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).
177			2-氯-4-[(2,3,6-三氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	317.0	4-[(2,3,6-三氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	408.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 1H), 7.27 – 7.10 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.25 – 4.11 (m, 2H), 3.80 – 3.64 (m, 2H).
178			2-氯-4-[(2,6-二氟-3-甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲	313.1	4-[(2,6-二氟-3-甲基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-	404.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.20 (t, *J* =

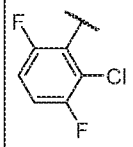
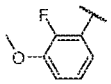
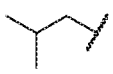
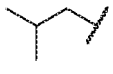
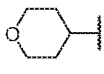
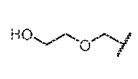
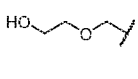
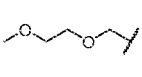
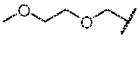
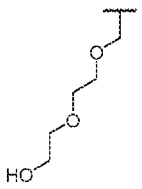
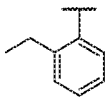
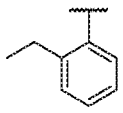
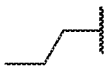
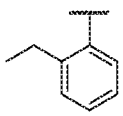
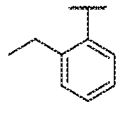
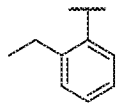
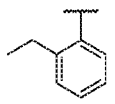
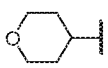
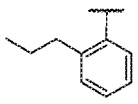
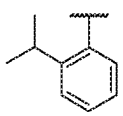
			酰胺		吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺		5.5 Hz, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).
179			2-氯-4-[(2-氯-3,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺	333.0	4-[(2-氯-3,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	424.1	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.81 – 3.62 (m, 2H).
180			2-氯-4-[[2-氟-3-甲氧基苄基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	311.1	4-[[2-氟-3-甲氧基苄基]氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺	416.2	(400 MHz, DMSO-d_6 + DCl/D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.21 – 7.04 (m, 2H), 6.95 – 6.77 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H).

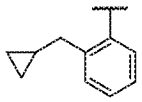
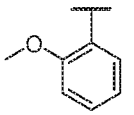
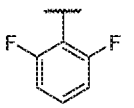
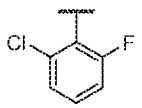
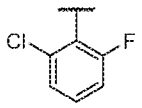
表 4 实施例 181-227 的中间体化合物 A 和目标化合物 B 的结构和表征

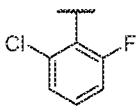
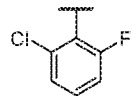
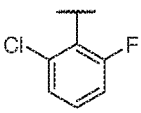
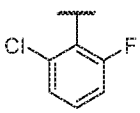
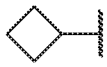
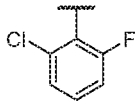
实施例序号	R^1	R^2	化合物 A		化合物 B		
			名称	LC MS m/z = (M+H)$^+$	名称	LC MS m/z = (M+H)$^+$	^{1}H NMR
181			2-氯-4-(异戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	243	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(异戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 – 8.10 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 – 7.32 (m, 2H), 3.77 – 3.35 (m, 2H), 1.73 – 1.37 (m, 12H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).
182			2-氯-4-(异戊基氨基)嘧啶-5-甲	243	4-(异戊基氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃	374	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 – 8.05 (m, 1H), 7.97 (s,

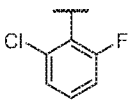
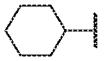
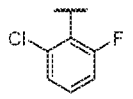
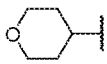
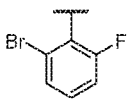
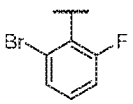
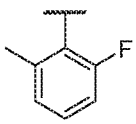
			酰胺		-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺		1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 – 7.24 (m, 1H), 4.51 – 4.25 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.63 – 3.34 (m, 4H), 2.06 – 1.75 (m, 4H), 1.72 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.40 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
183			2-氯-4-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	261	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 – 8.12 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 – 7.54 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 4H), 3.55 – 3.36 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).
184			2-氯-4-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	261	4-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 – 10.41 (m, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 – 8.08 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 – 7.42 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 4H), 3.54 – 3.50 (m, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 4H), 2.05 – 1.80 (m, 4H).
185			2-氯-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	275	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 – 6.79 (m, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 4H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
186			2-氯-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	275	4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑	406	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 – 8.05 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 – 7.50 (m, 2H), 4.47 – 4.32 (m, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 3.75 – 3.66 (m,

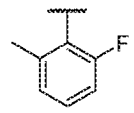
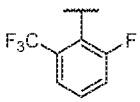
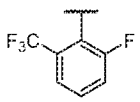
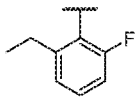
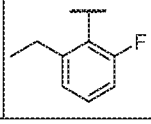
					-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺		2H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.04 – 1.84 (m, 4H).
187			2-氯-4-((2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	305	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	408	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 – 7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 – 6.92 (m, 1H), 4.92 – 4.28 (m, 1H), 3.74 – 3.58 (m, 4H), 3.58 – 3.50 (m, 4H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).
188			2-氯-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	366	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
189			2-氯-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	4-((2-乙基苄基)氨基)-2-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	380	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 7.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 2H), 2.58 – 2.53 (m, 2H), 1.62 – 1.41 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.72 – 0.46 (m, 3H).
190			2-氯-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	4-((2-乙基苄基)氨基)-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	380	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.41 – 4.12 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
191			2-氯-4-((2-乙基苄基)	291	2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-	378	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.66 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s,

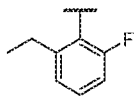
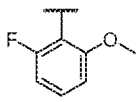
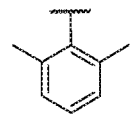
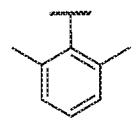
			氨基)嘧啶-5-甲酰胺		基)氨基)-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺		1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.63 – 3.37 (m, 1H), 2.57 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.95 – 0.72 (m, 4H).
192			2-氯-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	394	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 – 8.05 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
193			2-氯-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	4-((2-乙基苄基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	422	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 1H), 3.91 – 3.70 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.57 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.50 (m, 4H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
194			2-氯-4-((2-丙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	305	2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-丙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	366	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 – 8.14 (m, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
195			2-氯-4-((2-异丙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	305	4-((2-异丙基苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)	366	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (p, *J* = 6.8

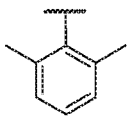
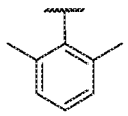
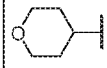
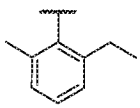
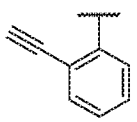
					嘧啶-5-甲酰胺		Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).
196			2-氯-4-((2-(环丙基甲基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	317	4-((2-(环丙基甲基)苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.39 – 9.13 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 – 7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.13 (m, 3H), 4.76 – 4.61 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.08 – 0.95 (m, 1H), 0.53 – 0.44 (m, 2H), 0.23 – 0.13 (m, 2H).
197			2-氯-4-((2-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	293	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	396	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 – 7.96 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).
198			2-氯-4-((2,6-二氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	299	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2,6-二氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 – 8.04 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 – 7.44 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 4.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).
199			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315	4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	390	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.70 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.15 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
200			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧	315	4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)-2-((1-丙基	404	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 2H),

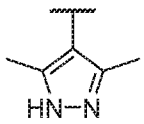
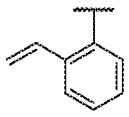
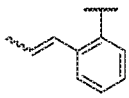
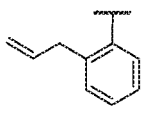
			啶-5-甲酰胺		-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺		7.38 – 7.22 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00 – 1.64 (m, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
201			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315	4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	404	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.24 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.68 – 4.45 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
202			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315	4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.75 – 3.61 (m, 1H), 1.06 – 0.81 (m, 4H).
203			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	418	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 – 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 4.99 – 4.82 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).
204			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315	4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)-2-((1-环丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	416	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.12 (m, 1H), 4.97 – 4.69 (m, 3H), 2.44 – 2.20 (m, 4H), 1.79 – 1.49 (m, 2H).
205			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315	4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)-2-((1-环戊基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	430	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.82 – 4.63 (m, 1H), 2.20 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 2H).

206			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315	4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)-2-((1-环己基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	444	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.66 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.13 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.21 – 3.93 (m, 1H), 2.02 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.45 (m, 3H), 1.39 – 1.15 (m, 2H), 1.18 – 0.96 (m, 1H).
207			2-氯-4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315	4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	446	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.71 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.53 – 4.29 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 2H), 3.50 – 3.24 (m, 2H), 2.12 – 1.62 (m, 4H).
208			2-氯-4-((2-溴-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	359	4-((2-溴-6-氟苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	420	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 – 8.05 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.27 (m, 2H), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).
209			2-氯-4-((2-溴-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	359	4-((2-溴-6-氟苄基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	434	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 10.35 – 9.85 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 – 8.08 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 – 7.48 (m, 3H), 7.46 – 7.25 (m, 2H), 4.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
210			2-氯-4-((2-氟-6-甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	295	4-((2-氟-6-甲基苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)	356	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.34 – 9.19 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.13 – 6.93 (m,

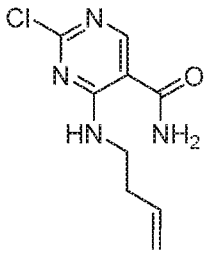
					嘧啶-5-甲酰胺		3H), 4.78 – 4.58 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
211			2-氯-4-((2-氟-6-甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	295	4-((2-氟-6-甲基苄基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	370	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 – 8.05 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 1H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 4.86 – 4.64 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
212			2-氯-4-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349	2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	424	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
213			2-氯-4-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	452	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 – 8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 – 7.61 (m, 4H), 7.60 – 7.37 (m, 1H), 4.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).
214			2-氯-4-((2-乙基-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	309	4-((2-乙基-6-氟苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	370	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 – 7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 6.88 (m, 3H), 4.83 – 4.53 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.83 – 2.59 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
215			2-氯-4-((2-乙基-6-氟	309	2-((1-乙基-1H-吡唑-4-	384	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H),

			苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺		基)氨基)-4-((2-乙基-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺		7.93 (s, 1H), 7.83 – 7.59 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 1H), 7.16 – 6.86 (m, 3H), 4.79 – 4.59 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.79 – 2.60 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
216			2-氯-4-((2-乙基-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	309	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙基-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	412	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.31 – 8.99 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 – 7.88 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 1H), 7.19 – 6.81 (m, 3H), 4.85 – 4.52 (m, 2H), 2.92 – 2.59 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.14 (t, J = 7.7 Hz, 3H).
217			2-氯-4-((2-氟-6-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	311	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-氟-6-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	414	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 – 8.14 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 1H), 4.90 – 4.68 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).
218			2-氯-4-((2,6-二甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	4-((2,6-二甲基苄基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	366	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.66 – 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 4.71 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
219			2-氯-4-((2,6-二甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	4-((2,6-二甲基苄基)氨基)-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨	380	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 – 8.13 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 – 7.66 (m, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 1H), 7.20 –

					基）嘧啶-5-甲酰胺		7.12 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.53 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
220			2-氯-4-((2，6-二甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基）氨基）-4-((2，6-二甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	394	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 – 8.18 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 – 7.49 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.53 (s, 9H).
221			2-氯-4-((2，6-二甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	291	4-((2，6-二甲基苄基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	422	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.49 – 4.33 (m, 1H), 3.95 – 3.78 (m, 2H), 3.48 – 3.28 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.97 – 1.77 (m, 4H).
222			2-氯-4-((2-乙基-6-甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	305	4-((2-乙基-6-甲基苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	366	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.75 – 4.48 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.67 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
223			2-氯-4-((2-乙炔基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	287	4-((2-乙炔基苄基）氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.70 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.72 (s, 3H).

224			2-氯-4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	281	4-(((3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	342	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 – 8.10 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 – 7.46 (m, 3H), 4.49 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.15 (s, 6H).
225			2-氯-4-((2-乙烯基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	289	2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙烯基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/ D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).
226			2-氯-4-((2-(丙基-1-烯-1-基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	303	2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-(丙基-1-烯-1-基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 3H), 6.57 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.04 – 5.78 (m, 1H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.69 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 3H).
227			4-((2-烯丙基苄基)氨基)-2-氯嘧啶-5-甲酰胺	303	4-((2-烯丙基苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+DCl/D_2O) δ 8.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 4H), 5.95 – 5.80 (m, 1H), 5.04 – 4.85 (m, 2H), 4.74 – 4.62 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

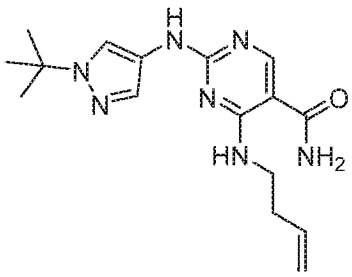
实施例 228 4-(丁基-3-烯-1-基氨基)-2-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



步骤 1)：2-氯-4-(丁基-3-烯-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：

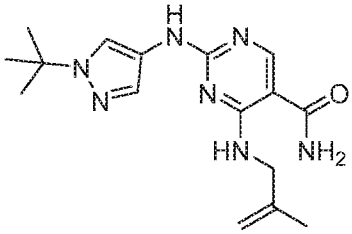
将2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺(400mg，2.08mmol)和三乙胺(633mg，6.25mmol）溶于四氢呋喃（10mL）中，加入丁基-3-烯-1-胺盐酸盐（225mg，2.1mmol)，25°C 反应 3 小时。加入饱和食盐水（200mL)，搅拌 15 分钟后，过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 380mg，MS: 227 $[M+H]^+$。

步骤 2)：4-(丁基-3-烯-1-基氨基)-2-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺的制备：



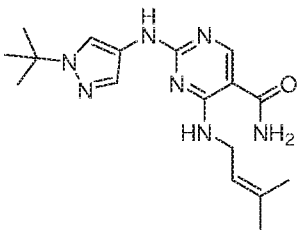
将 2-氯-4-(丁基-3-烯-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺（70mg，0.29mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-叔丁基-1*H*-吡唑-4-胺（49mg，0.35mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩，过滤，固体用乙腈洗涤，得白色固体 50mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 – 8.10 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 – 7.52 (m, 2H), 5.92 – 5.72 (m, 1H), 5.20 – 4.97 (m, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). 化学式: $C_{16}H_{23}N_7O$，MS: 330 $(M+H)^+$.

实施例 229 2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-甲基烯丙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



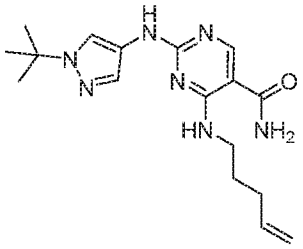
操作同实施例 228，用 2-甲基丙基-2-烯-1-胺代替步骤 1）中丁基-3-烯-1-胺盐酸盐，得白色固体，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 – 8.09 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 – 7.49 (m, 2H), 4.90 – 4.80 (m, 2H), 4.10 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). 化学式: $C_{16}H_{23}N_7O$，MS: 330 $(M+H)^+$.

实施例 230 2-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-甲基丁基-2-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



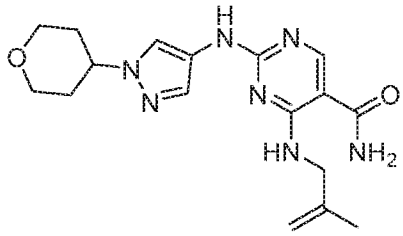
操作同实施例 228，用 3-甲基丁基-2-烯-1-胺代替步骤 1）中丁基-3-烯-1-胺盐酸盐，得白色固体，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 – 8.10 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 – 7.40 (m, 2H), 5.41 – 5.22 (m, 1H), 4.24 – 3.92 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). 化学式: $C_{17}H_{25}N_7O$，MS: 344 $(M+H)^+$.

实施例 231 2-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(戊基-4-烯-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



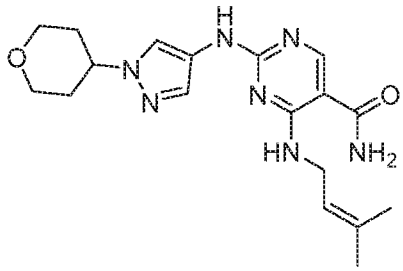
操作同实施例 228，用戊基-4-烯-1-胺代替步骤 1）中丁基-3-烯-1-胺盐酸盐，得白色固体，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 – 7.50 (m, 2H), 5.91 – 5.73 (m, 1H), 5.10 – 4.91 (m, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). 化学式: $C_{17}H_{25}N_7O$，MS: 344 $(M+H)^+$.

实施例 232 4-((2-甲基烯丙基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



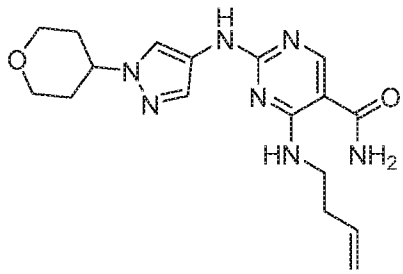
操作同实施例 228，用 2-甲基丙基-2-烯-1-胺代替步骤 1）中丁基-3-烯-1-胺盐酸盐，用 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替步骤 2）中 1-叔丁基-1*H*-吡唑-4-胺，得白色固体，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 – 8.16 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 2H), 4.92 – 4.76 (m, 2H), 4.45 – 4.31 (m, 1H), 4.09 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 2.02 – 1.82 (m, 4H), 1.76 (s, 3H). 化学式: $C_{17}H_{23}N_7O_2$，MS: 358 $(M+H)^+$.

实施例 233 4-((3-甲基丁基-2-烯-1-基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



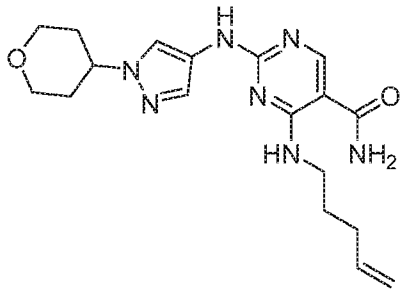
操作同实施例 228，用 3-甲基丁基-2-烯-1-胺代替步骤 1）中丁基-3-烯-1-胺盐酸盐，用 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替步骤 2）中 1-叔丁基-1*H*-吡唑-4-胺，得白色固体，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 – 8.07 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 – 7.50 (m, 2H), 5.36 – 5.24 (m, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.38 (m, 2H), 2.02 – 1.80 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). 化学式: $C_{18}H_{25}N_7O_2$，MS: 372 $(M+H)^+$.

实施例 234 4-(丁基-3-烯-1-基氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



操作同实施例 228，用 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替步骤 2）中 1-叔丁基-1*H*-吡唑-4-胺，得白色固体，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 – 8.12 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 – 7.45 (m, 2H), 5.95 – 5.73 (m, 1H), 5.21 – 5.02 (m, 2H), 4.48 – 4.29 (m, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.69 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.34 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 4H). 化学式: $C_{17}H_{23}N_7O_2$，MS: 358 $(M+H)^+$.

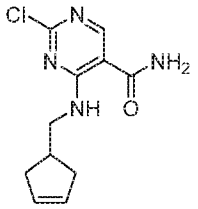
实施例 235 2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(戊基-4-烯-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



操作同实施例 228，用戊基-4-烯-1-胺代替步骤 1）中丁基-3-烯-1-胺盐酸盐，用 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替步骤 2）中 1-叔丁基-1*H*-吡唑-4-胺，得白色固体，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 – 8.07 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 – 7.52 (m, 2H), 5.91 – 5.75 (m, 1H), 5.10 – 4.92 (m, 2H), 4.46 – 4.33 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.57 – 3.41 (m, 4H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 4H), 1.77 – 1.64 (m, 2H). 化学式: $C_{18}H_{25}N_7O_2$，MS: 372 $(M+H)^+$.

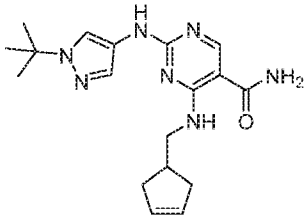
实施例 236 2-((1-(叔丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-4-((环戊基-3-烯-1-基甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：

步骤 1）：2-氯-4-((环戊基-3-烯-1-基甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺（400mg，2.08mmol）和三乙胺（633mg，6.25mmol）溶于四氢呋喃（10mL）中，加入环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐（281mg，2.1mmol），25°C 反应 3 小时。加入饱和食盐水（200mL），搅拌 15 分钟后，过滤，滤饼用石油醚洗涤，得白色固体 380mg，MS: 253 $[M+H]^+$。

步骤 2）：2-((1-(叔丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-4-((环戊基-3-烯-1-基甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：

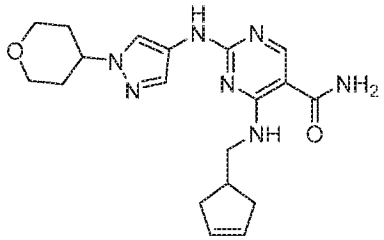


将 2-氯-4-((环戊基-3-烯-1-基甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺（127mg，0.5mmol）溶于仲丁醇（3mL）中，加入 1-叔丁基-1*H*-吡唑-4-胺（84mg，0.6mmol）和三氟乙酸（0.1mL），100°C 封管反应 2 小时。反应液浓缩，柱层析纯化，得白色固体 50mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 – 8.14 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 – 7.52 (m, 2H), 5.75 – 5.63 (m, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). MS: 356 $[M+H]^+$。

实施例 237： 4-((环戊基-3-烯-1-基甲基)氨基)-2-((1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：

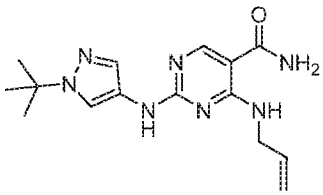
步骤 1：同实施例 236）步骤 1；

步骤 2）4-((环戊基-3-烯-1-基甲基)氨基)-2-((1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



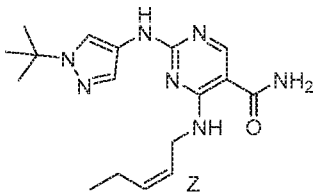
操作同实施例 236 步骤 2），用 1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替 1-叔丁基-1*H*-吡唑-4-胺，得白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 5.75 – 5.65 (m, 2H), 4.46 – 4.31 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.57 – 3.39 (m, 4H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.82 (m, 4H). MS: 384 $[M+H]^+$。

实施例 238： 4-(烯丙氨基)-2-((1-(叔丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备：



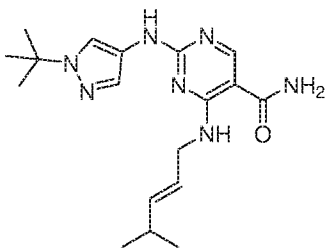
操作同实施例 236，用烯丙胺盐酸盐代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 – 7.54 (m, 2H), 6.07 – 5.89 (m, 1H), 5.27 – 5.11 (m, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). MS: 316 $[M+H]^+$。

实施例 239： (Z)-2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((戊烷-2-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



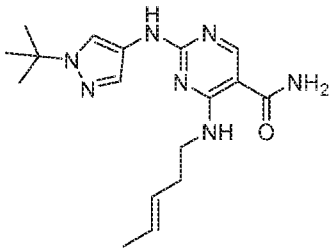
操作同实施例 236，用(Z)-戊烷-2-烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.18 (d, J = 28.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.56 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 – 6.97 (m, 1H), 5.72 – 5.52 (m, 2H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.99 – 0.91 (m, 3H). MS: 344 $[M+H]^+$。

实施例 240：(E)-2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((4-甲基戊烷-2-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



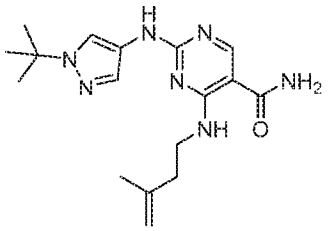
操作同实施例 236，用(E)-4-甲基戊烷-2-烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 – 7.51 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 – 6.79 (m, 1H), 5.75 – 5.39 (m, 2H), 4.25 – 3.86 (m, 2H), 2.40 – 2.10 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS: 358 $[M+H]^+$。

实施例 241： (E)-2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((戊烷-3-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



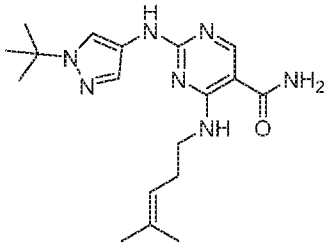
操作同实施例 236，用(E)-戊烷-3-烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 – 6.93 (m, 1H), 5.58 – 5.36 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 2.37 – 2.20 (m, 2H), 1.63 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H). MS: 344 $[M+H]^+$。

实施例 242：2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-甲基丁基-3-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



操作同实施例 236，用 3-甲基丁基-3-烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 – 7.59 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 – 6.87 (m, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 4.77 – 4.72 (m, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). MS: 344 $[M+H]^+$。

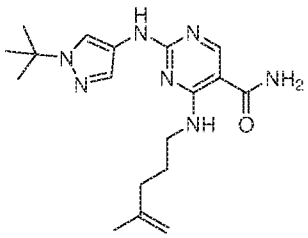
实施例 243：2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((4-甲基戊烷-3-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



操作同实施例 236，用 4-甲基戊烷-3-烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (s, 1H),

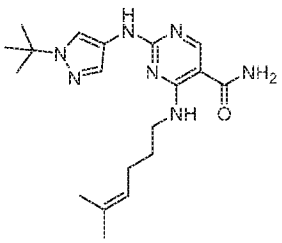
7.82 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 – 6.87 (m, 1H), 5.21 – 5.11 (m, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 2.36 – 2.22 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). MS: 358 $[M+H]^+$。

实施例 244：2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((4-甲基戊烷-4-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



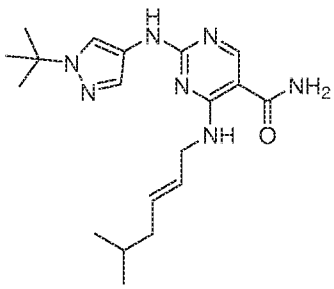
操作同实施例 236，用 4-甲基戊烷-4-烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 – 7.59 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 – 6.76 (m, 1H), 4.78 – 4.63 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.06 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). MS: 358 $[M+H]^+$。

实施例 245：2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((5-甲基己烷-4-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



操作同实施例 236，用 5-甲基己烷-4-烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 – 7.54 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 – 6.84 (m, 1H), 5.21 – 5.01 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.57 – 1.53 (m, 4H), 1.49 (s, 9H). MS: 372 $[M+H]^+$。

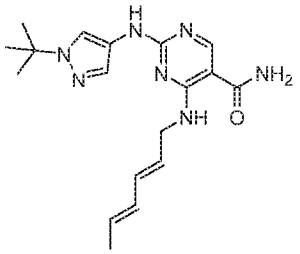
实施例 246：(E)-2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((5-甲基己烷-2-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



操作同实施例 236，用(E)-5-甲基己烷-2-烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 – 7.54 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 – 6.80 (m, 1H), 5.56 – 5.44 (m, 1H), 5.44 – 5.31 (m, 1H),

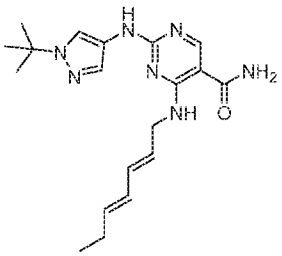
3.55 – 3.42 (m, 2H), 2.35 – 2.14 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS: 372 $[M+H]^+$。

实施例 247：2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(((2E,4E)-己烷-2,4-二烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



操作同实施例 236，用(2E,4E)-己烷-2,4-二烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 – 7.58 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 – 6.92 (m, 1H), 6.22 – 5.99 (m, 2H), 5.82 – 5.70 (m, 1H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H). MS: 356 $[M+H]^+$。

实施例 248：2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(((2E,4E)-庚烷-2,4-二烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的制备



操作同实施例 236，用(2E,4E)-庚烷-2,4-二烯-1-胺代替环戊基-3-烯-1-基甲基胺盐酸盐，得类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 – 7.58 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 – 6.86 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 15.1, 10.5 Hz, 1H), 5.86 – 5.60 (m, 2H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: 370 $[M+H]^+$。

实验例 1. 本发明化合物抑制 JAK1，JAK2，JAK3，TYK2 激酶活性的测试

在体外组装的酶促反应中，加入不同浓度的化合物检测化合物对特异性酶促反应的抑制作用，具体测试方法如下：

一、测试用仪器、材料和试剂

表 5. 测试用仪器、材料和试剂

名称	品牌	型号/货号
多功能读板机	Perkin Elmer	Envision

384 孔板	Perkin Elmer	607290
ULight™-labeled JAK-1 (Tyr1023) Peptide	Perkin Elmer	TRF-0121-M
Eu-W1024-labeled Anti-Phosphotyrosine Antibody (PT66)	Perkin Elmer	AD0068
10×Detection Buffer	Perkin Elmer	
JAK1 激酶	Carna Biosciences	08-144
JAK2 激酶	Carna Biosciences	08-045
JAK3 激酶	Carna Biosciences	08-046
HEPES	GIBCO	15630-080
EGTA	Sigma	03777-10G
EDTA	Sigma	EDS-100G
$MgCl_2$	Sigma	63069-100ML
DTT	Sigma	43816-10ML
Tween-20	Sigma	P7949-100ML
DMSO	Life Science	0231-500ML
Tofacitinib	Selleck	S5001
Ruxolitinib	Selleck	S1378

二．测试方法

下述将以 JAK3 为例，JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 具体的实验条件见后文。

1.试剂配制：

EDTA（0.5 M pH8.0）溶液配制:准确称量14.612 g EDTA粉末，加入超纯水后定容到100 mL（若有不溶则加热到37℃，用1N NaOH溶液调pH至8.0）

1× Kinase Assay Buffer：于试剂瓶中分别加入25 mL HEPES溶液（1M）、190.175 mg EGTA、5 mL $MgCl_2$溶液（1 M）、1 mL DTT、50 μL Tween-20，加超纯水定容到500 mL(调pH至7.5)。

1× Detection Buffer: 取1 mL 10×Detection Buffer加入9 mL水混匀。

4×终止液：将0.8 mL上述EDTA（0.5 M， pH8.0）溶液、1 mL 10×Detection Buffer及8.2 mL超纯水混匀。

4×JAK3激酶溶液：用1×Kinase Assay Buffer稀释激酶原液到浓度为0.36 nM，混匀，冰上保存。

4×底物溶液：用1×Kinase Assay Buffer稀释底物ULight™-labeled JAK-1 (Tyr1023) Peptide原液到200 nM，混匀。

4×ATP溶液：用1× Kinase Assay Buffer稀释ATP原液到浓度为40 μM，混匀。

4×检测液：用1× Detection Buffer稀释检测抗体Europium-anti-phospho-tyrosine antibody (PT66)到浓度为8 nM，混匀。

2×底物/ATP 混合液：4×底物溶液和600 μl 4×ATP溶液等量混匀（使用前配制）。

2、实验步骤

1）化合物的稀释，

在96孔板中，将化合物用DMSO溶液按3倍比例稀释，形成11个梯度，另一纯DMSO溶液作为阳性对照；取一块新的96孔板，将上述溶液用超纯水稀释25倍（DMSO浓度为4%）

2）将化合物转盘到384孔板

将上述96孔板中用超纯水稀释过的化合物溶液按照2复孔的标准转盘到384孔板相应的孔中。

3）加4×激酶溶液：用排枪取2.5 μl上述4×激酶溶液加入到384孔板相应的反应孔中，混匀室温预反应5分钟。

4）加2×底物/ATP 混合液：用排枪取5 μl上述2×底物/ATP 混合液到384孔板相应的反应孔中。

5）阴性对照：在384孔板中设置阴性对照孔，该孔加入2.5 μl/孔4×底物、2.5 μl 4×酶溶液、2.5 μl 1×Kinase Assay Buffer和2.5 μl含4% DMSO的超纯水。

6）离心混匀，避光室温反应60 min。

7）终止酶促反应：

吸取5 μl上述4× 终止液到384孔板相应孔中，离心混匀，室温反应5分钟。

8）显色反应：

吸取5 μl上述4×检测液加入到384孔板中孔中，离心混匀，室温反应60 min。

9）将384孔板放入读板仪，调取相应的程序检测信号。

10）抑制率和IC_{50}计算：

孔读值=10000*EU665值/ EU615值

抑制率=[1-(实验孔读值- 阴性对照孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值)]*100%

将药物浓度和相应抑制率输入GraphPad Prism5处理计算出相应的IC_{50}值。

三．测试条件：

JAK1激酶活性测试：

JAK1 (终浓度10 nM)；ATP(终浓度10 μM)；*ULight*™-labeled JAK-1 (Tyr1023) Peptide (终浓度100 nM)；酶促反应时间为2小时。化合物最大终浓度为2.5 μM，经3倍梯度稀释后共11个浓度，最低终浓度为0.042 nM。DMSO终浓度为1%。

JAK2激酶活性测试：

JAK2 (终浓度0.25 nM)；ATP(终浓度5 μM)；*ULight*™-labeled JAK-1 (Tyr1023) Peptide (终浓度50 nM)；酶促反应时间为1小时。化合物最大终浓度为2.5 μM，经3倍梯度稀释后共11个浓度，最低终浓度为0.042 nM。DMSO终浓度为1%。

JAK3激酶活性测试：

JAK3 (终浓度0.36 nM)；ATP(终浓度10 μM)；*ULight*™-labeled JAK-1 (Tyr1023) Peptide (终浓度50 nM)；酶促反应时间为1小时。化合物最大终浓度为2.5 μM，经3倍梯度稀释后共11个浓度，最低终浓度为0.042 nM。DMSO终浓度为1%。

TYK2激酶活性测试：

TYK2(终浓度 8nM)；ATP(终浓度 20μM)；ULight™-labeled JAK-1 (Tyr1023) Peptide (终浓度 100nM)；酶促反应时间为 2 小时。化合物最大终浓度为 2.5μM，经 3 倍梯度稀释后共 11 个浓度，最低终浓度为 0.042 nM。DMSO 终浓度为 1%。

表 6 和 7 列出了本发明中部分化合物对酪氨酸激酶 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 抑制活性的测定结果。下表中 IC_{50} 值表示酶最高抑制率 50%时的化合物浓度，NT 表示没有测试相对应的酶。

表 6、 本发明部分化合物对 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 酪氨酸激酶抑制活性测定结果

实施例编号	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK3 IC_{50} (nM)	TYK2 IC_{50} (nM)
1	84.74	9.50	0.17	NT
2	2.53	2.19	0.68	1.66
3	2.81	0.57	0.30	0.64
4	22.17	4.49	3.63	4.19
5	23.42	1.67	0.25	NT
6	29.91	1.27	0.20	NT
7	9.18	1.01	0.32	NT
8	80.30	5.77	3.89	NT
9	NT	NT	9.28	NT
10	NT	11.17	3.92	NT
11	NT	33.32	30.67	NT
12	351.90	NT	12.17	NT
13	NT	3.62	1.40	NT
14	44.19	5.56	2.18	NT
15	20.06	NT	3.06	NT
16	50.55	4.58	2.53	NT
17	18.59	7.47	2.17	NT
18	13.91	3.00	0.59	13.84
19	23.22	1.65	0.62	NT
20	19.24	3.18	1.64	NT
21	NT	NT	13.91	NT
22	NT	NT	33.73	NT
23	NT	85.15	47.93	NT
24	NT	NT	37.07	NT
25	NT	3.08	7.58	NT
26	NT	NT	8.31	NT

27	NT	10.07	4.54	NT
28	35.16	4.10	1.75	NT
29	23.73	1.96	0.96	NT
30	50.84	3.39	0.56	NT
31	NT	8.92	8.37	NT
32	24.03	3.15	1.09	NT
33	69.50	NT	3.29	NT
34	NT	17.88	4.44	NT
35	NT	NT	9.55	NT
36	NT	NT	18.72	NT
37	NT	NT	15.66	NT
38	NT	NT	15.20	NT
39	NT	NT	46.34	NT
40	NT	NT	21.80	NT
41	NT	NT	39.78	NT
42	27.03	5.34	1.12	NT
43	NT	NT	0.90	NT
44	NT	10.55	0.96	NT
45	93.90	NT	3.56	NT
46	NT	NT	5.34	NT
47	NT	11.64	2.51	NT
48	NT	NT	10.62	NT
49	16.29	5.68	4.49	NT
50	15.69	2.74	0.72	NT
51	1.08	1.01	0.36	0.20
52	2.60	6.67	0.96	NT
53	47.84	3.82	0.58	NT
54	24.66	6.05	0.93	NT
55	57.00	8.87	2.64	NT
56	NT	9.20	2.47	NT
57	NT	NT	3.88	NT
58	102.00	NT	10.87	NT
59	NT	NT	10.23	NT
60	278.30	NT	8.39	NT
61	NT	NT	3.68	NT
62	17.84	3.36	0.65	NT
63	NT	NT	3.96	NT
64	NT	NT	3.23	NT
65	NT	NT	3.14	NT
66	NT	NT	15.79	NT
67	NT	NT	5.61	NT
68	NT	NT	5.46	NT
69	NT	NT	14.45	NT
70	NT	NT	36.17	NT

71	NT	NT	52.81	NT
72	NT	NT	4.90	NT
73	NT	NT	9.19	NT
74	NT	NT	12.35	NT
75	NT	NT	6.42	NT
76	23.00	2.24	0.29	NT
77	15.58	0.94	0.39	NT
78	88.86	7.73	4.24	NT
79	22.91	1.14	0.21	NT
80	37.14	4.78	0.34	NT
81	5.31	3.50	0.58	NT
82	26.96	1.53	0.43	NT
83	15.76	1.12	0.42	NT
84	NT	2.65	1.18	NT
85	13.42	0.58	0.20	NT
86	6.20	0.58	0.26	0.62
87	29.31	3.08	0.24	1.72
88	NT	3.29	1.30	NT
89	NT	NT	4.07	NT
90	NT	NT	2.55	NT
91	129.80	6.43	0.47	NT
92	NT	15.99	2.01	NT
93	NT	NT	14.08	NT
94	27.18	1.86	0.10	NT
95	NT	2.64	0.66	NT
96	37.43	2.96	0.50	NT
97	55.99	3.12	0.30	NT
98	NT	4.53	1.23	NT
99	121.60	1.80	2.89	NT
100	NT	NT	3.16	NT
101	NT	NT	15.44	NT
102	NT	NT	3.73	NT
103	NT	NT	6.85	NT
104	NT	NT	16.42	NT
105	42.43	2.75	2.46	NT
106	60.26	3.61	1.24	NT
107	NT	NT	4.20	NT
108	57.29	2.07	1.52	NT
109	NT	NT	53.19	NT
110	NT	NT	7.07	NT
111	NT	40.32	4.39	NT
112	2.93	4.28	1.10	NT
113	NT	NT	7.69	NT
114	NT	NT	5.41	NT

115	NT	NT	6.92	NT
116	NT	8.53	1.76	NT
117	NT	NT	7.78	NT
118	NT	NT	9.89	NT
119	NT	NT	17.36	NT
120	NT	NT	7.02	NT
121	NT	NT	19.21	NT
122	NT	NT	25.01	NT
123	NT	NT	18.53	NT
124	NT	NT	4.85	NT
125	NT	8.60	1.28	NT
126	NT	5.80	2.67	NT
127	15.33	2.53	1.24	NT
128	NT	NT	3.19	NT
129	43.06	9.21	1.44	NT
130	217.60	7.90	3.15	NT
131	4.34	0.83	0.27	NT
132	14.27	0.51	0.12	NT
133	22.76	0.47	0.19	NT
134	NT	1.19	0.82	NT
135	30.29	0.61	0.73	NT
136	17.82	0.57	0.16	NT
137	16.38	0.27	0.12	1.51
138	88.88	1.24	0.27	NT
139	32.44	0.70	0.45	NT
140	61.61	0.67	0.32	NT
141	7.69	0.43	0.13	NT
142	16.62	0.76	0.24	NT
143	54.95	3.20	0.30	NT
144	57.42	0.74	0.18	NT
145	20.32	2.08	0.32	NT
146	4.32	0.50	0.19	NT
147	12.37	0.97	0.31	NT
148	29.96	1.60	0.48	NT
149	1.14	0.72	0.22	NT
150	3.22	0.42	0.41	0.58
151	2.77	0.61	0.42	0.89
152	10.03	0.58	0.52	0.62
153	NT	0.59	1.25	NT
154	NT	NT	4.08	NT
155	NT	NT	7.35	NT
156	NT	NT	2.88	NT
157	1.86	0.14	0.41	NT
158	0.52	0.03	0.20	NT

159	3.24	0.67	0.66	NT
160	18.01	0.95	0.56	0.82
161	6.00	0.30	0.24	NT
162	98.69	0.99	0.57	NT
163	NT	1.91	0.65	NT
164	13.11	0.81	0.35	NT
165	NT	NT	97.49	NT
166	NT	0.99	1.03	NT
167	NT	1.54	0.69	NT
168	4.66	0.79	0.27	NT
169	6.28	0.68	0.15	NT
170	18.49	0.99	0.16	NT
171	NT	1.66	1.36	NT
172	15.55	0.95	0.56	NT
173	3.52	0.56	0.28	NT
174	54.67	3.06	0.51	NT
175	45.02	1.35	0.39	NT
176	16.46	0.42	0.13	NT
177	31.05	0.85	0.13	NT
178	NT	0.78	1.12	NT
179	NT	0.77	0.81	NT
180	NT	NT	2.18	NT
181	9.49	2.40	4.40	33.41
182	26.77	NT	1.98	NT
183	78.97	NT	1.37	NT
184	137.00	NT	18.86	NT
185	NT	NT	66.35	NT
186	269.40	NT	44.22	NT
187	NT	NT	92.18	NT
188	0.99	0.18	1.29	NT
189	2.37	1.69	3.58	NT
190	1.17	0.56	2.54	NT
191	1.56	NT	0.68	NT
192	3.66	1.25	4.17	4.76
193	1.86	0.30	1.78	2.30
194	6.24	NT	4.31	NT
195	0.45	NT	3.99	NT
196	7.67	NT	1.36	NT
197	4.86	0.84	1.46	3.88
198	10.34	1.19	2.78	12.39
199	1.82	0.51	2.46	0.53
200	4.22	0.96	1.71	NT
201	2.92	0.58	1.67	NT
202	5.91	0.76	1.11	NT

203	4.79	0.80	4.07	2.63
204	6.07	0.73	2.68	NT
205	7.92	1.59	4.36	NT
206	26.14	3.26	9.47	NT
207	2.80	0.42	1.04	0.76
208	1.00	NT	0.52	NT
209	2.30	NT	0.77	NT
210	1.22	NT	1.11	0.92
211	1.27	NT	3.39	1.95
212	2.56	NT	0.59	NT
213	10.77	3.31	7.14	NT
214	0.45	NT	0.48	1.19
215	0.28	NT	0.58	1.08
216	1.26	0.97	18.33	NT
217	4.02	0.99	8.81	2.15
218	7.07	NT	4.28	7.42
219	34.86	NT	4.07	28.17
220	12.82	8.98	15.64	16.86
221	13.54	1.61	2.80	3.88
222	NT	NT	20.39	NT
223	18.42	NT	2.64	20.45
224	24.07	4.92	4.21	NT
225	1.64	1.27	3.75	2.34
226	3.23	2.09	1.95	9.02
227	3.32	NT	3.72	9.89

表 7、本发明部分化合物对 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 酪氨酸激酶抑制活性测定结果

实施例编号	JAK1 IC_{50} (nM)	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK3 IC_{50} (nM)	TYK2 IC_{50} (nM)
228	NT	13.9	3.3	20.3
229	NT	2.8	27.2	24.3
230	28.1	1.7	4.2	26.3
231	50.1	2.5	3.0	59.3
232	34.4	2.0	3.6	NT
233	6.5	0.9	2.1	NT
234	31.0	1.2	2.3	NT
235	18.0	0.7	1.5	NT
236	7.6	2.6	33.5	22.8
237	8.6	NT	8.5	NT
238	11.5	3.6	50.2	NT
239	8.7	4.0	34.8	NT
240	NT	NT	158.2	NT
241	19.5	2.0	38.4	NT
242	8.0	1.5	15.5	20.1

243	NT	NT	61.1	NT
244	10.8	3.0	28.6	NT
245	40.8	16.9	0.0	200.6
246	345.3	42.5	6.1	965.3
247	NT	NT	155.7	NT
248	NT	NT	421.5	NT

实验例 2. 本发明化合物对 HEL 细胞中 STAT5 的磷酸化定量 AlphaLISA 检测

用不同浓度的 Tofacitinib 和 S1 部分化合物处理 HEL 细胞，再用 100 ng/mL IL-4 进行刺激后采用 AlphaLISA 定量检测 pSTAT5 信号，具体测试方法如下：

表 8. 测试试剂：

名称	品牌	货号
IL-4	R&D	204-IL-010
Tofacitinib	Selleckchem	S5001
pSTAT5(Tyr705)	PerkinElmer	ALSU-PST5-B500
HEL	中科院上海细胞库	

一、相关溶液的稀释及配置

1、Acceptor Mix：现用现配，将 Reaction Buffer1、Reaction Buffer2、Activation Buffer、Acceptor Beads 按照 47：47：4：2 的比例混合，放置于冰盒上（30 min 内使用）

Donor Mix: 现用现配，将 Dilution Buffer 和 Donor Beads 按照 49：1 的比例混合，放置冰盒上（弱光操作，30 min 内使用）。

2、Positive control lysate: 冻干粉+250 μL 水，将其进行分装(每管 10.5μL)，放于-20 ℃保存。（一个月之内使用完）

二、实验过程

1、收集 HEL 细胞，用 PBS 离心洗三遍（1000 rpm, 4 min），在 96 孔板中按照 10 万 cell/well/45 μL DMEM（无酚红）进行细胞接种，每个浓度做两个复孔，培养 1h；

2、每孔加入 15 μL 不同浓度的 Tofacitinib，用排枪混匀后培养 1 h；

3、每孔加入 20 μL 400 ng/mL 的 IL-4，混匀，培养 15 min；

4、随后于每孔加入 20 μL 5× Lysis buffer，在混匀小精灵上混匀，350 rpm，10 min；裂解后，低速离心，800 rpm，1 min；

5、吸取上述裂解产物 10 μL 分别加至 384 板中；

6、每孔加入 5 μL Acceptor Mix，密封，用锡箔纸包裹避光，混匀 1-2min，室温孵育 2h；（孵育时在混匀小精灵上低速摇动）

7、每孔加入 5 μL Donor Mix，密封，用锡箔纸包裹，混匀 1-2min，室温孵育 2h；（弱光操

作，孵育时在混匀小精灵上低速摇动）

8、在多功能读板机 Envision 中打开相应程序读取孔板读值。

9、抑制率和IC_{50}计算：

抑制率=[1-(实验孔读值- 阴性对照孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值)]*100%

将药物浓度和相应抑制率输入GraphPad Prism5处理计算出相应的IC_{50}值。

表9. 列出了本发明部分化合物对HEL细胞中STAT5的磷酸化定量AlphaLISA检测结果。

表 9、 本发明部分化合物对 HEL 细胞中 STAT5 的磷酸化定量检测结果

实施例编号	HEL 细胞 STAT5 磷酸化活性 IC_{50}(nM)	实施例编号	HEL 细胞 STAT5 磷酸化活性 IC_{50}(nM)
2	92.7	94	308.9
3	38.5	147	84.7
5	21.8	149	148.9
6	74.4	150	54.5
7	44.9	151	38.3
51	62.9	152	31.3
77	124.8	157	33.2
79	250.3	158	189.9
82	178.5	159	144.2
85	198.1	160	33.8
86	63.3	170	142.2
87	70.5	Tofacitinib	145.7

实验例 3. 本发明化合物对小鼠脾细胞增殖抑制活性的测试

具体实验步骤如下：

1) 化合物稀释：从最高浓度 5000 nM 开始进行 3 倍梯度稀释后共 9 个浓度 (本实验使用的药物的最大终浓度为 5000 nM，最低终浓度为 0.76 nM)。

2) 取一直径 6 厘米的培养皿，在其中放置一孔径为 70μm 的细胞过滤筛，然后在筛中加入 2 mL HBSS 溶液，使其浸润培养皿底部；

3) 将成年 Balb/c 小鼠用二氧化碳安乐死，在 75%酒精中浸泡 1 分钟，放入安全柜，在小鼠左腹侧中部剪开小口，暴露腹壁，找到脾脏；

4) 取脾脏，去除周围的脂肪组织后将脾脏放入培养皿中的细胞过滤筛上，适当剪切；

5) 用注射器活塞的顶端扁平部轻轻研磨脾脏，得到细胞悬浮液；

6) 从培养皿中收集细胞悬液，将细胞悬液缓慢加入盛有 5ml Ficoll-Paque PLUS 的 15 ml 离心管中；

7) 以 400 g 的速度，在室温下离心 30 分钟；

8) 离心结束后，用吸管缓慢移除上层，再缓慢吸出中间层，即脾细胞；

9) 将搜集的脾细胞悬液置于另一 15ml 离心管中并加入 10ml RPMI1640 完全培养基，300g, 4°C, 离心 4 分钟；

10) 弃去上清液，加入完全培养基重悬细胞，然后进行细胞计数。细胞悬液按第九步重复洗一次；

11) 将细胞以 200 万/mL 至 500 万/mL 的细胞密度转移至培养皿中(含 2.5 μg/mL 刀豆蛋白 A) 培养过夜；

12) 第二天，将细胞转移至 15 mL 离心管中，以 300g 的速度离心 5 min；

13) 弃去上清液，加入 5 mL RPMI 1640 完全培养液，吹打均匀，取 10 μL 细胞悬浮液和 10 μL 胎盼蓝混匀，用细胞计数仪进行计数，记录细胞数及存活率。

14) 细胞悬液接种到 96 孔板中，每孔接种 80μl 细胞悬液，其密度为 100000 细胞/孔；

15) 在每孔中加入 20 μL 对应的上述用培养液稀释过的 5×化合物溶液，混匀；

16) 培养 72 小时后每孔加入 10 μL CCK-8 试剂，孵育 2 小时（可以根据颜色深浅来调节反应时间）；

17) 在多功能读板机于 450 nm 处读其 OD 值。

18) 数据处理：

细胞存活率（%）=[(As-Ab)/(Ac-Ab)]*100%

As：实验孔（含有细胞的培养基、CCK-8、化合物）的 OD 值，

Ac：对照孔（含有细胞的培养基、CCK-8）的 OD 值，

Ab：空白孔（不含细胞和化合物的培养基、CCK-8）的 OD 值，

然后将数值导入 Graphpad Prism5 软件进行曲线拟合，计算 IC50。

表 10 和表 11.列出了本发明化合物对小鼠脾细胞增殖抑制活性的测试结果，其中 A 表示 IC_{50} 小于或等于 100 nM，B 表示 IC_{50} 大于 100 nM 但小于或等于 500 nM，C 表示 IC_{50} 大于 500 nM 但小于或等于 1000 nM，D 表示 IC_{50} 大于 1000 nM。

表 10、本发明化合物对小鼠脾细胞增殖抑制活性的测试结果

实施例编号	脾细胞 IC_{50} （nM）	实施例编号	脾细胞 IC_{50} （nM）
1	B	117	B
2	A	118	D
3	A	120	D

4	B	124	C
5	A	125	B
6	A	126	B
7	A	127	A
8	D	128	B
9	C	129	B
10	D	130	C
13	B	131	B
14	B	132	A
15	B	133	A
16	B	134	A
17	B	135	A
18	B	136	A
19	A	137	A
20	B	138	A
25	D	139	A
26	D	140	A
27	B	141	B
28	B	142	A
29	A	143	B
30	A	144	A
31	D	145	B
32	B	146	B
33	B	147	A
34	C	148	A
35	D	149	B
42	B	150	A
43	B	151	A
44	B	152	A
45	C	153	A
46	D	154	A
47	D	155	B
48	D	156	B
49	B	157	A
50	A	158	B
51	A	159	A
52	A	160	B
53	A	161	B
54	B	162	B
55	B	163	A
56	D	164	B
57	A	166	A
58	B	167	C
59	A	168	B

60	C	169	B
61	B	170	A
62	B	171	A
63	B	172	B
64	B	173	B
65	A	174	B
67	B	175	B
68	C	176	B
72	B	177	B
73	B	178	A
75	B	179	B
76	A	180	B
77	A	181	A
78	C	188	A
79	A	189	A
80	A	190	A
81	A	191	A
82	A	193	A
83	A	194	B
84	B	195	A
85	A	196	B
86	A	197	A
87	A	198	A
88	A	199	A
89	A	200	A
90	C	201	A
91	B	202	A
92	C	203	A
94	A	204	A
95	A	205	A
96	A	206	A
97	B	207	A
98	B	208	A
99	B	209	A
100	C	210	A
102	C	211	B
103	D	212	A
105	B	213	A
106	B	214	A
107	B	215	A
108	B	217	A
110	D	218	B
111	D	219	A
112	B	221	B

113	D	223	B
114	B	224	D
115	D	225	A
116	B	227	B

表 11、本发明部分化合物对小鼠脾细胞增殖抑制活性的测试结果

实施例编号	脾细胞 IC_{50} （nM）
230	< 200
231	< 200
232	< 200
233	< 200
234	< 200
235	< 200

用途，制剂，给药

医药用途、适应症

本发明所提供的生物学数据表明，本发明的化合物有利于治疗或预防由于酪氨酸激酶（JAK1、JAK2、JAK3、TYK2）异常而引起的疾病。超过五分之一的本发明的化合物已被证实能够强力抑制 JAK 酪氨酸激酶活性，而 JAK 激酶家族与自身免疫疾病及癌症的发生及转移有密切关系。因此，本发明的化合物有利于治疗自身免疫疾病，包括但不限于：银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病。本发明的化合物还有利于治疗癌症，包括原发性和转移性癌症，包括实体瘤。此类癌症包括但不限于：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。本发明的化合物也包括治疗耐一种或多种其它治疗方法的癌症。本发明的化合物还可用于与 JAK1 激酶和/或 JAK2 和/或 JAK3 激酶有关的除了自身免疫疾病和癌症以外的其他疾病，包括但不限于眼底疾病，肺纤维化、肝纤维化等。本发明的化合物可以作为单一疗法或联合疗法，可以与多个本发明的化合物联合用药或与本发明以外的其他药物联合用药。

制药方法

本发明的制药方法包括对需要本发明化合物的受试者确定治疗有效量。“治疗有效剂量”依疾病的阶段、进展或严重程度而不同。本发明的化合物和组合物的每日剂量将取决于患者的多种因素，包括所治疗的病症、该病症的严重程度、所采用的具体化合物的药效、特定组合物、年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、给药的途径和时间表、代谢和/或所述化合物的排泄速率、治疗的持续时间等。此外，本发明的化合物所需剂量与药学上可接受的载体制成药剂后，可施用于人和其他动物。给药模式包括口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（如通过透皮贴剂、粉剂、软膏、或滴剂）、舌下、经颊、或

鼻喷雾等。本发明的化合物的有效剂量通常以每公斤患者体重所施药量来计量，优选于 0.1～125 毫克/千克体重，一般为 0.01～500 毫克/千克体重。给药可以是一次或多次、每天、每周、每隔一日或每隔多日、或一个间歇时间表。例如，所述化合物可以每天给药、每周给药（例如，每周一）、无限期给药或延续数周给药(例如 4-10 周)。本发明的化合物的有效剂量将根据所使用的化合物，给药模式、疾病的严重性、所治疗条件以及相关的患者的各种物理因素而变化。在多数情况下，当本发明的优选化合物的每日剂量约为 0.01～500 毫克/公斤时，可以达到令人满意的治疗效果。优选剂量为 0.1～125 毫克/千克，更优选的剂量为 1～25 毫克/千克。肠胃外给药剂量通常是在大约 10%-20%的口服剂量水平。当本发明的化合物被用作组合治疗方案的一部分时，每一个组合物的组分将在一个所需的治疗期间被施用。无论是作为单独的剂量单元或者作为单一剂型包含两种组分，组合物中的组分可以在治疗期中同时施用，也可以在治疗期中的不同时间施用，或者某个可以作为另一个的预处理施用。

关于化合物

本发明的化合物可以以游离的形式用于治疗，或者在适当情况下以药学上可接受的盐或其它衍生物的形式用于治疗。如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐及无机盐，此盐适用于人类和低等动物，无过度毒性、刺激性、过敏反应等，具有合理的利益/风险比。胺，羧酸，膦酸盐，和其它类型的化合物的药学上可接受的盐在所属领域中是众所周知的。该盐可以由本发明中分离纯化的化合物与合适的游离碱或酸反应而成。

药学上无毒的酸形成的盐，包括但不限于，与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、高氯酸或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸形成的氨基盐，或通过使用本领域熟知的方法，例如离子交换法，来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚、己酸盐、氢碘酸盐、2 - 羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2 - 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、过 3 - 苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、等。其他药学上可接受的盐包括适当的无毒的铵、季铵，和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根，低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺基阳离子。

另外，本文所用术语“前药”是指一个化合物在体内可以转化为本发明式（I）所示的化合物。此转化是通过前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶作用而转化为母体化合物的。

组合物

本专利所述组合物是由本文所述任何一个化合物（或前药、或其药学上可接受的盐、或其他药学上可接受的衍生物），以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂所组成。这些组合物可任选进一步包含一种或多种另外的治疗剂。本发明的化合物可以与一种或多种其它治疗方案（例如，Tofacitinib 或其他激酶抑制剂、干扰素、骨髓移植、法尼基转移酶抑制剂、二膦酸盐、沙利度胺的施用组合、癌症疫苗、激素疗法、抗体、辐射等）共同施用于所需患者。化合物的药物组合物可以是另一种或多种抗炎剂或抗癌剂。

如本文所述，本发明的组合物包含本发明的化合物与药学上可接受的载体，包括任何和所有溶剂、稀释剂或其它载体、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等，以适合于所需的特定剂型。一些药学上可接受的载体材料的实例包括，但不限于，糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；西黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；油如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；乙二醇，例如丙二醇；酯类如油酸乙酯和月桂酸乙酯、琼脂；缓冲剂例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇，和磷酸盐缓冲溶液，以及其它无毒的相容性润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁、以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以可存在于组合物中。

配方

本发明还涵盖本发明中的活性化合物与一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂联合使用的一类组合物（在本文中统称为“载体”材料），并且如果需要的话，也包括其它活性成分。本发明的活性化合物可以通过任何合适的途径给药，优选以适合这种给药途径的药物组合物的形式用于预期治疗所需的有效剂量。本发明的化合物和组合物的给药形式可以是，口服，粘膜，局部，直肠，经肺，如通过吸入喷雾，或胃肠外，包括血管内，静脉内，腹膜内，皮下，肌内，胸骨内和输注技术。其给药是以剂量单位为准的制剂形式并含有药学上可接受的载体，佐剂，和赋形剂。对于口服给药，药物组合物可以是下列形式，例如，片剂、胶囊剂、混悬剂或液体。所述剂量单位的实例是片剂或胶囊。例如，它们可以包含活性成分的量为 1 至 2000 毫克，优选为 1 至 500 毫克，更常见的为 5 至 200 毫克。一个人或其它哺乳动物合适的每日剂量可根据患者和其他因素有所不同，但可以使用常规方法来再次确定。如前所述，本发明所涉及的化合物和/或组合物的给药和剂量方案中化合物的量取决于多种因素，包括受试者的年龄，体重，性别和医疗条件，疾病类型，该疾病严重程度，给药途径和频率，以及所使用的特定化合物。因此，剂量方案可以变化很大，但可使用标准方法来确定。典型的日剂量为 0.01～500 毫克/公斤体重，优选为 0.1～125 毫克/公斤体重，更优选为 1～25 毫克/公斤体重。

本发明的活性化合物通常与一种或多种佐剂、赋形剂或载体来组成给药途径。如果口服给药，所述化合物可以与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、明胶、金合欢胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇相混合，然后压片或制成胶囊以方便给药。这样的胶囊剂或片

剂可以包含一种控释制剂，可将活性化合物分散于羟丙基甲基纤维素来提供。适合于局部给药的制剂包括适于渗透穿过皮肤的液体或半液体制剂（如搽剂、洗剂、软膏剂、乳膏剂或糊剂）和适合施用于眼、耳或鼻的滴液。本发明的化合物适宜的局部给药剂量为 0.1～150 毫克，每日一至四次，优选每日 1 至 2 次。对于局部给药，使用软膏剂时，活性成分可与任何石蜡或水混溶性软膏为基质。或者，活性成分可以配制成油包水乳剂基质霜剂。如果需要，乳膏基质的水相可包括例如至少 30％重量比的多元醇，如丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油、聚乙二醇和它们的混合物。局部制剂可以包括能使通过皮肤或其它受影响区域增强活性成分吸收或渗透的化合物。此类真皮渗透增强剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。化合物还可以通过透皮装置给药。优选透皮给药将使用含有储液器和多孔质膜或者固体基质的贴剂来实现。本发明的乳剂的油相可以由已知成分以已知方式构成，包含至少一种乳化剂与脂肪或油的混合物或与两者的脂肪和油的混合物。优选地，亲水性乳化剂可同时与作为稳定剂的亲脂性乳化剂合用，另外优选的是它也可以与油和脂肪合用。适合于在本发明的制剂中使用的乳化剂和乳液稳定剂包括吐温 60、司盘 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、单一的二硬脂酸甘油酯或与其与乳化蜡的混合物，或本领域中公知的其他材料。乳膏应当优选不油腻、不着色和可洗的产品，并具有合适的稠度以避免从管或其他容器中渗漏。直链或支链、一元或二元烷基酯如二异己二酸酯、异十六烷基硬脂酸酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、2-乙基己基棕榈酸酯或混合的支链的酯也可使用。作为选择，高熔点脂质如白色软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油都可以使用。适于局部给药至眼部的制剂还包括滴眼剂，其中活性成分溶解或悬浮于合适的载体，特别是对于活性成分的水性溶剂。活性成分在这些制剂中重量比优选为 0.5％至 20％，更有利的比例是 0.5～10％，最佳为约 1.5％的浓度。制剂用于肠胃外给药可以是以水性或非水性的等渗无菌注射溶液或悬浮液的形式。这些溶液和悬浮液可以从一个或多个无菌粉末或颗粒，通过使用本文提到的用于口服给药的制剂或使用其他合适的分散剂或润湿剂和助悬剂的载体或稀释剂而制备。化合物可以溶解在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苄醇、氯化钠、黄蓍胶、和/或各种缓冲液。其它辅助剂和给药方式是在制药领域中众所周知的。

所述活性成分还可以通过注射给药、与合适的载体包括盐水、葡萄糖或水的组合物、或者与环糊精（Captisol）、共溶剂增溶（即丙二醇）或胶束增溶（即吐温 80）。制剂还可以是无菌注射溶液或在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的悬浮液，例如 1,3-丁二醇。可使用的溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌、不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。用于此目的的任何温和的固定油都可以使用，包括合成的单或二甘油酯。

对于肺部给药，所述药物组合物可以施用以气雾剂的形式或用吸入器，包括干粉气雾剂。用于直肠给药的栓剂可通过将药物与适宜的无刺激性赋形剂来制备，如可可脂和聚乙二醇在常温下是固体，但在直肠温度为液体，因此将在直肠中融化并释放出药物。该药物

组合物可以加入常规的药物操作如灭菌和/或可以含有常规的佐剂，如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等的片剂和丸剂还可用肠溶衣制备。这样的组合物还可以包含佐剂，如润湿剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

本发明的药物组合物包含本文所述结构式（I）化合物或其药学上可接受的盐、激酶抑制剂（小分子，多肽，抗体等）、免疫抑制剂、抗癌药、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物的另外的活性剂；以及任何药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。本发明的可替代的组合物包括具有本文所述式（I）的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体，佐剂或赋形剂。这样的组合物可任选地包含一种或多种额外治疗剂，包括，例如，激酶抑制剂（小分子，多肽，抗体等），免疫抑制剂，抗癌剂，抗病毒剂，抗炎剂，抗真菌剂，抗生素或抗血管过度增生化合物。

术语"药学上可接受的载体或佐剂"是指一种可与本发明的化合物一起被施用给患者的载体或佐剂，并且其不破坏药物活性，并且在剂量足以递送给药治疗量时是无毒的。药学上可接受的载体、佐剂和赋形剂可用于本发明的药物组合物，包括但不限于、离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物传递系统（SEDDS）、如 d-atocopHerol 聚乙二醇 1000 琥珀酸盐，药物剂型中使用的表面活性剂，如吐温或其他类似的聚合物递送基质，血清蛋白如人血清白蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物中使用表面活性剂，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体二氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，基于纤维素的物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，蜡，聚乙烯 - 聚氧丙烯嵌段聚合物，聚乙二醇和羊毛脂。环糊精如 α-，β-，和 γ-环糊精，或化学改性衍生物如羟基烷基，包括 2 和 3 - 羟丙基-环糊精，或者其它溶解的衍生物也可有利地用于提高递送本文所述结构式的化合物。所述药物组合物可以任意使用可接受的剂型口服给药，包括但不限于胶囊，片剂，乳剂和水性悬浮液，分散体和溶液。在用于口服使用的片剂的情况下，通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂，诸如如硬脂酸镁，也通常被加入。对于以胶囊形式的口服给药，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当使用水性悬浮液和/或乳状液口服给药时，活性成分可与乳化和/或悬浮剂悬浮或溶解于油相中。如果需要，某些甜味剂，矫味剂和/或着色剂可以被加入。该药物组合物可以包括使用脂质体或微胶囊化技术，其不同的实施例在文献中可以查到。所述药物组合物可通过鼻气雾剂或吸入给药。这样的组合物是根据药物制剂领域中的已知技术制备的，并且可以在盐水中制备成溶液，采用苯甲醇或其它合适的防腐剂，吸收促进剂以提高生物利用度，碳氟化合物，和/或其它增溶剂或分散剂，其例子也是众所周知的现有技术。

联合用药

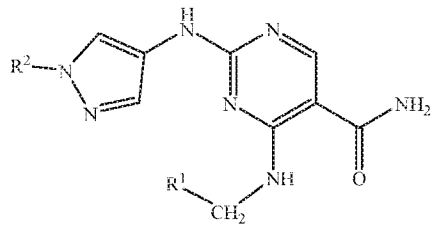
本发明的化合物可以作为单独使用，也可以与一种或多种其它本发明的化合物或与一种或多种其它药剂联合使用。当联合给药时，治疗剂可以配制成同时给药或顺序地在不同的时间给药，或者所述治疗剂可以作为单一组合物给药。所谓"组合疗法"，指的是使用本发明

的化合物与另一种药剂一起使用，给药方式为每种药剂同时共同给药或每种药剂顺序给药，无论哪种情况，目的都是要达到药物的最佳效果。共同给药包括同时递送剂型，以及每种化合物分别的单独剂型。因此，本发明的化合物的给药可以与已知的本领域的其他疗法同时使用，例如，在癌症治疗中使用放射治疗或细胞生长抑制剂、细胞毒性剂、其它抗癌剂等附加疗法来改善癌症状。本发明并不限于给药的顺序;本发明的化合物可以先前施用，同时施用，或在其他抗癌剂或细胞毒性剂之后施用。

以上所述是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明所述原则的前提下，本发明的实施方式还可以作出若干改进和修饰，这些改进和修饰也应视为本发明的保护范围。

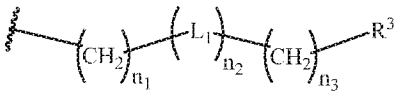
权 利 要 求 书

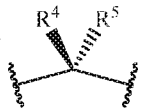
1、一种化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，该化合物具有结构式（I）：

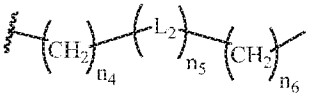


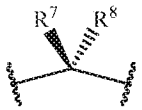
式（I）

其中，

R^1 为 ，n_1 为 0-2，n_2 为 0-1，n_3 为 0-5，

L_1 为 ，R^4 和/或 R^5 为 H、C_1-C_3 直链烷基；

R^2 为 ，n_4 为 0-3，n_5 为 0-1，n_6 为 0-5，

L_2 为 ，R^7 和/或 R^8 为 H、C_1-C_3 直链烷基；

R^3 为 a) H，羟基，氰基，

b) C_1-C_5 直链或支链烷基，

c) C_3-C_7 环烷基，

d) C_1-C_5 直链或支链烷氧基，

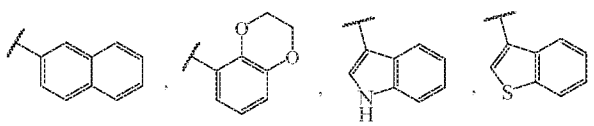
e) C_1-C_5 直链或支链烷硫基，

f) 5-7 元杂环，

g) 取代或非取代的五元芳基或者杂芳基，

h）取代或非取代的六元芳基或者杂芳基，

i）含 0-3 个杂原子六元芳环或杂芳环并五元或六元环，或含 1-3 个杂原子五元芳杂环并五元或六元环，如：

；

R^6 为 a) H、羟基，

b) -NR'R"，R'、R"为 H、C_1-C_3 的烷基，

c) C_1-C_5 直链或支链烷基，

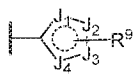
d) C_3-C_8 环烷基，

e) C_1-C_5 直链或支链烷氧基，

f) C_1-C_5 直链或支链烷硫基，

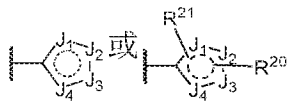
g) 杂环基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其中，所述 5-7 元杂环含有 1-2 个杂原子，其杂原子选自 O 和/或 N 和/或 S，当杂原子为 N 时，N 上连接 H 或 C_1-C_4 烷基、C_1-C_3 酰基，优选乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、N,N-二甲酰基；当杂原子为 S 时，S 上连接 0-2 个氧原子。

3、根据权利要求 1 所述的化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其中，所述取代的五元芳基或者杂芳基的结构式为 ，其中：

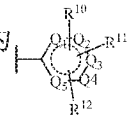
J_1 和/或 J_2 和/或 J_3 和/或 J_4 为 C、N、S、O，

R^9 为 C_1-C_3 直链或支链烷基。

4、根据权利要求 1 所述的化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其中，所述取代或非取代的五元芳基或者杂芳基的结构式为 ，其中：

J_1、J_2、J_3、J_4 各自独立地为 C、N、S、O，

R^{20}、R^{21} 各自独立地为 C_1-C_3 直链或支链烷基。

5、根据权利要求 1 所述的化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其中，所述取代或非取代的六元芳基或者杂芳基的结构式为 ，其中：

Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5 为 N 或 C；

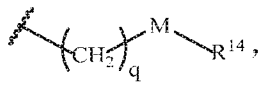
R^{10} 和/或 R^{11} 和/或 R^{12} 为：

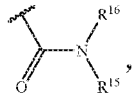
a) -F、-Cl、-Br、$-CF_3$、$-OCF_3$、氰基，

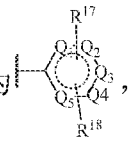
b) -NR'R"，R'、R"为 H、C_1-C_3 的烷基，

c) C_1-C_3 烷基、C_2-C_5 炔基、C_3-C_5 环烷基，

d) SO_2R^{13}，其中 R^{13} 为 H、C_1-C_3 烷基，

e) ，其中 q 为 0-2，M 为 O、S，R^{14} 为 H，C_1-C_5 直链或支链烷基，

f) ，其中 R^{15}、R^{16} 为直链烷基。

6、根据权利要求 1 所述的化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其中，所述取代或非取代的六元芳基或者杂芳基的结构式为 ，其中：

Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5为N或C；

R^{17}、R^{18}各自独立地为：

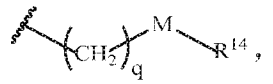
a)-H，

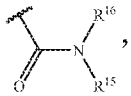
b) -F、-Cl、-Br、$-CF_3$、$-OCF_3$、氰基，

c) -NR'R"，R'、R"为H、C_1-C_3的烷基，

d) C_1-C_3烷基、C_2-C_5炔基、C_2-C_5烯基、C_3-C_5环烷基，

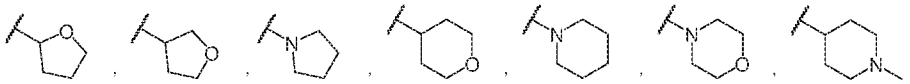
e) SO_2R^{13}，其中R^{13}为H、C_1-C_3烷基，

f) ，其中q为0-2，M为O、S，R^{14}为H，C_1-C_5直链或支链烷基，

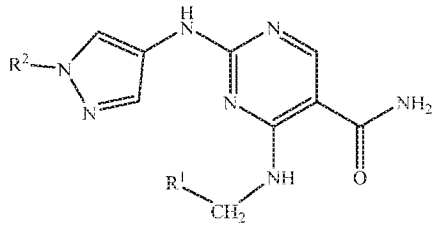
g) ，其中R^{15}、R^{16}为C_1-C_3的直链烷基，

h)-$(CH_2)_t$-R^{19}，t为1-2，R^{19}为C_3-C_5环烷基。

7、根据权利要求1所述的化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，其中，所述杂环基为五元或六元含氧和/或氮的杂环基，如：

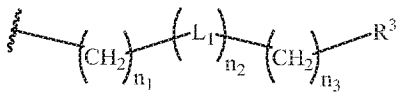
。

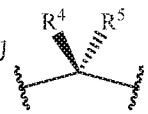
8、一种化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，该化合物具有结构式（I）：

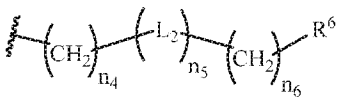


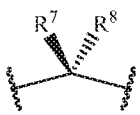
式（I）

其中，

R^1为 ，n_1为0-2，n_2为0-1，n_3为0-5，

L_1为 ，R^4和/或R^5为H、C_1-C_3直链烷基；

R^2为 ，n_4为0-3，n_5为0-1，n_6为0-5，

L_2为 ，R^7和/或R^8为H、C_1-C_3直链烷基；

R^3为R^{22}取代的C_1-C_3烷氧基或者R^{22}取代的C_1-C_3烷硫基，R^{22}为羟基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷硫基、-NR'R"、羟基取代的C_1-C_3烷氧基、氨基取代的C_1-C_3烷氧基、羟基取代的

C_1-C_3烷硫基、氨基取代的C_1-C_3烷硫基，其中R'、R"为H、C_1-C_3的烷基；

R^6为 a) H、羟基，

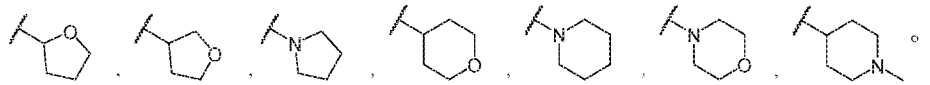
b) -NR'R"，R'、R"为H、C_1-C_3的烷基，

c) C_1-C_5直链或支链烷基，

d) C_3-C_8环烷基，

e) C_1-C_5直链或支链烷氧基，

f) C_1-C_5直链或支链烷硫基，或者

g) 。

9、一种化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

4-苄基氨基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2,6-二甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2,6-二氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[[4-氨基-2-氟苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-正丁氨基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]- 4-(正戊氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-异丁氨基-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-新戊氨基嘧啶-5-甲酰胺；

4-(异戊氨基)-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(3,3-二甲基丁基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(4-甲基戊基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(环丙基甲基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(环丁基甲基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(环戊基甲基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(环己基甲基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2-环丙基乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2-环戊基乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(4-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(4-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(3-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(3-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(3-甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-乙基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-环丙基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-三氟甲基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氰基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-乙氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-异丙氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-三氟甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[[2-(甲氧甲基)苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,3-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-3-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,3-二氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氯-3-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲基-3-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,3-二甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,4-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-4-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氯-4-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲基-4-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲基-4-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲氧基-4-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,5-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-5-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氯-5-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲基-5-氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲基-5-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[[2-(三氟甲基)-5-氟苄基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲氧基-5-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,5-二甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲基-6-氯苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(3,5-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(3,5-二甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,3,6-三氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,3,5-三氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟-3-甲基苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氯-3,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,4,6-三氟苄基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-(苯乙氨基)嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]- 4-[(3-甲基苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]- 4-[(3-甲氧基苯乙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲基苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲氧基苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-氯苯乙基)氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(吡啶-4-基甲基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[[(2-氟吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[[(2-乙氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[[(2-叔丁氧基吡啶-3-基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[2-(吡啶-3-基)乙基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁烷-5-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[[(1H-吲哚-3-基)甲基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
(*S*)-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-苯基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
(*R*)-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-苯基丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-苄基氨基-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1H-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2,6-二氟苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[(1-环丁基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(四氢呋喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1- (四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1- ((四氢呋喃-2-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1- ((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1- ((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲硫基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-(吗啉-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
2-[(1H-吡唑-4-基)氨基]-4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环丁基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环戊基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环己基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[(1-环庚基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1- (四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲硫基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-{[1-(1-甲基哌嗪-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-(吡咯-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-(吗啉-1-基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(6-甲氧己基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-甲氧基苄基)氨基]- 2-[[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基]-2-[[1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲氧基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-甲氧基-5-氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二甲基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2-氯-6-甲基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,6-二氯苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；
4-[(2,3,6-三氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2,6-二氟-3-甲基苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[(2-氯-3,6-二氟苄基)氨基]-2-[[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

4-[[2-氟-3-甲氧基苄基]氨基]-2-[[1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]氨基]嘧啶-5-甲酰胺。

10、一种化合物或其异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(异戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-(异戊基氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)- 1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-乙基苄基)氨基)-2-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-乙基苄基)氨基)-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-乙基苄基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-丙基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-异丙基苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-(环丙基甲基)苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2,6-二氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)- 2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)- 2-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)- 2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)- 2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)- 4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)- 2-((1-环丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)- 2-((1-环戊基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)- 2-((1-环己基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氯-6-氟苄基)氨基)- 2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-溴-6-氟苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-溴-6-氟苄基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氟-6-甲基苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-氟-6-甲基苄基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-氟-6-(三氟甲基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-乙基-6-氟苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙基-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙基-6-氟苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基) -4-((2-氟-6-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2,6-二甲基苄基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基) 嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2,6-二甲基苄基)氨基)-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基) 嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基) -4-((2,6-二甲基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2,6-二甲基苄基)氨基) -2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

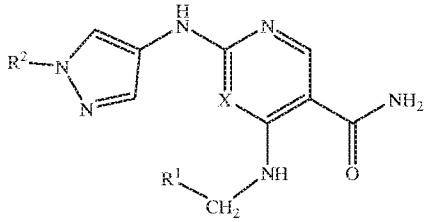
4-((2-乙炔基苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-乙烯基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-(丙基-1-烯-1-基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-烯丙基苄基)氨基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

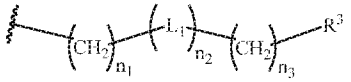
11、一种结构式（I）的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



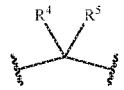
式 （I）

其中，

X 为 N；

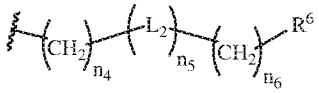
R^1 为 ，

n_1 为 0-8 的整数，n_2 为 0-1 的整数，n_3 为 0-8 的整数，且 n_1、n_2、n_3 之和为 10 以下；

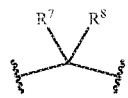
L_1 为 ，

R^4、R^5 各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，R^4、R^5 相同或者不同，

R^3 为未取代或者 C_1-C_3 烷基取代的 C_2-C_8 链烯基或者未取代或者 C_1-C_3 烷基取代的 C_4-C_8 的环烯基；

R^2 为 ，

n_4 为 0-8 的整数，n_5 为 0-1 的整数，n_6 为 0-8 的整数，且 n_4、n_5、n_6 之和为 10 以下；

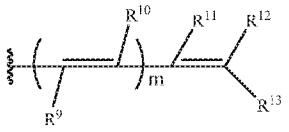
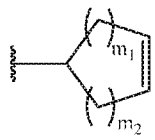
L_2 为 ，

R^7、R^8 各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，R^7、R^8 相同或者不同，

R^6 为 -H、羟基烷基、C_1-C_5 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_5 烷氧基烷基、C_1-C_5 烷硫基烷

基、5-6 元杂环基、或 -NR'R"，其中 R'、R"各自独立地为 H、C_1-C_3 的烷基。

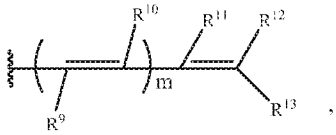
12、如权利要求 11 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，

其中，R^3 为  ，  ，

R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13} 各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，m 为 0 至 2 的整数，

m_1 为 0 至 5 的整数，m_2 为 0 至 5 的整数，且 m_1, m_2 之和小于或等于 5。

13、如权利要求 11 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，

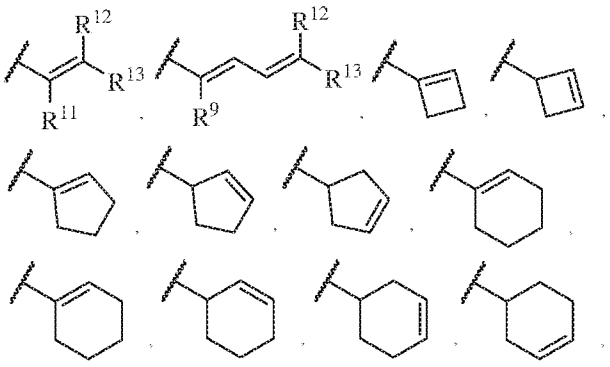
其中，R^3 为  ，

R^9、R^{10} 各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，R^{11}、R^{12}、R^{13} 中任一为 C_4-C_6 烷基，其余各自独立地为 H、C_1-C_3 烷基，m 为 0 至 2 的整数。

14、如权利要求 12 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其中，n_1 为 0-2 整数，n_2 为 0-1 整数，n_3 为 0-3 整数，R^4、R^5 各自独立地为 H、甲基，R^4、R^5 相同或者不同；

R^9、R^{10}、R^{11} 、R^{12}、R^{13} 各自独立地为 H、甲基或乙基，m 为 0 或 1。

15、如权利要求 14 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其中，所述 R^3 为



R^9、R^{11} 、R^{12}、R^{13} 各自独立地为 H、甲基或乙基。

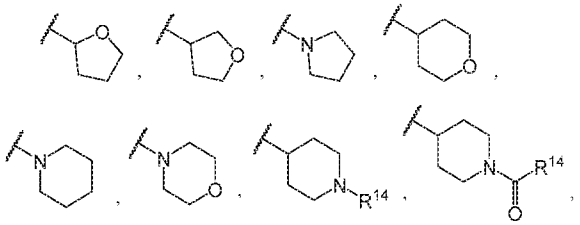
16、如权利要求 11 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其中，n_4 为 0-3 整数，n_5 为 0-1 整数，n_6 为 0-5 整数，R^7、R^8 各自独立地为 H、甲基，R^7、R^8 相同或者不同；

R^6 为-H、羟乙基、羟丙基、C_1-C_5 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_1-C_5 烷氧基乙基、C_1-C_5 烷氧基丙基、C_1-C_5 烷硫基乙基、5-6 元杂环基、或-NR'R"，其中 R'、R"各自独立地为 H、C_1-C_3 的烷基。

17、如权利要求 16 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其中，R^6为 H、羟乙基、羟丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基、异丙氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基、丙氧基丙基、异丙氧基丙基、甲硫基乙基、乙硫基乙基、丙硫基乙基、异丙硫基乙基、5-6 元杂环基、或 -NR'R"，其中 R'、R"分别独立地为 H、甲基、乙基；

所述 5-6 元杂环基为未取代或被 1-2 个选自羟基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3酰基的取代基所取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基。

18、如权利要求 17 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其中，所述含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基为选自以下基团中的任一种：



其中 R^{14}为 H、甲基、乙基、丙基、异丙基。

19、如权利要求 11 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其中，所述式（I）的化合物选自：

4-(丁基-3-烯-1-基氨基)-2-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((2-甲基烯丙基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-甲基丁基-2-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(戊基-4-烯-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((2-甲基烯丙基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((3-甲基丁基-2-烯-1-基)氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-(丁基-3-烯-1-基氨基)-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(戊基-4-烯-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

20、如权利要求 11 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其中，所述式（I）的化合物选自：

2-((1-(叔丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-4-((环戊基-3-烯-1-基甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-((环戊基-3-烯-1-基甲基)氨基)-2-((1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

4-(烯丙氨基)-2-((1-(叔丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

(Z)-2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((戊烷-2-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

(E)-2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((4-甲基戊烷-2-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

(E)-2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((戊烷-3-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-甲基丁基-3-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((4-甲基戊烷-3-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((4-甲基戊烷-4-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((5-甲基己烷-4-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

(E)-2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((5-甲基己烷-2-烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(((2E,4E)-己烷-2,4-二烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺；

2-((1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-(((2E,4E)-庚烷-2,4-二烯-1-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

21、如权利要求 1 至 20 中任一项所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其中，所述化合物的药学上可接受的盐为选自所述化合物的盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、羟基乙酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、安息香酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己胺基磺酸盐、水杨酸盐、己糖酸盐、三氟乙酸盐、铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐中的一种或多种。

22、权利要求 1 至 20 中任一项所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药在制备治疗与酪氨酸激酶 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 相关的自身免疫疾病以及癌症的药物中的应用，其中，所述与酪氨酸激酶 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 相关的自身免疫疾病以及癌症包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。

23、一种药物组合物，包括权利要求 1 至 20 中任一项所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

24、如权利要求 23 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还包括一种或多种其他治疗剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/106694

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 17/14(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D403/-; C07D401/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P37/-; A61P27/-; A61P17/-; A61P29/-; A61P19/-; A61P1/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNABS, VEN, DWPI, STN (REG, CAPLUS), CNTXT: JAK, 抑制, 吡唑, 嘧啶, 激酶, 癌, 肿瘤, 酰胺, 赛特明强, 张强, 刘彦生, 李兰涛, 李兴福, 胡晨明, janus w kinase, amide, inhibit+, pyrozol+, pyrimidi+, kinase, tumour, cancer.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104169272 A (CELLZOME LIMITED) 26 November 2014 (2014-11-26) claims 1-18, 20 and 25, and description, pages 16-19 and 23-24	1-24
A	CN 103781780 A (CELLZOME LIMITED) 07 May 2014 (2014-05-07) entire document	1-24
A	CN 105418616 A (SHANDONG UNIVERSITY) 23 March 2016 (2016-03-23) entire document	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 December 2018	**25 December 2018**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
State Intellectual Property Office of the P. R. China **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/106694

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104169272	A	26 November 2014	AU	2012357038	B2	12 May 2016
				BR	112014015723	A2	13 June 2017
				KR	20140114344	A	26 September 2014
				JP	2015500862	A	08 January 2015
				CA	2860095	A1	27 June 2013
				EP	2794598	A1	29 October 2014
				WO	2013092854	A1	27 June 2013
				US	2015005281	A1	01 January 2015
				BR	112014015723	A8	04 July 2017
				AU	2012357038	A1	17 July 2014
				RU	2014130214	A	10 February 2016
CN	103781780	A	07 May 2014	US	2014179664	A1	26 June 2014
				BR	112014000360	A2	14 February 2017
				AU	2012288892	B2	21 April 2016
				CN	103781780	B	25 November 2015
				CA	2843195	A1	31 January 2013
				RU	2564419	C1	27 September 2015
				WO	2013014162	A1	31 January 2013
				KR	20140047092	A	21 April 2014
				EP	2736901	A1	04 June 2014
				AU	2012288892	A1	20 February 2014
				JP	2014521623	A	28 August 2014
CN	105418616	A	23 March 2016	CN	105418616	B	12 January 2018

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2018/106694

A. 主题的分类

C07D 403/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 17/14(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D403/-; C07D401/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P37/-; A61P27/-; A61P17/-; A61P29/-; A61P19/-; A61P1/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNKI,CNABS,VEN,DWPI,STN(REG,CAPLUS),CNTXT: JAK,抑制，吡唑，嘧啶，激酶，癌，肿瘤，酰胺，赛特明强，张强，刘彦生，李兰涛，李兴福，胡晨明，janus w kinase, amide,inhibit+,pyrozol+,pyrimidi+,kinase,tumour,cancer.

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104169272 A (赛尔佐姆有限公司) 2014年 11月 26日 (2014-11-26) 权利要求1-18、20、25；说明书第16-19、23-24页	1-24
A	CN 103781780 A (赛尔佐姆有限公司) 2014年 5月 7日 (2014-05-07) 全文	1-24
A	CN 105418616 A (山东大学) 2016年 3月 23日 (2016-03-23) 全文	1-24

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2018年 12月 10日	2019年 1月 22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 马良晓 电话号码 (86-10)62086312

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/106694

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	104169272	A	2014年 11月 26日	AU	2012357038	B2	2016年 5月 12日
				BR	112014015723	A2	2017年 6月 13日
				KR	20140114344	A	2014年 9月 26日
				JP	2015500862	A	2015年 1月 8日
				CA	2860095	A1	2013年 6月 27日
				EP	2794598	A1	2014年 10月 29日
				WO	2013092854	A1	2013年 6月 27日
				US	2015005281	A1	2015年 1月 1日
				BR	112014015723	A8	2017年 7月 4日
				AU	2012357038	A1	2014年 7月 17日
				RU	2014130214	A	2016年 2月 10日
CN	103781780	A	2014年 5月 7日	US	2014179664	A1	2014年 6月 26日
				BR	112014000360	A2	2017年 2月 14日
				AU	2012288892	B2	2016年 4月 21日
				CN	103781780	B	2015年 11月 25日
				CA	2843195	A1	2013年 1月 31日
				RU	2564419	C1	2015年 9月 27日
				WO	2013014162	A1	2013年 1月 31日
				KR	20140047092	A	2014年 4月 21日
				EP	2736901	A1	2014年 6月 4日
				AU	2012288892	A1	2014年 2月 20日
				JP	2014521623	A	2014年 8月 28日
CN	105418616	A	2016年 3月 23日	CN	105418616	B	2018年 1月 12日