



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111471021 B

(45) 授权公告日 2024.04.02

(21) 申请号 202010398710.X

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(22) 申请日 2012.04.20

有限公司 11262

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 武晶晶

申请公布号 CN 111471021 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2020.07.31

C07D 239/47 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 239/48 (2006.01)

61/478,076 2011.04.22 US

C07D 405/12 (2006.01)

61/555,339 2011.11.03 US

C07D 401/12 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 405/14 (2006.01)

201280019861.3 2012.04.20

A61K 31/505 (2006.01)

(73) 专利权人 西格诺药品有限公司

A61K 31/506 (2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 1/16 (2006.01)

(72) 发明人 布莱顿·L·本内特

A61P 35/00 (2006.01)

简·埃尔斯纳 保罗·厄尔德曼

A61P 3/00 (2006.01)

罗伯特·希尔格拉夫

A61P 31/14 (2006.01)

劳里·安·勒布伦

A61P 11/00 (2006.01)

梅格·麦卡里克

A61P 17/00 (2006.01)

迈赫兰·F·穆贾达姆

A61P 3/10 (2006.01)

马克·A·纳吉 斯蒂芬·诺里斯

A61P 13/12 (2006.01)

大卫·A·佩斯纳

A61P 37/06 (2006.01)

玛丽安·斯洛斯

A61P 19/02 (2006.01)

威廉·J·罗曼诺 佐藤喜孝

A61P 11/06 (2006.01)

杰雅诗丽·蒂克赫 尹元亨

A61P 11/02 (2006.01)

默西迪丝·迪尔加多

(续)

(54) 发明名称

取代的二氨基甲酰胺和二氨基甲腈嘧啶,其组合物,和用其治疗的方法

(56) 对比文件

US 2004204427 A1, 2004.10.14

(续)

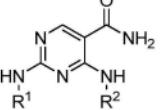
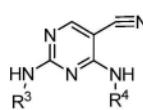
审查员 漆晶

权利要求书2页 说明书243页

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本发明说明书中定义,包含有效量的二氨基嘧啶化合物的组合物,及用于治疗或预防肝脏纤维化疾病或通过抑制JNK途径可治疗或可预防的病症的方法。

(57) 摘要

本发明提供的是具有以下结构的二氨基嘧

啶化合物:  或  其中

(I)

(IB)

CN 111471021 B

[转续页]

[接上页]

(51) Int.CI.

A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

pyrimido[5',4':5,6]pyrimido[1,2-a]
benzimidazol-5(6H)-ones as Potent and
Orally Active Inhibitors of Lymphocyte
Specific Kinase (Lck): Synthesis, SAR, and
In Vivo Anti-Inflammatory Activity.《J.
Med. Chem.》.2008, 第51卷第1637-1648页.

Hisamichi, Hiroyuki et al..Synthetic
studies on novel Syk inhibitors. Part 1:
Synthesis and structure-activity
relationships of pyrimidine-5-carboxamide
derivatives.《Bioorganic & Medicinal
Chemistry》.2005, 第13卷第4936-4951页.

(56) 对比文件

WO 2009136995 A2, 2009.11.12

CN 1665789 A, 2005.09.07

WO 9931073 A1, 1999.06.24

WO 2004067516 A1, 2004.08.12

CN 1997649 A, 2007.07.11

CN 1678321 A, 2005.10.05

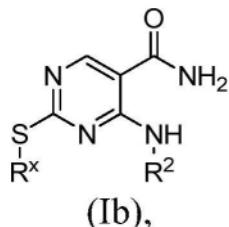
Hisamichi, Hiroyuki et al..Synthetic
studies on novel Syk inhibitors. Part 1:
Synthesis and structure-activity
relationships of pyrimidine-5-carboxamide
derivatives.《Bioorganic & Medicinal
Chemistry》.2005, 第13卷第4936-4951页.

Matthew W. Martin et al..Structure-
Based Design of Novel 2-Amino-6-phenyl-

Shinya Nagashima et al..Synthesis and
evaluation of 2-[2-(4-hydroxyphenyl)-
ethyl]amino}pyrimidine-5-carboxamide
derivatives as novel STAT6 inhibitors.
《Bioorg. Med. Chem.》.2006, 第15卷第1044-
1055页.

Shinya Nagashima et
al..Identification of 4-benzylamino-2-
[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]
pyrimidine-5-carboxamide derivatives as
potent and orally bioavailable STAT6
Inhibitors.《Bioorganic & Medicinal
Chemistry》.2008, 第16卷(第13期), 第6509-
6521页.

1. 式(Ib)的化合物



其中：

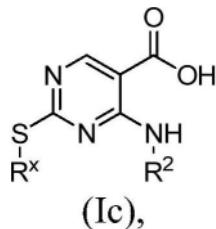
R²为取代的饱和C₅₋₁₀环烷基,其选自环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基或双环[2.2.1]庚基,各自被一个或多个C₁₋₄烷基、-OH、-C(O)N(R³)₂、-NH₂或-NR³COR'取代,其中每个R³独立地为H或C₁₋₄烷基,并且每个R'独立地为C₁₋₄烷基;

取代或未取代的烷基-环烷基,其选自C₁₋₃烷基环丙基、C₁₋₃烷基环丁基、C₁₋₃烷基环戊基或C₁₋₃烷基环己基,各自被一个或多个C₁₋₄烷基、-OH、-(C₀₋₃烷基)OR⁴取代,其中每个R⁴独立地为C₁₋₄烷基;

取代或未取代的非芳族杂环基,其选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基,各自被一个或多个C₁₋₄烷基、-OH、-(C₀₋₃烷基)OR⁵取代,其中每个R⁵独立地为C₁₋₄烷基;且

R^x为乙基。

2. 式(Ic)的化合物



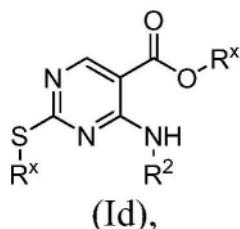
其中：

R²为取代的环己基;且

R^x为乙基;

其中,环己基被一个或多个C₁₋₄烷基、-OH、-C(O)N(R³)₂、-NH₂或-NR³COR'取代,其中每个R³独立地为H或C₁₋₄烷基,并且每个R'独立地为C₁₋₄烷基。

3. 式(Id)的化合物



其中：

R²为取代的饱和C₅₋₁₀环烷基,其选自环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基或双环[2.2.1]庚基,各自被一个或多个C₁₋₄烷基、-OH、-C(O)N(R³)₂、-NH₂或-NR³COR'取代,其中每个R³独立地为H或C₁₋₄烷基,并且每个R'独立地为C₁₋₄烷基;

取代或未取代的烷基-环烷基,其选自C₁₋₃烷基环丙基、C₁₋₃烷基环丁基、C₁₋₃烷基环戊基或C₁₋₃烷基环己基,各自被一个或多个C₁₋₄烷基、-OH、-(C₀₋₃烷基)OR⁴取代,其中每个R⁴独立地为C₁₋₄烷基;

取代或未取代的非芳族杂环基,其选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基,各自被一个或多个C₁₋₄烷基、-OH、-(C₀₋₃烷基)OR⁵取代,其中每个R⁵独立地为C₁₋₄烷基;且

R^x为乙基。

取代的二氨基甲酰胺和二氨基甲腈嘧啶,其组合物,和用其治疗方法

[0001] 本申请是申请日为2012年04月20日、申请号为201610882236.1、名称为“取代的二氨基甲酰胺和二氨基甲腈嘧啶,其组合物,和用其治疗方法”的发明专利的分案。

技术领域

[0002] 本文提供的是某些二氨基甲酰胺 (diaminocarboxamide) 和二氨基甲腈 (diaminocarbonitrile) 嘧啶化合物,包含有效量的此类化合物的组合物,和用于治疗或预防肝脏纤维化疾病或通过抑制JNK途径可治疗或可预防的病症的方法,包括将有效量的此类二氨基甲酰胺和二氨基甲腈嘧啶化合物给予有其需要的对象。

背景技术

[0003] 异常的蛋白质磷酸化和疾病的原因或结果之间的联系已经研究了20多年。因此,蛋白激酶已变成一组非常重要的药物靶[参见Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002), Gaestel等, *Curr. Med. Chem.* 14:2214-223 (2007); Grimminger等, *Nat. Rev. Drug Disc.* 9 (12): 956-970 (2010)]。各种蛋白激酶抑制剂已在临幊上用于治疗多种多样的疾病,例如癌症和慢性炎症性疾病,包括类风湿性关节炎和银屑病。[参见Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001); Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, *Handbook of Experimental Pharmacology* (用于治疗疾病的蛋白激酶抑制剂:前景与问题,《实验药理学手册》), Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)]。

[0004] JNK是一种遍在表达的丝氨酸/苏氨酸激酶,与ERK(细胞外调节的激酶)和p38一起同属于促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 家族。[Kyriakis JM, *Sci. STKE* (48):pe1 (2000); Whitmarsh AJ等, *Sci. STKE* (1):pe1 (1999); Schramek H, *News Physiol. Sci.* 17:62-7 (2002); Ichijo H, *Oncogene* 18 (45):6087-93 (1999)]。MAPKs是信号转导的重要介质,它们利用磷酸化级联,将信号从细胞表面传导到细胞核,产生协调反应,即细胞通过选择的细胞内蛋白质(包括转录因子)的磷酸化对外部刺激产生协调反应。另外,JNK也使非核蛋白质例如IRS-1和Bcl-2家族成员发生磷酸化 [Davis RJ, *Trends Biochem. Sci.* 9 (11):470-473 (1994); Seger R等, *FASEB J.*; 9 (9):726-35 (1995); Fanger GR等, *Curr. Opin. Genet. Dev.*; 7 (1):67-74 (1997)]。

[0005] 促分裂原活化蛋白 (mitogen activated protein, MAP) 激酶参与对细胞外刺激应答时信号向细胞核的转导。来自ERK p38和JNK同等型 (isoforms) 的MAP激酶的实例包括但不限于促分裂原活化蛋白激酶1 (ERK2)、促分裂原活化蛋白激酶8 (JNK1)、促分裂原活化蛋白激酶9 (MAPK9或JNK2)、促分裂原活化蛋白激酶10 (MAPK10或JNK3) 和促分裂原活化蛋白激酶14 (MAPK14或p38 α)。MAP激酶是脯氨酸指导的丝氨酸/苏氨酸激酶的一个家族,介导来自细胞外受体或热休克、渗透胁迫、活性氧中间体 (reactive oxidant species, ROS) 或UV辐射的信号转导。[参见Sridhar等, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353 (2000)]。MAP激酶是通过苏氨酸 (theanine) 和酪氨酸被上游双特异性蛋白激酶 (包括MKK和MEKK激

酶)磷酸化被激活的。已经表明,细胞的增殖和分化是处于多MAP激酶级联的调节控制之下。[参见Sridhar等,Pharmaceutical Research,17:11 1345-1353(2000)]。所以,MAP激酶途径在多种疾病状态中都起着关键性的作用。例如,已经表明,MAP激酶活性中的缺陷将导致异常的细胞增殖和癌发生[参见Hu等,Cell Growth Differ.11:191-200(2000);和Das等,Breast Cancer Res.Treat.40:141(1996)]。此外,MAP激酶活性已经也涉及与2型糖尿病[参见Virkamaki等,J.Clin.Invest.103:931-943(1999)]和肥胖症相关的胰岛素抵抗。胰岛素抵抗中的变化可能直接影响到肝脏内葡萄糖和脂质的代谢,导致发生脂肪变性,脂肪变性可进展到肝纤维化[Vallerie等,Science Translational Medicine 2 (60) :1-7 (2010)]。

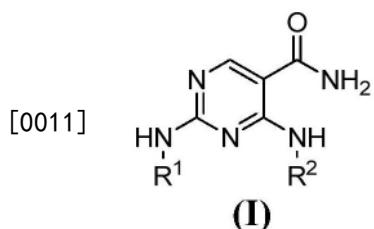
[0006] 脂肪变性可在饱和或不饱和游离脂肪酸(free fatty acids,FFA)的存在下发生。FFA促进肝脏内稳健的JNK活化,而FFA浓度过量可导致肝细胞凋亡。据报道,JNK2-/-小鼠部分地免除由饱和FFA(例如硬脂酸)所致的脂肪变性和细胞凋亡,但不免除由不饱和FFA所致的脂肪变性和细胞凋亡[Malhi等,J.Biol.Chem.281:12093-12101(2006)]。JNK1-/-小鼠不免除FFA诱导的损伤。JNK1和JNK2的作用已在饲喂CDAA的小鼠中进行了研究,饲喂CDAA的小鼠从脂肪变性进展到脂肪性肝炎,再进展到肝纤维化[Kodama等,Gastroenterology 137:1467-1477(2009)]。尽管JNK1-/-和JNK2-/-小鼠二者均发生脂肪变性,但是JNK1-/-小鼠,而不是JNK2-/-小鼠,明显地抵抗进展到肝炎和纤维化。具有局限在骨髓细胞的JNK1-/-缺失的嵌合小鼠同样抵抗肝炎和纤维化,表明对脂肪变性之外的疾病进展来说,活化Kupffer细胞为一种关键触发者(trigger)。事实上,JNK1-/-巨噬细胞在对LPS应答时不表达IL-1、IL-6、TNF和NO[Sanchez-Tillo等,J Biol Chem.282(17):12566-73(2007)],从JNK1-/-小鼠或从野生型小鼠获取的并用JNK抑制剂SP600125处理过的Kupffer细胞在对LPS应答时表现出TNF、IL-6和IL-1表达降低[Kodama等,Gastroenterology 137:1467-1477(2009)]。

[0007] 对蛋白激酶途径的错综复杂及各种蛋白激酶和激酶途径之中和之间的关系和相互作用的复杂性的阐明突出了开发能够用作蛋白激酶调制剂(modulators)、调节剂(regulators)或抑制剂(inhibitors)的药物的重要性,这些药物对多种激酶或多种激酶途径都具有有益的活性。因此,对新的激酶调制剂,特别是JNK调制剂仍有需求。

[0008] 本申请第2节中任何参考文献的引用或确认都不得解释成是承认所述参考文献就是本申请的现有技术。

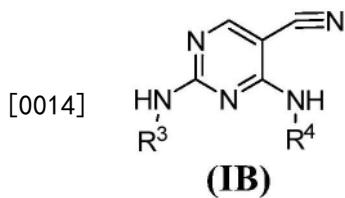
[0009] 发明概述

[0010] 本文提供的是具有下式(I)的化合物:



[0012] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体(isotopologues)、立体异构体和前药,其中R¹和R²如本文中定义。

[0013] 本文提供的是具有下式(1B)的化合物:



[0015] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体和前药,其中R³和R⁴如本文中定义。

[0016] 式(I)或式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体或前药(各自在本文中被称为“二氨基嘧啶化合物”)可用于治疗或预防如本文所述的肝脏纤维化疾病或导致肝脏纤维化疾病的糖尿病和/或代谢综合症。在另一个方面,二氨基嘧啶化合物可用于治疗或预防如本文所述的通过抑制JNK途径可治疗或可预防的病症。

[0017] 在一个方面,本文提供的是如本公开中描述的,例如在表1、2和3中描述的二氨基嘧啶化合物。

[0018] 在一个方面,本文提供的是药物组合物,其包含有效量的如本文所述的二氨基嘧啶化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或溶媒。在有些实施方案中,所述药物组合物适合于口服、胃肠外、粘膜、经皮或局部给药。

[0019] 在一个方面,本文提供的是用于治疗或预防肝脏纤维化疾病,例如非酒精性脂肪性肝炎、脂肪变性、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、肝炎、肝细胞癌和肝纤维化同时伴有长期或反复酒精摄入、伴有感染、伴有肝脏移植或伴有药物诱发的肝损伤的方法,包括给予有其需要的对象有效量的如本文所述的二氨基嘧啶化合物;和药学上可接受的载体、赋形剂或溶媒。在另一个方面,本文提供的是用于治疗或预防导致肝脏纤维化疾病例如非酒精性脂肪性肝炎、脂肪变性、肝炎或肝硬化的糖尿病或代谢综合症的方法,包括给予有其需要的对象有效量的二氨基嘧啶化合物。本文也提供的是用于治疗或预防通过抑制JNK途径可治疗或可预防的病症的方法,包括给予有其需要的对象有效量的如本文所述的二氨基嘧啶化合物;和药学上可接受的载体、赋形剂或溶媒。

[0020] 在一个方面,本文提供的是用于在表达激酶的细胞中抑制所述激酶例如JNK1、JNK2或它们二者的方法,包括使所述细胞接触有效量的如本文所述的二氨基嘧啶化合物。

[0021] 在另一个方面,本文提供的是用于制备如本文所述的二氨基嘧啶化合物的方法。

[0022] 参考发明详述和实施例可以更全面地理解本发明的实施方案,实施例意在举例说明非限制性的实施方案。

[0023] 发明详述

[0024] 定义

[0025] “烷基”基团是具有1-10个碳原子,典型1-8个碳原子,或者,在有些实施方案中,1-6、1-4或2-6个碳原子的饱和、部分饱和或不饱和直链或支链非环状烃。代表性的烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、-叔戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基的实例其中包括但不限于乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C≡CH、-C≡C(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)和-CH₂C≡C(CH₂CH₃)。烷基可以是取代的或未取代的。当本文所述的烷基被说成是“取代的”时,它们可以被任何一个或多个取代基,如

在本文公开的示例性化合物和实施方案中找到的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰氨基;膦酸基(phosphonato);膦;硫代羰基;磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;尿烷;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;腙;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯;B(OH)₂或O(烷基)氨基羰基取代。

[0026] “环烷基”基团是3-10个碳原子的饱和、部分饱和或不饱和环状烷基,具有单环或多环稠环或桥环,其可任选被1-3个烷基取代。在有些实施方案中,所述环烷基具有3-8个环成员,而在其它的实施方案中,环碳原子数范围为3-5、3-6或3-7个。这样的环烷基包括,例如,单环结构,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等,或多环或桥环结构,例如1-双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。不饱和(unsaturated)环烷基的实例其中包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。环烷基可以是取代的或未取代的。此类取代的环烷基包括例如环己醇等。

[0027] “芳基”基团是6-14个碳原子的芳族碳环基团,具有单环(例如苯基)或多稠环(例如萘基或蒽基)。在有些实施方案中,芳基在基团的环部分含有6-14个碳,而在其它的实施方案中,含有6-12个或甚至6-10个碳原子。特别的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可以是取代的或未取代的。短语“芳基”也包括含有稠环的基团,例如稠合芳族-脂族环体系(例如茚满基、四氢萘基等)。

[0028] “杂芳基”基团是在杂芳族环体系中具有1-4个杂原子作为环原子的芳基环体系,其中其余的原子是碳原子。在有些实施方案中,杂芳基在基团的环部分含有3-6个环原子,而在其它的实施方案中,含有6-9个或甚至6-10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方案中,所述杂芳基环体系是单环或双环的。非限制性实例包括但不限于诸如以下的基团:吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、吡咯基(pyrolyl)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如吲哚基-2-酮基或异二氢吲哚-1-酮基)、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、硫茚基、嘌呤基、黄嘌呤基(xanthinyl)、腺嘌呤基(adeninyl)、鸟嘌呤基(guaninyl)、喹啉基、异喹啉基(例如3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基基团。

[0029] “杂环基”是芳族(也称为杂芳基)或非芳族环烷基,其中1-4个环碳原子独立地被选自由O、S和N组成的组的杂原子置换。在有些实施方案中,杂环基包括3-10个环成员,而另一些此类基团具有3-5、3-6或3-8个环成员。杂环基也可在任何环原子上(即在该杂环的任何碳原子或杂原子上)与其它基团键合。杂环烷基可以是取代的或未取代的。杂环基包括不饱和、部分饱和和饱和的环体系,例如咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮或咪唑烷-2,4-二酮基)基团。短语杂环基包括稠环种类,包括包含稠合芳族和非芳族基团的那些,例如,1-和2-氨基四氢化萘、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基和苯并[1,3]二氧杂环戊烯

基。该短语也包括含有杂原子的桥连多环的环体系,例如但不限于奎宁环基(quinuclidyl)。杂环基的代表性实例包括但不限于吖丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基(例如哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己烷基、dioxy1、二硫杂环己烷基、吡喃基、哌啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二硫杂环丙烯基(dihydrodithiiny1)、二氢二硫杂环戊烯基(dihydrodithionyl)、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基、吲哚基(例如吲哚基-2-酮基或异二氢吲哚-1-酮基)、二氢吲哚基、异吲哚基、异二氢吲哚基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、吲嗪基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二硫杂环丙烯基(benzodithiiny1)、苯并氧硫杂环丙烯基(benzoxathiiny1)、苯并噻嗪基、苯并噁唑基(即,苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(例如氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基(xanthiny1)、腺嘌呤基(adeniny1)、鸟嘌呤基(guaniny1)、喹啉基、异喹啉基(例如3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、喹嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基、蝶啶基、硫茚基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二氧杂环己烯基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基、四氢嘧啶-2(1H)-酮和四氢喹啉基基团。代表性非芳族杂环基不包括包含稠合芳族基团的稠合环种类。非芳族杂环基的实例包括吖丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己烷基、二硫杂环己烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基或四氢嘧啶-2(1H)-酮。代表性取代的杂环基可以是一-取代的或超过一次取代的,例如但不限于吡啶基或吗啉基,它们是2-、3-、4-、5-或6-取代的,或被各种取代基二取代的,例如下文列举的那些。

[0030] “环烷基烷基”基团是式:-烷基-环烷基的原子团(radical),其中烷基和环烷基如上定义。取代的环烷基烷基可以是在该基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基部分二者上取代的。代表性的环烷基烷基包括但不限于甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环戊基、丙基环己基等。

[0031] “芳烷基”基团是式:-烷基-芳基的原子团,其中烷基和芳基是以上定义的。取代的芳烷基可以是在该基团的烷基、芳基或烷基和芳基部分二者上取代的。代表性的芳烷基包括但不限于苄基和苯乙基和稠合(环烷基芳基)烷基例如4-乙基-茚满基。

[0032] “杂环基烷基”基团是式:-烷基-杂环基的原子团,其中烷基和杂环基是以上定义的。取代的杂环基烷基可以是在该基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基部分二者上取代的。

代表性的杂环基烷基包括但不限于4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

- [0033] “卤素”是氟、氯、溴或碘。
- [0034] “羟基烷基”基团是被一个或多个羟基取代的如上所述的烷基。
- [0035] “烷氧基”基团是-0-(烷基),其中烷基是以上定义的。
- [0036] “烷氧基烷基”基团是-(烷基)-0-(烷基),其中烷基是以上定义的。
- [0037] “氨基”基团是式:-NH₂的原子团。
- [0038] “烷基氨基”基团是式:-NH-烷基或-N(烷基)₂的原子团,其中各烷基独立地是如上定义的。
- [0039] “羧基”基团是式:-C(0)OH的原子团。
- [0040] “氨基羰基”基团是式:-C(0)N(R[#])₂、-C(0)NH(R[#])或-C(0)NH₂的原子团,其中各R[#]独立地为取代或未取代的如本文定义的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基。
- [0041] “酰基氨基”基团是式:-NHC(0)(R[#])或-N(烷基)C(0)(R[#])的原子团,其中各烷基和R[#]独立地是如上定义的。
- [0042] “磺酰基氨基”基团是式:-NHSO₂(R[#])或-N(烷基)SO₂(R[#])的原子团,其中各烷基和R[#]是以上定义的。
- [0043] “脲”基团是式:-N(烷基)C(0)N(R[#])₂、-N(烷基)C(0)NH(R[#])、-N(烷基)C(0)NH₂、-NHC(0)N(R[#])₂、-NHC(0)NH(R[#])或-NH(CO)NHR[#]的原子团,其中各烷基和R[#]独立地是如上定义的。
- [0044] 当本文所述的基团除了烷基之外被说成是“取代的”时,它们可以被任何一个或多个适宜取代基取代。取代基的说明性实例是在本文公开的示例性化合物和实施方案中找到的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;脲;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;膦酸基;膦;硫代羰基;磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;尿烷;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;腙;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯;氧(-O);B(OH)₂、O(烷基)氨基羰基;环烷基,其可以是单环或稠合或非稠合多环基(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基)或杂环基,其可以是单环或稠合或非稠合多环基(例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基);单环或稠合或非稠合多环芳基或杂芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)芳氧基;芳烷基氧基;杂环基氧基;和杂环基烷氧基。
- [0045] 如本文所用的,术语“二氨基嘧啶化合物”是指式(I)和式(1B)的化合物以及本文提供的进一步的实施方案。在一个实施方案中,“二氨基嘧啶化合物”是表1、2和3中公开的化合物。术语“二氨基嘧啶化合物”包括本文提供的化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体和前药。
- [0046] 如本文所用的,术语“药学上可接受的盐(包括复数)”是指由药学上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸和无机碱及有机酸和有机碱)制备的盐。所述式(I)的化合物的合适药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐,或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡萄糖胺(N-甲基-葡萄糖胺)和

普鲁卡因制成的有机盐。合适的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸,例如乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸(ethene sulfonic acid)、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、羟基乙酸、氢溴酸、盐酸、羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、硝酸、扑姆酸(pamoic acid)、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、马来酸、磷酸、硫酸和甲烷磺酸。因此,具体盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其他的是本领域众所周知的,参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0047] 如本文所用的和除非另外指明的,术语“前药”意指可以水解、氧化或在生物学条件(体外(*in vitro*)或体内(*in vivo*))下反应提供活性化合物,特别是二氨基嘧啶化合物或式(I)的化合物的二氨基嘧啶化合物。前药的实例包括但不限于二氨基嘧啶化合物的衍生物和代谢物,包括生物可水解的部分,例如生物可水解的酰胺类、生物可水解的酯类、生物可水解的氨基甲酸酯类、生物可水解的碳酸盐类、生物可水解的酰脲类和生物可水解的磷酸盐类似物。在某些实施方案中,具有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的低级烷基酯。羧酸酯可方便地将分子上存在的任何羧酸部分酯化而生成。前药可典型地使用众所周知的方法制备,例如由以下文献描述的那些方法制备:Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham等,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard编著,1985,Harwood Academic Publishers GmfH)。

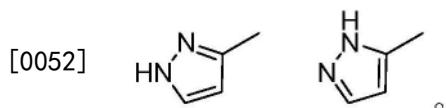
[0048] 如本文所用的和除非另外指明的,术语“立体异构体”或“立体异构体纯的(stereomerically pure)”意指二氨基嘧啶化合物的一种立体异构体,基本上无该化合物的其它立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构体纯的化合物将是基本上无所述化合物的相反对映体。具有两个手性中心的立体异构体纯的化合物将是基本上无所述化合物的其它非对映体。典型的立体异构体纯的化合物包含所述化合物的一种立体异构体大于约80% (重量) 和所述化合物的其它立体异构体小于约20% (重量),所述化合物的一种立体异构体大于约90% (重量) 和所述化合物的其它立体异构体小于约10% (重量),所述化合物的一种立体异构体大于约95% (重量) 和所述化合物的其它立体异构体小于约5% (重量),或所述化合物的一种立体异构体大于约97% (重量) 和所述化合物的其它立体异构体小于约3% (重量)。所述二氨基嘧啶化合物可具有多个手性中心并且可以作为外消旋体、各对映体或非对映体及其混合物存在。所有这样的异构体形式都包括在本文公开的实施方案中,包括其混合物。

[0049] 此类二氨基嘧啶化合物的立体异构体纯的形式的应用,以及那些形式的混合物的应用,全都由本文公开的实施方案所涵盖。例如,包含特定二氨基嘧啶化合物的对映体的相等或不相等数量的混合物可用于本文公开的方法和组合物中。这些异构体可以是不对称合成的或者采用标准技术例如手性柱或手性拆分剂(resolving agents)解析的。参见例如Jacques, J. 等,Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. 等, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press,

Notre Dame, IN, 1972)。

[0050] 还应当注意到,所述二氨基嘧啶化合物可包括E和Z异构体或其混合物,和顺式和反式异构体或其混合物。在某些实施方案中,所述二氨基嘧啶化合物被分离成为或者E或者Z异构体。在其它的实施方案中,所述二氨基嘧啶化合物是E和Z异构体的混合物。

[0051] “互变异构体”是指化合物的异构体形式,它们彼此处于平衡中。各异构体形式的浓度将取决于所述化合物所处的环境并且可以是不同的,取决于例如所述化合物是固体还是在有机溶液或水溶液中。例如,在水溶液中,吡唑可表现出以下的异构体形式,它们被称为彼此的互变异构体:



[0053] 正如本领域技术人员容易理解的,多种多样的官能团和其它结构可表现出互变异构现象,因此式(I)的化合物的所有互变异构体都在本发明的范围之内。

[0054] 还应当注意到,所述二氨基嘧啶化合物在一个或多个原子上可含有非天然比例的原子同位素 (atomic isotopes)。例如,所述化合物可以用放射性同位素例如氚 (^3H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S) 或碳-14 (^{14}C) 进行放射性标记,或者可以是同位素富集的,例如用氘 (^2H)、碳-13 (^{13}C) 或氮-15 (^{15}N)。如本文所用的,“同位素体 (isotopologue)”是一种同位素富集的化合物。术语“同位素富集的 (isotopically enriched)”是指某一原子的同位素组成不是该原子的天然同位素组成。“同位素富集的”也可指含有至少一个原子的同位素组成不是该原子的天然同位素组成的化合物。术语“同位素组成”是指对于给定原子存在的各同位素的量。放射性标记的和同位素富集的化合物都可用作治疗剂,例如癌症和炎症的治疗剂、研究试剂(例如结合试验试剂 (binding assay reagents)) 和诊断试剂(例如体内造影剂)。如本文所述的二氨基嘧啶化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,都计划包括在本文提供的实施方案的范围之内。在有些实施方案中,提供了所述二氨基嘧啶化合物的同位素体,例如,所述同位素体是氘、碳-13或氮-15富集的二氨基嘧啶化合物。

[0055] “JNK”意指由JNK1、JNK2或JNK3基因表达的蛋白质或其同等型 (isoform) (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. and Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770 (1996))。

[0056] 如本文所用的“治疗”,意指缓解紊乱 (disorder)、疾病 (disease) 或病症 (condition) 的全部或部分,或与紊乱、疾病或病症相关的一个或多个症状,或者减缓或停止那些症状的进一步进程或恶化,或者缓解或根除所述紊乱、疾病或病症本身的原因。在一个实施方案中,所述紊乱是肝脏纤维化疾病,例如非酒精性脂肪性肝炎、脂肪变性(即脂肪肝)、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、肝炎、肝细胞癌或肝纤维化同时伴有长期或反复酒精摄入(酒精性肝炎)、伴有感染(例如病毒性感染,例如HCV)、伴有肝脏移植或伴有药物诱发的肝损伤(例如对乙酰氨基酚毒性)。在有些实施方案中,“治疗”意指缓解紊乱、疾病或病症的全部或部分,或与导致肝脏纤维化疾病例如非酒精性脂肪性肝炎、脂肪变性(即脂肪肝)、肝炎或肝硬化的糖尿病或代谢综合症相关的症状,或者减缓或停止那些症状的进一步进程或恶化。在一个实施方案中,所述症状是黄疸病。在另一个实施方案中,“治疗”意指缓解紊乱、疾病或病症的全部或部分,或与通过抑制JNK途径可治疗或可预

防的病症的症状。

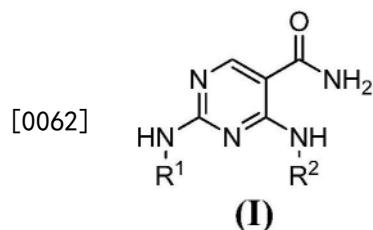
[0057] 如本文所用的“预防”，意指延迟和/或阻止紊乱、疾病或病症的全部或部分的发作、复发或扩散；防止对象获得紊乱、疾病或病症；或降低对象获得紊乱、疾病或病症的风险。在一个实施方案中，所述紊乱是如本文所述的肝脏纤维化疾病或导致肝脏纤维化疾病的糖尿病或代谢综合症或其症状。在另一个实施方案中，所述紊乱是通过抑制JNK途径可治疗或可预防的病症。

[0058] 术语“有效量”当与二氨基嘧啶化合物联用时意指能够治疗或预防本文公开的紊乱、疾病或病症或其症状的量。

[0059] 术语“对象”包括动物，包括但不限于牛、猴、马、绵羊、猪、雏鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠等动物，在一个实施方案中是哺乳动物，在另一个实施方案中是人。在一个实施方案中，对象是患有肝脏纤维化疾病或导致肝脏纤维化疾病的糖尿病或代谢综合症或通过抑制JNK途径可治疗或可预防的病症或其症状，或者处于可能患上该病危险之中的人。

[0060] 二氨基嘧啶化合物

[0061] 本文提供的是具有下式(I)的化合物：



[0063] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映体、同位素体和前药，

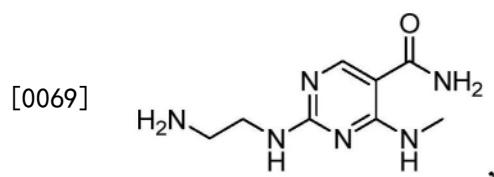
[0064] 其中：

[0065] R¹为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基杂环基，前提条件是R¹不为1-氨基环己基；和

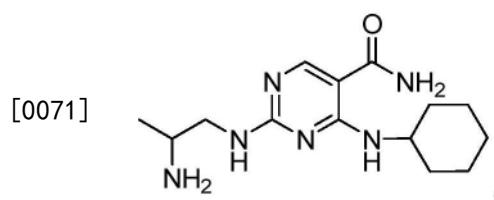
[0066] R²为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的饱和环烷基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的非芳族杂环基。

[0067] 在一个实施方案中，所述式(I)的化合物不是：

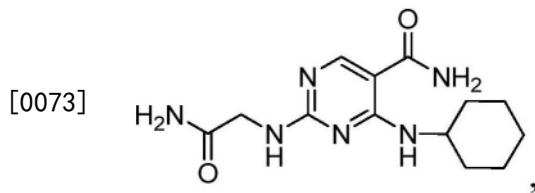
[0068] 2-(2-氨基乙基氨基)-4-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



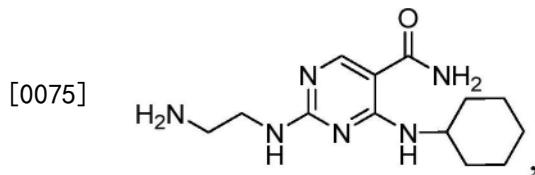
[0070] 2-(2-氨基丙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



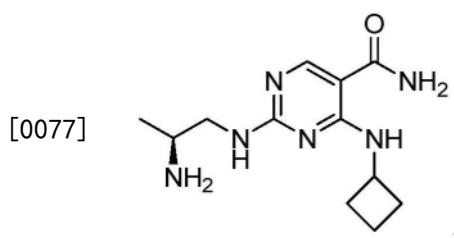
[0072] 2- (2-氨基-2-氧代乙基氨基) -4- (环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



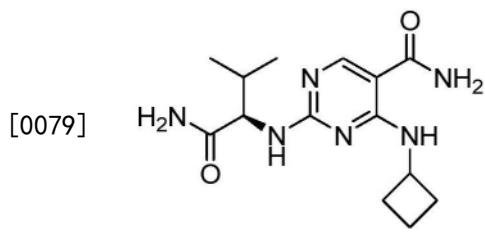
[0074] 2- (2-氨基乙基氨基) -4- (环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



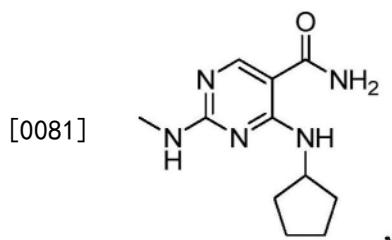
[0076] (S)-2- (2-氨基丙基氨基) -4- (环丁基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



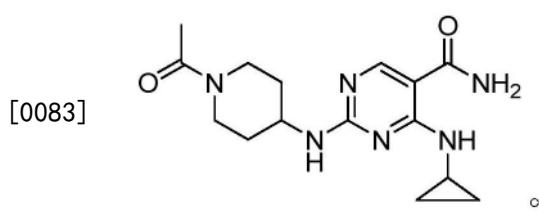
[0078] (R)-2- (1-氨基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基氨基) -4- (环丁基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



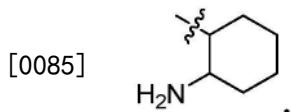
[0080] 4- (环戊基氨基) -2- (甲基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



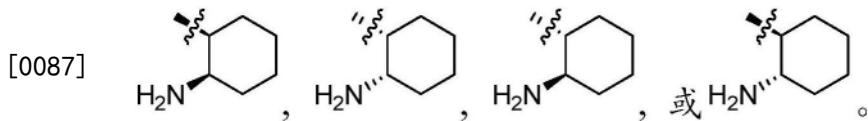
[0082] 或2- (1-乙酰基哌啶-4-基氨基) -4- (环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0084] 在一个实施方案中, R¹不是

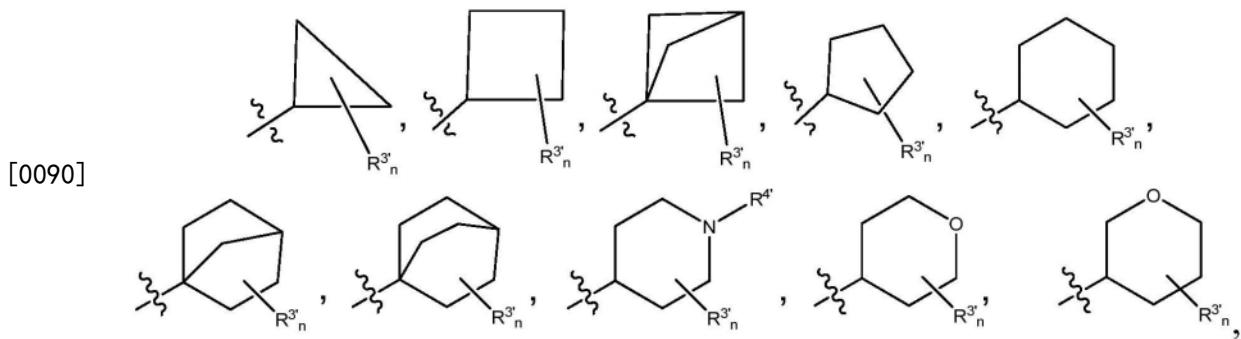


[0086] 例如,



[0088] 在式(I)的化合物的有些实施方案中, R^1 为支链 C_{1-8} 烷基, 例如, R^1 为异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基戊基或叔戊基。在其它的实施方案中, R^1 为异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、2,3-二甲基丁基、异戊基、2-甲基戊基、新戊基、叔戊基或3-甲基戊基。在其它的实施方案中, R^1 为取代或未取代的环烷基, 例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊基或双环[2.2.2]辛基。在其它的实施方案中, 所述环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基或双环[2.2.2]辛基。在有些这样的实施方案中, 所述环烷基被一个或多个卤素、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})\text{OR}$ 、 $-\text{NRC(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)NR}_2$ 、 $-\text{C(O)OR}'$ 或 $-\text{NRS(O)}_2\text{R}'$ 取代, 其中各 R 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各 R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化。例如, 所述环烷基被一个或多个甲基、乙基、叔丁基、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 或 $-NHSO_2CH_3$ 取代。在其它的实施方案中, 所述环烷基被一个或多个卤素、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})\text{OR}$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})\text{OR}'$ 、 $-\text{NRC(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)NR}_2$ 、 $-\text{C(O)OR}'$ 或 $-\text{NRS(O)}_2\text{R}'$ 取代, 其中各 R 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 各 R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各 R'' 独立地为 C_{1-6} 环烷基, 其中所述环烷基任选被氟化。例如, 所述环烷基被一个或多个甲基、乙基、叔丁基、环丙基、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O$ (环丙基)、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 或 $-NHSO_2CH_3$ 取代。在有些实施方案中, R^1 为取代或未取代的非芳族杂环基, 例如, 吡咯烷基、四氢吡喃基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基或哌啶基。在其它的实施方案中, 所述非芳族杂环基为氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡喃基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基或哌啶基。在有些这样的实施方案中, 所述哌啶基被 $-C(O)R'$ 或 $-C(O)OR'$ 取代, 其中 R' 为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化。在又一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的烷基环烷基, 例如 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 环丙基、 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 环丁基、 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 环戊基或 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 环己基。在有些这样的实施方案中, R^1 为 $-(CH_2)$ 环丙基、 $-(CH_2)$ 环丁基、 $-(CH_2)$ 环戊基、 $-(CH_2)$ 环己基、 $-CH(CH_3)$ 环丙基、 $-CH(CH_3)$ 环丁基、 $-CH(CH_3)$ 环戊基或 $-CH(CH_3)$ 环己基。在其它的实施方案中, R^1 为 $-(CH_2)$ 环丙基、 $-CH(CH_3)$ 环丙基、 $-CH(CH_3)$ 环丁基、 $-CH(CH_3)$ 环己基或 $-C(CH_3)_2$ 环丙基。在再一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的烷基杂环基, 例如 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 四氢呋喃基、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 二氧杂环戊烷基、 $(C_{1-4}\text{烷基})$ 呋喃基、 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 嘻吩基或 $-(C_{1-3}\text{烷基})$ 吡啶基。

[0089] 在式(I)的化合物的有些实施方案中, R^1 选自支链 C_{1-8} 烷基,



[0090] 其中

[0092] $R^{3'}$ 为卤素、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6} \text{环烷基})$ 、 $-NR_2$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})OR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR'$ 或 $-NRS(O)R'$ ；

[0093] R^4' 为 $-C(O)R'$ 或 $-C(O)OR'$ ；

[0094] 各 R 独立地为 H 或 $C_{1-4} \text{烷基}$ ，其中所述烷基任选被氟化；

[0095] 各 R' 独立地为 $C_{1-4} \text{烷基}$ ，其中所述烷基任选被氟化；

[0096] 各 R'' 独立地为 $C_{1-6} \text{环烷基}$ ，其中所述环烷基任选被氟化；和

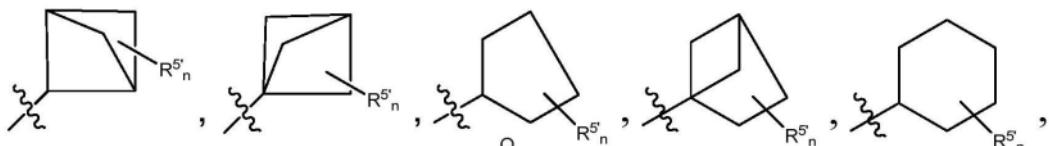
[0097] n 为 $0-2$ 。

[0098] 在有些这样的实施方案中， $R^{3'}$ 为甲基、乙基、叔丁基、环丙基、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O$ (环丙基)、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 或 $-NHSO_2CH_3$ 。

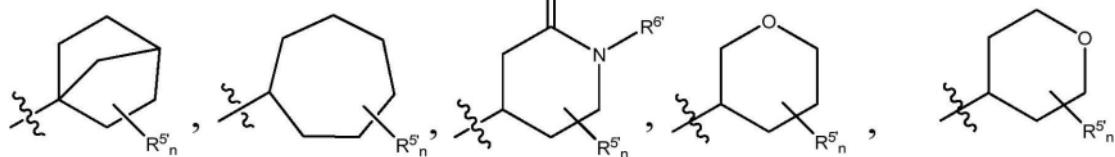
[0099] 在有些实施方案中， R^2 为取代或未取代的 $C_{1-8} \text{烷基}$ ，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、叔戊基、异戊基或 2 -甲基戊基。在其它的实施方案中， R^2 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、 3 -甲基丁基、 $2,3$ -二甲基丁基、 $3,3$ -二甲基丁基、 $2,3,3$ -三甲基丁基、叔戊基、异戊基、 3 -戊基、 3 -甲基戊基、 2 -甲基戊基或 $2,4$ -二甲基戊基。在有些这样的实施方案中， R^2 被一个或多个 $-(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 或 $-NRCOR'$ 取代，其中各 R 独立地为 H 或 $C_{1-4} \text{烷基}$ ，其中所述烷基任选被氟化，和各 R' 独立地为 $C_{1-4} \text{烷基}$ ，其中所述烷基任选被氟化。例如， R^2 被一个或多个 $-OH$ 或 $-CH_3$ 取代。在其它的实施方案中， R^2 被一个或多个 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-CH_3$ 取代。在有些实施方案中， R^2 为取代或未取代的环烷基，例如， R^2 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。在有些这样的实施方案中， R^2 被一个或多个 $-(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})C(O)NR_2$ 、 $-NR_2$ 或 $-NRCOR'$ 取代，其中各 R 独立地为 H 或 $C_{1-4} \text{烷基}$ ，其中所述烷基任选被氟化，和各 R' 独立地为 $C_{1-4} \text{烷基}$ ，其中所述烷基任选被氟化。在其它的实施方案中， R^2 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基或双环[2.2.1]庚基。在有些这样的实施方案中， R^2 被一个或多个 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6} \text{环烷基})$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})C(O)NR_2$ 、 $-NR_2$ 或 $-NRCOR'$ 取代，其中各 R 独立地为 H 或 $C_{1-4} \text{烷基}$ ，其中所述烷基任选被氟化，各 R' 独立地为 $C_{1-4} \text{烷基}$ ，其中所述烷基任选被氟化，和其中所述环烷基任选被氟化。在有些这样的实施方案中， R^2 被一个或多个甲基、乙基、异丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 或 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 取代。在其它的实施方案中， R^2 被一个或多个甲基、乙基、异丙基、 $-环丙基$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 或 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 取代。在有些实施方案中， R^2 为取代或未取代的烷基环烷基，例如，取代或未取代的 $(C_{1-3} \text{烷基})$ 环丙基、 $(C_{1-3} \text{烷基})$ 环丁基、 $(C_{1-3} \text{烷基})$ 环戊基或 $(C_{1-3} \text{烷基})$ 环己基。例如， R^2 为 $-(CH_2)$ 环丙

基、- (CH_2) 环丁基、- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 环丙基、- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 环丁基、- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 环丙基、- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 环丙基或- CH_2CH_2 环丁基。在有些实施方案中, R^2 为取代或未取代的非芳族杂环基, 例如, 四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基。在其它的实施方案中, R^2 为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基。在有些这样的实施方案中, R^2 被一个或多个- $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、- $(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{OR}$ 或- $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 取代, 其中各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各R'独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化。

[0100] 在式(I)的化合物的有些实施方案中, R^2 为取代或未取代的 C_{1-8} 烷基,



[0101]



[0102] 其中

[0103] R^5' 为- CF_3 、- $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、- $(\text{C}_{1-6}\text{环烷基})$ 、- $(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{OR}$ 、- $(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、- NR_2 或- NRCOR' , 其中所述环烷基任选被氟化;

[0104] R^6' 为H或- $\text{C}(\text{O})\text{R}'$;

[0105] 各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化;

[0106] 各R'独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化; 和

[0107] n为0-2。

[0108] 在有些这样的实施方案中, R^5' 为甲基、乙基、异丙基、-环丙基、- CF_3 、- CH_2OH 、-OH、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在有些实施方案中, R^6' 为H或- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

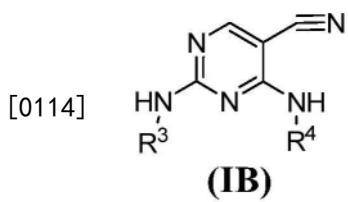
[0109] 在 R^2 的有些这样的实施方案中, R^1 为环烷基, 任选被一个或多个卤素、- CF_3 、- $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、- $(\text{C}_{1-6}\text{环烷基})$ 、- NR_2 、- $(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{OR}$ 、- $(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{OR}'$ 、- $\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 或- $\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$ 取代, 其中各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 各R'独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各R"独立地为 C_{1-6} 环烷基, 其中所述环烷基任选被氟化。

[0110] 本文提供的进一步的实施方案包括以上所述的特别实施方案中的一个或多个的多种组合。

[0111] 代表性的式(I)的化合物示于表1。

[0112] 在有些实施方案中, 所述化合物选自表2。

[0113] 本文提供的是具有下式(1B)的化合物:



[0115] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映体、同位素体和前药，

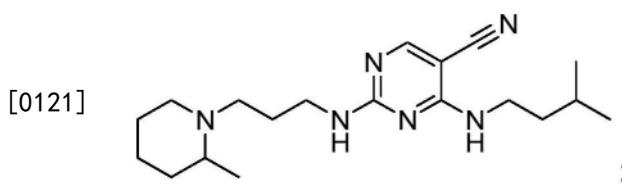
[0116] 其中：

[0117] R³为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基- (非芳族杂环基)；和

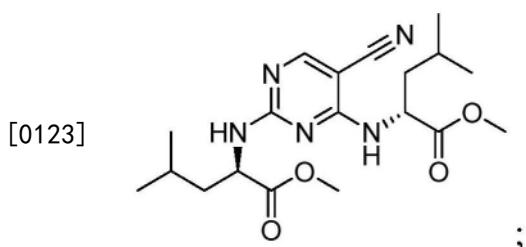
[0118] R⁴为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的非芳族杂环基。

[0119] 在一个实施方案中,所述化合物不是

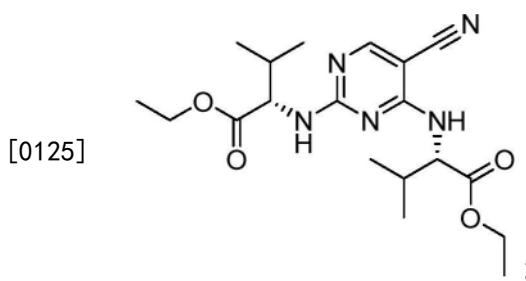
[0120] 4- (异戊基氨基) -2- (3- (2- 甲基哌啶-1- 基) 丙基氨基) 嘧啶-5- 甲腈



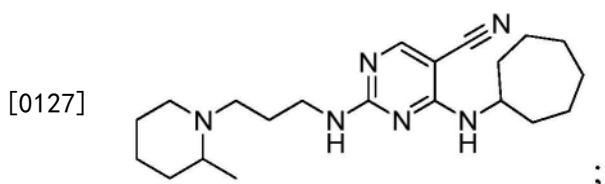
[0122] (2S,2'S)-2,2'- (5- 氰基嘧啶-2,4- 二基) 二 (氮烷二基) - 二 (4- 甲基戊酸甲酯)



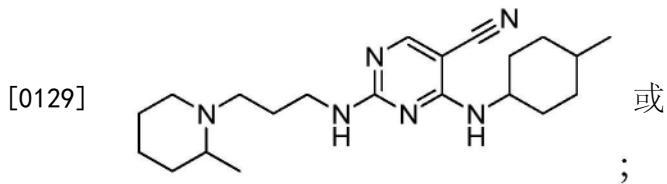
[0124] (2S,2'S)-2,2'- (5- 氰基嘧啶-2,4- 二基) 二 (氮烷二基) - 二 (3- 甲基丁酸乙酯)



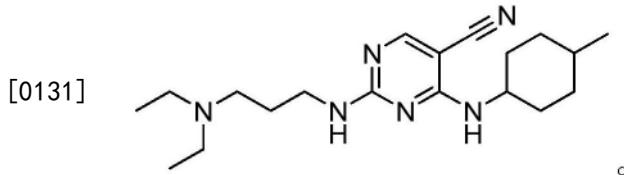
[0126] 4- (环庚基氨基) -2- (3- (2- 甲基哌啶-1- 基) 丙基氨基) 嘧啶-5- 甲腈



[0128] 4- (4- 甲基环己基氨基) -2- (3- (2- 甲基哌啶-1- 基) 丙基氨基) 嘧啶-5- 甲腈



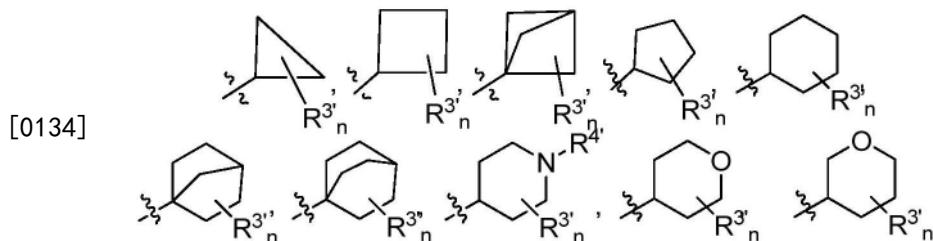
[0130] 2- (3- (二乙基氨基) 丙基氨基) -4- (4-甲基环己基氨基) 喹啶-5-甲腈



[0132] 在式 (IB) 的化合物的一个实施方案中, R^3 为支链 C_{1-8} 烷基, 例如, R^3 为异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基戊基或叔戊基。在其它的实施方案中, R^3 为异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、2,3-二甲基丁基、异戊基、2-甲基戊基、新戊基、叔戊基或3-甲基戊基。在有些实施方案中, R^3 为叔丁基。在其它的实施方案中, R^3 为取代或未取代的环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环 [1.1.1] 戊基或双环 [2.2.2] 辛基。在有些这样的实施方案中, R^3 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环 [1.1.1] 戊基、双环 [2.2.1] 庚基或双环 [2.2.2] 辛基。在有些实施方案中, R^3 为环丁基或环己基。在有些实施方案中, 所述环烷基被一个或多个卤素、- CF_3 、- $(C_{1-4}$ 烷基)、- $(C_{1-6}$ 环烷基)、- NR_2 、- $(C_{0-3}$ 烷基) OR 、- $(C_{0-3}$ 烷基) OR' 、- $NRC(O)R'$ 、- $C(O)R'$ 、- $(C_{0-3}$ 烷基) $C(O)NR_2$ 、- $C(O)OR'$ 或- $NRS(O)R'$ 取代, 其中各 R 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各 R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各 R'' 独立地为 C_{1-6} 环烷基, 其中所述环烷基任选被氟化。例如, 所述环烷基被一个或多个甲基、乙基、叔丁基、环丙基、- CF_3 、- F 、- OH 、- OCH_3 、- $OCHF_2$ 、- OCF_3 、- OCH_2CH_3 、- OCH_2CH_2F 、- OCH_2CF_3 、- O (环丙基)、- CH_2OH 、- CH_2OCH_3 、- $C(CH_3)_2OH$ 、- NH_2 、- $NH(CH_3)$ 、- $NHC(O)CH_3$ 、- $C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$ 、- $C(O)NHCH_3$ 、- $C(O)N(CH_3)_2$ 或- $NHSO_2CH_3$ 取代。在其它的实施方案中, 所述环烷基被一个或多个卤素、- $(C_{1-4}$ 烷基)、- NR_2 、- $(C_{0-3}$ 烷基) OR 、- $NRC(O)R'$ 、- $C(O)R'$ 、- $(C_{0-3}$ 烷基) $C(O)NR_2$ 、- $C(O)OR'$ 或- $NRS(O)R'$ 取代, 其中各 R 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各 R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化。例如, 所述环烷基被一个或多个甲基、乙基、叔丁基、- F 、- OH 、- OCH_3 、- $OCHF_2$ 、- OCF_3 、- OCH_2CH_3 、- OCH_2CH_2F 、- OCH_2CF_3 、- O (环丙基)、- CH_2OH 、- CH_2OCH_3 、- $C(CH_3)_2OH$ 、- NH_2 、- $NH(CH_3)$ 、- $NHC(O)CH_3$ 、- $C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$ 、- $C(O)NHCH_3$ 、- $C(O)N(CH_3)_2$ 或- $NHSO_2CH_3$ 取代。在有些实施方案中, 所述环烷基被一个或多个甲基、- F 、- OH 、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $OCHF_2$ 、- OCF_3 、- $NH(CH_3)$ 、- $NHC(O)CH_3$ 、- $C(O)N(CH_3)_2$ 或- $C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$ 取代。在又一些实施方案中, R^3 为取代或未取代的非芳族杂环基, 例如, 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二氧杂螺 [4.5] 呚烷基或哌啶基。在有些实施方案中, 所述非芳族杂环基为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧杂螺 [4.5] 呚烷基。在有些实施方案中, R^3 为四氢吡喃基。在有些实施方案中, 所述哌啶基被- $C(O)R'$ 或- $C(O)OR'$ 取代, 其中 R' 为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化。在有些实施方案中, R^3 为取代或未取代的烷基环烷基, 例如, $(C_{1-3}$ 烷基) 环丙基、 $(C_{1-3}$ 烷基) 环丁基、 $(C_{1-3}$ 烷基) 环戊基或 $(C_{1-3}$ 烷基) 环己基。在有些实施方案中, R^3 为- (CH_2) 环丙基、- (CH_2) 环丁基、- (CH_2) 环戊基、- (CH_2) 环己基、- $CH(CH_3)$ 环丙基、- $CH(CH_3)$ 环丁基、- $CH(CH_3)$ 环戊基或- $CH(CH_3)$ 环己基。在其它的实施方案中, R^3 为- (CH_2) 环丙基、- $CH(CH_3)$ 环丙

基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 环丁基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 环己基或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 环丙基。在有些实施方案中, R^3 为取代或未取代的烷基- (非芳族杂环基), 例如, $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 四氢呋喃基或 $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 二氧杂环戊烷基。

[0133] 在式 (IB) 的化合物的有些实施方案中, R^3 选自支链 C_{1-8} 烷基,



[0135] 其中

[0136] R^3 为卤素、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6} \text{环烷基})$ 、 $-NR_2$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3} \text{烷基})OR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR'$ 或 $-NRS(O)R'$ ；

[0137] R^4 为 $-C(O)R'$ 或 $-C(O)OR'$;

[0138] 各R独立地为H或C₁₋₄烷基,其中所述烷基任选被氟化;

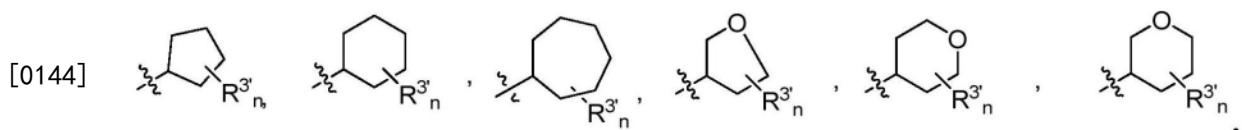
[0139] 各R' 独立地为C₁-C₆烷基,其中所述烷基任选被氟化;

[0140] 各R”独立地为C₁-C₆环烷基,其中所述环烷基任选被氟化;和

[0141] n为0-2。

[0142] 在有些实施方案中, R^3 为甲基、乙基、叔丁基、环丙基、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O$ (环丙基)、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 或 $-NHSO_2CH_3$ 。

[0143] 在式 (IB) 的化合物的有些实施方案中, R^3 选自支链 C_{1-8} 烷基,



[0145] 其中

[0146] R^3' 为卤素、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})\text{OR}$ 、 $-\text{NRC(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)R}'$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})\text{C(O)NR}_2$ 、 $-\text{C(O)OR}'$ 或 $-\text{NRS(O)R}'$ ；

[0147] 各R独立地为H或C₁₋₄烷基,其中所述烷基任选被氟化,各R'独立地为C₁₋₄烷基,其中所述烷基任选被氟化;和

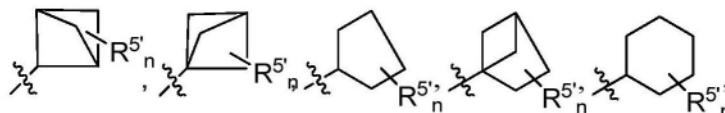
[0148] n为0-2。

[0149] 在有些这样的实施方案中, R^3 为甲基、乙基、叔丁基、-F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CF₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-C(CH₃)₂OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂ 或 -NHSO₂CH₃。

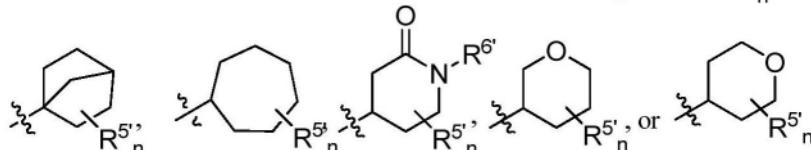
[0150] 在式(1B)的化合物的有些实施方案中, R^4 为取代或未取代的 C_{1-8} 烷基, 例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基戊基或叔戊基。在有些实施方案中, R^4 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、3-甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3,3-三甲基丁基、叔戊基、异戊基、3-戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基或2,4-二甲基戊基。在有些实施方案中, R^4 为异丙基、异丁基、异戊基、叔

丁基或叔戊基。在有些这样的实施方案中, R^4 被一个或多个- (C_{1-4} 烷基) 、- (C_{0-3} 烷基) OR、-C (0) NR₂ 或- NRCOR' 取代, 其中各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化。例如, R^4 被一个或多个-OH或-CH₃ 取代。在一些其它的实施方案中, R^4 为取代或未取代的环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基或双环[2.2.1]庚基。在有些实施方案中, R^4 为环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环[1.1.1]戊基。在有些实施方案中, R^4 被一个或多个卤素、-CF₃ 、- (C_{1-4} 烷基) 、- (C_{1-6} 环烷基) 、- (C_{0-3} 烷基) OR、- (C_{0-3} 烷基) C (0) NR₂ 、-NR₂ 或- NRCOR' 取代, 其中各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 各R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和其中所述环烷基任选被氟化。例如, R^4 被一个或多个甲基、乙基、异丙基、-环丙基、-CF₃ 、-CH₂OH、-OH、-OCH₃ 、-OCH₂CH₃ 、-C (0) NH₂ 、-NHC (0) CH₃ 或- NHC (0) CH₂CH₃ 取代。在有些实施方案中, R^4 被一个或多个卤素、- (C_{1-4} 烷基) 、- (C_{0-3} 烷基) OR、- (C_{0-3} 烷基) C (0) NR₂ 、-NR₂ 或- NRCOR' 取代, 其中各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化。在有些这样的实施方案中, R^4 被一个或多个F、甲基、乙基、异丙基、-CH₂OH、-OH、-OCH₃ 、-OCH₂CH₃ 、-OCHF₂ 、-OCH₂CF₃ 、-C (0) NH₂ 、-C (0) NHCH₃ 、-C (0) N (CH₃)₂ 、-CH₂C (0) NH₂ 、-CH₂C (0) NHCH₃ 、-CH₂C (0) N (CH₃)₂ 、-CH (CH₃) C (0) NH₂ 、-CH (CH₃) C (0) NHCH₃ 、-CH (CH₃) C (0) N (CH₃)₂ 、-C (CH₃)₂ C (0) NH₂ 、-C (CH₃)₂ C (0) NHCH₃ 、-C (CH₃)₂ C (0) N (CH₃)₂ 、-NH (CH₃) 、-NHC (0) CH₃ 或- NHC (0) CH₂CH₃ 取代。在有些实施方案中, R^4 被一个或多个甲基、乙基、-F、-CH₂OH或-OH取代。在有些实施方案中, R^4 为取代或未取代的非芳族杂环基, 例如, 氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基。在有些实施方案中, R^4 为四氢呋喃基或四氢吡喃基。在有些这样的实施方案中, R^4 被一个或多个- (C_{1-4} 烷基) 、- (C_{0-3} 烷基) OR或- C (0) R' 取代, 其中各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 和各R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化。

[0151] 在式 (IB) 的化合物的有些实施方案中, R^4 为取代或未取代的 C_{1-8} 烷基,



[0152]



[0153] 其中

[0154] R^5' 为- CF₃ 、- (C_{1-4} 烷基) 、- (C_{1-6} 环烷基) 、- (C_{0-3} 烷基) OR、- (C_{0-3} 烷基) C (0) NR₂ 、-NR₂ 或- NRCOR' , 其中所述环烷基任选被氟化;

[0155] R^6' 为H或- C (0) R' ;

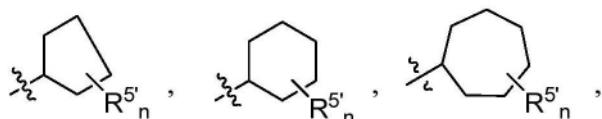
[0156] 各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化;

[0157] 各R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化; 和

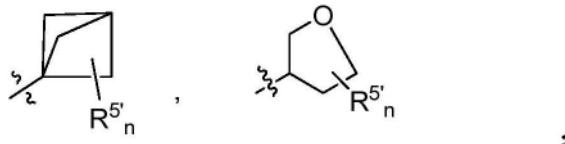
[0158] n为0-2。

[0159] 在有些这样的实施方案中, R^5' 为甲基、乙基、异丙基、-环丙基、-CF₃ 、-CH₂OH、-OH、-OCH₃ 、-OCH₂CH₃ 、-C (0) NH₂ 、-NHC (0) CH₃ 或- NHC (0) CH₂CH₃ 。在有些实施方案中, R^6' 为H或- C (0) CH₃ 、-C (0) CH₂CH₃ 、-C (0) CH (CH₃)₂ 或- C (0) CH₂CH (CH₃)₂ 。

[0160] 在式 (IB) 的化合物的有些实施方案中, R^4 为取代或未取代的 C_{1-8} 烷基,



[0161]



[0162] 其中

[0163] R^5' 为卤素、- $(C_{1-4}$ 烷基)OR、- $(C_{0-3}$ 烷基)C(0)NR₂、-NR₂ 或 -NRCOR'；

[0164] 各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化;

[0165] 各R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化; 和

[0166] n为0-2。

[0167] 在有些这样的实施方案中, R^5' 为F、甲基、乙基、异丙基、-CH₂OH、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-C(0)NH₂、-C(0)NHCH₃、-C(0)N(CH₃)₂、-CH₂C(0)NH₂、-CH₂C(0)NHCH₃、-CH₂C(0)N(CH₃)₂、-CH(CH₃)C(0)NH₂、-CH(CH₃)C(0)NHCH₃、-CH(CH₃)C(0)N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂C(0)NH₂、-C(CH₃)₂C(0)NHCH₃、-C(CH₃)₂C(0)N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-NHC(0)CH₃或 -NHC(0)CH₂CH₃。在有些实施方案中, R^5' 为F、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-NH(CH₃)、-NHC(0)CH₃、-C(0)N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂C(0)N(CH₃)₂。

[0168] 在有些实施方案中, 其中 R^4 为取代或未取代的环烷基, R^3 为环烷基, 任选被一个或多个卤素、-CF₃、- $(C_{1-4}$ 烷基)、- $(C_{1-6}$ 环烷基)、-NR₂、- $(C_{0-3}$ 烷基)OR、- $(C_{0-3}$ 烷基)OR'、-NRC(0)R'、-C(0)R'、-C(0)NR₂、-C(0)OR' 或 -NRS(0)R' 取代, 其中各R独立地为H或 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化, 各R' 独立地为 C_{1-4} 烷基, 其中所述烷基任选被氟化且各R"独立地为 C_{1-6} 环烷基, 其中所述环烷基任选被氟化。

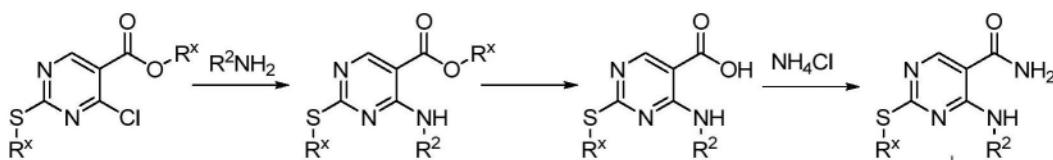
[0169] 本文提供的进一步的实施方案包括以上所述的特别实施方案中的一个或多个的多种组合。

[0170] 代表性的式 (IB) 的化合物示于表3。

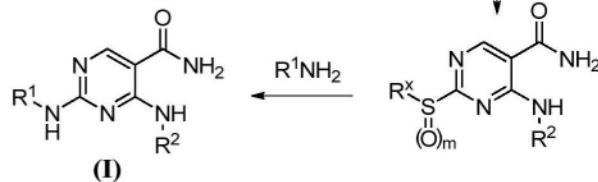
[0171] 在表1、表2和表3中所示的二氨基嘧啶化合物在本文所述的JNK抑制剂试验中进行了测试, 发现它们都具有作为JNK抑制剂的活性。在一个实施方案中, 所述二氨基嘧啶化合物是如本文所述的化合物, 其中所述化合物在10 μ M的浓度下将JNK1抑制至少约50%或50%以上。

[0172] 二氨基嘧啶化合物的制备方法

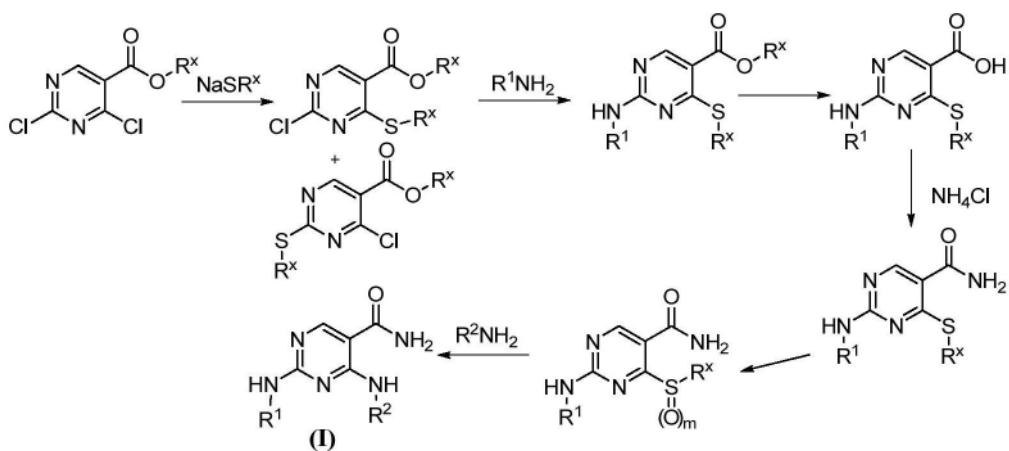
[0173] 所述二氨基嘧啶化合物可以采用常规的有机合成法和市售的原材料来制得。举例来说但不是限制, 式 (I) 的二氨基嘧啶化合物可以按照下面所示的流程1-9中以及本文给出的实施例中概述的方法来制备。应当注意到, 本领域技术人员将知道怎样修改说明性的流程和实施例中给出的程序才能得到所需要的产物。



[0174]

[0175] 流程1

[0176] 如流程1所示,式(I)的化合物,其中R¹和R²如本文中定义,可以如下制备:从适当衍生的4-氯-2-烷硫基嘧啶羧酸酯(其中各R^x独立地为C₁₋₂烷基)开始,通过在升高的温度(例如60-80℃)下,在有机溶剂(例如,乙醇、甲醇、异丙醇、THF、NMP、DMF、DMSO或二噁烷)中,在碱(例如,DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或磷酸钾)的存在下,用R²NH₂处理。该酯的水解通过在共溶剂(cosolvent)例如乙醇、甲醇、异丙醇、THF或二噁烷中,用含水碱例如氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液或氢氧化锂水溶液处理来实现。酰胺形成通过在偶联剂(例如,HATU、CDI、HBTU、EDC任选与HOBT组合或氯甲酸乙酯)的存在下,在有机溶剂例如NMP、DMF、DMSO、二噁烷、THF、DCM或氯仿中,在碱(例如DIEA、TEA或碳酸钾)的存在下,与NH₄Cl反应来完成。烷基硫醇部分的氧化通过在有机溶剂(例如,丙酮、DCM、NMP、DMF或氯仿)中,用氧化剂例如mCPBA、过硫酸氢钾制剂(oxone)、过氧化氢或3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷处理来实现。所得的砜(m=1)和亚砜(m=2)的混合物通过在升高的温度(例如80-100℃)下用R¹NH₂在溶剂(例如,二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或水)中,在有机碱例如DIEA、TEA、N-甲基吗啉或1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯的存在下进行处理,得到式(I)的化合物。



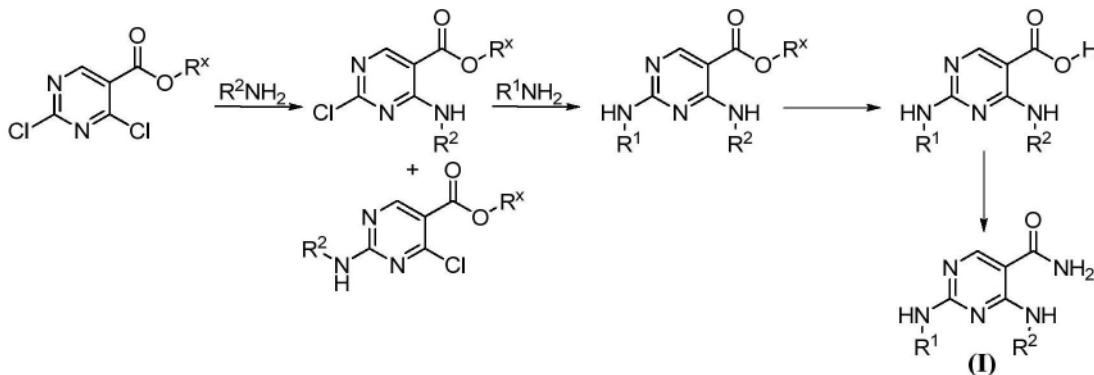
[0177]

[0178] 流程2

[0179] 可供选择的是,式(I)的化合物可如流程2所示(其中R¹、R²和R^x如上定义)制备。在有机溶剂(例如THF、DCM或二噁烷)中,在催化剂(例如,三乙基苄基氯化铵、四丁基氯化铵或四丁基溴化铵)的存在下,在冷却(例如,在-10℃)下,用NaSR^x处理2,4-二氯嘧啶-5-羧酸烷基酯,得到硫烷基衍生物的混合物。接着,在升高的温度(例如80℃)下,在有机溶剂(例如,

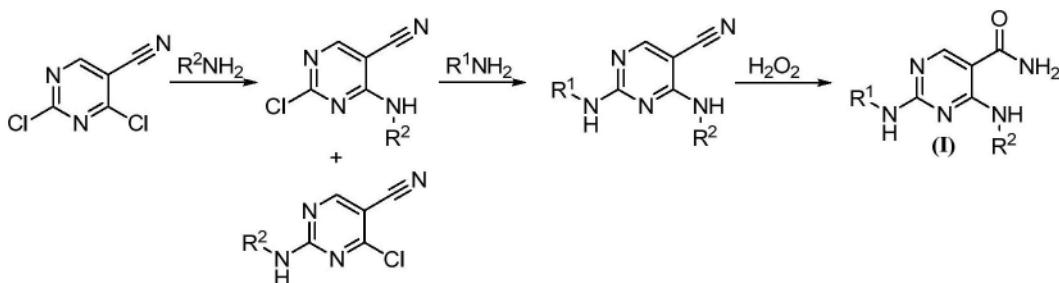
二噁烷、THF、NMP、DMF、DMSO、乙醇、甲醇或异丙醇)中,在碱(例如,DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或磷酸钾)的存在下,用R¹NH₂处理掺入R¹侧链。如上进行该烷基酯的水解、用NH₄C1偶联和氧化,提供砜(m=1)和亚砜(m=2)衍生物的混合物,该混合物在溶剂(例如二噁烷、NMP、DMF、DMSO、THF或水)中,在有机碱(例如DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基吗啉)的存在下,在升高的温度(例如80-110°C)下,用R²NH₂处理后提供式(I)的化合物。

[0180]

[0181] 流程3

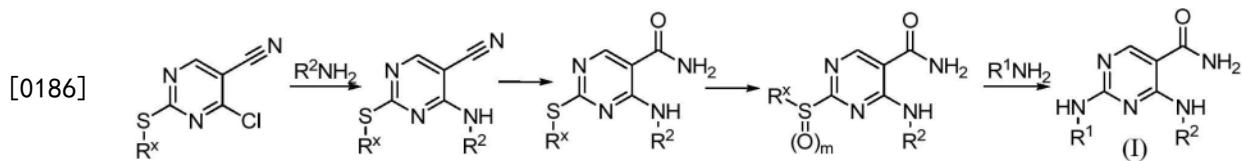
[0182] 式(I)的化合物也可如流程3所示制备。在溶剂(例如,乙醚、THF、DCM、甲苯或甲基叔丁基醚)中,在碱(例如,DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾)的存在下,在低温(例如,-70°C)下,用R2NH2处理2,4-二氯嘧啶-5-羧酸烷基酯,提供R2侧链的引入。分离区域异构体(regioisomers)的混合物,并将样品中剩余氯气加氢,允许R2侧链掺入的区域异构排布(regiometric assignment)。然后使所需区域异构体化合物进一步衍生化。接着,在有机溶剂(例如,THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或异丙醇)中,在碱(例如,DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾)的存在下,在升高的温度(例如70°C)下,用R1NH2处理提供R1侧链的引入。如前进行烷基酯的水解和用NH4C1偶联,提供式(I)的化合物。

[0183]

[0184] 流程4

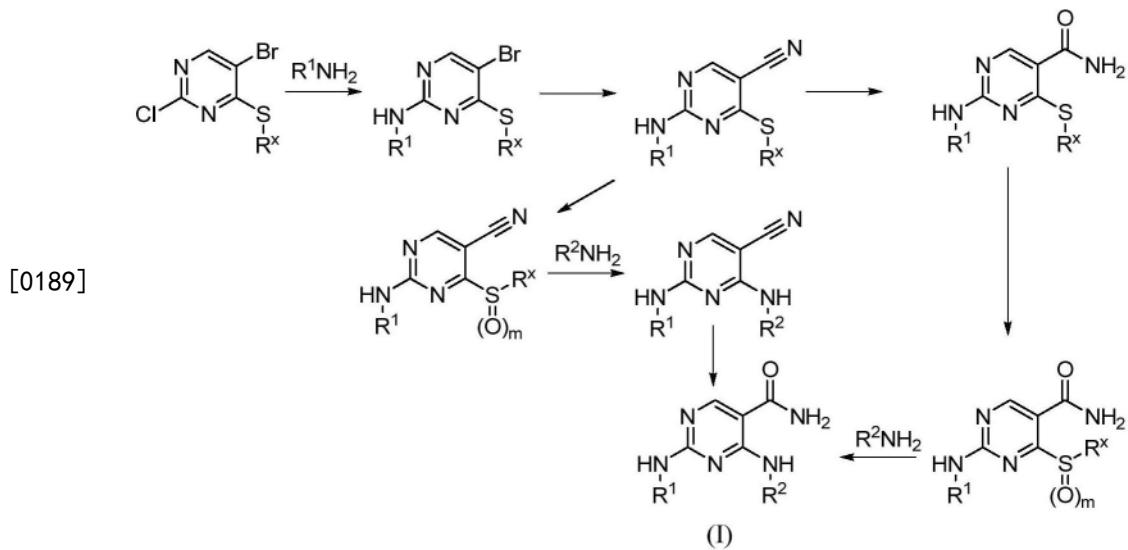
[0185] 式(I)的化合物合成的一个替代方法示于流程4。在有机溶剂(例如,乙醇、甲醇、异丙醇或THF)中,在碱(例如,DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾)的存在下,在低温(例如-60°C)下,用R2NH2处理2,4-二氯嘧啶-5-甲腈提供R2侧链的引入。如上所述,剩余氯气的加氢允许R2掺入的区域异构排布。接着,在有机溶剂(例如,1-丁醇、THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或异丙醇)中,在碱(例如,碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、DIEA或TEA)的存在下,在升高的温度(例如120°C)下,用R¹NH₂处理提供R¹侧

链的引入(在有些情形下提供式(1B)的化合物,当R¹=R³和R²=R⁴时)。在含水强碱例如氢氧化钠或氢氧化钾的存在下,在溶剂例如DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇中,用例如催化性过氧化物转变腈部分,提供式(I)的化合物。



[0187] 流程5

[0188] 式(I)的化合物合成的又一个方法示于流程5。在有机溶剂(例如,正丁醇、NMP、DMF、DMSO、二噁烷或乙醇)中,在碱(例如,DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾)的存在下,在介于50℃和90℃的温度下,用R¹NH₂处理4-氯-2-(烷硫基)嘧啶-5-甲腈引入R¹侧链。例如在溶剂(例如,DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇)中,在碱(例如氢氧化钠或氢氧化钾)的存在下,用过氧化物(H₂O₂)处理将甲腈转变成酰胺,再氧化(例如使用mCPBA、过硫酸氢钾制剂(oxone)、过氧化氢或3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷,在溶剂例如DCM、NMP、DMF或DMA中),提供如前面所述的砜(m=1)和亚砜(m=2)的混合物,该混合物可用R²NH₂处理(在溶剂例如(二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或正丁醇)中,在碱(例如DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基吗啉)的存在下,任选在升高的温度(例如介于室温和130℃之间))提供式(I)的化合物。

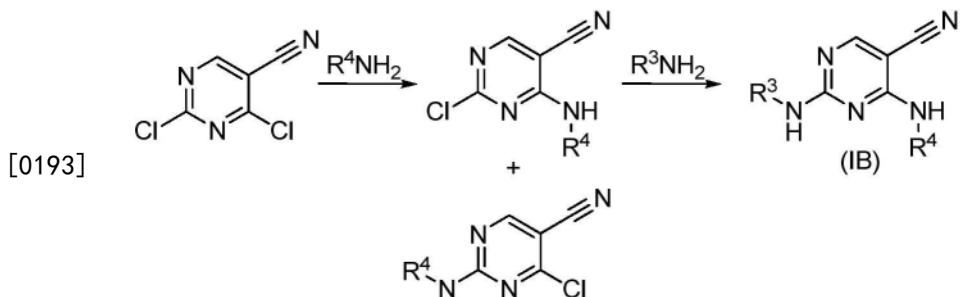


[0190] 流程6

[0191] 式(I)的化合物也可以如流程6所示获得。在有机溶剂(例如,正丁醇、NMP、DMF、DMSO、二噁烷或乙醇)中,在碱(例如,DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾)的存在下,在介于80℃和100℃之间的温度下,用R¹NH₂处理(treatment)5-溴-2-氯-4-(烷硫基)嘧啶引入R¹侧链。甲腈部分的引入通过在溶剂(例如DMF、DMSO、NMP或DMA)中,在催化剂例如Pd(0)的存在下,在升高的温度(例如介于80℃-100℃之间)下,用锌和二氯基锌处理来实现。如上所述,用过氧化物处理转变成酰胺部分,再氧化成砜/亚砜,和用R²NH₂处理提供式(I)的化合物。可供选择的是,先将烷硫基部分氧化,再引入R²侧链(在有些情形下提供式(1B)的化合物,当R¹=R³和R²=R⁴时),

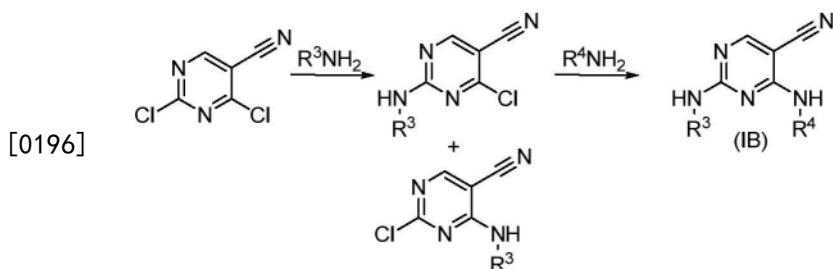
然后转变成酰胺部分,提供式(I)的化合物。

[0192] 可供选择的是,式(1B)的二氨基嘧啶化合物,其中R³和R⁴如本文中定义,可以按以下所示的流程7、8和9中以及在本文中给出的实施例中概述的方法制得。应当注意到,本领域技术人员将知道怎样修改说明性的流程和实施例中给出的程序才能得到所需要的产物。



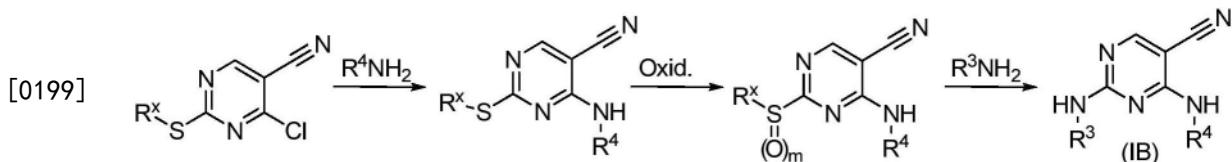
[0194] 流程7

[0195] 如流程7所示,在有机溶剂(例如,乙醇、甲醇、异丙醇或THF)中,在碱(例如,DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾)的存在下,用R⁴NH₂处理2,4-二氯嘧啶-5-甲腈提供R⁴侧链的引入。接着,在有机溶剂(例如,1-丁醇、THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或异丙醇)中,在碱(例如,碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、DIEA或TEA)的存在下,在升高的温度(例如50℃~90℃)下,用R³NH₂处理提供式(1B)的化合物。



[0197] 流程8

[0198] 可供选择的是,根据与流程8所示方法基本相同的方法,首先引入R³取代基,然后引入R⁴取代基。在有些实施方案中,在介于室温和110℃之间的温度下,进行用R⁴NH₂偶联。

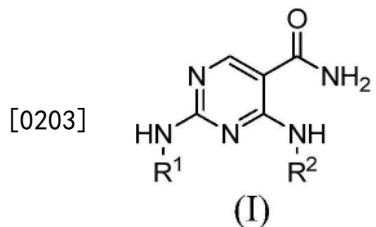


[0200] 流程9

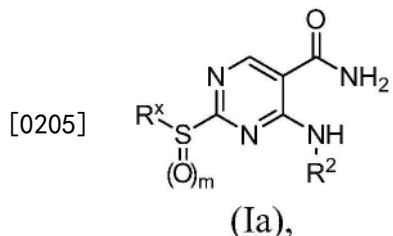
[0201] 在第三种方法中,式(1B)的化合物可如下制备:从适当衍生的4-氯-2-烷硫基嘧啶-甲腈(其中各R^x独立地为C₁₋₂烷基)开始,即在升高的温度(例如50℃~90℃)下,在有机溶剂(例如,正丁醇、NMP、DMF、DMSO或二噁烷)中,在碱(例如,DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾)的存在下,用R⁴NH₂处理。烷基硫醇部分的氧化是在有机溶剂(例如,DCM、NMP、DMF或DMA)中,用氧化剂例如mCPBA、过硫酸氢钾制剂、过氧化氢或3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷处理来实现。在室温或升高的温度(例如25℃~110℃)下,在溶剂(例如,二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或

正丁醇) 中, 在有机碱例如DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉的存在下, 所得的砜 ($m=1$) 和亚砜 ($m=2$) 的混合物用R3NH2处理, 得到式 (IB) 的化合物。

[0202] 在一个方面, 本文提供的是用于制备式 (I) 的化合物的方法:



[0204] 所述方法包括使式 (Ia) 的化合物



[0206] 在溶剂中, 在有机碱的存在下, 接触R¹NH₂,

[0207] 其中:

[0208] R¹为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基杂环基, 前提条件是R¹不为1-氨基环己基;

[0209] R²为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的饱和环烷基、取代或未取代的烷基环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基;

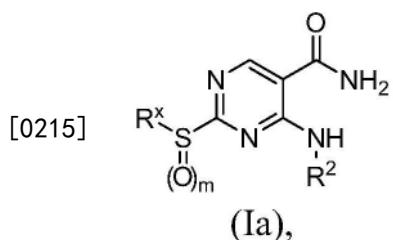
[0210] R^x为C₁₋₂烷基; 和

[0211] m为1或2。

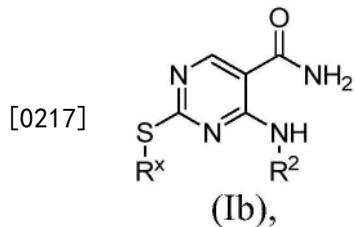
[0212] 在一个实施方案中, 所述式 (I) 的化合物不是2- (2-氨基乙基-氨基) -4- (甲基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺; 2- (2-氨基丙基氨基) -4- (环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺; 2- (2-氨基-2-氧化乙基氨基) -4- (环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺; 2- (2-氨基乙基氨基) -4- (环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺; (S) -2- (2-氨基丙基氨基) -4- (环丁基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺; (R) -2- (1-氨基-3-甲基-1-氧化丁烷-2-基氨基) -4- (环丁基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺; 4- (环戊基氨基) -2- (甲基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺; 或2- (1-乙酰基哌啶-4-基氨基) -4- (环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。

[0213] 在一个实施方案中, 所述溶剂是二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或水。在另一个实施方案中, 所述碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基吗啉。在有些实施方案中, 所述接触是在升高的温度(例如从约80°C到约100°C)下进行的。

[0214] 在有些实施方案中, 所述方法还包括制备式 (Ia) 的化合物:



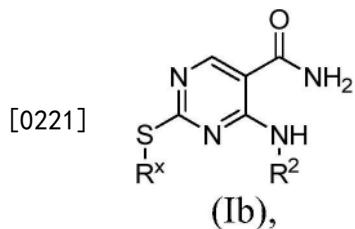
[0216] 所述方法包括氧化式(Ib)的化合物



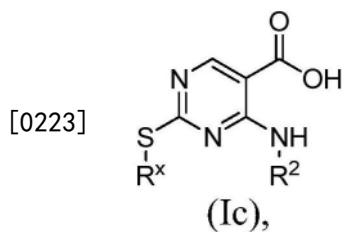
[0218] 在溶剂中,通过用选自mCPBA、过硫酸氢钾制剂(oxone)、过氧化氢或3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷的氧化剂处理。

[0219] 在一个实施方案中,所述溶剂是丙酮、DCM、NMP、DMF或氯仿。在有些实施方案中,所述方法是在介于约0℃至约20℃之间的温度下进行的。

[0220] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(Ib)的化合物:



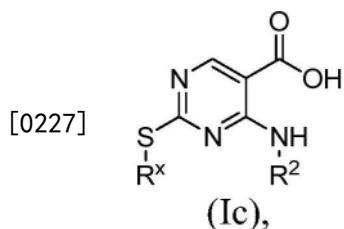
[0222] 所述方法包括使式(Ic)的化合物



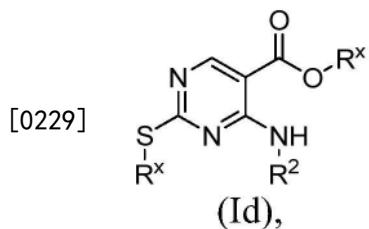
[0224] 在偶联剂和碱的存在下,在溶剂中,接触NH₄Cl。

[0225] 在有些实施方案中,所述溶剂是NMP、DMF、DMSO、二噁烷、THF、DCM或氯仿。在其它的实施方案中,所述偶联剂是HATU、CDI、HBTU、EDC/HOBt或氯甲酸乙酯,和所述碱是DIEA、TEA或碳酸钾。

[0226] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(Ic)的化合物



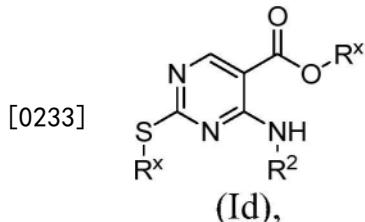
[0228] 所述方法包括使式(Id)的化合物



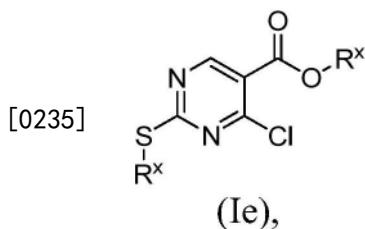
[0230] 在共溶剂中,接触含水碱。

[0231] 在有些实施方案中,所述含水碱是氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液或氢氧化锂水溶液。在其它的实施方案中,所述共溶剂是乙醇、甲醇、异丙醇、THF或二噁烷。

[0232] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(Id)的化合物



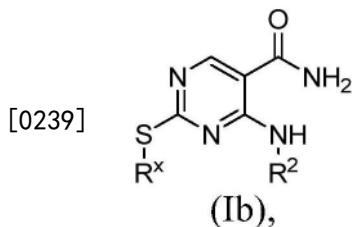
[0234] 所述方法包括使式(Ie)的化合物



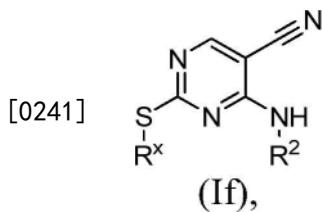
[0236] 在有机溶剂中,在碱的存在下,接触R²NH₂。

[0237] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是乙醇、甲醇、异丙醇、THF、NMP、DMF、DMSO或二噁烷。在其它的实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如从约60°C到约80°C)下进行的。

[0238] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(Ib)的化合物



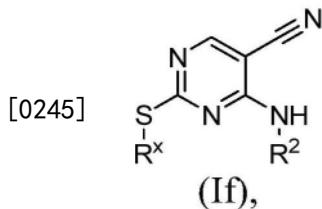
[0240] 所述方法包括使式(If)的化合物



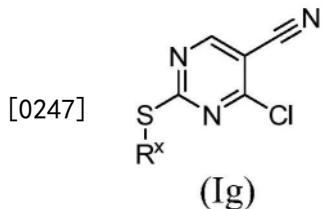
[0242] 在碱的存在下,在溶剂中,接触过氧化物。

[0243] 在有些实施方案中,所述溶剂是DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇。在其它的实施方案中,所述碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

[0244] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(If)的化合物



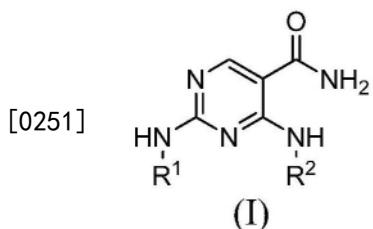
[0246] 所述方法包括使式 (Ig) 的化合物



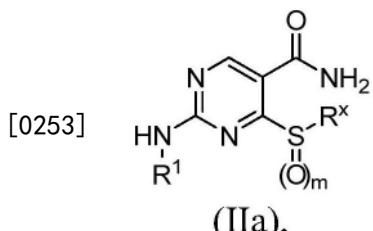
[0248] 在有机溶剂中,在碱的存在下,接触R²NH₂。

[0249] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是正丁醇、NMP、DMF、DMSO、二噁烷或乙醇。在其它的实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触在升高的温度(例如从约50℃到约90℃)下进行的。

[0250] 进一步提供的是用于制备式 (I) 的化合物的方法:



[0252] 所述方法包括使式 (IIa) 的化合物



[0254] 在溶剂中,在有机碱的存在下,接触R²NH₂,

[0255] 其中:

[0256] R¹为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基杂环基,前提条件是R¹不为1-氨基环己基;

[0257] R²为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的饱和环烷基、取代或未取代的烷基环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基;

[0258] R^x为C₁₋₂烷基;和

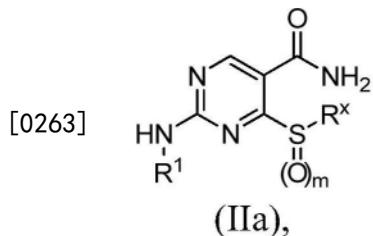
[0259] m为1或2。

[0260] 在一个实施方案中,所述式 (I) 的化合物不是2-(2-氨基乙基-氨基)-4-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基丙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基-2-

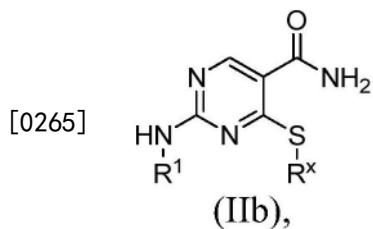
氧代乙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基乙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;(S)-2-(2-氨基丙基氨基)-4-(环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;(R)-2-(1-氨基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基氨基)-4-(环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;4-(环戊基氨基)-2-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;或2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-4-(环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

[0261] 在一个实施方案中,所述溶剂是二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或水。在另一个实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基吗啉。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如从约80°C到约110°C)下进行的。

[0262] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(IIa)的化合物:



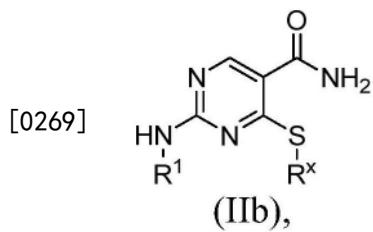
[0264] 所述方法包括氧化式(IIb)的化合物



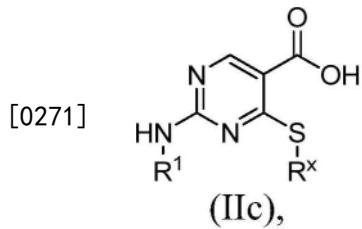
[0266] 在溶剂中,通过用选自mCPBA、过硫酸氢钾制剂(oxone)、过氧化氢或3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷的氧化剂处理。

[0267] 在一个实施方案中,所述溶剂是丙酮、DCM、NMP、DMF或氯仿。在有些实施方案中,所述氧化是在低温(例如在约0°C)下进行的。

[0268] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(IIb)的化合物:



[0270] 所述方法包括使式(IIc)的化合物

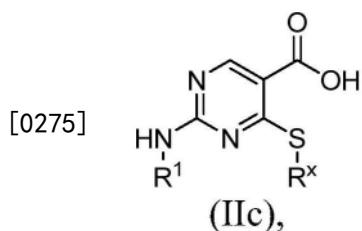


[0272] 在偶联剂和碱的存在下,在溶剂中,接触NH4Cl。

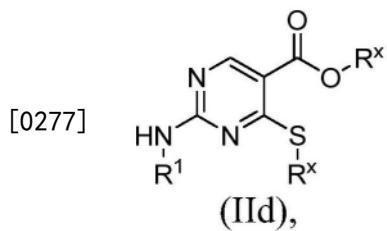
[0273] 在有些实施方案中,所述溶剂是NMP、DMF、DMSO、二噁烷、THF、DCM或氯仿。在其它的实施方案中,所述偶联剂是HATU、CDI、HBTU、EDC/HOBt或氯甲酸乙酯,和所述碱是DIEA、TEA

或碳酸钾。

[0274] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (IIc) 的化合物



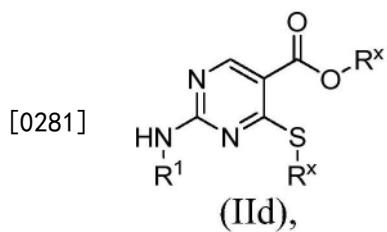
[0276] 所述方法包括使式 (IId) 的化合物



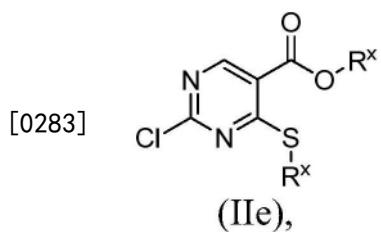
[0278] 在共溶剂中,接触含水碱。

[0279] 在有些实施方案中,所述含水碱是氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液或氢氧化锂水溶液。在其它的实施方案中,所述共溶剂是乙醇、甲醇、异丙醇、THF或二噁烷。

[0280] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (IId) 的化合物



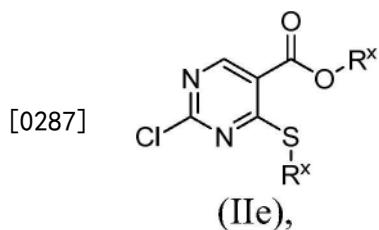
[0282] 所述方法包括使式 (IIe) 的化合物



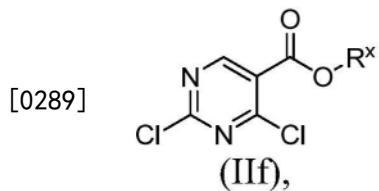
[0284] 在有机溶剂中,在有机碱的存在下,接触R¹NH₂。

[0285] 在一个实施方案中,所述有机溶剂是二噁烷、THF、NMP、DMF、DMSO、乙醇、甲醇或异丙醇。在另一个实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如从约80℃到约100℃)下进行的。

[0286] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (IIe) 的化合物



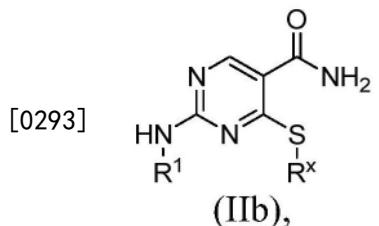
[0288] 所述方法包括使式 (IIf) 的化合物



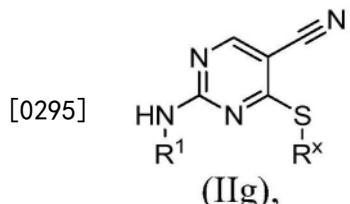
[0290] 在有机溶剂中,在催化剂的存在下,接触NaSR^x。

[0291] 在一个实施方案中,所述溶剂是THF、DCM或二噁烷。在一个实施方案中,所述催化剂是三乙基苄基氯化铵、四丁基氯化铵或四丁基溴化铵。在有些实施方案中,所述接触是在冷却(例如约-10℃)下进行的。

[0292] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (IIb) 的化合物:



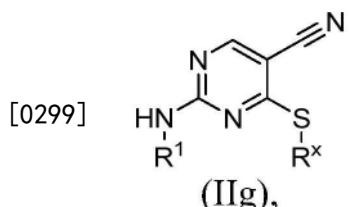
[0294] 所述方法包括使式 (IIg) 的化合物



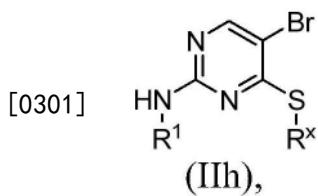
[0296] 在碱的存在下,在溶剂中,接触过氧化物。

[0297] 在有些实施方案中,所述溶剂是DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇。在其它的实施方案中,所述碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

[0298] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (IIg) 的化合物



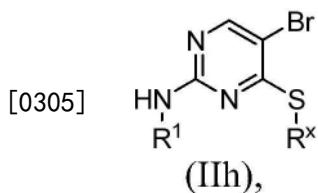
[0300] 所述方法包括使式 (IIh) 的化合物



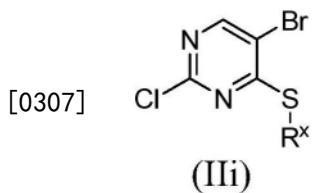
[0302] 在催化剂的存在下,在溶剂中,接触锌和二氯基锌。

[0303] 在有些实施方案中,所述催化剂是Pd (0)。在有些实施方案中,所述溶剂是DMF、DMSO、NMP或DMA。在其它的实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如在介于约80°C和约100°C之间的温度)下进行的。

[0304] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (IIh) 的化合物



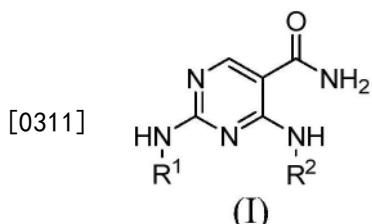
[0306] 所述方法包括使式 (IIi) 的化合物



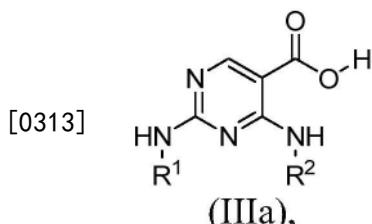
[0308] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触R¹NH₂。

[0309] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是正丁醇、NMP、DMF、DMSO、二噁烷或乙醇。在其它的实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如介于约80°C和约100°C之间的温度)下进行的。

[0310] 也提供的是用于制备式 (I) 的化合物的方法:



[0312] 所述方法包括使式 (IIIa) 的化合物



[0314] 在偶联剂和碱的存在下,在溶剂中,接触NH₄Cl,其中:

[0315] R¹为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基杂环基,前提条件是R¹不为1-氨

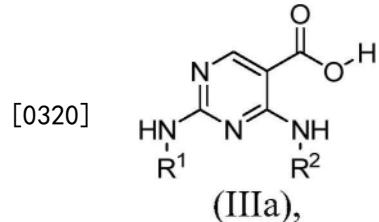
基环己基;和

[0316] R^2 为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的饱和环烷基、取代或未取代的烷基环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基。

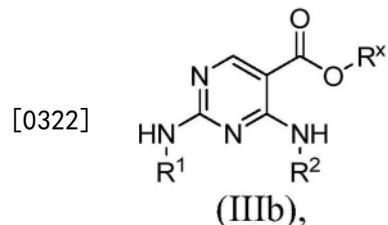
[0317] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物不是2-(2-氨基乙基-氨基)-4-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基丙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基-2-氧化乙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基乙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;(S)-2-(2-氨基丙基氨基)-4-(环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;(R)-2-(1-氨基-3-甲基-1-氧化丁烷-2-基氨基)-4-(环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;4-(环戊基氨基)-2-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;或2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-4-(环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

[0318] 在有些实施方案中,所述溶剂是NMP、DMF、DMSO、二噁烷、THF、DCM或氯仿。在其它的实施方案中,所述偶联剂是HATU、CDI、HBTU、EDC/HOBt或氯甲酸乙酯,和所述碱是DIEA、TEA或碳酸钾。

[0319] 在有些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式(IIIa)的化合物:



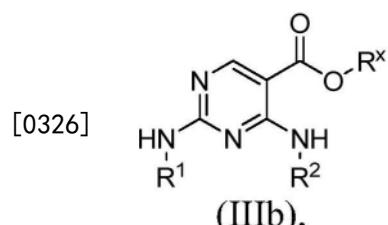
[0321] 所述方法包括使式(IIIb)的化合物



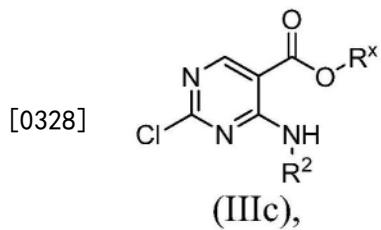
[0323] 在共溶剂中,接触含水碱,其中R^x为C₁₋₂烷基。

[0324] 在有些实施方案中,所述含水碱是氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液或氢氧化锂水溶液。在其它的实施方案中,所述共溶剂是乙醇、甲醇、异丙醇、THF或二噁烷。

[0325] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(IIIb)的化合物:



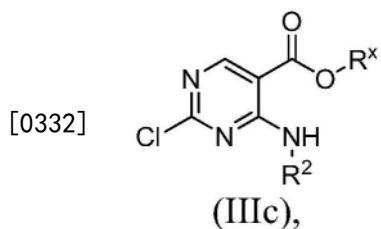
[0327] 所述方法包括使式(IIIc)的化合物



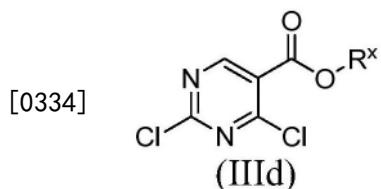
[0329] 在有机碱的存在下,在有机溶剂中,接触R¹NH₂。

[0330] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或异丙醇。在其它的实施方案中,有机碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如约70°C)下进行的。

[0331] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(IIIc)的化合物



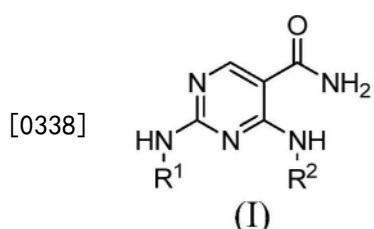
[0333] 所述方法包括使式(IIId)的化合物



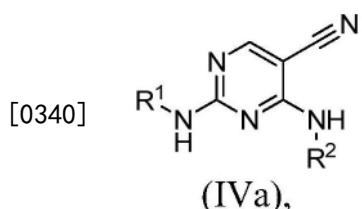
[0335] 在有机碱的存在下,在溶剂中,接触R²NH₂。

[0336] 在有些实施方案中,所述溶剂是乙醚、THF、DCM、甲苯或甲基叔丁基醚。在其它的实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是在低温(例如约-70°C)下进行的。

[0337] 也提供的是用于制备式(I)的化合物的方法:



[0339] 所述方法包括使式(IVa)的化合物



[0341] 在含水强碱的存在下,在溶剂中,接触催化性过氧化物,其中:

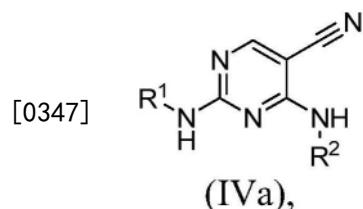
[0342] R^1 为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基杂环基,前提条件是 R^1 不为1-氨基环己基;和

[0343] R^2 为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的饱和环烷基、取代或未取代的烷基环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基。

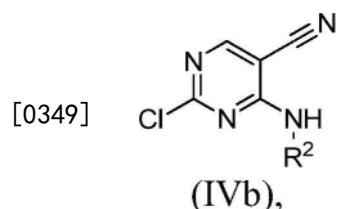
[0344] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物不是2-(2-氨基乙基-氨基)-4-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基丙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基-2-氧化乙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;2-(2-氨基乙基氨基)-4-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;(S)-2-(2-氨基丙基氨基)-4-(环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,(R)-2-(1-氨基-3-甲基-1-氧化丁烷-2-基氨基)-4-(环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;4-(环戊基氨基)-2-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;或2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-4-(环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

[0345] 在有些实施方案中,所述溶剂是DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇。在其它的实施方案中,所述含水强碱是例如氢氧化钠或氢氧化钾。

[0346] 在有些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式(IVa)的化合物:



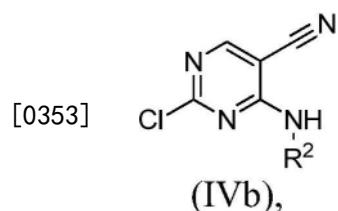
[0348] 所述方法包括使式(IVb)的化合物



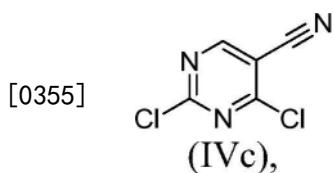
[0350] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触 R^1NH_2 。

[0351] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是1-丁醇、THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或异丙醇。在其它的实施方案中,所述碱是碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、DIEA或TEA。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如约120℃)下进行的。

[0352] 在有些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式(IVb)的化合物:



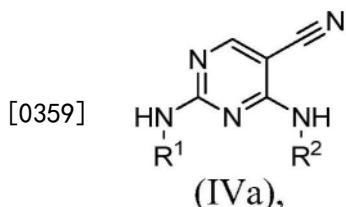
[0354] 所述方法包括使式(IVc)的化合物



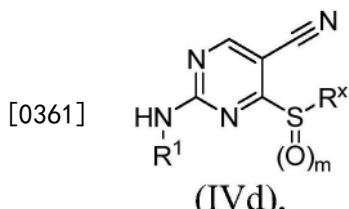
[0356] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触R²NH₂。

[0357] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是乙醇、甲醇、异丙醇或THF。在其它的实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是在低温(例如约-60℃)下进行的。

[0358] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (IVa) 的化合物:



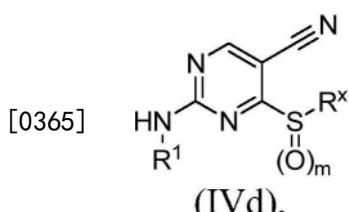
[0360] 所述方法包括使式 (IVd) 的化合物



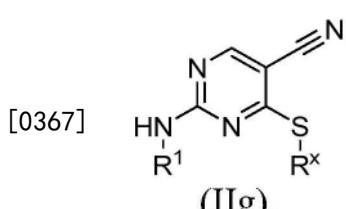
[0362] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触R²NH₂。

[0363] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是DCM、NMP、DMF或DMA。在其它的实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基吗啉。在有些实施方案中,所述接触是在介于室温和约130℃之间的温度下进行的。

[0364] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (IVd) 的化合物:



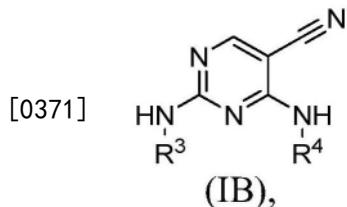
[0366] 所述方法包括氧化式 (IIg) 的化合物



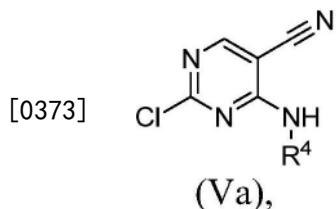
[0368] 在溶剂中,通过用选自mCPBA、过硫酸氢钾制剂(oxone)、过氧化氢、或3-苯基-2-(苯基碘酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷的氧化剂处理。

[0369] 在一个实施方案中,所述溶剂是DCM、NMP、DMF或DMA。在有些实施方案中,所述氧化是在从约0℃到约室温的温度下进行的。

[0370] 也提供的是用于制备式 (IB) 的化合物的方法



[0372] 所述方法包括使式 (Va) 的化合物



[0374] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触R³NH₂,其中

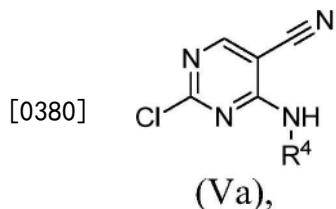
[0375] R³为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基- (非芳族杂环基);和

[0376] R⁴为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的非芳族杂环基。

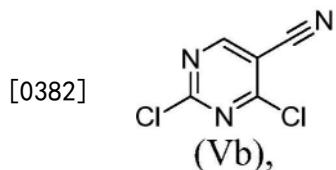
[0377] 在一个实施方案中,所述化合物不是4- (异戊基氨基) -2- (3- (2- 甲基哌啶-1- 基) 丙基氨基) 嘧啶-5- 甲腈; (2S,2'S) -2,2' - (5- 氯基嘧啶-2,4- 二基) 二 (氮烷二基) 二 (4- 甲基戊酸甲酯); (2S,2'S) -2,2' - (5- 氯基嘧啶-2,4- 二基) 二 (氮烷二基) 二 (3- 甲基丁酸乙酯); 4- (环庚基氨基) -2- (3- (2- 甲基哌啶-1- 基) 丙基氨基) 嘧啶-5- 甲腈; 4- (4- 甲基环己基氨基) -2- (3- (2- 甲基哌啶-1- 基) 丙基氨基) 嘧啶-5- 甲腈; 或2- (3- (二乙基氨基) 丙基氨基) -4- (4- 甲基环己基氨基) 嘧啶-5- 甲腈。

[0378] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是1- 丁醇、THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或异丙醇。在其它的实施方案中,所述碱是碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、1,8- 二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7- 烯、N- 甲基吗啉、DIEA或TEA。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如从约50℃到约90℃)下进行的。

[0379] 在有些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式 (Va) 的化合物:



[0381] 所述方法包括使式 (Vb) 的化合物

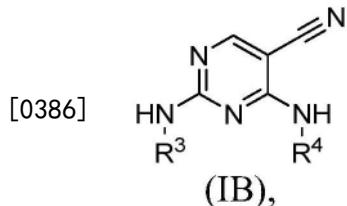


[0383] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触R⁴NH₂。

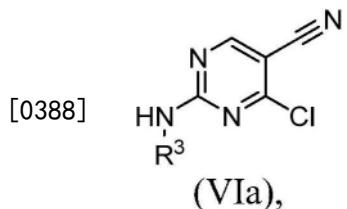
[0384] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是乙醇、甲醇、异丙醇或THF。在其它的实施方案

中,所述碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是在低温(例如从约-70℃到约20℃)下进行的。

[0385] 也提供的是用于制备式(IVB)的化合物的方法



[0387] 所述方法包括使式(VIa)的化合物



[0389] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触R⁴NH₂,其中

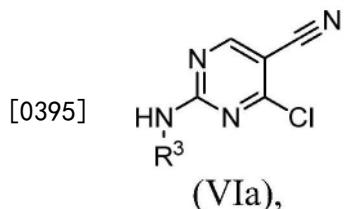
[0390] R³为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基-(非芳族杂环基);和

[0391] R⁴为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的非芳族杂环基。

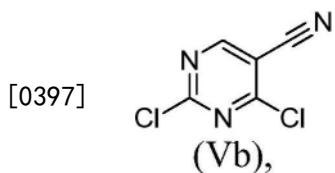
[0392] 在一个实施方案中,所述化合物不是4-(异戊基氨基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基氨基)嘧啶-5-甲腈;(2S,2'S)-2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)二(氮烷二基)二(4-甲基戊酸甲酯);(2S,2'S)-2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)二(氮烷二基)二(3-甲基丁酸乙酯);4-(环庚基氨基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基氨基)嘧啶-5-甲腈;4-(4-甲基环己基氨基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基氨基)嘧啶-5-甲腈;或2-(3-(二乙基氨基)丙基氨基)-4-(4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。

[0393] 在有些实施方案中,所述有机溶剂是1-丁醇、NMP、DMF、DMSO或二噁烷。在其它的实施方案中,所述碱是碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、DIEA或TEA。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如从约25℃到约110℃)下进行的。

[0394] 在有些这样的实施方案中,所述方法还包括制备式(VIa)的化合物:



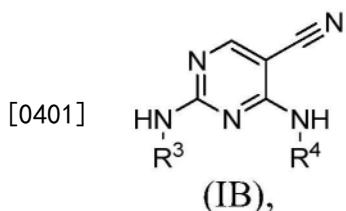
[0396] 所述方法包括使式(Vb)的化合物



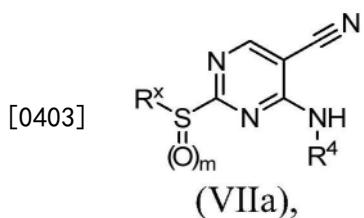
[0398] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触 R^3NH_2 。

[0399] 在有些这样的实施方案中,所述有机溶剂是乙醇、甲醇、异丙醇或THF。在其它的实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是进行的在低温(例如从约-70°C至约20°C)下进行的。

[0400] 提供的是用于制备式(IVB)的化合物的方法



[0402] 所述方法包括使式(VIIa)的化合物



[0404] 在碱的存在下,在有机溶剂中,接触 R^3NH_2 ,其中

[0405] R^3 为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的烷基环烷基或取代或未取代的烷基-(非芳族杂环基)；

[0406] R^4 为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的非芳族杂环基；

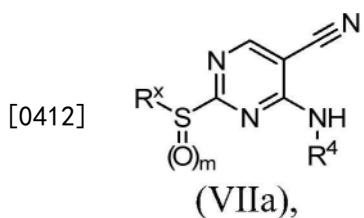
[0407] R^x 为C₁₋₂烷基和

[0408] m 为1或2。

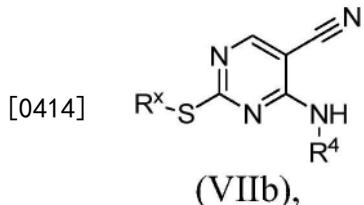
[0409] 在一个实施方案中,所述化合物不是4-(异戊基氨基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基氨基)嘧啶-5-甲腈;(2S,2'S)-2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)二(氮烷二基)二(4-甲基戊酸甲酯);(2S,2'S)-2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)二(氮烷二基)二(3-甲基丁酸乙酯);4-(环庚基氨基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基氨基)嘧啶-5-甲腈;4-(4-甲基环己基氨基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基氨基)嘧啶-5-甲腈;或2-(3-(二乙基氨基)丙基氨基)-4-(4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。

[0410] 在一个实施方案中,所述溶剂是二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或正丁醇。在另一个实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基吗啉。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如从约25°C到约110°C)下进行的。

[0411] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式(VIIa)的化合物:



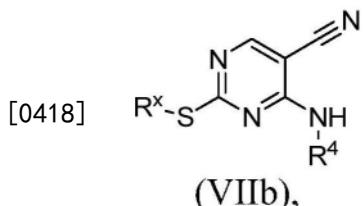
[0413] 所述方法包括氧化式 (VIIb) 的化合物



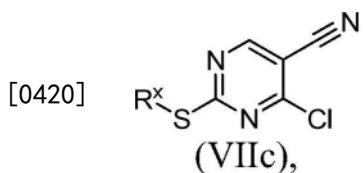
[0415] 在溶剂中,通过用选自mCPBA、过硫酸氢钾制剂(oxone)、过氧化氢或3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷的氧化剂处理。

[0416] 在一个实施方案中,所述溶剂是DCM、NMP、DMF或DMA。在有些实施方案中,所述氧化是在低温(例如约0℃)下进行的。

[0417] 在有些实施方案中,所述方法还包括制备式 (VIIb) 的化合物



[0419] 所述方法包括使式 (VIIc) 的化合物



[0421] 在有机溶剂中,在碱的存在下,接触R⁴NH₂。

[0422] 在一个实施方案中,所述有机溶剂是正丁醇、NMP、DMF、DMSO或二噁烷。在另一个实施方案中,所述碱是DIEA、TEA、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯或磷酸钾。在有些实施方案中,所述接触是在升高的温度(例如从约50℃到约90℃)下进行的。

[0423] 使用方法

[0424] 所述二氨基嘧啶化合物具有作为药物来治疗、预防或改善动物或人的病症的实用性。此外,所述二氨基嘧啶化合物针对蛋白激酶、特别是JNK1和/或JNK2有活性。因此,本文提供的是所述二氨基嘧啶化合物的许多应用,包括治疗或预防以下所列举的那些疾病。本文提供的方法包括将有效量的一种或多种二氨基嘧啶化合物给予有其需要的对象。

[0425] 在一个方面,本文提供的是抑制表达激酶的细胞中的所述激酶的方法,包括使所述细胞接触有效量的二氨基嘧啶化合物。在一个实施方案中,所述激酶是JNK1、JNK2或其突变体或同等型,或它们的组合。例如,所述二氨基嘧啶化合物是来自表1、2或3的化合物。

[0426] 在另一个方面本文提供的是用于治疗或预防肝脏纤维化疾病例如非酒精性脂肪

性肝炎、脂肪变性(即脂肪肝)、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、肝炎、肝细胞癌和肝纤维化同时伴有长期或反复酒精摄入(酒精性肝炎)、伴有感染(例如病毒性感染例如HCV)、伴有肝脏移植或伴有药物诱发的肝损伤(例如对乙酰氨基酚毒性)的方法，包括给予有其需要的对象有效量的二氨基嘧啶化合物。在有些这样的方面，本文提供的是用于治疗或预防导致肝脏纤维化疾病例如非酒精性脂肪性肝炎、脂肪变性(即脂肪肝)、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化和肝炎的糖尿病或代谢综合症的方法，包括给予有其需要的对象有效量的二氨基嘧啶化合物。

[0427] 在另一个方面，本文提供的是用于治疗或预防一种或多种(one or more)选自间质性肺纤维化、系统性硬化病、硬皮病、慢性同种异体移植物肾病变、抗体介导的排斥或狼疮的紊乱的方法，包括给予有其需要的对象有效量的二氨基嘧啶化合物。在有些这样的实施方案中，所述狼疮是红斑狼疮(例如盘状红斑狼疮或皮肤红斑狼疮)或系统性狼疮。

[0428] 在另一个方面，本文提供的是用于治疗或预防通过抑制JNK1和/或JNK2可治疗或可预防的病症的方法，所述方法包括给予有其需要的对象有效量的二氨基嘧啶化合物。此类病症的实例包括类风湿性关节炎；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；哮喘、支气管炎；变应性鼻炎；慢性阻塞性肺疾病；囊性纤维化；炎症性肠疾病；过敏性肠综合症(irritable bowel syndrome)；粘液性结肠炎；溃疡性结肠炎；克罗恩病(Crohn's disease)；亨廷顿病(Huntington's disease)；肝炎；胰腺炎；肾炎；多发性硬化；红斑狼疮；II型糖尿病；肥胖症；动脉粥样硬化；血管成形术后再狭窄；左心室肥大；心肌梗塞；脑卒中；心、肺、肠、肾、肝、胰、脾和脑的缺血性损伤；急性或慢性器官移植排斥；用于移植的器官的保存；器官衰竭或肢缺损(例如，包括但不限于由缺血-再灌注损伤、创伤、全身受伤、车祸、挤压伤或移植失败所致的)；移植物抗宿主病；内毒素性休克；多器官衰竭；银屑病；暴露于火、化学品或辐射所致的烧伤；湿疹；皮炎；皮肤移植；局部缺血；与外科手术或创伤性损伤(例如车辆事故、枪弹伤或肢轧碎(limb crush))相关的缺血病症；癫痫；阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)；帕金森病(Parkinson's disease)；对细菌或病毒感染的免疫应答；恶病质；血管生成性和增殖性疾病；实体肿瘤；和各种组织例如结肠、直肠、前列腺、肝脏、肺、支气管、胰腺、脑、头、颈、胃、皮肤、肾脏、宫颈、血液、喉、食管、口、咽、膀胱、卵巢或子宫的癌症。

[0429] 药物组合物和给药途径

[0430] 所述二氨基嘧啶化合物可以在胶囊剂、微胶囊剂、片剂、颗粒剂、散剂、糖锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂、糖浆剂、贴片剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、喷雾剂、溶液剂和乳液剂等常规剂型中经口服、局部或胃肠外给予对象。合适的制剂可通过常用的方法并使用常规的有机或无机添加剂来制备，所述有机或无机添加剂例如赋形剂(例如蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石粉、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石粉或十二烷基硫酸钠)、矫味剂(例如柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或柑橘粉)、防腐剂(例如苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如羟丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如水)和基质蜡(例如可可脂、白矿脂或聚乙二醇)。在所述药物组合物中，所述二氨基嘧

啶化合物的有效量可以是在将达到所需效果的水平上;例如,在单位剂量中约0.005mg/kg对象体重至约10mg/kg对象体重,供口服和胃肠外给药用。

[0431] 给予对象的二氨基嘧啶化合物的剂量是相当宽的变动并可由保健从业者(health-care practitioner)的判断来决定。一般而言,所述二氨基嘧啶化合物可以在对象中按约0.005mg/kg对象体重至约10mg/kg对象体重的剂量给予一日1~4次,但是上述剂量可根据对象的年龄、体重和医学病症及给药物类型作适当变动。在一个实施方案中,所述剂量是约0.01mg/kg对象体重至约5mg/kg对象体重、约0.05mg/kg对象体重至约1mg/kg对象体重、约0.1mg/kg对象体重至约0.75mg/kg对象体重或约0.25mg/kg对象体重至约0.5mg/kg对象体重。在一个实施方案中,每天给予一个剂量。在任何既定情形下,所述二氨基嘧啶化合物的给药量将取决于诸如活性成分的溶解度、所使用的制剂和给药途径等因素。在一个实施方案中,局部浓度的应用提供细胞内暴露或约0.01-10 μ M的浓度。

[0432] 在另一个实施方案中,本文提供的是用于治疗或预防疾病或紊乱的方法,包括将约0.375mg/天至约750mg/天、约0.75mg/天至约375mg/天、约3.75mg/天至约75mg/天、约7.5mg/天至约55mg/天或约18mg/天至约37mg/天的二氨基嘧啶化合物给予有其需要的对象。

[0433] 在另一个实施方案中,本文提供的是用于治疗或预防疾病或紊乱的方法,包括将约1mg/天至约1200mg/天、约10mg/天至约1200mg/天、约100mg/天至约1200mg/天、约400mg/天至约1200mg/天、约600mg/天至约1200mg/天、约400mg/天至约800mg/天或约600mg/天至约800mg/天的二氨基嘧啶化合物给予有其需要的对象。在一个特别的实施方案中,本文公开的方法包括将400mg/天、600mg/天或800mg/天的二氨基嘧啶化合物给予有其需要的对象。

[0434] 在另一个实施方案中,本文提供的是包含介于约1mg和200mg、约35mg和约1400mg、约125mg和约1000mg、约250mg和约1000mg或约500mg和约1000mg之间的二氨基嘧啶化合物的单位剂量制剂。

[0435] 在一个特别的实施方案中,本文提供的是包含约100mg或400mg的二氨基嘧啶化合物的单位剂量制剂。

[0436] 在另一个实施方案中,本文提供的是包含1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg的二氨基嘧啶化合物的单位剂量制剂。

[0437] 二氨基嘧啶化合物可以每天给予一次、两次、三次、四次或更多次。在一个特别的实施方案中,600mg或600mg以下的剂量可以作为一日一次的剂量给予,而超过600mg的剂量可以按等于总日剂量的一半的量给予一日两次。

[0438] 为了方便起见,二氨基嘧啶化合物可以经口服给予。在一个实施方案中,当口服给予时,二氨基嘧啶化合物同膳食和水一起给予。在另一个实施方案中,所述二氨基嘧啶化合物分散在水或果汁(例如苹果汁或澄汁)中并作为混悬液经口服给予。

[0439] 所述二氨基嘧啶化合物也可以经真皮内、肌内、腹膜内、透皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、经皮、直肠、粘膜、通过吸入或局部给予耳、鼻、眼或皮肤。给药方式留给保健从业者决定,并可部分地取决于医学病症的部位。

[0440] 在一个实施方案中,本文提供的是含有二氨基嘧啶化合物而无额外的载体、赋形

剂或溶媒的胶囊剂。

[0441] 在另一个实施方案中,本文提供的是包含有效量的二氨基嘧啶化合物和药学上可接受的载体或溶媒的组合物,其中药学上可接受的载体或溶媒可包含赋形剂、稀释剂或其混合物。在一个实施方案中,所述组合物是药物组合物。

[0442] 所述组合物可以呈片剂、咀嚼片剂、胶囊剂、溶液剂、胃肠外溶液剂、糖锭剂、栓剂和混悬剂等形式。组合物可被配制在剂量单位中含有日剂量或日剂量的方便分数,它可以是单个片剂或胶囊剂或液体的方便体积。在一个实施方案中,所述溶液剂是由水溶性盐类(例如盐酸盐)制备的。一般而言,所有的组合物全都按照药物化学中的已知方法制备。将二氨基嘧啶化合物与合适的载体或稀释剂混合,再将适量的该混合物充填于胶囊中,可制备胶囊剂。常用的载体和稀释剂包括但不限于惰性粉状物质,例如许多不同种类的淀粉、粉状纤维素、尤其是结晶和微晶纤维素、糖类例如果糖、甘露醇和蔗糖、谷物粉(*grain flours*)和类似的可食性粉。

[0443] 片剂可通过直接压片法、通过湿法制粒法或通过干法制粒法制备。它们的配方通常会掺入稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及所述化合物。典型的稀释剂包括例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐类(例如氯化钠)和粉状糖。粉状纤维素衍生物也是有用的。典型的片剂粘合剂是例如淀粉、明胶和糖类例如乳糖、果糖、葡萄糖等物质。天然和合成树胶也是常用的,包括阿拉伯树胶、海藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可用作粘合剂。

[0444] 在片剂制剂中,为了防止片剂和冲头粘在冲模上,润滑剂可能是必需的。润滑剂可选自诸如滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油等光滑固体。片剂崩解剂是当湿润时膨胀以分解片剂并释放所述化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶和树胶。更具体地讲,例如,玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木质纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、海藻酸、瓜尔胶(*guar gum*)、柑桔渣和羧甲基纤维素以及十二烷基硫酸钠都可以使用。片剂可以用糖作为调味剂和密封剂或用成膜保护剂进行包衣以改变片剂的溶出特性。所述组合物也可配制成咀嚼片剂,例如,通过在制剂中使用例如甘露醇等物质。

[0445] 当需要将二氨基嘧啶化合物作为栓剂给予时,典型的基质都可以使用。可可脂是传统的栓剂基质,它可通过加蜡来轻微提升其熔点而改性。水混溶性栓剂基质(包含,特别是各种分子量的聚乙二醇)正在广泛使用。

[0446] 所述二氨基嘧啶化合物的效果可通过适宜的制剂来延迟或延长。例如,可以制备所述二氨基嘧啶化合物的缓慢溶解的小丸并将这些小丸掺入片剂或胶囊剂中,或者作为缓释植入装置。该技术也包括制造几种不同溶出速率的小丸,并用小丸的混合物充填胶囊。片剂或胶囊剂可以用抵抗溶出达可预测时间周期的薄膜包衣。甚至可以将胃肠外制剂制成长效的,即将所述二氨基嘧啶化合物溶解或悬浮在油性或乳化溶媒,这允许它在血清中被缓慢分散。

实施例

[0447] 给出以下实施例是用于说明而不是限制。化合物采用在Chemdraw Ultra 9.0(CambridgeSoft)中提供的自动名称产生工具来命名,该软件产生化学结构的系统名称,支

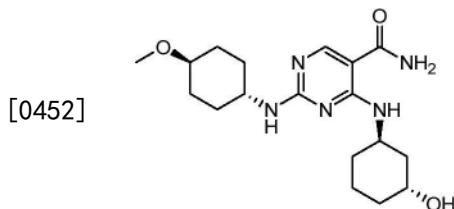
持立体化学的Cahn-Ingold-Prelog法则。本领域技术人员可以修改说明性的实施例中给出的程序以得到所需要的产物。

[0448] 使用的缩写：

DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EDC	乙基-(N',N'-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐
ESI	电喷雾电离
HATU	六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
HOEt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱法
HTRF	同质时间分辨荧光
LCMS	液相色谱法/质谱法
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
MS	质谱法
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
SFC	超临界流体色谱法
TBTU	四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四-甲基脲鎓
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法

[0450] 化合物合成

[0451] 实施例1:4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0453] 4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。将2,4-二氯-嘧啶-5-甲腈(1.2g,6.93mmol)的无水乙醇(10mL)溶液和(1r,4r)-4-甲氧基环己胺(893mg,6.93mmol)的无水乙醇(10mL)溶液在-60℃混合,然后滴加DIEA(1.34g,10.4mmol)。将混合物在-60℃下搅拌1.5h,然后在室温下搅拌过夜。除去挥发部分,残余物在硅胶上纯化(用9.1%-25%乙酸乙酯的石油醚和3.2%-4.7%甲醇的DCM洗脱),得到两种异构体(如下所述鉴定),就是为白色固体的4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(560mg,2.10mmol,收率30%)和为白色固体的2-氯-4-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(227mg,0.85mmol,收率12%)。MS(ESI):m/z 266.9[M+1]⁺。

[0454] 这两种异构体的鉴定是通过脱卤中间体的表征来实现。两个馏分的脱卤作用如下实现。将在THF(10mL)和氨水(1mL)的共溶剂中的4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(50mg,0.18mmol)和阮内镍(Raney nickel)在室温、在氢气囊(hydrogen balloon)下搅拌过夜。将混合物过滤,滤液浓缩后通过反相制备型HPLC纯化(10%~40%乙腈+0.005%氨溶液),得到5-(氨基甲基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基环己基)嘧啶-2-胺(25mg,0.10mmol,收率58%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δppm 8.23(s,2H),4.96(d,J=10.0Hz,1H),3.85-3.73(m,1H),3.69(s,2H),3.34(s,3H),3.22-3.11(m,1H),2.15-2.04(m,4H),1.44-1.34(m,4H);MS(ESI):m/z 236.9[M+1]⁺。

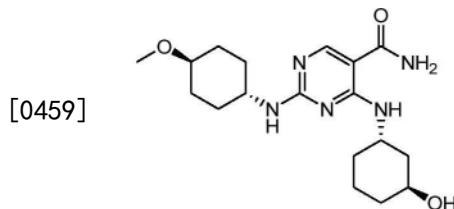
[0455] 同样,将在THF(10mL)和氨水(1mL)的共溶剂中的2-氯-4-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(50mg,0.18mmol)和阮内镍在室温、在氢气囊下搅拌过夜。将混合物过滤,滤液浓缩后通过反相制备型HPLC纯化(10%~40%乙腈+0.005%氨溶液),得到5-(氨基甲基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基环己基)嘧啶-4-胺(30mg,0.12mmol,收率66%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δppm 8.46(s,1H),7.84(s,1H),7.25(s,1H),4.00-3.93(m,1H),3.79(s,2H),3.34(s,3H),3.23-3.14(m,1H),2.14-2.02(m,4H),1.48-1.22(m,4H);MS(ESI):m/z 236.9[M+1]⁺。

[0456] B.4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。将4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(236mg,0.88mmol)、(1R,3R)-3-氨基环己醇(151mg,1.32mmol;如Tetrahedron:Asymmetry 15:2051-2056(2004)中描述的方法制备)和碳酸铯(573mg,1.76mmol)在无水正丁醇(20mL)中的混合物在120℃在氮气下搅拌3h。使混合物在水和DCM之间分配。将有机层合并、浓缩和在硅胶上纯化(用16%-50%乙酸乙酯的石油醚和3.2%-4.7%甲醇的DCM洗脱),得到4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(140mg,0.40mmol,收率46%),为白色固体。MS(ESI):m/z 346.0[M+1]⁺。

[0457] C.4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(140mg,0.40mmol)溶于DMSO(10mL)中,在室温下加入10滴饱和氢氧化钠水溶液和10滴过

氧化氢水溶液(30%)。将反应混合物在50℃下搅拌6h。使反应混合物在水和DCM-异丙醇(5:1)之间分配。将有机层合并、浓缩和在硅胶上纯化(用50%-75%乙酸乙酯的石油醚和4.76%-9.1%甲醇的DCM洗脱),得到4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(103mg,0.28mmol,收率70%),为白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) :δ ppm 9.00 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 1.98-1.54 (m, 8H), 1.41-1.14 (m, 7H); MS (ESI) :m/z 363.9 [M+1]⁺。

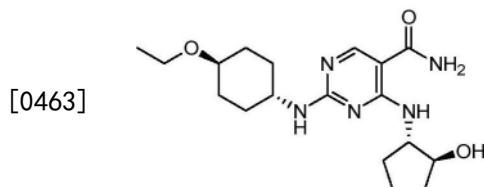
[0458] 实施例2:4-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0460] A. 4-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。将4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(236mg,0.88mmol,按本文所述合成)、(1S,3S)-3-氨基环己醇(209mg,1.33mmol;如Tetrahedron: Asymmetry 15:2051-2056 (2004) 中描述的方法制备)和碳酸铯(573mg,1.76mmol)在无水正丁醇(20mL)中的混合物在120℃在氮气下搅拌3h。使混合物在水和DCM之间分配。将有机层合并、浓缩和在硅胶上纯化(用16%-50%乙酸乙酯的石油醚和3.2%-4.7%甲醇的DCM洗脱),得到4-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(140mg,0.40mmol,收率46%),为白色固体。MS (ESI) :m/z 346.1 [M+1]⁺。

[0461] B. 4-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(140mg,0.40mmol)溶于DMSO(10mL)中,在室温下加入10滴饱和氢氧化钠水溶液和10滴过氧化氢水溶液(30%)。将反应混合物在50℃下搅拌6h。使反应混合物在水和DCM-异丙醇(5:1)之间分配。将有机层合并、浓缩和在硅胶上纯化(用50%-75%乙酸乙酯的石油醚和4.76%-9.1%甲醇的DCM洗脱),得到4-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(102mg,0.28mmol,收率70%),为白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) :δ ppm 9.01 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.02 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.01-1.55 (m, 8H), 1.41-1.15 (m, 7H); MS (ESI) :m/z 363.9 [M+1]⁺。

[0462] 实施例3:2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0464] A. (1r,4r)-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯。在室温下,向(1r,4r)-4-氨基环己醇

盐酸盐(25g, 217mmol)在二噁烷(200mL)中的悬浮液中加入氢氧化钠(8.7g, 217mmol)的水(150mL)溶液, 然后再加入二碳酸二叔丁酯(47g, 270mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。当起始原料耗尽时, 除去挥发物, 残余物用水稀释。把固体通过过滤收集起来, 然后干燥, 得到(1r, 4r)-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体(33g, 0.15mol, 收率92%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ ppm 6.65(d, J=7.5Hz, 1H), 4.48(d, J=3.0Hz, 1H), 3.14(s, 1H), 1.77(m, 4H), 1.37(s, 9H), 1.14(m, 4H)。

[0465] B. (1r, 4r)-4-乙氧基环己基氨基甲酸叔丁酯。在氮气氛下, 在0℃, 向(1r, 4r)-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯(20g, 93mmol)的无水THF(100mL)溶液中分批加入氢化钠(4g, 100mmol, 60%的矿物油)。使混合物升温至室温并搅拌30min。在0℃, 将碘乙烷(16g, 102mmol)的无水THF(50mL)溶液滴加到混合物中, 再将所得混合物加热到60℃达15h。在冷却到室温之后, 把混合物倒入冰-水(100mL)中。含水混合物用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 将有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥后过滤。真空浓缩滤液。将残余物在硅胶柱上纯化(用5%~30%乙酸乙酯的石油醚洗脱), 得到(1r, 4r)-4-乙氧基环己基氨基甲酸叔丁酯(3.7g, 15mmol, 收率16%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ ppm 6.70(d, J=7.6Hz, 1H), 3.42(q, J=7.2Hz, 2H), 3.11-3.17(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.37(s, 9H), 1.21(m, 4H), 1.07(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0466] C. (1r, 4r)-4-乙氧基环己胺盐酸盐。将(1r, 4r)-4-乙氧基环己基氨基甲酸叔丁酯(3.7g, 15mmol)在甲醇盐酸溶液(2M, 20mL)中的溶液在室温下搅拌2h。将反应混合物在减压下蒸发, 得到(1r, 4r)-4-乙氧基环己胺盐酸盐(2.7g, 收率100%)。

[0467] D. (1S, 2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐。向(1S, 2S)-2-(苄氧基)环戊胺(4.5g, 22mmol)和盐酸(0.5mL)在甲醇(100mL)中的溶液中加入10wt.%披钯活性碳(500mg)。将混合物在室温在氢气氛(40psi)下搅拌24h。滤出催化剂并减压浓缩滤液, 得到(1S, 2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐, 为白色固体(2.14g, 15mmol, 收率93%)。

[0468] E. 4-((1S, 2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。将4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.4g, 6.0mmol)、(1S, 2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐(0.7g, 6.9mmol)和DIEA(1.0g)在乙醇(20mL)中的混合物在60℃加热15h。在冷却到室温之后, 将反应溶液浓缩, 残余物在硅胶柱上纯化(用0~10%乙酸乙酯的石油醚洗脱), 得到4-((1S, 2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.3g, 4.37mmol, 收率73%), 为白色固体。MS(ESI): m/z 298.5[M+1]⁺。

[0469] F. 4-((1S, 2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。向4-((1S, 2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.3g, 4.37mmol)的乙醇(15mL)溶液中加入氢氧化钠水溶液(15mL, 2N), 并将混合物在室温下搅拌1h。当起始原料耗尽时, 反应混合物用饱和柠檬酸水溶液中和。把固体通过过滤收集起来, 然后干燥, 得到4-((1S, 2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(1.0g, 3.7mmol, 收率85%), 为白色固体。MS(ESI): m/z 270.6[M+1]⁺。

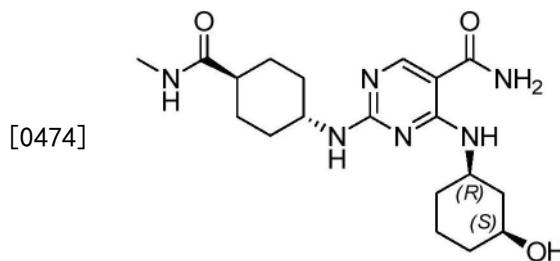
[0470] G. 4-((1S, 2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((1S, 2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(1.0g, 3.7mmol)、氯化铵(0.989g, 18.5mmol)、HATU(2.25g, 5.92mmol)、DIEA(2.39g, 18.5mmol)和1-HOBt(0.80g, 5.92mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌2h。反应混合物用水(15mL)稀释, 含水混合物用乙酸乙

酯(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥后过滤。真空蒸干滤液。将残余物在硅胶柱上纯化(用30~50%乙酸乙酯的石油醚洗脱),得到4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶(800mg,2.98mmol,收率81%),为白色固体。MS(ESI):m/z 269.4[M+1]⁺。

[0471] H.4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(800mg,2.98mmol)在丙酮(10mL)中的混合物中加入过氧一硫酸钾(4.66g,7.45mmol)的水(10mL)溶液,并将所得混合物在室温下搅拌2h。当起始原料耗尽时,使反应混合物在乙酸乙酯(20mL)和水(15mL)之间分配。水层用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥后过滤。真空蒸干滤液,得到4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(700mg,2.3mmol,收率78%),为固体。MS(ESI):m/z 301.2[M+1]⁺。

[0472] I.2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(700mg,2.3mmol)、(1r,4r)-4-乙氧基环己胺盐酸盐(668mg,4.66mmol)和DIEA(600mg,4.66mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液在80℃加热15h。在冷却到室温之后,浓缩反应混合物,将残余物溶于乙酸乙酯(20mL)中。有机溶液用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥后过滤。真空蒸干滤液。残余物通过反相制备型HPLC纯化(40-75%乙腈+0.05%氢氧化铵的水溶液,7.5min.),得到2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(320mg,0.88mmol,收率38%,m.p.126.0~126.6℃),为固体。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ ppm 9.02-8.93(m,1H),8.32(d,J=9.2Hz,1H),7.60-7.51(m,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.88(d,J=7.2Hz,1H),4.82(s,1H),3.99-3.89(m,3H),3.42(q,J=7.2Hz,2H),3.15(s,J=6.0Hz,1H),2.10-2.06(m,1H),1.97-1.77(m,5H),1.66-1.60(m,2H),1.46(s,1H),1.28-1.18(m,5H),1.06(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI):m/z 364.3[M+1]⁺。

[0473] 实施例4:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0475] A.4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。在加入DIEA(4.93mL,28.2mmol)并加热到60℃之前,将4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(4.38g,18.82mmol)和(1S,3R)-3-氨基环己醇(2.276g,19.76mmol;如Tetrahedron:Asymmetry 15:2051-2056(2004)中描述的方法制备)溶于乙醇(75mL)中。2小时后,LCMS显示所需产物质量是形成的主峰。反应物从加热中取出后浓缩。粗材料在340G SNAP Biotage柱上纯化(20-100%乙酸乙酯的己烷),得到4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5g,16.06mmol,收率85%),为白色泡沫状物;MS(ESI)m/z 312.1[M+1]⁺。

[0476] B.4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。在加入氢氧化钠溶

液(2M的水溶液,20mL,40.0mmol)并在室温下搅拌之前,将4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5g,16.06mmol)溶于乙醇(50mL)中。30min后,LCMS显示大部分是所需的产物质量。通过加入饱和柠檬酸水溶液中和反应混合物。所得沉淀物经过滤后干燥,得到4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(4.5g,15.88mmol,收率99%),为白色固体;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 13.21(br.s.,1H),8.44-8.54(m,2H),4.74(d,J=3.90Hz,1H),3.97-4.12(m,1H),3.56(d,J=3.12Hz,1H),2.46(s,3H),2.05-2.16(m,1H),1.84(d,J=10.15Hz,1H),1.65-1.80(m,2H),1.11-1.36(m,4H);MS(ESI)m/z 284.1[M+1]⁺。

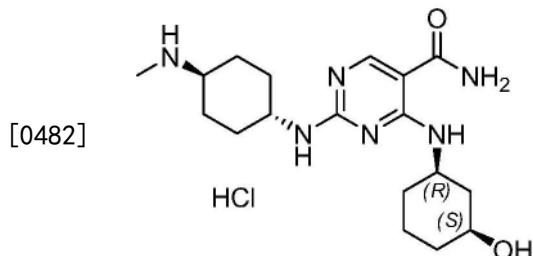
[0477] C.4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。在加入氯化铵(4.25g,79mmol)和DIEA(13.87mL,79mmol)之前,将4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(4.5g,15.88mmol)和HATU(9.06g,23.82mmol)溶于DMF(75mL)中并让其在室温下搅拌5min。将反应物在室温下搅拌过夜。在LCMS显示所需产物质量为主峰之后,使反应物在水和乙酸乙酯之间分配。在经硫酸钠干燥、过滤和缩合(condensing)之前,有机层用盐水洗涤一次。干燥后,获得4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(4.19g,14.84mmol,收率93%),为灰-白色固体;MS(ESI)m/z 283.2[M+1]⁺。

[0478] D.4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(302mg,1.070mmol)悬浮于DCM(10mL)和丙酮(10mL)中。然后加入mCPBA(479mg,2.139mmol)并在室温下搅拌反应物。90min后,LCMS显示所需产物质量为主峰。通过加入10mL 10%硫代硫酸钠水溶液将反应物猝灭。搅拌5分钟后,使反应物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层然后用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。在合并有机层、经硫酸钠干燥、过滤和缩合之前,合并的水层用乙酸乙酯洗涤三次。干燥后,获得4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(259mg,0.824mmol,收率77%),为白色固体;MS(ESI)m/z 315.2[M+1]⁺。

[0479] E.(1R,4R)-4-氨基-N-甲基环己烷甲酰胺。将(1R,4R)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基氨基甲酸叔丁酯(0.411g,1.603mmol)溶于DCM(5mL)中,用TFA(5.56mL,72.1mmol)处理并在室温下搅拌1h。在真空下减少溶剂之后,将残余物溶于乙腈后上样到Phenomenex Strada-X-C固相萃取柱上并用300mL的乙腈冲洗。使用2M氨的甲醇溶液,所需化合物从柱子中释放出来。在真空下减少含有所需化合物的溶液,得到(1R,4R)-4-氨基-N-甲基环己烷甲酰胺(0.230g,1.475mmol,收率92%);MS(ESI)m/z 157.0[M+1]⁺。

[0480] F.4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.231g,0.736mmol)、(1R,4R)-4-氨基-N-甲基环己烷甲酰胺(0.230g,1.472mmol)、DIEA(0.514mL,2.94mmol)和DMSO(4mL)合并并在100°C下加热2h。在减压下蒸发溶剂,将残余物溶于最少量的甲醇中,上样到硅胶柱上并纯化(0-15%氨饱和的甲醇的DCM),得到4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-(甲基氨基甲酰基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.106g,0.271mmol,收率36.9%),为白色粉末;MS(ESI)m/z 391.2[M+1]⁺;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 9.10(br.s.,1H),8.33(s,1H),7.68(br.s.,1H),6.92-7.29(m,3H),4.67(br.s.,1H),3.87(br.s.,1H),3.41-3.71(m,2H),2.55(d,J=4.30Hz,3H),1.66-2.16(m,9H),1.00-1.47(m,8H)。

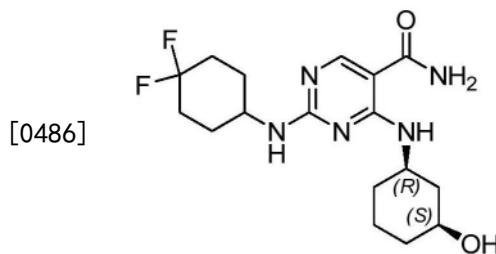
[0481] 实施例5:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(甲基氨基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐



[0483] A. (1R,4R)-4-(5-氨基甲酰基-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-2-基氨基)环己基(甲基)氨基甲酸叔丁酯。将4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.397g,1.264mmol;按本文所述合成)、(1R,4R)-4-氨基环己基-(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.577g,2.53mmol)、DIEA(0.883mL,5.05mmol)和DMSO(4mL)合并并在100℃下加热2h。在减压下蒸发溶剂,将残余物溶于最少量的甲醇中,上样到硅胶柱上并纯化(0-15%氨饱和的甲醇的DCM),得到(1R,4r)-4-(5-氨基甲酰基-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-2-基氨基)环己基-(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.210g,0.455mmol,收率36%),为白色粉末;MS(ESI)m/z 463.3[M+1]⁺。

[0484] B.4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-(甲基氨基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐。将(1R,4r)-4-(5-氨基甲酰基-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-2-基氨基)环己基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.150g,0.324mmol)溶于DCM(2mL)中,再滴加TFA(2mL,26.9mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1h,然后减压浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(5-40%乙腈/水,20mL/min.),得到标题化合物,为相应的TFA-盐。在减压下浓缩含有所需化合物的馏分,将残余物溶于甲醇中,再加入氯化氢(4N的二噁烷溶液;3mL)。将所得溶液在减压下浓缩并将该程序重复两次,得到4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(甲基氨基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐(0.063g,0.158mmol,收率48.7%)。MS(ESI)m/z 363.5[M+1]⁺;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 9.94(br.s.,1H),8.83-9.01(m,1H),8.38-8.49(m,2H),8.15(br.s.,1H),7.64(br.s.,1H),3.96(br.s.,1H),3.69(d,J=13.67Hz,2H),3.49(d,J=11.32Hz,3H),2.97(br.s.,1H),2.52(br.s.,2H),1.69-2.17(m,7H),1.09-1.53(m,8H)。

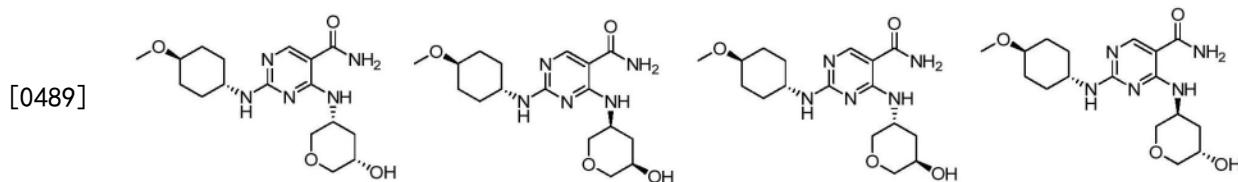
[0485] 实施例6:2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0487] 将4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(478mg,1.521mmol;按本文所述合成)、4,4-二氟环己胺盐酸盐(522mg,3.04mmol)、DIEA(1.062mL,6.08mmol)和DMSO(8mL)在圆底烧瓶中合并并在100℃加热1h。反应物从加热中取出后真空

冷凝。粗材料在100G SNAP Biotage柱上纯化(2-12%氨饱和的甲醇的DCM)。峰馏分(peak fractions)合并后蒸发。在高真空下干燥之后,获得2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(325mg,0.880mmol,58%),为浅黄色粉末;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.93(d,J=7.42Hz,1H),8.36(s,1H),7.22(br.s.,1H),2.94-3.05(m,1H),1.64-2.21(m,14H),1.36-1.62(m,4H),0.92-1.33(m,3H);MS(ESI)m/z 370.2[M+1]⁺。

[0488] 实施例7:4-((3S,5R)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((3R,5S)-5-羟基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((3S,5S)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((3R,5R)-5-羟基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。



[0490] A.6-羟基-2H-吡喃-3(6H)-酮。在分批加入3-氯过氧苯甲酸(68.5g,306mmol)之前,将呋喃-2-基甲醇(17.67mL,204mmol)溶于DCM(500mL)中并冷却至0℃。让反应物在6h内缓慢升温至室温,在此期间,固体间氯苯甲酸从溶液中析出。使所得溶液冷却至-78℃达15min,滤出固体。浓缩滤液,得到黄色固体。粗材料在340G SNAP Biotage柱上纯化(20-100%乙酸乙酯的己烷)。峰馏分合并后蒸发,得到6-羟基-2H-吡喃-3(6H)-酮(15.8g,138mmol,收率67.9%),为浅黄色油状物;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 6.94-7.01(m,1H),6.18(d,J=10.93Hz,1H),5.61-5.68(m,1H),4.56(s,1H),4.17(s,1H),3.61(br.s.,1H)。

[0491] B.6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2H-吡喃-3(6H)-酮。将6-羟基-2H-吡喃-3(6H)-酮(9g,79mmol)溶于DCM(250mL)中,置于氮气氛下,并冷却至-78℃。然后一次性加入2,6-二甲基吡啶(13.78mL,118mmol),再缓慢加入三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(21.74mL,95mmol)。让反应物在4h内缓慢升温至0℃。通过加入~20mL的水将反应物猝灭。该溶液在猝灭后变成浅黄色。在转移到分液漏斗之后,有机相用10%柠檬酸和盐水连续洗涤。然后有机层经硫酸钠干燥,过滤后冷凝,得到黄色油状物。粗材料在340G SNAP Biotage柱上纯化(0-20%乙酸乙酯的己烷),得到6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2H-吡喃-3(6H)-酮(9.90g,43.4mmol,收率55.0%),为黄色油状物;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 6.87(dd,J=10.54,3.12Hz,1H),6.08(d,J=10.15Hz,1H),5.53(d,J=3.12Hz,1H),4.51(d,J=16.79Hz,1H),4.08(d,J=16.79Hz,1H),0.92(s,9H),0.17(s,6H)。

[0492] C.6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3,6-二氢-2H-吡喃-3-醇。向6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2H-吡喃-3(6H)-酮(9.9g,43.4mmol)和氯化铈(III)七水合物(16.15g,43.4mmol)在甲醇(173mL)中的冷却(-20℃)溶液中分批加入硼氢化钠(1.640g,43.4mmol)。在加入时观察到强烈鼓泡。将混合物在-20℃下搅拌30min后,反应物用丙酮(~20mL)猝灭并在室温下搅拌1h。然后将大部分挥发性溶剂蒸发掉。加入盐水,将浆液(slurry)转移到分液漏斗中。混合物用DCM(形成的粘稠乳状液)萃取三次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤后冷凝,得到粗制6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3,6-二氢-2H-吡喃-3-醇(5.6g,

24.31mmol, 收率56.1%) , 为黃褐色油状物; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.95 (dd, J =10.15, 2.34Hz, 1H) , 5.75 (d, J =10.15Hz, 1H) , 5.25 (s, 1H) , 4.15 (d, J =9.37Hz, 1H) , 3.72-3.82 (m, 2H) , 1.74 (d, J =8.98Hz, 1H) , 0.86-0.95 (m, 9H) , 0.13 (s, 6H) 。

[0493] D. 乙酸6- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 基酯。向6- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 醇 (13.3g, 57.7mmol) 和TEA (16.09mL, 115mmol) 的DCM (200mL) 溶液中加入乙酸酐 (27.2mL, 289mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。在加入水和转移到分液漏斗之前, 加入甲醇 (~ 3mL) 并将混合物在室温下搅拌30min。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤后冷凝。粗材料在340G SNAP Biotage柱上纯化 (0-50% 乙酸乙酯的己烷) , 得到乙酸6- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 基酯 (13.6g, 49.9mmol, 收率86%) , 为浅黃色油状物; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.84-5.88 (m, 2H) , 5.26-5.28 (m, 1H) , 5.20-5.25 (m, 1H) , 3.84 (dd, J =6.25, 1.95Hz, 2H) , 2.08 (s, 3H) , 0.91 (s, 9H) , 0.13 (d, J =1.17Hz, 6H) 。

[0494] E. 乙酸3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 基酯。将乙酸6- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 基酯 (13.6g, 49.9mmol) 溶于DCM (250mL) 中, 置于氮气气下, 并冷却至-30℃ (干冰/丙酮, 直到温度达到) 。然后通过注射器缓慢加入三乙基硅烷 (15.95mL, 100mmol) , 再滴加三氟化硼-乙醚 (7.59mL, 59.9mmol) 。将反应物保持在氮气下并缓慢升温。1h后, 通过加入饱和碳酸氢钠将反应混合物猝灭。在转移到分液漏斗之后, 有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤后冷凝。粗材料在340G SNAP Biotage柱上纯化 (0-80% 乙酸乙酯的己烷) 。蒸发洁净馏分, 得到乙酸3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 基酯 (5.5g, 38.7mmol, 收率77%) , 为无色油状物; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.09 (dtt, J =5.73, 2.21、2.21, 1.17, 1.17Hz, 1H) , 4.19-4.28 (m, 1H) , 4.04-4.15 (m, 1H) , 3.89-3.98 (m, 1H) , 3.76-3.84 (m, 1H) , 2.10 (s, 3H) 。

[0495] F. 3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 醇。向乙酸3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 基酯 (5.5g, 38.7mmol) 的甲醇 (130mL) 溶液中加入10滴25% 甲醇钠的甲醇溶液。将所得溶液在室温下搅拌。30min后, TLC (10% 乙酸乙酯的己烷; 高锰酸盐染色) 显示起始材料与产物之比为~1:1。另外再加入10滴25% 甲醇钠的甲醇溶液。30min后, TLC显示产物与起始材料之比为~3:1。另外再加入10滴25% 甲醇钠的甲醇溶液。30多分钟后, TLC显示完全转变成产物。加入阿姆伯拉特树脂15 (Amberlist 15) 并继续搅拌15min, 然后滤出。蒸发溶剂, 得到3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 醇 (3.8g, 38.0mmol, 收率98%) , 为无色油状物; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.90-6.02 (m, 2H) , 4.19 (dt, J =2.83, 1.51Hz, 1H) , 4.15 (dt, J =2.83, 1.51Hz, 1H) , 4.09 (q, J =1.95Hz, 1H) , 4.05 (q, J =1.95Hz, 1H) , 3.96-4.00 (m, 1H) , 1.92 (br. s., 1H) 。

[0496] G. 2H- 吡喃-3(6H) -酮。在缓慢加入戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane) (10.34g, 24.37mmol) 之前, 将3,6- 二氢-2H- 吡喃-3- 醇 (2.44g, 24.37mmol) 溶于DCM (100mL) 中并冷却至0℃。使反应物在5h内缓慢升温至室温。然后反应物通过硅藻土 (celite) 过滤。在浓缩滤液之后, 粗材料在100G SNAP Biotage柱上纯化 (0-80% 乙酸乙酯的己烷) , 得到2H- 吡喃-3(6H) -酮 (2.33g, 23.75mmol, 收率97%) , 为无色油状物; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.07-7.17 (m, 1H) , 6.15-6.25 (m, 1H) , 4.39 (t, J =2.54Hz, 2H) , 4.19 (s, 2H) 。

[0497] H. 5- 氧代四氢-2H- 吡喃-3- 基氨基甲酸苄酯。将2H- 吡喃-3 (6H) -酮 (2.33g, 23.75mmol) 、氨基甲酸苄酯 (4.31g, 28.5mmol) 和DCM (2.375mL) 加到一个小瓶 (vial) 中并剧烈搅拌。向粘稠糖浆物中加入硝酸铋 (III) 五水合物 (1.728g, 3.56mmol) 。给该小瓶盖上盖

子并将反应物剧烈搅拌过夜。反应物用DCM稀释后通过硅藻土垫过滤。将滤液冷凝后在100G SNAP Biotage柱上纯化(10-100%乙酸乙酯的己烷),得到5-氧化四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸苄酯(4.35g,17.45mmol,收率73.5%),为浅黄色油状物;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.28-7.41(m,5H),5.20-5.28(m,1H),5.05-5.15(m,2H),4.24-4.35(m,1H),4.01-4.06(m,1H),3.89-3.95(m,1H),3.80-3.87(m,1H),2.73(d,J=5.47Hz,1H),2.64-2.71(m,1H)。

[0498] I.5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸苄酯。将5-氧化四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸苄酯(4.35g,17.45mmol)和氯化铈(III)七水合物(6.50g,17.45mmol)溶于甲醇(100mL)中,然后冷却到0℃。然后缓慢加入硼氢化钠(0.660g,17.45mmol)。观察到强烈鼓泡。将反应物在0℃下搅拌30min,然后通过加入丙酮(~3mL)猝灭并在室温下再搅拌30min。然后将反应物蒸发至干。使所得材料在DCM和水之间分配,水层用DCM洗涤(5次)。将有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤后冷凝,得到含杂质的5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸苄酯(2.5g,9.95mmol,收率57.0%),为白色固体;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.28-7.39(m,5H),5.90-6.06(m,1H),5.10(d,J=4.29Hz,2H),3.59-3.97(m,6H),1.77-2.06(m,3H);MS (ESI) m/z 252.1[M+1]⁺。

[0499] J.5-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇。将5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸苄酯(2.5g,9.95mmol)溶于DCM(20mL)和甲醇(20.00mL)中,然后加载催化剂(10%披钯碳)并用丁字接头加帽(capping with a t-joint)。烧瓶抽真空后用氢气吹扫(3次),用气囊(balloon)维持氢气氛。将反应物在室温下搅拌过夜。一旦材料全部转变成产物(根据LCMS测定),反应物就通过硅藻土垫过滤,用DCM和甲醇彻底洗涤。浓缩滤液,得到粗制5-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(1.13g,9.65mmol,收率97%),为黄褐色树胶。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 4.28-4.66(m,2H),3.66(ddd,J=10.93,3.90,1.56Hz,2H),3.44-3.55(m,1H),2.89-3.01(m,2H),2.81(s,1H),2.01-2.13(m,1H),1.22(d,J=12.10Hz,1H)。

[0500] K.2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。将(1r,4r)-4-甲氧基环己胺(4.39g,34.0mmol)、2-氯-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3.95g,16.98mmol)、DIEA(5.93mL,34.0mmol)和1,4-二噁烷(100mL)合并并在80℃下加热过夜。反应物从加热中取出后冷凝。粗材料在Biotage(20-80%乙酸乙酯的己烷)上纯化,得到2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3.1g,9.53mmol,收率56%),为浅黄色固体;¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δppm 8.60(s,0.35H),8.54(s,0.65H),8.05(d,J=7.4Hz,0.64H),7.87(d,J=8.2Hz,0.36H),4.22(q,J=7.0Hz,2H),3.69-3.90(m,1H),3.23(s,3H),3.00-3.20(m,1H),2.40(s,2H),2.38(s,1H),1.79-2.12(m,4H),1.09-1.44ppm(m,7H);MS (ESI) m/z 326.3[M+1]⁺。

[0501] L.2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。将2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3.1g,9.53mmol)溶于乙醇(60mL)中,然后加入氢氧化钠水溶液(2M,23.81mL,47.62mmol)并在室温下搅拌。30min后,LCMS显示大部分是所需要的产物质量。通过加入饱和柠檬酸水溶液中和反应混合物。将所得沉淀物过滤后干燥,得到2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(2.76g,9.28mmol,收率97%),为白色固体;¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δppm 12.59(s,1H),8.57(s,0.38H),8.50(s,0.62H),7.94(d,J=7.4Hz,0.62H),7.77(d,J=7.8Hz,0.38H),3.70-3.90(m,1H),3.23(s,3H),3.02-3.18(m,1H),2.37(s,2H),2.36(s,1H),1.83-2.09(m,4H),

1.11-1.46 ppm (m, 4H); MS (ESI) m/z 298.2 [M+1]⁺。

[0502] M. 2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。将2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(2.66g, 8.94mmol)和HATU(5.10g, 13.42mmol)溶于DMF(35mL)中并将其在室温下搅拌5分钟,然后加入氯化铵(2.392g, 44.7mmol)和DIEA(7.81mL, 44.7mmol)。将反应物在室温下搅拌30min。LCMS显示所需产物质量占主导,使反应物在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用盐水洗涤一次,然后经硫酸钠干燥、过滤后缩合。干燥后,获得2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(2.54g, 8.57mmol, 收率96%),为白色固体;¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.0Hz, 0.76H), 7.45 (d, J=7.0Hz, 0.24H), 7.08 (br. s., 1H), 3.66-3.85 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (br. s., 1H), 2.32 (s, 3H), 1.81-2.11 (m, 4H), 1.10-1.44 ppm (m, 4H); MS (ESI) m/z 283.2 [M+1]⁺。

[0503] N. 2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。将2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(3g, 10.12mmol)溶于NMP(30mL)中。然后在0℃,分批加入mCPBA(2.268g, 10.12mmol)并搅拌反应物,同时使反应温度缓慢升到室温。30min后,反应混合物用水(200mL)稀释,搅拌10min,所得固体通过过滤除去。真空浓缩滤液,得到2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺,为清亮的稍带黄色的NMP溶液(~25mL)。该粗产物无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z 313.3 [M+1]⁺。

[0504] 0.4-((3S,5R)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((3R,5S)-5-羟基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((3S,5S)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((3R,5R)-5-羟基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(3.1g, 9.92mmol)的NMP(25mL)中加入粗制5-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(1.15g, 9.82mmol)的NMP(20mL)溶液。向该悬浮液中加入DIEA(8.57mL, 49.1mmol)并将反应物加热到100℃过夜。大部分NMP通过在70℃蒸发被除去,残余物用DCM稀释后在340G SNAP Biotage柱上纯化(0-15%甲醇的DCM,历经2000mL)。将产物馏分合并后浓缩,得到2.8g(78%)的材料,纯度为~85%。将所得材料溶于DCM中并在340G SNAP Biotage柱上重新纯化(2-15%氨饱和的甲醇的二氯甲烷)。将产物馏分合并后浓缩,得到四种产物的混合物(两种非对映体和它们相应的对映体;1.95g),纯度>99%。粗材料通过手性SFC并使用AD-H柱进行分离,得到4种化合物,记为峰1-峰4,其中峰1是最先洗脱出来的化合物,而峰4是最后洗脱出来的化合物。

[0505] 峰1:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (s, 1H), 4.38 (br. s., 1H), 3.53-3.79 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 3H), 1.89-2.07 (m, 4H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.19-1.43 (m, 4H); MS (ESI) m/z 366.3 [M+1]⁺。

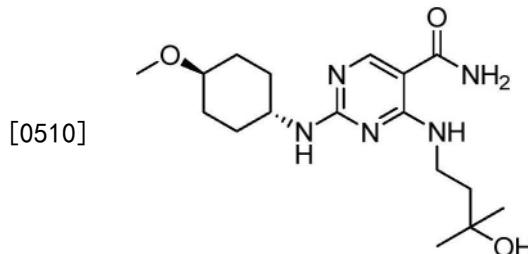
[0506] 峰2:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.86-9.01 (m, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 6.91-7.18 (m, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 3.49-4.13 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.85-3.15 (m, 3H), 1.79-2.28 (m, 5H), 1.08-1.41 (m, 5H), 1.04 (d, J=6.25Hz, 1H); MS (ESI) m/z 366.3 [M+1]⁺。

[0507] 峰3:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.86-9.02 (m, 1H), 8.32-8.40 (m, 1H), 6.88-

7.20 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 1H), 3.49-4.15 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 2.79-3.14 (m, 3H), 1.82 (s, 5H), 1.12 (t, $J=7.22\text{Hz}$, 6H); MS (ESI) m/z 366.3 [M+1]⁺。

[0508] 峰4: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.99-9.24 (m, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 6.79-7.20 (m, 2H), 4.72-4.94 (m, 1H), 4.17-4.46 (m, 1H), 3.43-3.77 (m, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.98 (br. s., 6H), 1.03-1.35 (m, 5H); MS (ESI) m/z 366.3 [M+1]⁺。

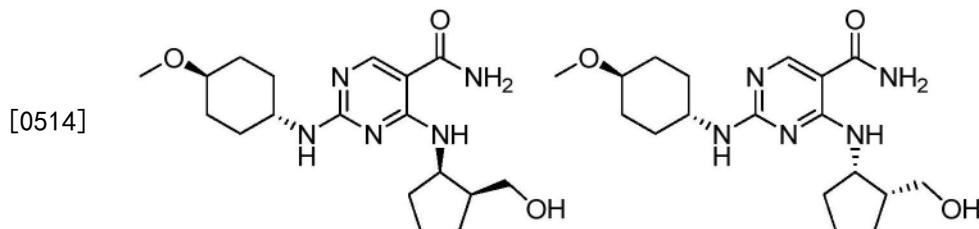
[0509] 实施例8:4- (3-羟基-3-甲基丁基氨基) -2- ((1r,4r) -4-甲氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0511] A.2- ((1r,4r) -4-甲氧基环己基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃, 向2- ((1r,4r) -4-甲氧基环己基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺 (0.200g, 0.675mmol; 按本文所述合成) 在NMP (2mL) 中的搅拌无色溶液中分批加入mCPBA (0.151g, 0.675mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌2h直到反应完成(根据LCMS指示)。反应混合物用水 (20mL) 稀释后过滤。浓缩滤液, 得到2- ((1r,4r) -4-甲氧基环己基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺 (0.211g, 收率100%), 为白色粘稠固体, 其无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z 313.1 [M+1]⁺。

[0512] B.4- (3-羟基-3-甲基丁基氨基) -2- ((1r,4r) -4-甲氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。在室温下, 向2- ((1r,4r) -4-甲氧基-环己基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺 (0.211g, 0.675mmol) 和DIEA (0.236mL, 1.351mmol) 的NMP (2mL) 溶液中加入4-氨基-2-甲基丁烷-2-醇 (0.105g, 1.013mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 将反应混合物浓缩后通过硅胶色谱法纯化 (0% - 15% 氨饱和的甲醇的DCM)。将产物馏分合并后浓缩, 得到4- (3-羟基-3-甲基丁基氨基) -2- ((1r,4r) -4-甲氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺 (0.143g, 收率60.2%, 纯度95.8%), 为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81-9.03 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.75-7.06 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.63-3.77 (m, 1H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.02-3.11 (m, 1H), 1.81-2.06 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.16 (br. s., 1H), 1.13 (s, 8H)。MS (ESI) m/z 352.4 [M+1]⁺。

[0513] 实施例9:4- ((1R,2S) -2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- ((1r,4R) -4-甲氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺, 4- ((1S,2R) -2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- ((1r,4S) -4-甲氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0515] A.4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯。向4-氯-2- (甲

硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (5.00g, 21.49mmol) 和顺- (2-氨基环戊基) - 甲醇 (2.60g, 22.56mmol) 在乙醇 (85mL) 中的搅拌溶液中加入DIEA (5.61mL, 32.2mmol) 并加热到60℃达2.5h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 反应物从加热中取出后浓缩, 然后通过硅胶色谱法纯化 (0-80% 乙酸乙酯/己烷)。将所需产物馏分合并后浓缩, 得到4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (6.4g, 收率96%) , 为白色固体。MS (ESI) m/z 312.4 [M+1]⁺。

[0516] B. 4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸。在室温下, 向4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (6.4g, 20.55mmol) 在乙醇 (100mL) 中的搅拌溶液中加入氢氧化钠水溶液 (1M, 51.4mL, 51.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 将反应混合物浓缩, 用水 (100mL) 稀释, 然后在搅拌的同时用柠檬酸水溶液 (2M, 51.4mL, 103mmol) 中和。将所得沉淀物过滤, 用水 (2x 50mL) 洗涤和干燥, 得到4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸 (5.6g, 收率96%) , 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.17 (br. s., 1H) , 8.71 (d, J=7.42Hz, 1H) , 8.50 (s, 1H) , 4.49-4.60 (m, 2H) , 3.40-3.46 (m, 1H) , 3.32-3.39 (m, 2H) , 2.47 (s, 3H) , 2.22 (sxt, J=6.87Hz, 1H) , 1.95-2.04 (m, 1H) , 1.78 (qd, J=4.49, 8.00Hz, 1H) , 1.66-1.72 (m, 1H) , 1.49-1.61 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 284.3 [M+1]⁺。

[0517] C. 4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。将4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸 (5.6g, 19.76mmol) 和HATU (11.27g, 29.60mmol) 的白色悬浮液溶于DMF (79mL) 中并在室温下搅拌5min, 然后加入氯化铵 (5.29g, 99mmol) 和DIEA (17.26mL, 99mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h, 然后用水 (200mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x 200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。残留的DMF通过将白色悬浮液悬浮在200mL水和200mL己烷而除去。将两相混合物剧烈搅拌30min, 过滤后用己烷洗涤, 得到4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺 (4.50g, 收率81%) , 为白色固体。MS (ESI) m/z 283.4 [M+1]⁺。

[0518] D. 4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺 (3.5g, 12.40mmol) 在DCM (62mL) 和丙酮 (62mL) 中的搅拌悬浮液中加入mCPBA (5.56g, 24.79mmol) 并在室温下搅拌1.5h。粗反应混合物通过加入75mL 10% 硫代硫酸钠水溶液而猝灭, 搅拌5min, 然后将大部分挥发性溶剂蒸发掉。使所得材料在乙酸乙酯 (200mL) 和水 (200mL) 之间分配, 合并的有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤。合并的水层然后用乙酸乙酯洗涤 (3次) , 将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 过滤后冷凝。在高真空下干燥之后, 获得4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺 (1.2g, 3.82mmol, 收率30.8%) , 为白色固体。MS (ESI) m/z 315.2 [M+1]⁺。

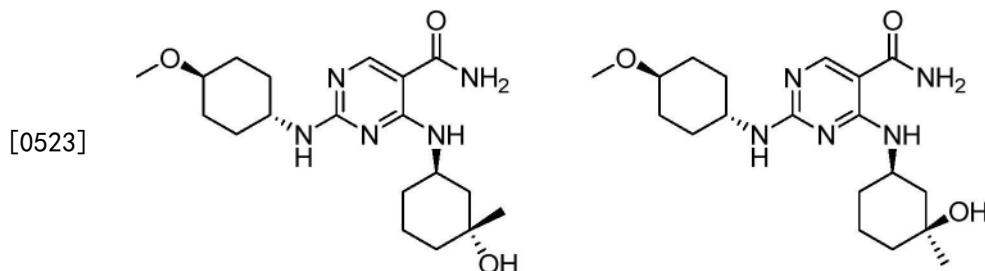
[0519] E. 4- ((1R, 2S) -2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- ((1r, 4R) -4- 甲氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺, 4- ((1S, 2R) -2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- ((1r, 4S) -4- 甲氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- (顺-2- (羟甲基) 环戊基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺 (1.2g, 3.82mmol) 和 (1r, 4r) -4- 甲氧基环己胺盐酸盐 (1.90g, 11.46mmol) 在二噁烷 (40mL) 中的搅拌悬浮液中加入DIEA (4mL, 22.92mmol) 并将所得溶液在100℃下搅拌48h。将粗反应混合物浓缩, 然后通过硅胶色谱法纯化 (0% - 15% 氨饱和的甲醇的DCM)。该产物馏分是含杂质的, 从合并的馏分中使用DCM、甲醇和水使所需产物析出, 然后过滤, 得到标题化合物, 为两种对

映体的混合物(0.420g,收率30.3%),为白色固体。粗材料通过手性SFC并使用AD-H柱进行分离,得到2种化合物,记为峰1和峰2,其中峰1是第一个洗脱出来的化合物,而峰2是第二个洗脱出来的化合物。

[0520] 峰1.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.04-9.21 (m, 1H), 8.31-8.39 (m, 1H), 6.87-7.12 (m, 2H), 4.33-4.46 (m, 2H), 3.57-3.80 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (t, J=8.20Hz, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H), 2.00 (d, J=11.71Hz, 2H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.44 (br. s., 1H), 1.09-1.33 (m, 5H); MS (ESI) m/z 364.5 [M+1]⁺。

[0521] 峰2.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03-9.18 (m, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.87-7.11 (m, 2H), 4.32-4.48 (m, 2H), 3.58-3.77 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.28 (dd, J=7.03, 10.15Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.09-2.25 (m, 1H), 2.00 (d, J=8.59Hz, 2H), 1.81-1.95 (m, 3H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.09-1.33 (m, 5H); MS (ESI) m/z 364.5 [M+1]⁺。

[0522] 实施例10:4-((1R,3R)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0524] A. (1S,3R)-3-(二苄基氨基)环己醇。在室温下,向(1S,3R)-3-氨基环己醇(5g,43.4mmol;如Tetrahedron:Asymmetry 15:2051-2056 (2004)中描述的方法制备)和碳酸氢钠(12.03g,143mmol)在乙醇(100mL)中的悬浮液中加入(氯甲基)苯(15.01mL,130mmol)。将反应混合物在75℃加热过夜。在根据LCMS和TLC指示反应完成后,将反应混合物过滤并将滤液浓缩。然后将残余物溶于DCM(250mL)中,用氢氧化钠水溶液(1N,2x 100mL)和盐水(1x 100mL)洗涤。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,浓缩后通过硅胶色谱法纯化(0%-80%乙酸乙酯的己烷),得到(1S,3R)-3-(二苄基氨基)环己醇(11.70g,91%),为粘稠黄色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.26-7.37 (m, 8H), 7.17-7.22 (m, 2H), 4.56 (d, J=4.30Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.41 (tt, J=3.17, 11.86Hz, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.72 (d, J=8.20Hz, 2H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.18-1.28 (m, 2H), 0.98 (t, 2H); MS (ESI) m/z 296.4 [M+1]⁺。

[0525] B. (R)-3-(二苄基氨基)环己酮。将草酰氯(2.70mL,30.9mmol)溶于无水DCM(150mL)中并冷却至-78℃。将DMSO(4.78mL,67.3mmol)的无水DCM(20mL)滴加到反应混合物中并将反应物在-78℃下搅拌15min。接下来,使用加液漏斗滴加(1S,3R)-3-(二苄基氨基)环己醇(8.287g,28.1mmol)的无水DCM(100mL)并将反应混合物在-78℃下搅拌15min。然后加入TEA(19.55mL,140mmol)并将反应物在-78℃下搅拌1h。把干冰浴撤掉,使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应混合物用盐水(100mL)洗涤,分离有机层,经硫酸镁干燥后浓缩。

在将乙醚缓慢加入到残余物之后,杂质析出,经过滤分离。将乙醚加到滤液中,得到(R)-3-(二苄基氨基)环己酮(6.05g,74%),为白色固体,再经过滤收集后干燥。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.26-7.39(m,8H),7.17-7.25(m,2H),3.56-3.70(m,4H),2.71-2.81(m,1H),2.60-2.69(m,1H),2.25-2.42(m,2H),2.04-2.11(m,1H),1.88-1.99(m,2H),1.69-1.82(m,1H),1.18-1.33(m,1H);MS(ESI)m/z 294.4[M+1]⁺。

[0526] C.(3R)-3-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇。在0℃,向(R)-3-(二苄基氨基)环己酮(5.697g,19.42mmol)在无水乙醚(300mL)中的无色透明溶液中缓慢滴加3M甲基溴化镁溶液(8.09mL,24.27mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min,然后把冰浴撤掉。将反应混合物在室温下搅拌2h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后,把浑浊溶液慢慢地倒入饱和氯化铵水溶液(250mL)中。分离醚层,水层再次用乙醚(250mL)萃取。合并的醚层经硫酸镁干燥,浓缩后通过硅胶色谱法纯化(0%-80%乙酸乙酯的己烷),得到(3R)-3-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇的两种非对映的异构体(异构体1和异构体2)。获得为白色固体的异构体1(2.704g,45%)和为无色油状物的异构体2(1.866g,31%),它们仍然含有少量的杂质。异构体2无需进一步纯化便可用于下一步骤。

[0527] 异构体1:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.25-7.36(m,8H),7.15-7.21(m,2H),3.85(s,1H),3.55(s,4H),2.86(tt,J=3.37,12.06Hz,1H),1.70-1.81(m,2H),1.38-1.49(m,3H),1.32(t,J=12.30Hz,1H),1.15-1.27(m,2H),1.12(s,3H);MS(ESI)m/z 310.4[M+1]⁺。

[0528] 异构体2:MS(ESI)m/z 310.4[M+1]⁺。

[0529] D.(3R)-3-氨基-1-甲基环己醇。异构体1(2.704g,8.74mmol)的乙醇(50mL)溶液用氢氧化钯(在碳上)处理并在充满氢气的气囊(balloon)下搅拌过夜。在根据LCMS和TLC指示反应完成后,反应混合物通过硅藻土垫过滤,然后浓缩滤液,得到(3R)-3-氨基-1-甲基环己醇的一种非对映的异构体(异构体3,0.856g,76%),为粘稠黄色油状物。异构体3:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 3.91(br.s.,1H),2.73-2.84(m,1H),1.61-1.72(m,2H),1.54(tt,J=3.66,13.13Hz,1H),1.34-1.47(m,2H),1.01-1.13(m,4H),0.86-0.93(m,1H),0.74-0.85(m,1H);MS(ESI)m/z 130.2[M+1]⁺。

[0530] 采用与上述相同的程序,使用异构体2(1.823g,5.89mmol)的乙醇(25mL)获取(3R)-3-氨基-1-甲基环己醇的另一种非对映异构体(异构体4,0.162g,21%),含有少量杂质。异构体4无需进一步纯化便可用于下一步骤。

[0531] E.2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(0.250g,0.843mmol;按本文所述合成)在NMP(2mL)中的搅拌无色溶液中分批加入mCPBA(0.189g,0.843mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌2h直到根据LCMS指示反应完成。反应混合物用水(20mL)稀释后过滤。浓缩滤液,得到2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.263g,收率100%),为白色粘稠固体,其无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS(ESI)m/z 313.1[M+1]⁺。

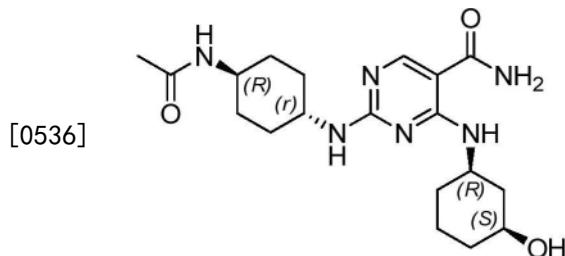
[0532] F.4-((1R,3R)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。在室温下,向2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧

啶-5-甲酰胺(0.263g, 0.842mmol)和DIEA(0.294mL, 1.684mmol)的NMP(3mL)溶液中加入异构体3(0.163g, 1.263mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 将反应混合物浓缩后通过硅胶色谱法纯化(0% - 20% 氨饱和的甲醇的DCM)。将产物馏分合并后浓缩, 得到4-((1R)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的一种非对映异构体(异构体5, 0.265g, 收率83%), 为白色固体。异构体5: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.79 (d, J =7.42Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.76-7.05 (m, 2H), 4.12-4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.57-3.82 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 1H), 1.81-2.05 (m, 6H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 6H), 1.12 (s, 4H); MS (ESI) m/z 378.5 [M+1]⁺。

[0533] 采用与上述相同的程序, 使用异构体4(0.163g, 1.263mmol)、2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.263g, 0.842mmol)和DIEA(0.294mL, 1.684mmol)的NMP(3mL)获取4-((1R)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的另一种非对映的异构体(异构体6, 0.043g, 收率14%), 为白色固体。异构体6: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.99 (d, J =4.69Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.69-7.08 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.95-4.13 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 5H), 1.62-1.83 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.23-1.40 (m, 5H), 1.09-1.21 (m, 7H); MS (ESI) m/z 378.5 [M+1]⁺。

[0534] 各异构体的立体化学可以在使用(1S,3R)-3-氨基-1-甲基环己醇(如本文所述方法制备)重复合成提供异构体6, 即4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺之后测定。因此, 异构体5是4-((1R,3R)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

[0535] 实施例11: 2-((1r,4R)-4-乙酰氨基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺

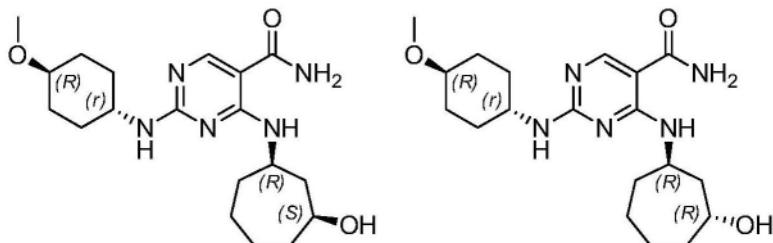


[0537] A. (1r,4r)-4-乙酰氨基环己基氨基甲酸叔丁酯。向(1r,4r)-4-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 4.67mmol)在乙酸乙酯(30mL)中的搅拌溶液中一次性加入乙酸酐(0.485mL, 5.13mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将另外的乙酸酐(0.162mL, 1.71mmol)加入到混合物中并将混合物在室温下再搅拌1小时。然后反应混合物另外再用50mL乙酸乙酯稀释, 然后用各50mL的饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。将水层合并后用50mL乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯层经无水硫酸镁干燥, 过滤后浓缩, 得到(1r,4r)-4-乙酰氨基环己基氨基甲酸叔丁酯(1.04g, 4.06mmol, 收率87%), 为固体, 其无需进一步纯化便可使用。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.66-7.74 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 3.40 (d, J =7.42Hz, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 7H), 1.37 (s, 9H), 1.16 (d, J =8.20Hz, 4H)。MS (ESI) m/z 201.2 [M-tBu]⁺。

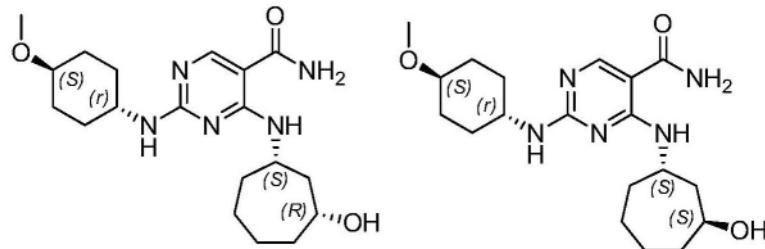
[0538] B.N-((1r,4r)-4-氨基环己基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐。向(1r,4r)-4-乙酰氨基环己基氨基甲酸叔丁酯(1.04g,4.06mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中一次性加入TFA(25mL)。将所得混合物在室温下搅拌90min。将反应混合物浓缩至干。所得油状物用乙醚研磨,得到固体,再过滤,另外再用乙醚漂洗,然后真空干燥,得到N-((1r,4r)-4-氨基环己基)乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(1.07g,3.96mmol,收率98%),其无需进一步纯化便可使用。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.82(br.s.,3H),3.42(ddd,J=15.42,7.61,3.90Hz,1H),2.89-3.04(m,1H),1.87-1.95(m,2H),1.78-1.85(m,2H),1.77(s,3H),1.29-1.42(m,2H),1.11-1.25(m,2H)。MS(ESI)m/z 157.0[M+1]⁺。

[0539] C.2-((1r,4R)-4-乙酰氨基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(190mg,0.604mmol;按本文所述合成)和N-((1r,4r)-4-氨基环己基)-乙酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(245mg,0.907mmol)在DMSO(3mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(0.317mL,1.813mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。将粗反应混合物浓缩,然后通过硅胶色谱法纯化(0-15%甲醇的DCM)。将产物馏分合并后浓缩,得到2-((1r,4R)-4-乙酰氨基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(102mg,0.261mmol,收率43.2%),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.29(s,1H),7.69(d,J=7.81Hz,1H),4.60(br.s.,1H),3.36-3.62(m,2H),2.00-2.17(m,1H),1.60-1.97(m,10H),0.93-1.35(m,10H)。MS(ESI)m/z 391.2[M+1]⁺。

[0540] 实施例12A:4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1R,3R)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1S,3R)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0541]



[0542] A.3-氧化环庚基氨基甲酸叔丁酯。向环庚-2-烯酮(26.96g,245.0mmol)和氨基甲酸叔丁酯(28.7g,245mmol)在DCM(245mL)中的搅拌混合物中加入硝酸铋五水合物(22.79g,47.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。反应物用乙酸乙酯(500mL)和水(300mL)稀释,两相混合物通过Celite牌硅藻土床过滤。该Celite牌硅藻土床用乙酸乙酯和水充分洗

涤,分离滤液层。将有机层浓缩至油状物,该油状物再通过硅胶色谱法纯化(0-40%乙酸乙酯的己烷)。浓缩含产物馏分,得到标题化合物(31.09g,137mmol,收率55.9%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) ppm 6.92 (d,J=7.03Hz,1H),3.60 (d,J=8.59Hz,1H),2.55-2.69 (m,1H),2.26-2.45 (m,2H),1.69-1.93 (m,3H),1.44-1.61 (m,2H),1.37 (d,J=5.08Hz,1H)。MS (ESI)m/z 228.5[M+H]⁺。

[0543] B. (1R,3S)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯, (1R,3R)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯, (1S,3S)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯, (1S,3R)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯。在~10分钟内向3-氧化环庚基-氨基甲酸叔丁酯(31.09g,137mmol)的甲醇(454mL)溶液中分批加入硼氢化钠(15.52g,410mmol),同时混合。将所得溶液在室温下搅拌2h,然后用水(200mL)稀释。真空除去甲醇,所得含水混合物用500mL乙酸乙酯和100mL饱和碳酸氢钠水溶液进一步稀释。分离各层,水层用2x 1000mL乙酸乙酯反萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物,该油状物再通过硅胶色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯的己烷)。浓缩含产物馏分,得到3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯(21.1g,92mmol,收率67.3%)。MS (ESI)m/z 230.3[M+H]⁺。用9.52g环庚-2-烯酮开始重复以上两个反应,得到9.27g的3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯。然后将3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯的两个批次合并。通过制备型手性SFC,采用多次注射,经过3个分离柱的系列将29.2g合并的材料分成4个组成立体异构体(两个非对映体和它们相应的对映体)。第一个柱:ChiralPak IC-H,250×30mm I.D.,等度洗脱15%乙醇/CO₂,38℃。第二个柱:ChiralCel 0J-H,250×30mm I.D.,等度洗脱10%异丙醇/CO₂,38℃。第三个柱:ChiralPak AD-H,250×50mm I.D.,等度洗脱20%异丙醇/CO₂,38℃。所分离的异构体在分析级Phenomenex Lux Amylose-2柱上进行表征(250×4.6mm I.D.,等度洗脱15%乙醇/CO₂(10min运行时间))并记为中间体1到中间体4。

[0544] 中间体1:5.4g(23.55mmol,自SFC纯化的收率18.5%)。保留时间:4.065分钟。

[0545] 中间体2:5.5g(23.98mmol,自SFC纯化的收率18.8%)。保留时间:3.019分钟。

[0546] 中间体3:7.2g(31.34mmol,自SFC纯化的收率24.6%)。保留时间:3.675分钟。

[0547] 中间体4:4.7g(20.50mmol,自SFC纯化的收率16.1%)。保留时间:3.263分钟。

[0548] C. (1S,3R)-3-氨基环庚醇、(1R,3R)-3-氨基环庚醇、(1S,3S)-3-氨基环庚醇、(1R,3S)-3-氨基环庚醇。将对应于来自步骤B的中间体1到中间体4的材料各75mg(0.327mmol)分别溶于DCM(11.25mL)和TFA(3.75mL)中。将各反应物在环境温度下搅拌过夜。真空除去各反应的溶剂,再分别溶于4N盐酸的二噁烷溶液(5mL)和甲醇(5mL)的混合物中。将各反应物在环境温度下混合过夜。4种反应混合物的每一种(各自含有单独的3-氨基环庚醇异构体)在减压下浓缩并且无需进一步纯化便可使用。对于每一种,MS (ESI)m/z 130.2[M+H]⁺。维持中间体1-中间体4的命名是为了跟踪目的。

[0549] D.4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1R,3R)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1S,3R)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向来自步骤C的浓缩物(中间体1到中间体4)中的每一种中加入2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(53.7mg,0.1635mmol)、NMP(2mL)和DIEA(0.286mL,1.635mmol)。将所得的4种混合物在80℃下搅拌过夜。反应溶液分别在减压下冷凝,所得产

物通过反相制备型HPLC纯化(5-80%乙腈+0.1%三氟乙酸的水溶液+0.1%三氟乙酸,历经30min)。在减压下浓缩含有产物的馏分。将所得残余物分别重新溶于甲醇(5mL)中,通过Varian StratoSpheres HCO₃树脂SPE管以除去TFA(0.9mmol碳酸氢盐当量),然后减压浓缩,得到标题化合物,为峰1到峰4。各异构体(峰1到峰4)在分析级ChiralPak AD-H柱上进行表征(250x 4.6mm I.D.,等度洗脱40%甲醇+0.1%二乙胺/CO₂(10分钟运行时间))。

[0550] 峰1:10.3mg (0.027mmol);¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (d, J=6.64Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.42Hz, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 4.19 (br. s., 1H), 3.56-3.90 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.04-2.11 (m, 18H)。MS (ESI) m/z 378.3 [M+H]⁺。保留时间:2.534分钟。

[0551] 峰2:30.0mg (0.079mmol);¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95 (d, J=6.25Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.03Hz, 1H), 4.46 (d, J=3.12Hz, 1H), 3.86-4.18 (m, 1H), 3.48-3.81 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.06-2.16 (m, 18H)。MS (ESI) m/z 378.5 [M+H]⁺。保留时间:3.848分钟。

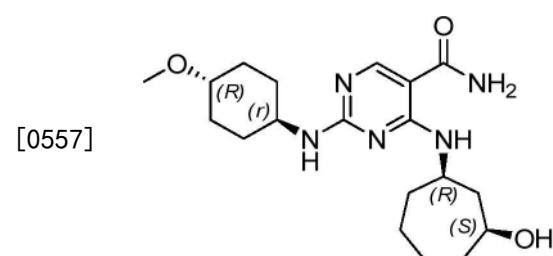
[0552] 峰3:22.0mg (0.058mmol);¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (d, J=7.03Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.03Hz, 1H), 4.45 (d, J=3.12Hz, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.56-3.91 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.06-2.12 (m, 18H)。MS (ESI) m/z 378.5 [M+H]⁺。保留时间:4.557分钟。

[0553] 峰4:22.5mg (0.060mmol);¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95 (d, J=6.64Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.47-7.21 (m, 1H), 4.46 (d, J=3.12Hz, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.73 (br. s., 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.04-2.18 (m, 18H)。MS (ESI) m/z 378.3 [M+H]⁺。保留时间:2.607分钟。

[0554] 根据在以上给出的¹H NMR数据中,峰1和峰3中质子的化学位移在~4.2ppm对峰2和4中质子的化学位移在~3.94ppm,而峰1和峰3中质子的化学位移也在~9.02ppm并且峰2和4中质子的化学位移也在~8.95ppm,得出以下排布(assignment):峰1和峰3是对映体。峰2和峰4是对映体。

[0555] 可供选择的是,如下所述,使用了手性合成路线。

[0556] 实施例12B:4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0558] A.环庚-2-烯醇。在10分钟周期内,向环庚-2-烯酮(10g,91mmol)和氯化铈(III)七水合物(33.8g,91mmol)的甲醇(45.5mL)溶液中分批加入硼氢化钠(3.43g,91mmol)并在水浴中冷却。然后将反应混合物在室温下搅拌2.5h。反应物通过加入水(45mL)而猝灭,然后用戊烷(4x 100mL)萃取。合并的有机萃取液经无水硫酸镁干燥,过滤后减压浓缩,得到标题化合物(8.30g,74.0mmol,收率82%),为油状物,其无需进一步纯化便可使用。¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.49-5.71 (m, 2H), 4.66 (d, J=4.29Hz, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 1.07-2.14 (m, 8H)。

[0559] B. 环庚-2-烯基甲基碳酸酯。向环庚-2-烯醇 (8.3g, 74.0mmol) 在 DCM (227mL) 和吡啶 (35.9mL, 444mmol) 中的溶液中, 加入氯甲酸甲酯 (14.24mL, 185mmol), 同时在冰浴中以 T<10°C 的速率冷却。一旦加入完成, 就将反应物混合并升温至环境温度过夜。反应混合物用 2x 150mL 1N 盐酸水溶液洗涤。合并的洗涤液用 100mL DCM 反萃取。然后合并的 DCM 层用 150mL 的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤后减压浓缩, 得到标题化合物 (11.95g, 70.2mmol, 收率 95%), 为油状物, 其无需进一步纯化便可使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.83 (dd, J=11.81, 7.03, 5.17, 2.15Hz, 1H), 5.65 (d, J=11.71Hz, 1H), 5.17 (d, J=6.64Hz, 1H), 4.71 (d, J=4.30Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.99-2.23 (m, 2H), 1.79-1.94 (m, 2H), 1.56-1.72 (m, 3H), 1.34 (d, J=3.51Hz, 1H)。

[0560] C. (R)-2-(环庚-2-烯基) 异二氢吲哚-1,3-二酮。将邻苯二甲酰亚胺钾盐 (19.59g, 106mmol)、烯丙基氯化钯二聚体 (0.477g, 1.322mmol)、(1S,2S)-(-)-1,2-二氨基环己烷-N,N'-二(2'-二苯基膦基苯甲酰) (2.74g, 3.97mmol)、四己基溴化铵 (50.6g, 116mmol) 和 DCM (212mL) 在圆底烧瓶中合并。该烧瓶用氮气吹扫, 然后置于超声浴中达 10 分钟。然后将环庚-2-烯基甲基碳酸酯 (9.00g, 52.9mmol) 一次性加入到烧瓶中并将所得混合物在氮气氛围下在环境温度下搅拌过夜。反应物通过加入 50mL 水而猝灭, 然后用 3x100mL 乙醚萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤后浓缩至油状物, 该油状物缓慢固化过夜。所得固体用甲醇 (50mL) 研磨后过滤, 得到 7.6g 的粗产物。将该粗制固体产物用甲醇重结晶后真空干燥, 得到标题化合物 (6.70g, 27.8mmol, 收率 52.5%), 为固体, 经测定其 %e.e. 为 97.2 (S 异构体使用 (1R,2R)-(-)-1,2-二氨基环己烷-N,N'-二(2'-二苯基膦基苯甲酰) 配体类似地制备为标准品) (通过分析型手性 SFC 色谱法) (Phenomenex Lux 纤维素-4, 250x 4.6mm I.D., 5-50% 异丙醇/CO₂, 13 分钟梯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.41-8.22 (m, 4H), 5.62-5.97 (m, 2H), 4.77 (d, J=11.32Hz, 1H), 2.01-2.29 (m, 3H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.45-1.61 (m, 1H), 1.17-1.32 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 242.3 [M+1]⁺。

[0561] D. 2-((1R,2S,3S)-2-溴-3-羟基环庚基) 异二氢吲哚-1,3-二酮。在室温下, 在 5 分钟内向 (R)-2-(环庚-2-烯基) 异二氢吲哚-1,3-二酮 (4.00g, 16.58mmol) 在氯仿 (40.0mL) 和乙醇 (1.400mL) 中的溶液中加入为固体的 N-溴代琥珀酰亚胺 (3.78g, 21.22mmol)。加入完成后, 将反应混合物在室温下在氮气氛围下搅拌过夜。然后再加入另外一份 N-溴代琥珀酰亚胺 (1.9g) 和 1.4mL 的乙醇并将混合物继续在室温下在氮气氛围下搅拌混合过夜。将第三份 N-溴代琥珀酰亚胺 (1.0g) 和 1.4mL 的乙醇加入到混合物中并将其在室温下在氮气氛围下混合第三个晚上。然后将反应混合物浓缩至干。所得残余物用 25mL 新鲜氯仿研磨。将固体过滤, 用氯仿漂洗, 滤液在减压下浓缩至干。将 THF (40mL) 和 1N 盐酸 (水溶液) (10mL) 加入到浓缩滤液中并将所得混合物在室温下搅拌 90 分钟。将所得溶液在减压下浓缩以除去 THF。浓缩物用 125mL 乙酸乙酯和 75mL 的水: 饱和碳酸氢钠水溶液的 1:1 混合物稀释。分离各层, 水层用 75mL 乙酸乙酯反萃取。合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤后减压浓缩, 得到油状物, 该油状物再通过硅胶色谱法纯化 (0-30% 乙酸乙酯的己烷)。将含有所需产物的馏分在减压下浓缩, 得到标题化合物 (3.9g, 11.53mmol, 收率 69.6%), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.88 (d, J=7.42Hz, 4H), 5.48 (d, J=5.47Hz, 1H), 4.73 (dd, J=

10.54, 6.25Hz, 1H), 4.24-4.38 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 1.67-1.96 (m, 5H), 1.40-1.60 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 320.1 [M-18]⁺。用COSY NMR实验和以上报告的¹H NMR数据来验证溴醇的区域化学结构 (regiochemistry)。NOE (通过NOESY实验) 在氨基碳和羟基碳上的质子之间被观察到。这验证了这两种官能团之间的顺式关系 (反式关系由于缺乏这种空间接近将不显示这种效应)。

[0562] E. 2-((1R,3S)-3-羟基环庚基)异二氢吲哚-1,3-二酮。在氮气下,在10分钟内向2-((1R,2S,3S)-2-溴-3-羟基环庚基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (4.2g, 12.42mmol) 在甲苯 (69mL) 和甲醇 (6.9mL) 中的溶液中通过注射器加入三丁基氯化锡 (4.34mL, 16.14mmol), 然后一次性加入2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈) (0.204g, 1.242mmol)。然后将反应物在氮气氛围下加热到回流过夜。将反应混合物在减压下浓缩至干, 得到残余物, 再通过硅胶色谱法纯化 (0-50% 乙酸乙酯的己烷)。将含有所需产物的馏分在减压下浓缩, 得到标题化合物 (2.6g, 10.03mmol, 收率81%), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.72-7.98 (m, 4H), 4.58 (d, J = 4.29Hz, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.67 (dt, J = 6.25, 3.90Hz, 1H), 2.24-2.40 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.39-1.80 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 259.9 [M+H]⁺。

[0563] E. (1S,3R)-3-氨基环庚醇。将2-((1R,3S)-3-羟基环庚基)-异二氢吲哚-1,3-二酮 (1800mg, 6.94mmol) 溶于甲醇 (86.80mL) 中。将一水合肼 (0.354mL, 7.29mmol) 加入到该溶液中并将所得混合物在回流下搅拌过夜。再加入另外一份0.2eq (0.067mL) 的肼并将混合物回流第二个晚上。将反应混合物浓缩至体积为几毫升后过滤。固体用DCM和氯仿各50mL洗涤, 所得滤液在减压下浓缩, 得到标题化合物 (174mg, 1.347mmol, 收率19.40%), 为油状物, 其无需进一步纯化便可使用。MS (ESI) m/z 130.2 [M+H]⁺。

[0564] F. 4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将(1S,3R)-3-氨基环庚醇 (87mg, 0.672mmol) 和DIEA (0.235mL, 1.344mmol) 加入到2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺 (105mg, 0.336mmol) 的NMP (1mL) 溶液中。将所得混合物加热到80°C达4h, 然后使其冷却至环境温度过夜。反应混合物在减压下冷凝, 残余物通过反相制备型HPLC纯化 (5-80% 乙腈+0.1% TFA的水溶液+0.1% TFA, 历经30min)。将含有产物的馏分在减压下浓缩。将所得残余物重新溶于甲醇 (5mL) 中, 通过Varian StratoSpheres HCO₃树脂SPE管以除去TFA (0.9mmol碳酸氢盐当量), 然后减压浓缩。残余物用乙腈研磨后减压浓缩, 得到标题化合物 (67mg, 0.177mmol, 收率52.8%), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (d, J = 5.86Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.00-7.16 (m, 1H), 4.46 (d, J = 3.90Hz, 1H), 3.85-4.09 (m, 1H), 3.56-3.81 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.97-3.15 (m, 1H), 1.71-2.14 (m, 7H), 1.51 (d, J = 10.15Hz, 11H)。MS (ESI) m/z 378.3 [M+H]⁺。

[0565] 用分析型手性SFC (使用ChiralPak AD-H柱 (250x 4.6mm I.D., 等度洗脱40% 甲醇+0.1% 二乙胺/CO₂, 10分钟运行时间)) 来建立在用先前制备所有四种立体异构体的这种手性路线中得到的单一异构体之间的关系。发现在这种手性路线中制备的材料都具有相同的保留时间 (3.848分钟), 为实施例12A中的峰2, 因此:

[0566] 峰2=4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

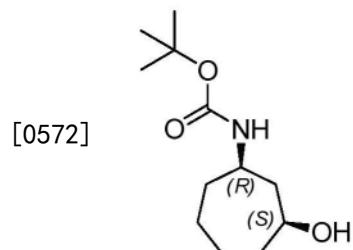
[0567] 基于¹H NMR, 发现峰2和峰4是实施例12A中的对映体对, 因此:

[0568] 峰4=4-((1S,3R)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

[0569] 另外,由此得出结论是在实施例12A中制造峰2所使用的中间体2则可以被确认为(1R,3S)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯,而在实施例12A中制造峰4所使用的中间体4则可以被确认为(1S,3R)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯。

[0570] 为了鉴别实施例12A中的中间体1和中间体3的绝对立体化学结构(并因此得出峰1和峰3的绝对立体化学结构),进行了以下实验。

[0571] (1R,3R)-3-羟基环庚基-氨基甲酸叔丁酯的光延(Mitsunobu)反应得到(1R,3S)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯。

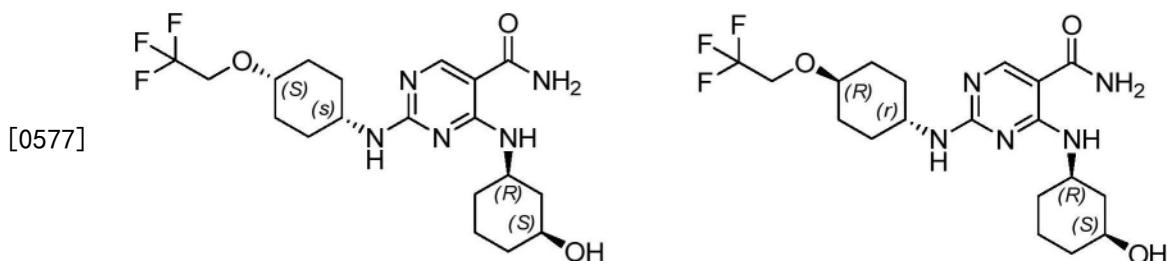


[0573] A. (1R,3S)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯。将来自实施例12A中步骤B的中间体3溶于THF(31.700mL)中。将混合物在冰浴中在氮气氛下冷却至0℃,再同时一次性加入氯乙酸(261mg,2.76mmol)和三苯膦(723mg,2.76mmol)。滴加偶氮二羧酸二乙酯溶液(0.437mL,2.76mmol),在加入下一滴之前,要等到黄色的消失。一旦加入完成,就将所得溶液在0℃下在氮气氛下搅拌3h。将反应物在减压下浓缩,所得油状物通过硅胶色谱法纯化(0-40%乙酸乙酯的己烷)。将含有纯产物的馏分合并后减压浓缩,然后重新溶于甲醇(16mL)中。将碳酸钠(186mg,1.755mmol)加入到该溶液中并将所得混合物在环境温度下搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩至干。残余物用50mL的水:饱和碳酸氢钠水溶液的1:1混合物和75mL DCM稀释。分离各层,水层用50mL DCM反萃取。合并的DCM层经无水硫酸镁干燥,过滤后减压浓缩,得到材料,通过分析型SFC,该材较具有相同的保留时间,为来自实施例12A中步骤B的中间体2,或(1R,3S)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯(417mg,1.818mmol,收率72.5%),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 6.63-6.87(m,1H),4.44(d,J=3.90Hz,1H),3.47-3.71(m,1H),0.99-1.98(m,19H)。MS(ESI)m/z 260.1[M+1]⁺。

[0574] 来自实施例12A中步骤B的中间体3因此被确认为(1R,3R)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯。从实施例12A中中间体3获得的步骤D的峰3因此被确认为4-((1R,3R)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

[0575] 因为峰1和峰3都是如实施例12A中所述的由¹H NMR判定的对映体,因此峰1可被确认为4-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。由此得出结论是来自实施例12A中步骤B的中间体1(其可用于制备实施例12A的步骤D中的峰1)可被确认为(1S,3S)-3-羟基环庚基氨基甲酸叔丁酯。

[0576] 实施例13:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0578] A. 4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺和4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(440mg, 1.400mmol; 按本文所述合成)和双-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-环己胺三盐酸盐(529mg, 2.099mmol)在DMSO(6.964mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(0.978mL, 5.60mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。将粗反应混合物浓缩,通过硅胶色谱法纯化(0-10%甲醇/二氯甲烷),然后通过反相硅胶色谱法纯化(甲醇/水,含0.1%甲酸改性剂(modifier))。将含有产物的馏分中和后浓缩,得到4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺(135mg, 0.313mmol, 收率22.36%),为2种立体异构体的混合物。MS (ESI) m/z 432.2 [M+H]⁺。使用手性超流体色谱法(AD-H柱(column))进行分离该混合物,得到87.8mg(0.203mmol)一个较快洗脱出来的立体异构体(峰1)和24.2mg(0.056mmol)第二个单一较慢洗脱出来的立体异构体(峰2)。

[0579] 随后重复相同的反应次序并使用如下制备的(1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己胺。

[0580] (1r,4r)-4-(苄基氨基)环己醇。将(1r,4r)-4-氨基-环己醇(230g, 2mol)、苯甲醛(212g, 2mol)和4Å分子筛的甲醇溶液(2L)的混合物在氮气氛下回流3h。采用冰-水浴使混合物冷却,分多个小批量小心地加入硼氢化钠(72g, 2mol)。加入完成后,将反应物在室温下搅拌过夜。把溶剂蒸发掉,使残余物在二氯甲烷(2L)和水(1L)之间分配。分离二氯甲烷层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,然后直接用于下一步骤。

[0581] ((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酸苄基苄酯。向在前一步骤中获得的(1r,4r)-4-(苄基氨基)环己醇的二氯甲烷溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(1.5L),然后在0℃,向这种两相体系中缓慢加入氯甲酸苄酯(358.2g, 2.1mol)。加入完成后,将反应物在室温下再搅拌1h。然后分离有机相并蒸发掉。浓缩后,残余物通过硅胶色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷),得到为无色液体的标题化合物(400g, 1.18mol, 两个步骤的收率59%)。重复这两步骤,得到总共800g的((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酸苄基苄酯。

[0582] ((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基)氨基甲酸苄基苄酯。向((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酸苄基苄酯(400g, 1.18mol)的氯仿(2L)溶液中加入50%氟硼酸水溶液(20mL),然后加入二偶氮三氟乙烷流(通过将三氟乙烷胺盐酸盐(1.6kg, 11.8mol)和NaNO₂(814g, 11.8mol)的水(3L)溶液混合,然后将其通入以上反应溶液中而新鲜制备的)。反应通过TLC进行监测,完成后,加入饱和碳酸钾水溶液(300mL)。分离氯仿层,减压浓缩,再通过柱色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯的己烷),得到((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基)氨基甲酸苄基苄酯(192g, 0.456mol, 收率38%)。重复该反应,获得另一批((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基)氨基甲酸苄基苄酯(185g, 0.439mol)。

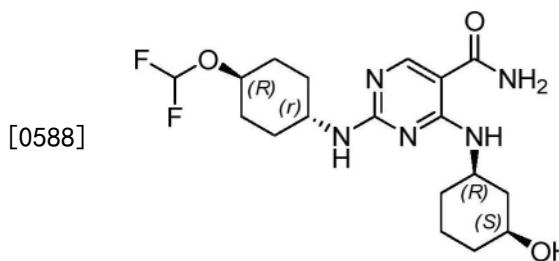
[0583] (1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己胺。向((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基)氨基甲酸苄基苄酯(377g,0.89mol)的乙酸乙酯(2L)溶液中加入20%氢氧化钯(在碳上)(50g),将混合物在室温下在55psi氢气氛下搅拌24h。通过过滤除去催化剂,再减压浓缩滤液。将所得残余物溶于2N盐酸(1.5L)中,所得溶液用甲基叔丁基醚(300mL x 5)洗涤。加入固体碳酸钾以将pH调到10以上。将产物萃取到二氯甲烷(500mL x 5)中。合并的有机相干燥后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(10-30%甲醇的二氯甲烷),得到(1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己胺(115g,0.584mol,收率66%):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 4.01(q,J=8.8Hz,2H),3.40-3.33(m,1H),2.56-2.53(m,1H),1.94-1.92(m,2H),1.75-1.72(m,2H),1.24-1.15(m,2H),1.08-0.97(m,2H);MS(ESI)m/z 198.2[M+1]⁺。

[0584] 使用以上中间体,显示作为峰1获得的材料对应于4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺,而作为峰2获得的材料对应于4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

[0585] 峰1:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.90(d,J=6.25Hz,1H),8.34(s,1H),7.46-7.52(m,1H),7.07-7.17(m,1H),6.91(dd,J=8.59,2.73Hz,1H),4.60-4.76(m,1H),4.02(q,J=9.63Hz,2H),3.39-3.96(m,4H),0.92-2.24(m,16H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆)δppm-76.47-72.01(m,3F)。MS(ESI)m/z 432.0[M+H]⁺。

[0586] 峰2:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.90(d,J=6.64Hz,1H),8.34(br.s.,1H),6.79-7.50(m,2H),4.64(br.s.,1H),4.00-4.12(m,2H),3.42(d,J=4.69Hz,4H),0.91-2.25(m,16H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆)δppm-73.63(t,J=9.47Hz,3F)。MS(ESI)m/z 432.0[M+H]⁺。

[0587] 实施例14:2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0589] A.2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酸甲酯。向2,4-二氯嘧啶-5-甲酸甲酯(4.00g,19.32mmol)在THF(85mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(3.37mL,19.32mmol)。将所得混合物在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃。按将温度保持在-78℃下的速率加入(1S,3R)-3-氨基环己醇(2.448g,21.25mmol;如Tetrahedron:Asymmetry 15:2051-2056(2004)中描述的方法制备)的40mL THF溶液。将所得混合物在-78℃下搅拌1h。然后将反应混合物浓缩至干并用200mL乙酸乙酯和75mL的水和饱和碳酸氢钠水溶液的1:1混合物稀释。分离各层,水层用100mL乙酸乙酯反萃取。合并的乙酸乙酯层用50mL的饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物,该油状物在静止时固化。所得固体用乙醚(5mL)研

磨,过滤,用乙醚(5mL)漂洗后真空干燥,得到2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酸甲酯(3.7g,12.95mmol,收率67%),其无需进一步纯化便可使用。MS(ESI)m/z 286.0 [M+1]⁺。

[0590] B. (1R,4r)-4-(二苄基氨基)环己醇。将反式-4-氨基环己醇盐酸盐(25g,217mmol)悬浮于乙腈(500mL)中。将苄基溴(54.2mL,456mmol)和碳酸钾(120g,868mmol)加入到悬浮液中并将所得混合物在室温下剧烈搅拌过夜。反应混合物通过硅藻土塞过滤,该塞子用乙腈彻底洗涤。浓缩滤液,得到白色固体。粗制固体通过硅胶色谱法纯化(0-60%乙酸乙酯的己烷)。将含有纯产物的馏分合并后浓缩,得到(1r,4r)-4-(二苄基氨基)环己醇(25g,85mmol,收率39.0%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.26-7.36(m,8H),7.16-7.22(m,2H),4.43(d,J=4.69Hz,1H),3.55(s,4H),3.27-3.33(m,1H),2.28-2.40(m,1H),1.69-1.88(m,4H),1.40(qd,J=12.56,2.93Hz,2H),0.89-1.05(m,2H);MS(ESI)m/z 296.3 [M+1]⁺。

[0591] C. (1r,4r)-N,N-二苄基-4-(二氟甲氧基)环己胺。将(1r,4r)-4-(二苄基氨基)环己醇(5g,16.93mmol)和碘化亚铜(I)(0.645g,3.39mmol)溶于170mL乙腈中并在氮气氛下加热到45℃。在10min内向该混合物中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(3.50mL,33.9mmol)的30mL乙腈(acetonitrile)溶液。一旦加入完成,就将混合物在45℃在氮气氛下搅拌1h。然后在10min内加入另外一份2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(2.86mL,27.7mmol)试剂的30mL乙腈(acetonitrile)。将反应混合物在45℃在氮气氛下再搅拌1h。通过蒸发除去挥发性组分,残余物用175mL乙酸乙酯和75mL的水和饱和碳酸氢钠水溶液的1:1混合物稀释。所得的含固体的两相混合物通过烧结玻璃布氏漏斗(sintered glass Buchner funnel)过滤。分离滤液层,水层用50mL乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯层用50mL的饱和氯化钠和水的1:1混合物洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物。粗制油状物通过硅胶色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷)。将含有产物的馏分合并后浓缩,得到(1r,4r)-N,N-二苄基-4-(二氟甲氧基)环己胺(3.12g,9.03mmol,收率53.4%),为油状物,该油状物固化成灰-白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.26-7.38(m,8H),7.17-7.23(m,2H),6.66(s,1H),3.97(t,J=4.49Hz,1H),3.57(s,4H),2.36-2.47(m,1H),1.98(d,J=10.54Hz,2H),1.83(d,J=12.10Hz,2H),1.49(d,J=12.89Hz,2H),1.22(d,J=12.49Hz,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆)δppm-79.28(d,J=73.00Hz,2F)。MS(ESI)m/z 346.1[M+1]⁺。

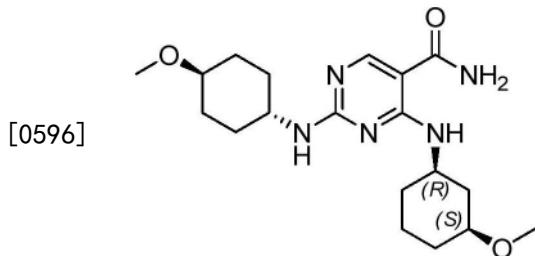
[0592] D. (1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己胺。在帕尔摇瓶(Parr shaker flask)中,将(1r,4r)-N,N-二苄基-4-(二氟甲氧基)环己胺(1.6g,4.63mmol)溶于乙醇(23mL)中,再加入20wt%氢氧化钯(在碳上)(0.650g,0.926mmol)。将容器抽真空,放在帕尔摇动装置上,并在50psi氢气氛下振荡过夜。氢氧化钯通过预湿的(用乙醇)硅藻土床过滤除去。滤饼用乙醇充分漂洗。滤液浓缩至油状物,将该油状物溶于100mL乙酸乙酯中,经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物,该油状物固化得到(1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己胺(0.621g,3.76mmol,收率81%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 6.46-6.93(m,1H),3.96(s,1H),2.52-2.59(m,1H),1.84-1.95(m,2H),1.68-1.79(m,2H),1.29-1.43(m,2H),1.01-1.14(m,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆)δppm-78.93(d,J=91.00Hz,2F)。MS(ESI)m/z 166.2[M+1]⁺。

[0593] E. 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酸甲酯。向2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酸甲酯(300mg,

1.050mmol) 和 (1r,4r)-4-(二氟甲氧基) 环己胺 (260mg, 1.575mmol) 在 DMSO (5mL) 中的搅拌混合物中加入 DIEA (0.550mL, 3.15mmol)。将所得混合物在 70°C 下搅拌 1h。将粗反应混合物浓缩, 然后通过硅胶色谱法纯化 (0-60% 乙酸乙酯的己烷)。将含有产物的馏分合并后浓缩, 得到 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基) 环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酸甲酯 (165mg, 0.398mmol, 收率 37.9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.37-8.49 (m, 1H), 8.06 (d, J=7.42Hz, 1H), 7.22-7.55 (m, 1H), 6.49-6.94 (m, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 3.75-4.10 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.43-3.69 (m, 2H), 1.63-2.24 (m, 8H), 1.08-1.54 (m, 8H)。MS (ESI) m/z 415.5 [M+1]⁺。

[0594] F. 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基) 环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酸。向 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基) 环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酸甲酯 (170mg, 0.410mmol) 在甲醇 (10mL) 中的搅拌溶液中一次性加入氢氧化钠水溶液 (1M, 3.075mL, 3.075mmol)。将所得混合物在 50°C 下搅拌 2 天。将反应混合物浓缩以除去甲醇, 另外再用水 (10mL) 稀释, 缓慢加入柠檬酸水溶液 (2M, 4.10mL, 8.20mmol)。将所得沉淀物在室温下搅拌 30min, 过滤, 然后固体用水充分洗涤。将固体真空干燥, 得到 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基) 环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酸 (117mg, 0.292mmol, 收率 71.2%), 为固体, 其无需进一步纯化便可使用。MS (ESI) m/z 401.5 [M+1]⁺。

[0595] G. 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基) 环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基) 环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酸 (117mg, 0.292mmol) 和 HATU (167mg, 0.438mmol) 在 DMF (2mL) 中的搅拌悬浮液中加入氯化铵 (78mg, 1.461mmol) 和 DIEA (0.255mL, 1.461mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将粗反应混合物浓缩以除去挥发性组分, 然后通过硅胶色谱法纯化 (10-90% 乙酸乙酯 (含有 10% 氨饱和的甲醇) 的己烷)。将产物馏分合并后浓缩, 得到 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基) 环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺 (35.3mg, 0.088mmol, 收率 30.2%), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (d, J=6.64Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.50-7.14 (m, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 3.42-4.11 (m, 4H), 0.87-2.23 (m, 16H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ ppm -78.98 (d, J=110.82Hz, 2F)。MS (ESI) m/z 400.5 [M+1]⁺。实施例 15: 4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0597] A. (1R,3S)-3-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯。向 (1S,3R)-3-氨基环己醇 (1.0g, 8.68mmol; 如 Tetrahedron: Asymmetry 15: 2051-2056 (2004) 中描述的方法制备) 在二噁烷 (8.04mL) 中的搅拌溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (2.369g, 10.85mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 18h。浓缩反应物, 加入氯化钠 (0.507g, 8.68mmol), 所得溶液用水 (20mL) 和己烷

(20mL)稀释。将悬浮液剧烈搅拌20min,然后过滤,固体用己烷漂洗后在真空下干燥,得到(1R,3S)-3-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯(1.7836g,8.28mmol,收率95%),为灰-白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 6.74(d,J=8.20Hz,1H),4.58(d,J=4.29Hz,1H),3.35-3.43(m,1H),3.11-3.27(m,1H),1.90(d,J=11.32Hz,1H),1.68-1.78(m,1H),1.63(d,J=3.12Hz,2H),1.37(s,9H),0.87-1.23(m,4H);MS(ESI)m/z 216.3[M+1]⁺。

[0598] B. (1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基甲酸叔丁酯。在氮气氛下,在0℃,向(1R,3S)-3-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯(1.78g,8.27mmol)的无水THF(8mL)溶液中分批加入氢化钠(0.230g,9.09mmol)。使混合物升温至室温并搅拌30min。在0℃,将碘甲烷(0.824mL,13.23mmol)的无水THF(4mL)溶液滴加到混合物中并将所得混合物在室温下搅拌20h。粗混合物用水(50mL)猝灭后用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥后过滤。真空浓缩滤液,然后通过硅胶色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯的己烷)。将产物馏分合并后浓缩,得到(1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基甲酸叔丁酯(1.0686g,4.66mmol,收率56.4%),为白色固体;MS(ESI)m/z 230.5[M+1]⁺。

[0599] C. (1R,3S)-3-甲氧基环己胺三氟乙酸盐。向(1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基甲酸叔丁酯(1.0686g,4.66mmol)的无水DCM(18.64mL)溶液中加入TFA(3.59mL,46.6mmol)并将所得溶液在室温下搅拌1h。在此之后,真空除去溶剂,所得残余物用乙醚(2x 50mL)研磨,得到(1R,3S)-3-甲氧基环己胺三氟乙酸盐(1.133g,4.66mmol,收率100%),为白色固体。粗产物无需进一步纯化便可用于下一步骤。

[0600] D.4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.084g,4.66mmol)和(1R,3S)-3-甲氧基环己胺三氟乙酸盐(1.133g,4.66mmol)在乙醇(18.63mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(2.434mL,13.97mmol)。将反应混合物加热到60℃达17h。反应物从加热中取出,冷却至室温后浓缩。粗材料通过硅胶色谱法纯化(0-25%乙酸乙酯的己烷),得到4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.4284g,4.39mmol,收率94%),为透明油状物。MS(ESI)m/z 326.2[M+1]⁺。

[0601] E.4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。向4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.4284g,4.39mmol)在乙醇(12.54mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化钠水溶液(1N,8.78mL,8.78mmol)并将混合物搅拌2h。将反应物浓缩,用水(50mL)稀释,然后中和,同时与柠檬酸水溶液(2M,5.49mL,10.97mmol)一起搅拌。将沉淀物过滤,然后用水(2x 50mL)洗涤后干燥,得到4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(1.1679g,3.93mmol,收率89%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 13.22(s,1H),8.65(d,J=7.03Hz,1H),8.51(s,1H),4.07-4.24(m,1H),3.29-3.33(m,1H),3.26(s,3H),2.46(s,3H),2.15(d,J=12.10Hz,1H),1.63-1.88(m,3H),1.21-1.48(m,4H);MS(ESI)m/z 298.1[M+1]⁺。

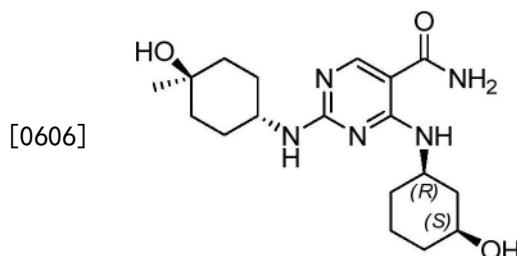
[0602] F.4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。在室温下,将4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(1.1662g,3.92mmol)和HATU(2.237g,5.88mmol)在DMF(7.84mL)中搅拌5min,然后边搅拌边加入氯化铵(1.049g,19.61mmol)和DIEA(3.42mL,19.61mmol)。将反应物在室温下搅拌1h。把反应混合物倒入水(100mL)中,再用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层用水(50mL)、盐水(25mL)洗涤,经

硫酸钠干燥,过滤后浓缩。残留的DMF通过将油状残余物悬浮于100mL水和100mL己烷中而除去。将两相悬浮液剧烈搅拌30min,过滤后用己烷洗涤,得到4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(1.1081g,3.74mmol,收率95%),为灰-白色固体。MS (ESI) m/z 397.2 [M+1]⁺。

[0603] G. 4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。在室温下,在2min内向4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(1.1081g,3.74mmol)在DCM(18.69mL)和丙酮(18.69mL)中的溶液中分五批加入mCPBA(1.676g,7.48mmol)并在室温下搅拌16h。在将挥发性溶剂蒸发之前,向粗反应混合物中加入10%硫代硫酸钠水溶液(35mL)并将混合物搅拌5min。使材料在乙酸乙酯和水之间分配,然后有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤。然后合并的水层用乙酸乙酯洗涤(3次),将有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤后冷凝。在高真空下干燥之后,获得4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.9887g,3.01mmol,收率81%),为白色固体。MS (ESI) m/z 329.3 [M+1]⁺。

[0604] H. 4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.3g,0.914mmol)和(1r,4r)-4-甲氧基环己胺(0.236g,1.827mmol)在DMSO(0.914mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(0.637mL,3.65mmol)并将反应混合物在100℃下搅拌17h。将粗反应混合物浓缩,然后通过硅胶色谱法纯化(0-10%甲醇的乙酸乙酯)。将产物馏分合并后浓缩,得到4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺(0.155g,0.411mmol,收率44.9%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95 (d, J=7.42Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.01-7.17 (m, 1H), 6.76-6.88 (m, 1H), 3.51-4.07 (m, 2H), 2.97-3.29 (m, 8H), 1.63-2.42 (m, 8H), 0.98-1.39 (m, 9H); MS (ESI) m/z 378.4 [M+1]⁺。

[0605] 实施例16:2-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0607] A. (1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇盐酸盐。(1r,4r)-4-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇(15.3g,49.4mmol;如PCT国际申请公布W02010/027500中描述的方法制备)在甲醇(137mL)和乙酸乙酯(137mL)中的溶液在500mL帕尔容器中脱气,即通过向该溶液中通入氮气5min。向该溶液中加入氢氧化钯(在碳上)(6.94g,4.94mmol)并把容器置于帕尔摇动器上在3atm氢气下放6天。从帕尔摇动器中取出容器,然后将悬浮液通过硅藻土过滤。浓缩滤液,将残余物溶于50mL甲醇中,用盐酸水溶液(6M,9.06mL,54.4mmol)酸化后浓缩,得到(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇盐酸盐(8.31g,50.2mmol,收率101%),为灰-白色固体,其无需进一步纯化便可用于下一步骤。

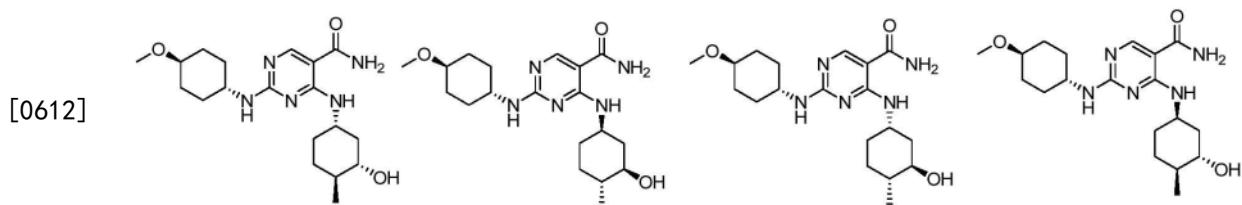
[0608] B. (1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯。向(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环

己醇盐酸盐(8.31g, 50.2mmol)在氢氧化钠水溶液(1N, 100mL, 100mmol)中的搅拌溶液中加入二碳酸二叔丁酯(13.68g, 62.7mmol)并将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物浓缩,然后通过硅胶色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯的己烷)。将产物馏分合并后浓缩。根据LCMS显示该材料含有~50%的所需产物,所以将材料在硅胶上重新纯化两次(使用0-50%乙酸乙酯的己烷作为流动相)。将产物馏分合并后浓缩,得到(1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯(2.2g, 9.59mmol, 收率19.13%),为白色固体。MS (ESI) m/z 230.5 [M+1]⁺。

[0609] C. (1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇三氟乙酸盐。向(1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯(2.04g, 8.90mmol)在DCM(44mL)中的搅拌溶液中加入TFA(13.71mL, 178mmol)并将所得溶液在室温下搅拌22h。浓缩反应物,残余物用乙醚研磨两次,得到(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇三氟乙酸盐(2.106g, 8.66mmol, 收率97%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.73 (br. s., 3H), 4.39 (br. s., 1H), 3.05 (d, J=3.51Hz, 1H), 1.27-1.97 (m, 8H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z 130.2 [M+1]⁺。

[0610] D. 2-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.432g, 1.374mmol; 按本文所述合成)和(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇三氟乙酸盐(0.435g, 1.786mmol)在二噁烷(2.75mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(0.718mL, 4.12mmol)并将所得溶液在110℃下搅拌23h。将粗反应混合物浓缩,残余物通过HPLC纯化(20-100%甲醇的水溶液)。将产物馏分合并,浓缩,残余物用乙腈研磨。收集所得沉淀物,得到2-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.0483g, 0.133mmol, 收率9.67%),为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.91 (d, J=6.64Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.56-7.26 (m, 1H), 3.39-4.78 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 0.66-2.25 (m, 19H); MS (ESI) m/z 364.5 [M+1]⁺。

[0611] 实施例17:4-((1S,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;4-((1S,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;4-((1R,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0613] A. 2-((1s,4s)-4-羟基-4-甲基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮。在0℃,向(1s,4s)-4-氨基-1-甲基环己醇(10g, 77mmol; 如PCT国际申请公布W02010/027500中描述的方法制备)和碳酸钾(18.72g, 135mmol)在水(155mL)中的搅拌溶液中加入N-乙氧羰基邻苯二甲酰亚胺(18.66g, 85mmol)并将所得溶液在室温下搅拌2h。将精细悬浮液过滤,重新悬浮于100mL水中,再次过滤,得到2-((1s,4s)-4-羟基-4-甲基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮(11.413g, 44.0mmol, 收率56.9%),为白色粉末。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.79-7.88 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H),

1.33-1.47 (m, 4H) , 1.13 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 260.5 [M+1]⁺。

[0614] B. 2- (4-甲基环己-3-烯基) 异二氢吲哚-1,3-二酮。将2- ((1s,4s) -4-羟基-4-甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮 (4.6568g, 17.96mmol) 和硫酸氢钾 (4.89g, 35.9mmol) 合并并加热到140℃达20min。没有观察到反应, 所以加入水 (11.22mL) 和硫酸 (7.66mL, 144mmol) 并将反应混合物加热到100℃达2h。将粗悬浮液冷却至室温, 再倒入200mL碎冰/水中, 剧烈搅拌30min, 然后过滤, 得到粗产物, 为白色固体。该白色固体通过硅胶色谱法纯化 (0-10% 乙酸乙酯的己烷), 并将产物馏分合并后浓缩, 得到2- (4-甲基环己-3-烯基) 异二氢吲哚-1,3-二酮 (3.33g, 13.80mmol, 收率77%) , 为白色固体。MS (ESI) m/z 242.0 [M+1]⁺。

[0615] C. 4-甲基环己-3-烯胺。向2- (4-甲基环己-3-烯基) 异二氢吲哚-1,3-二酮 (5.24g, 21.72mmol) 在甲醇 (163mL) 和DCM (54.3mL) 中的搅拌悬浮液中加入水合肼 (3.69mL, 76mmol) 并将反应物搅拌15h。向粗悬浮液中加入400mL水, 并将混合物搅拌10min, 然后用DCM (4x 400mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥后浓缩, 得到4-甲基-环己-3-烯胺 (2.415g, 21.72mmol, 收率100%) , 为淡黄色油状物。MS (ESI) m/z 112.2 [M+1]⁺。

[0616] D. 4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯。在0℃, 向4-甲基环己-3-烯胺 (2.415g, 21.72mmol) 和TEA (3.33mL, 23.89mmol) 在DCM (43.4mL) 中的搅拌溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (7.11g, 32.6mmol) 。将所得混合物在室温下搅拌3天。将粗反应混合物浓缩后通过硅胶色谱法纯化 (0-10% 乙酸乙酯的己烷) 。将产物馏分合并后浓缩, 得到4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯 (1.65g, 7.81mmol, 收率36.0%) , 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.72 (d, J=7.42Hz, 1H) , 5.26 (br. s., 1H) , 3.35-3.49 (m, 1H) , 1.66-2.22 (m, 5H) , 1.60 (s, 3H) , 1.38 (s, 10H) ; MS (ESI) m/z 212.4 [M+1]⁺。

[0617] E. 3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯。在0℃, 向4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯 (1.5844g, 7.50mmol) 在THF (94mL) 中的搅拌溶液中加入1M甲硼烷-THF络合物 (33.7mL, 33.7mmol) 。将所得溶液在0℃下搅拌1h, 然后在室温下搅拌2h。反应物用水 (40.5mL, 2249mmol) 非常缓慢地猝灭, 用乙醇 (39.8mL, 682mmol) 稀释, 再用氢氧化钠水溶液 (5N, 37.5mL, 187mmol) 碱化。向搅拌中的两相混合物中缓慢加入过氧化氢 (38.3mL, 375mmol) 并将所得混合物加热到45℃达20h。粗反应物用饱和亚硫酸钠水溶液 (70mL) 猥灭后用乙酸乙酯 (3x 100mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化 (0-100% 乙酸乙酯的己烷) 。将产物馏分合并后浓缩, 得到3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯的四种异构体的混合物 (在3-羟基和4-甲基部分之间有反式关系) (0.9608g, 4.19mmol, 收率55.9%) , 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.60-6.85 (m, 1H) , 4.29-4.58 (m, 1H) , 3.35-3.80 (m, 1H) , 2.81-3.28 (m, 1H) , 1.20-1.96 (m, 14H) , 0.79-1.14 (m, 5H) ; MS (ESI) m/z 230.5 [M+1]⁺。

[0618] F. 5-氨基- (反式) -2-甲基环己醇盐酸盐。在0℃, 向剧烈搅拌中的甲醇 (10.47mL) 中加入乙酰氯 (0.893mL, 12.57mmol) 。将所得溶液搅拌30min, 然后加入3-羟基-4-甲基环己基-氨基甲酸叔丁酯 (0.9608g, 4.19mmol) 并在室温下继续搅拌22h。将粗反应混合物浓缩, 残余物用乙醚 (2x 50mL) 研磨, 得到5-氨基- (反式) -2-甲基环己醇盐酸盐 (0.694g, 4.19mmol, 收率100%) , 为白色固体。MS (ESI) m/z 112.2 [M+1]⁺。

[0619] G. 2- (反式-4-甲氧基环己基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃, 向2- ((1r,4r) -4-甲氧基环己基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺 (1.24g, 4.18mmol; 按本文

所述合成)的NMP(12.30mL)溶液中分批加入mCPBA(0.938g, 4.18mmol)并将反应混合物搅拌1h, 同时允许慢慢达到室温。反应混合物用水(120mL)稀释, 搅拌10min并将所得固体通过过滤除去。在小于30℃下真空浓缩滤液, 得到2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(1.307g, 4.18mmol, 收率100%), 为白色悬浮液(在NMP中)(~10mL)。该粗悬浮液无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z 313.5 [M+1]⁺。

[0620] H. 4-((1S,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺, 4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺, 4-((1S,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺, 4-((1R,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向(2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(1.31g, 4.19mmol)在NMP(10mL)中的粗反应混合物中加入粗制5-氨基-(反式)-2-甲基环己醇盐酸盐(0.695g, 4.19mmol), 为在NMP中的溶液(15.00mL)。向所得悬浮液中加入DIEA(3.65mL, 20.97mmol)并将反应物加热到100℃达46h。NMP通过在70℃下蒸发而除去, 残余物用DCM稀释后通过硅胶色谱法纯化(0-15%甲醇的DCM)。将产物馏分合并, 浓缩, 然后重新通过硅胶色谱法纯化(0-10%甲醇的DCM)。将产物馏分合并后浓缩, 得到四种产物的混合物(两种非对映体和它们相应的对映体(1.665g)。混合物的NMR:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.35 (d, J=5.45Hz, 1H), 4.50-4.71 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.53-3.69 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03-3.19 (m, 2H), 1.77-2.09 (m, 5H), 1.65 (br. s., 1H), 1.07-1.39 (m, 13H), 0.94 (d, J=6.49Hz, 3H); MS (ESI) m/z 378.0 [M+1]⁺。粗材料使用AD-H柱通过手性SFC进行分离, 得到4种化合物, 记为峰1到峰4, 其中峰1是最先洗脱出来的化合物, 而峰4是最后洗脱出来的化合物。峰1到峰4的立体化学通过本领域技术人员已知的方法测定。

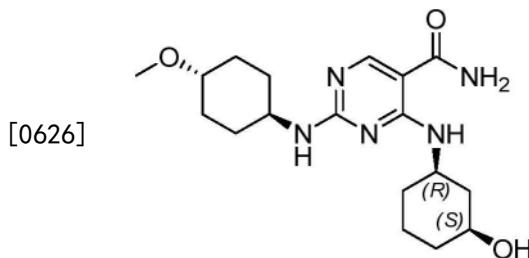
[0621] 峰1: 4-((1S,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。0.3482g, 0.922mmol, 收率22%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (d, J=6.64Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.07 (d, J=7.03Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.08Hz, 1H), 4.10 (q, J=5.08Hz, 1H), 3.51-3.92 (m, 1H), 3.44 (dd, J=7.03, 5.08Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.47Hz, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 1H), 2.55 (d, J=7.03Hz, 1H), 1.77-2.23 (m, 5H), 1.66 (d, J=12.49Hz, 1H), 1.04-1.35 (m, 6H), 0.94 (d, J=5.86Hz, 3H)。

[0622] 峰2: 4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。0.4146g, 1.098mmol, 收率26.2%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (d, J=6.25Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.07 (d, J=7.03Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.17 (br. s., 2H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.89 (q, J=7.16Hz, 4H), 1.60-2.22 (m, 4H), 0.87-1.37 (m, 13H)。

[0623] 峰3: 4-((1S,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。0.3145g, 0.833mmol, 收率19.9%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25 (d, J=7.42Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 7.05 (d, J=6.64Hz, 1H), 6.76-6.92 (m, 1H), 4.53 (d, J=3.90Hz, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 4.03-4.17 (m, 1H), 3.52-3.84 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 4H), 3.00-3.12 (m, 1H), 1.77-2.12 (m, 5H), 1.10-1.69 (m, 9H), 0.94 (d, J=6.64Hz, 3H)。

[0624] 峰4:4-((1R,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。0.4715g, 1.249mmol, 收率29.8%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.46-9.75 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.57 (br.s., 1H), 4.35 (br.s., 1H), 3.60-3.79 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 3.00-3.15 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H), 1.75-2.06 (m, 5H), 1.06-1.73 (m, 11H), 0.94 (d, J=6.25Hz, 3H)。

[0625] 实施例18:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0627] A. 2-环己-2-烯基-异吲哚-1,3-二酮。向3-溴-环己烯(500g, 3.12mmol)的DMF(2000mL)溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾(580g, 3.12mmol)并将反应混合物在室温下搅拌30h。反应混合物用水(1000mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(3次),然后将合并的有机层浓缩,得到2-环己-2-烯基-异吲哚-1,3-二酮(520g, 2.30mol),为灰色固体。

[0628] B. 2-(2-溴-3-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮。将2-环己-2-烯基-异吲哚-1,3-二酮(520g, 2.30mol)和N-溴代琥珀酰亚胺(416g, 2.35mol)在氯仿(3000mL)和乙醇(120mL)的共溶剂中混合并在室温下搅拌16h。当HPLC显示起始材料耗尽时,将反应混合物浓缩,得到残余物,该残余物用盐酸盐溶液(450mL, 2.0mol)和THF(2000mL)稀释,并将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩,得到粗产物。该粗产物用乙醇洗涤(2次),得到2-(2-溴-3-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮(400g, 1.23mol),为白色固体。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ ppm 7.87 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。

[0629] C. 2-(3-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮。将三正丁基氢化锡(430g, 1.48mol)加入到2-(2-溴-3-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮(400g, 1.23mol)和2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)(20g)在甲苯(4000mL)和甲醇(400mL)中的搅拌溶液中并将反应混合物在80℃下搅拌64h。将反应混合物浓缩,得到粗产物。该粗产物用石油醚和乙酸乙酯(1:1)洗涤,得到2-(3-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮(240g, 0.98mol),为白色固体。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ ppm 7.82 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (t, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.31 (m, 1H)。

[0630] D. (1S,3R)-2-(3-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮和(1R,3S)乙酸3-(1,3-二取代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-环己酯。将2-(3-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮(240g, 0.98mol)和脂肪酶B(Lipase B)(87g)的THF(3000mL)溶液在室温在氮气下搅拌1~2h。然后将乙酸乙烯酯(252g, 2.88mol)加入到该溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌3~5h。然后反应混合物过滤后浓缩滤液,得到粗产物。该粗产物在硅胶上纯化(用石油醚/乙酸乙酯=10:1洗脱),得到(1S,3R)-2-(3-羟基-环己基)-异吲哚-1,3-二酮(R_f=0.6,石油醚/乙酸乙酯=3/1, 90g, 0.37mol, 收率:39%),为白色固体。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ ppm 7.82 (m, 4H),

4.16 (m, 1H) , 3.63 (m, 1H) , 2.13 (m, 2H) , 1.98 (m, 2H) , 1.89 (m, 1H) , 1.68 (m, 1H) , 1.46 (m, 1H) , 1.31 (m, 1H)。

[0631] (1R,3S) 乙酸3- (1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基) -环己酯 ($R_f = 0.2$, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1, 110g, 0.38mol, 收率: 39%) , 为白色固体。 ^1H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ ppm 7.83 (m, 4H) , 4.78 (m, 1H) , 4.23 (m, 1H) , 2.33 (m, 2H) , 2.13 (m, 2H) , 2.07 (m, 5H) , 1.95 (m, 1H) , 1.74 (m, 1H) , 1.46 (m, 1H) 。

[0632] E. (1S,3R) -3-氨基-环己醇。向 (1S,3R) -2- (3-羟基-环己基) -异吲哚-1,3-二酮 (90g, 0.37mol) 的乙醇 (1500mL) 溶液中加入肼 (90g, 1.8mol) 并将反应溶液在100℃下搅拌3h。反应溶液过滤后浓缩滤液, 得到 (1S,3R) -3-氨基-环己醇 (25g, 0.21mmol) , 为黄色固体。 ^1H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ ppm 3.54 (m, 1H) , 2.65 (m, 1H) , 2.12 (m, 1H) , 1.92 (m, 1H) , 1.89 (m, 2H) , 1.32 (m, 1H) , 1.06 (m, 2H) 。

[0633] F. 4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸乙酯。向4-氯-2- (甲硫基) -噻啶-5-甲酸乙酯 (4.38g, 18.82mmol) 和 (1S,3R) -3-氨基环己醇 (2.276g, 19.76mmol) 在乙醇 (75ml) 中的搅拌溶液中加入DIEA (4.93ml, 28.2mmol) 。将反应混合物加热到60℃达2h, 从加热中取出后浓缩, 然后通过硅胶色谱法纯化 (20-100% 乙酸乙酯/己烷) 。将所需产物馏分合并后浓缩, 得到4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸乙酯 (5g, 16.06mmol, 收率85%) , 为白色泡沫状物。MS (ESI) m/z 312.1 [M+1]⁺。

[0634] G. 4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸。向4- ((1R,3S) -3-羟基环己基-氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸乙酯 (5g, 16.06mmol) 在乙醇 (50ml) 中的搅拌溶液中加入2M氢氧化钠 (20ml, 40.0mmol) 。在室温下继续搅拌1h。通过加入饱和柠檬酸中和反应混合物。所得沉淀物过滤后干燥, 得到4- ((1R,3S) -3-羟基环己基-氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸 (4.5g, 15.88mmol, 收率99%) , 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.21 (br. s., 1H) , 8.44-8.54 (m, 2H) , 4.74 (d, $J = 3.90\text{Hz}$, 1H) , 3.97-4.12 (m, 1H) , 3.56 (d, $J = 3.12\text{Hz}$, 1H) , 2.46 (s, 3H) , 2.05-2.16 (m, 1H) , 1.84 (d, $J = 10.15\text{Hz}$, 1H) , 1.65-1.80 (m, 2H) , 1.11-1.36 (m, 4H) 。MS (ESI) m/z 284.1 [M+1]⁺。

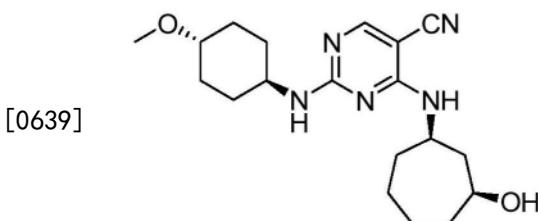
[0635] H. 4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酰胺。在加入氯化铵 (4.25g, 79mmol) 和DIEA (13.87ml, 79mmol) 之前, 将4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸 (4.5g, 15.88mmol) 和HATU (9.06g, 23.82mmol) 溶于DMF (75ml) 中并将其在室温下搅拌5min。在加入碱后反应液变成黄色。将反应物在室温下搅拌1h, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。在经硫酸钠干燥、过滤和浓缩之前, 有机层用盐水洗涤一次, 得到4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酰胺 (4.19g, 14.84mmol, 收率93%) , 为灰-白色固体。MS (ESI) m/z 283.2 [M+1]⁺。

[0636] I. 4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲基磺酰基) 噻啶-5-甲酰胺。向4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酰胺 (302mg, 1.070mmol) 在DCM (10ml) 和丙酮 (10ml) 中的搅拌悬浮液中加入3-氯过氧苯甲酸 (479mg, 2.139mmol) 。将反应物在室温下搅拌1.5h。粗反应混合物通过加入10mL 10% 硫代硫酸钠溶液而猝灭, 再搅拌5分钟, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。合并的水层用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到4- ((1R,3S) -3-羟基环己基氨基) -2- (甲基磺酰基) 噻啶-5-甲酰胺 (259mg, 0.824mmol, 收率77%) , 为白色固体。MS

(ESI)m/z 315.2[M+1]⁺。

[0637] J. 4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.178g,0.566mmol)和(1r,4r)-4-甲氧基环己胺(0.146g,1.132mmol)在DMSO(1.132ml)中的搅拌溶液中加入DIEA(0.395ml,2.265mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌17h。将粗反应混合物浓缩后通过硅胶色谱法纯化(0-15%甲醇/乙酸乙酯)。将产物馏分合并后浓缩,得到4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.08g,0.220mmol,收率38.9%),为淡黄褐色固体。¹H NMR(CD₃OD,400MHz):δppm8.29(s,1H),3.99-4.04(m,1H),3.76(m,1H),3.50-3.63(m,1H),3.37(s,3H),3.24(m,1H),3.23(m,1H),1.92-2.12(m,6H),1.83-1.87(m,1H),1.19-1.41(m,8H)。MS(ESI)m/z 364.6[M+1]⁺。

[0638] 实施例19:4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈



[0640] A.4-氯-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-嘧啶-5-甲腈。在-10℃(盐冰浴),将(1r,4r)-4-甲氧基环己胺(6.37g,49.3mmol)、2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(6g,34.5mmol)和DIEA(9.03mL,51.7mmol)在THF(180mL)中混合并在相同的温度下搅拌5h。将反应混合物进一步搅拌过夜,同时使温度缓慢升温到室温。通过LC/MS分析反应混合物显示有产物形成,比例约为3:7。将反应混合物在减压下浓缩,用水(100mL)稀释后用乙酸乙酯萃取(2次)。合并的有机层用水和盐水洗涤后经硫酸镁干燥。干燥剂通过过滤除去,然后浓缩滤液。所得粗制混合物通过快速色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯的己烷),得到4-氯-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(5.79g,21.71mmol,收率62.9%);¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δppm 8.74(d,J=8.2Hz,1H),8.60-8.72(m,1H),3.58-3.80(m,1H),3.18(d,J=2.0Hz,3H),2.97-3.12(m,1H),1.96(d,J=10.9Hz,2H),1.83(d,J=10.5Hz,2H),1.21-1.39(m,2H),1.06-1.22(m,2H);MS(ES)m/z 267.2[M+1]⁺,为白色固体和2-氯-4-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(2.5g,9.37mmol,收率27.2%);¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δppm 8.50(s,1H),8.31(d,J=7.8Hz,1H),3.90(dt,J=11.6,7.6,4.1Hz,1H),3.19(s,3H),2.98-3.10(m,1H),1.98(d,J=10.5Hz,2H),1.77(d,J=11.3Hz,2H),1.36-1.54(m,2H),1.05-1.22(m,2H)。MS(ES)m/z 267.1[M+1]⁺,为白色固体。

[0641] 所分离的异构体的区域化学结构在以下实验下得到了证实:

[0642] 在70℃,将4-氯-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(50mg,0.187mmol)、二乙酰氧基钯(42.1mg,0.187mmol)和甲酸铵(59.1mg,0.937mmol)在甲醇(1mL)中搅拌2h。使反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。将所得溶液浓缩后进行快速色谱法纯化(0-15%甲醇的DCM),得到2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈,为白色固体。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz;在室温下测量):δppm 8.66(d,J=2.7Hz,1H),8.59(d,J=3.1Hz,1H),8.22(d,J=8.2Hz,1H),3.62-3.77(m,1H),3.18(s,3H),2.99-3.12(m,

1H), 1.90-2.02(m, 2H), 1.84(d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 1.21-1.37(m, 2H), 1.06-1.21(m, 2H)。

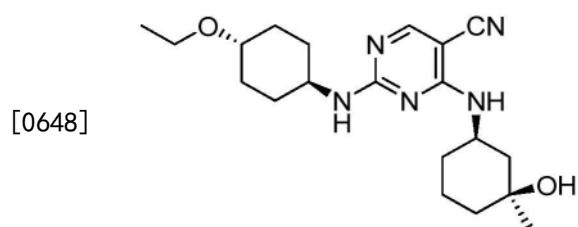
[0643] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz; 在80℃下测量): δ ppm 8.57(br. s., 1H), 7.91(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.85(m, 1H), 3.05-3.16(m, 1H), 3.02(s, 3H), 1.92-2.05(m, 2H), 1.87(d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 1.26-1.41(m, 2H), 1.11-1.26(m, 2H)。

[0644] 将上述的相同方法应用于2-氯-4-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈, 得到4-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈, 为白色固体。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz; 在室温下测量): δ ppm 8.56(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.91(m, 1H), 3.86-4.11(m, 2H), 3.19(s, 3H), 3.12(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 1.92-2.04(m, 2H), 1.78(d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 1.35-1.52(m, 2H), 1.05-1.18(m, 2H)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz; 在80℃下测量): δ ppm 8.53(d, $J=28.1\text{Hz}$, 1H), 7.47(br. s., 1H), 3.93-4.08(m, 1H), 3.16(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 1.91-2.07(m, 2H), 1.84(d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 1.37-1.54(m, 2H), 1.10-1.21(m, 2H)。

[0645] B. (1S,3R)-3-氨基环庚醇盐酸盐。在0℃, 向剧烈搅拌中的甲醇(60mL)中加入乙酰氯(5.11mL, 72.0mmol)并将所得混合物搅拌30min。加入(1R,3S)-3-羟基-环庚基氨基甲酸叔丁酯(5500mg, 23.98mmol; 按本文所述合成), 然后将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩至油状物, 该油状物再用乙醚(100mL)研磨过夜。将固体过滤, 用乙醚漂洗, 然后在减压下干燥几个小时, 得到(1S,3R)-3-氨基环庚醇盐酸盐(3780mg, 22.82mmol, 收率95%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.85(br. s., 3H), 4.69(d, $J=7.42\text{Hz}$, 1H), 3.64(t, $J=8.79\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.21(m, 1H), 2.05(d, $J=12.89\text{Hz}$, 1H), 1.69-1.94(m, 2H), 1.28-1.68(m, 7H)。MS (ESI) m/z 130.1 [M+1]⁺。

[0646] C. 4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(200mg, 0.750mmol)和(1S, 3R)-3-氨基环庚醇盐酸盐(186mg, 1.125mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(0.458mL, 2.62mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌4h, 然后使其冷却至环境温度过夜。DMF在减压下除去, 剩余的残余物用硅胶色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯+10%7N氨的甲醇的己烷溶液), 得到4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(210mg, 0.584mmol, 收率78%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.07-8.23(m, 1H), 7.06-7.61(m, 2H), 4.49-4.63(m, 1H), 4.00-4.27(m, 1H), 3.55-3.82(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.00-3.16(m, 1H), 1.07-2.08(m, 18H)。MS (ESI) m/z 360.5 [M+1]⁺。

[0647] 实施例20:2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈



[0649] A. (1r,4r)-4-(三苯甲基氨基)环己醇。向(1r,4r)-4-氨基环己醇(10g, 87mmol)在DCM(250mL)和TEA(11.2g, 112mmol)中的冷却(0℃)溶液中加入三苯甲基氯(24.2g, 87mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液将反应物猝灭, 水层用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。过滤后真空浓缩, 得到粗

产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(50%乙酸乙酯的DCM),得到标题化合物(24.8g,70mmol,收率80%),为白色固体。MS (ESI) m/z 243.2 [M-4-氨基环己醇]⁺。

[0650] B. (1r,4r)-4-乙氧基-N-三苯甲基环己胺。在0℃,向(1r,4r)-4-(三苯甲基氨基)环己醇(15.0g,42mmol)在DMF(100mL)中的冷却(0℃)溶液中加入氢化钠(3.4g,84mmol,60%的矿物油)和乙基碘(7.2g,46mmol)。将所得混合物在室温下在氮气氛围下搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液将反应物猝灭,水层用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗涤后经无水硫酸钠干燥。过滤后真空浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(5%乙酸乙酯的石油醚),得到标题化合物(11.9g,31mmol,收率79%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56-7.54 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 3H), 3.42-3.38 (q, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.01-0.88 (m, 4H); MS (ESI) m/z 243.2 [M-4-乙氧基环己胺]⁺。

[0651] C. (1r,4r)-4-乙氧基环己胺。在0℃,向(1r,4r)-4-乙氧基-N-三苯甲基环己胺(13.1g,34mmol)在DCM(10mL)中的冷却(0℃)溶液中加入三氟乙酸(18mL)。所得混合物呈暗红色。加入三乙基硅烷(5mL)直到所得混合物为无色。将反应物在0℃下再搅拌15分钟。在真空除去所有挥发物之后,残余物在高真空下进一步干燥2h,得到粗产物,为白色固体。将该粗产物溶于乙酸乙酯和盐酸水溶液(150mL,0.25mol/L)中。除去有机层,水层用乙酸乙酯洗涤两次。水层在高真空下浓缩,得到所需胺的盐酸盐粗品(6.1g,34mmol,收率100%),为白色固体,其无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z 144.0 [M+H]⁺。

[0652] D. 4-氯-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。向(1r,4r)-4-乙氧基环己胺(6.82g,37.9mmol)和2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(6g,34.5mmol)在THF(115mL)中的冷却(-60℃)溶液中滴加DIEA(15.02mL,86mmol)。将所得混合物在-60℃下搅拌1h,然后使其升温至室温过夜。将所得混合物浓缩,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(14%乙酸乙酯的石油醚)。将产物馏分合并后浓缩,得到2-氯-4-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(3.33g,11.86mmol,收率34.4%)和4-氯-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(5.5g,19.59mmol,收率56.8%);¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62-8.87 (m, 2H), 3.61-3.86 (m, 1H), 3.44 (dd, J=7.03, 2.34Hz, 2H), 3.12-3.26 (m, 1H), 1.75-2.15 (m, 4H), 1.13-1.44 (m, 4H), 1.08 (td, J=6.93, 1.76Hz, 3H); MS (ESI) m/z 281.1 [M+1]⁺,为白色固体。主要异构体的区域化学结构通过与4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(按本文所述合成)的质子谱相比较来证实。

[0653] E. (1S,3R)-3-(二苄基氨基)环己醇。在室温下,向(1S,3R)-3-氨基环己醇(5g,43.4mmol;如Tetrahedron: Asymmetry 15 (2004) 2051-2056中描述的方法制备)和碳酸氢钠(12.03g,143mmol)在乙醇(100mL)中的悬浮液中加入(氯甲基)苯(15.01mL,130mmol)。反应混合物在75℃加热过夜。在根据LCMS和TLC指示反应完成后,将反应混合物过滤并浓缩滤液。然后将残余物溶于DCM(250mL)中,再用氢氧化钠水溶液(1N,2x 100mL)和盐水(2x100mL)洗涤。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,浓缩后通过硅胶色谱法纯化(0%-80%乙酸乙酯的己烷),得到(1S,3R)-3-(二苄基氨基)环己醇(11.70g,91%),为粘稠黄色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.26-7.37 (m, 8H), 7.17-7.22 (m, 2H), 4.56 (d, J=4.30Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.41 (tt, J=3.17, 11.86Hz, 1H), 1.99-2.06

(m, 1H) , 1.72 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 2H) , 1.63-1.69 (m, 1H) , 1.18-1.28 (m, 2H) , 0.98 (t, 2H) ; MS (ESI) m/z 296.4 [M+1]⁺。

[0654] F. (R)-3-(二苄基氨基)环己酮。将草酰氯 (3.81mL, 43.6mmol) 溶于无色DCM (150mL) 中并冷却至-78°C。将DMSO (6.75mL, 95.0mmol) 的无水DCM (20mL) 滴加到反应混合物中, 将反应物在-78°C下搅拌15分钟。接下来, 使用加液漏斗滴加 (1S, 3R)-3-(二苄基氨基)-环己醇 (11.7g, 39.6mmol) 的无色DCM (100mL) , 并将反应物在-78°C下搅拌15分钟。然后加入TEA (27.6mL, 198mmol) 并将反应物在-78°C下搅拌1h。撤去干冰浴, 使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应混合物用盐水 (5x 500mL) 洗涤, 分离有机层, 经硫酸镁干燥后浓缩, 得到 (R)-3-(二苄基氨基)环己酮 (10.2g, 88%) , 为黄褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.26-7.39 (m, 8H) , 7.17-7.25 (m, 2H) , 3.56-3.70 (m, 4H) , 2.71-2.81 (m, 1H) , 2.60-2.69 (m, 1H) , 2.25-2.42 (m, 2H) , 2.04-2.11 (m, 1H) , 1.88-1.99 (m, 2H) , 1.69-1.82 (m, 1H) , 1.18-1.33 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 294.4 [M+1]⁺。

[0655] G. (3R,5R)-N,N-二苄基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-胺和(3S,5R)-N,N-二苄基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-胺。在室温下, 在氮气气氛下, 向 (R)-3-(二苄基氨基)环己酮 (10.2g, 34.8mmol) 和三甲基碘化锍 (14.90g, 73.0mmol) 在无水DMSO (260mL) 中的黄色溶液分批加入叔丁醇钠 (6.68g, 69.5mmol) 。将反应混合物在室温在氮气下搅拌过夜。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 反应物用1L的水猝灭, 再用乙酸乙酯 (2x 800mL) 萃取。有机相经硫酸钠干燥, 浓缩后干燥, 得到 (3R,5R)-N,N-二苄基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-胺和(3S,5R)-N,N-二苄基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-胺的混合物 (10.6g, 99%) , 为黄色固体。该混合物无需进一步纯化照原样用于下一步骤。MS (ESI) m/z 308.4 [M+1]⁺。

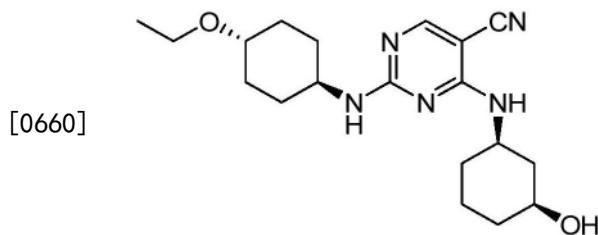
[0656] H. (1R,3R)-3-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇和(1S,3R)-3-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇。在0°C, 在氮气下, 向固体氢化铝锂 (95% LAH, 3.47g, 87mmol) 在THF (230mL) 中的混合物非常缓慢加入 (3R,5R)-N,N-二苄基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-胺和(3S,5R)-N,N-二苄基-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-胺 (10.69g, 34.8mmol) 的THF (230mL) 的上述混合物的透明浅黄色溶液中。使反应混合物升温到室温, 然后在65°C在氮气下加热过夜。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 把反应混合物转移到圆底烧瓶, 然后用THF (100mL) 稀释, 冷却至0°C, 同时滴加搅拌中的饱和硫酸钠水溶液直到反应停止冒泡为止。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后在粗烧结玻璃 (coarse fritted funnel) 中通过硅藻土过滤到圆底烧瓶中。滤饼用THF彻底洗涤, 将无色滤液在减压下浓缩。所得粗混合物通过硅胶色谱法纯化 (0%-60% 乙酸乙酯的己烷) , 得到较快洗脱出来的异构体 (1R,3R)-3-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇 (5.5g, 50%) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.25-7.36 (m, 8H) , 7.15-7.21 (m, 2H) , 3.85 (s, 1H) , 3.55 (s, 4H) , 2.86 (tt, $J=3.37, 12.06\text{Hz}$, 1H) , 1.70-1.81 (m, 2H) , 1.38-1.49 (m, 3H) , 1.32 (t, $J=12.30\text{Hz}$, 1H) , 1.15-1.27 (m, 2H) , 1.12 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 310.4 [M+1]⁺ , 为白色固体, 然后得到较慢洗脱出来的异构体 (1S,3R)-3-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇 (5.1g, 47%) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.26-7.36 (m, 8H) , 7.16-7.23 (m, 2H) , 4.38 (s, 1H) , 3.49-3.63 (m, 4H) , 2.46 (d, $J=8.98\text{Hz}$, 1H) , 1.67-1.80 (m, 2H) , 1.59 (d, $J=9.76\text{Hz}$, 1H) , 1.33-1.47 (m, 2H) , 1.17-1.30 (m, 2H) , 0.98-1.13 (m, 1H) , 0.89 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 310.4 [M+1]⁺ , 为粘稠黄色油状物。用COSY NMR实验和以上报告的¹H NMR数据来验证所得氨基醇的区域化学结构。对于较慢洗脱出来的异构体, NOE (通过NOESY实验) 在氨基环己基-碳和甲基碳上的质子

之间被观察到。这验证了这两种官能团之间的顺式关系(反式关系由于缺乏这种空间接近将不显示这种效应),进而证实了这种异构体就是(1S,3R)-3-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇。

[0657] I. (1S,3R)-3-氨基-1-甲基环己醇。(1S,3R)-3-(二苄基氨基)-1-甲基环己醇(5.0g,16.16mmol)的乙醇(150mL)溶液用氢氧化钯(在碳上)处理并在充满氢气的气囊下搅拌过夜。在根据LCMS指示反应完成后,反应混合物通过硅藻土垫过滤并浓缩滤液,得到(1R,3R)-3-氨基-1-甲基环己醇(1.3g,62%),为粘稠黄色油状物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.87(br.s.,1H),1.64-1.74(m,1H),1.47-1.59(m,2H),1.21-1.40(m,4H),1.11-1.20(m,1H),1.02(s,3H);MS(ESI)m/z 130.2[M+1]⁺。

[0658] J. 2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。在带有螺旋帽的小瓶中,将4-氯-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(350mg,1.247mmol)、(1S,3R)-3-氨基-1-甲基环己醇(242mg,1.870mmol)和DIEA(0.327mL,1.870mmol)溶于DMF(3.5mL)中。将反应混合物在70℃下搅拌4h。在根据LCMS和TLC指示反应完成之后,将反应混合物冷凝并将所得残余物通过硅胶色谱法纯化(使用0-100%乙酸乙酯的己烷的梯度)。将所需产物馏分合并后浓缩,得到2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(0.356g,收率76%,纯度98.0%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.09-8.24(m,1H),7.28-7.63(m,2H),4.71-4.90(m,1H),4.21(d,J=3.51Hz,1H),3.57-3.78(m,1H),3.43(q,J=7.03Hz,2H),3.11-3.23(m,1H),1.78-2.02(m,4H),1.48-1.74(m,5H),1.16-1.47(m,6H),1.11-1.16(m,4H),1.08(t,3H);MS(ESI)m/z 374.5[M+1]⁺。

[0659] 实施例21:2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈



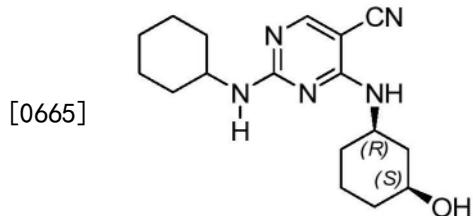
[0661] A. 2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈和4-氯-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。将2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(900mg,5.17mmol)的无水乙醇(5mL)溶液和(1R,3S)-3-氨基-环己醇(624mg,5.43mmol;如Tetrahedron:Asymmetry 15 (2004) 2051-2056中描述的方法制备)的无水乙醇(5mL)溶液在-60℃混合,然后滴加DIEA(1.0g,7.75mmol)。将混合物在-60℃下搅拌1h,然后在室温下搅拌过夜。除去挥发部分,残余物在硅胶上纯化(用9.1%-33%乙酸乙酯的石油醚洗脱),得到4-氯-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(600mg,2.38mmol,收率46%),为白色固体和2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(270mg,1.07mmol,收率20%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.55(s,1H),8.46(d,J=7.81Hz,1H),4.83(d,J=3.90Hz,1H),3.95-4.11(m,1H),3.45-3.61(m,1H),1.93(d,J=11.71Hz,1H),1.60-1.84(m,3H),1.03-1.50(m,4H);MS(ESI)m/z 253.2[M+1]⁺,为白色固体。次要异构体的区域化学结构在以下步骤B中得到了证实。

[0662] B. (1S,3R)-3-(5-(氨基甲基)嘧啶-4-基氨基)环己醇。向2-氯-4-((1R,3S)-3-羟

基环己基-氨基) 嘧啶-5-甲腈 (70mg, 0.277mmol) 和氢氧化铵 (500μl, 12.84mmol) 在乙醇 (4mL) 中的混合物中加入阮内镍 (Raney nickel) (16.26mg, 0.277mmol)。把所得混合物抽真空, 然后在氢气囊下在大气压和环境温度下搅拌过夜。真空除去乙醇, 剩余的残余物使用反相制备型HPLC纯化 (5-80% 乙腈+0.1% TFA的水溶液+0.1% TFA, 历经30min)。将含有产物的馏分在减压下浓缩。将所得残余物重新溶于甲醇 (5mL) 中, 通过Varian StratoSpheres HCO₃树脂SPE管以除去TFA (0.9mmol碳酸氢盐当量), 然后减压浓缩, 得到标题化合物, 为油状物, 它仅用于NMR目的。区域化学结构通过在两种截然不同的芳族峰的存在下在¹H NMR谱中得到了证实, 并观察到在C5亚甲基氢之间的NOE信号, 在NOESY谱中这些芳族峰仅有一个。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.48Hz, 1H), 4.67 (d, J=3.87Hz, 1H), 3.88-4.01 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (d, J=3.61Hz, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.99 (br. s., 2H), 1.81 (t, J=13.28Hz, 2H), 1.69 (dt, J=13.35, 3.51Hz, 1H), 1.01-1.35 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 223.5 [M+1]⁺。

[0663] C. 2- ((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基) -4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈。将2-氯-4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (270mg, 1.07mmol)、(1r,4r)-4-乙氧基环己胺盐酸盐 (289mg, 1.60mmol; 按本文所述合成) 和碳酸铯 (698mg, 2.14mmol) 在无水正丁醇 (10mL) 中的混合物在80℃下搅拌1天, 然后在120℃下搅拌5h。在水和DCM之间萃取混合物。将有机层合并、浓缩和在硅胶上纯化 (用9.1%-33% 乙酸乙酯的石油醚洗脱), 得到2- ((1r,4R)-4-乙氧基环己基-氨基) -4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (202mg, 0.56mmol, 收率52%), 为白色粉末。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.51 (d, J=3.6, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.47 (q, J=6.8, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.47-1.25 (m, 8H), 1.10 (t, J=7.2, 3H); MS (ESI) : m/z 359.9 [M+1]⁺。

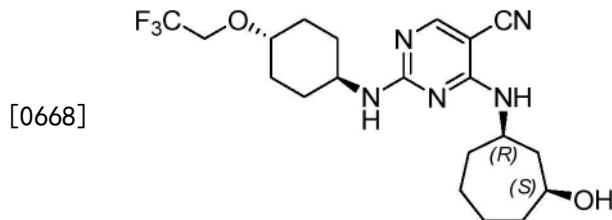
[0664] 实施例22: 2- (环己基氨基) -4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈



[0666] A. 2- (环己基氨基) -4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈。将环己胺 (0.181mL, 1.583mmol) 的DMSO (5mL)、2-氯-4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (0.200g, 0.791mmol; 按本文所述合成) 和DIEA (0.276mL, 1.583mmol) 的溶液在70℃加热过夜。在根据LCMS和TLC指示反应完成之后, 使反应混合物冷却至室温后浓缩。所得粗品通过硅胶色谱法纯化 (使用0%-70% 乙酸乙酯 (含有10% 氨饱和的甲醇) 的己烷的梯度)。将所需产物馏分合并后浓缩, 得到2- (环己基氨基) -4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (0.220g, 收率88%, 纯度98.1%), 为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08-8.21 (m, 1H), 7.08-7.56 (m, 2H), 4.74 (d, J=3.90Hz, 1H), 3.93-4.13 (m, 1H), 3.44-3.77 (m, 2H), 1.83-2.02 (m, 2H), 1.65-1.82 (m, 6H), 1.58 (d, J=14.84Hz, 1H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.08-1.30 (m, 7H); MS (ESI) m/z 316.4 [M+1]⁺。

[0667] 实施例23: 4- ((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基) -2- ((1R,4R)-4- (2,2,2-三氟乙氧基)

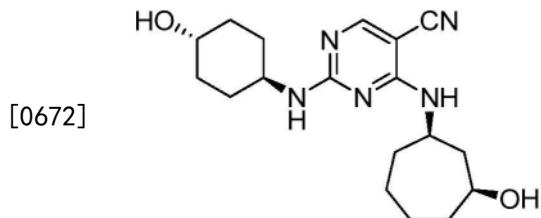
环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈



[0669] A. 4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(甲硫基) 嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(0.4g, 2.155mmol) 和(1S,3R)-3-氨基环庚醇盐酸盐(0.428g, 2.59mmol; 按本文所述合成) 在DMF(3mL) 中的搅拌溶液中加入DIEA(1.126mL, 6.46mmol) 并在60℃下搅拌1h。LCMS显示反应完成。使反应混合物冷却至室温, 再倒入水(50mL) 中。将悬浮液搅拌五分钟, 然后过滤, 得到4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(0.404g, 1.451mmol, 收率67.4%), 为灰-白色固体; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.63 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.21 (br. s., 1H), 3.74 (td, J=8.5, 4.1Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.66-1.97 (m, 5H), 1.35-1.66ppm (m, 5H); MS (ESI) m/z 138.1 [M+1]⁺。

[0670] B. 4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈。将4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(381mg, 1.369mmol) 溶于NMP(7mL) 中。然后在0℃分批加入mCPBA(675mg, 3.01mmol) 并将反应物在室温下搅拌90min。向反应混合物中加入(1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基) 环己胺(0.405g, 2.054mmol) (如本文所述方法制备) 和DIEA(0.956mL, 5.48mmol) 并在室温下搅拌5min。反应混合物在80℃进一步搅拌30min, 在此之后, LCMS显示反应完成。使反应混合物冷却至室温并用水(30mL) 稀释。把混合物放在室温下静置4h, 在此期间, 所需产物析出。将产物过滤, 所收集的固体依次用水、己烷洗涤后在真空下干燥, 得到4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈(0.444g, 1.039mmol, 收率76%), 为黄褐色固体; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ ppm 8.08-8.22 (m, 1H), 7.06-7.59 (m, 2H), 4.51-4.60 (m, 1H), 4.01-4.24 (m, 1H), 3.54-3.78 (m, 2H), 3.44 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.11-3.24 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 4H), 1.12-1.88 (m, 14H), 1.08ppm (t, J=7.0Hz, 3H); MS (ESI) m/z 374.2 [M+1]⁺。

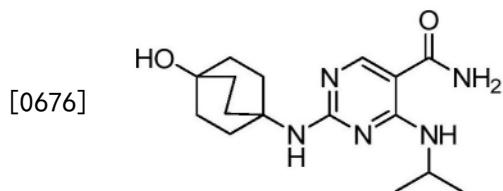
[0671] 实施例24: 4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈



[0673] A. 4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲腈。将4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(457mg, 1.642mmol; 按本文所述合成) 溶于NMP(10mL) 中。然后在0℃分批加入mCPBA(736mg, 3.28mmol) 并在室温下搅拌反应物2h。LCMS指示起始材料耗尽并形成了砜中间体。该反应物无需进一步纯化直接往下一步骤进行。MS (ESI) m/z 311.1 [M+1]⁺。

[0674] B.4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。向前一步骤的反应混合物中加入(1r,4r)-4-氨基环己醇盐酸盐(0.374g,2.465mmol)和DIEA(1.435mL,8.22mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1h,然后使反应混合物冷却至室温。在减压下蒸发溶剂,所得残余物通过快速色谱法纯化(0-10%氨饱和的甲醇的DCM),得到4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(0.250g,0.724mmol,收率44.0%),为黄褐色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.07-8.21(m,1H),7.05-7.55(m,2H),4.52-4.59(m,2H),4.02-4.25(m,1H),3.51-3.79(m,2H),3.35-3.42(m,1H),1.75-1.97(m,8H),1.39-1.70(m,6H),1.14-1.31(m,4H);MS(ESI)m/z 346.1[M+1]⁺。

[0675] 实施例25:2-(4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0677] A.环己烷-1,4-二羧酸二甲酯。在0℃,向环己烷-1,4-二羧酸(100g,0.58mol)在无水甲醇(800mL)中的搅拌溶液中加入二氯化硫(208g,1.75mol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后浓缩溶液,把残余物倒入水中。混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤。减压浓缩,得到环己烷-1,4-二羧酸二甲酯(105g,0.53mol,收率90.5%),其无需进一步纯化便可用于下一步骤。

[0678] B.1-(2-氯乙基)环己烷-1,4-二羧酸二甲酯。在-78℃,在20分钟内向二异丙胺(88mL,0.62mol)的无水THF(500mL)溶液中加入正丁基锂(240mL,0.6mol,2.5M的己烷溶液)。将混合物在0℃在氮气下搅拌30min。在-40℃,在30min内向环己烷-1,4-二羧酸二甲酯(100g,0.5mol)和六甲基磷酰胺(360mL,2mol)在无水THF(800mL)中的混合物中加入二异丙基氨基锂(以上新鲜制备的)。在此温度下搅拌1h之后,在1h内加入1-溴-2-氯乙烷(42mL,0.5mol)。将混合物在-78℃下搅拌3h,然后升温至室温并搅拌过夜。向反应混合物中加入盐酸水溶液(3N,420mL)并将混合物搅拌10min。在减压下通过蒸发除去溶剂。水层用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取,合并的萃取液用盐水(2x 300mL)洗涤后经硫酸钠干燥。减压浓缩,得到1-(2-氯乙基)环己烷-1,4-二羧酸二甲酯(116g,收率88%),其无需进一步纯化便可用于下一步骤。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 3.72(s,3H),3.65(s,3H),3.46-3.42(m,2H),2.33-2.21(m,3H),2.05-1.85(m,4H),1.58-1.42(m,2H),1.25-1.15(m,2H)。

[0679] C.双环[2.2.2]辛烷-1,4-二羧酸二甲酯。在-78℃,在20min内向二异丙胺(77mL,0.54mol)的无水THF(500mL)溶液中加入正丁基锂(210mL,0.53mol,2.5M的己烷溶液)。然后将混合物在0℃在氮气下搅拌30min。在-40℃,在30min内向1-(2-氯乙基)环己烷-1,4-二羧酸二甲酯(116g,0.44mol)和六甲基磷酰胺(317mL,1.7mol)在无水THF(800mL)中的混合物中加入二异丙基氨基锂(以上新鲜制备的)。将混合物在-78℃下搅拌2h,然后搅拌过夜,允许升温至室温。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(200mL)并将混合物搅拌10min。在减压下通过蒸发除去溶剂。水层用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。合并的萃取液用盐水(2x 300mL)洗涤后经硫酸钠干燥。减压浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚),得到标题化合物(58g,0.25mol,两个步骤收率50%)。¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.65 (s, 6H), 1.81 (s, 12H)。

[0680] D. 4-(甲氧基羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸。将双环[2.2.2]辛烷-1,4-二羧酸二甲酯(58.0g, 0.25mol)的甲醇(600mL)溶液在回流下加热。在30分钟内向该溶液中加入氢氧化钾(9.8g, 0.175mol)在甲醇(100mL)和水(12mL)中的溶液。将反应混合物回流24h。然后除去溶剂, 残余物用水稀释。水溶液用乙酸乙酯(2x 200mL)萃取以回收起始材料(22.0g), 通过加入盐酸把水层酸化至pH 3。生成沉淀物, 然后用乙酸乙酯(3x 300mL)萃取。合并的萃取液用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥后浓缩, 得到标题产物(30.0g, 0.14mol, 收率55%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.65 (s, 3H), 1.81 (s, 12H); MS (ESI) m/z 211.3 [M-H]⁻。

[0681] E. 4-溴双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯。向4-(甲氧基羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(11.0g, 51.8mmol)的丙酮(80mL)悬浮液中加入1M氢氧化钠水溶液(51.8mL, 51.8mmol)。然后加入硝酸银(8.8g, 51.9mol)的水(10mL)溶液。所形成的沉淀物经过滤收集起来, 用水、丙酮和乙醚洗涤后在115℃下真空干燥4h。将所获得的(4-(甲氧基羰基)-双环[2.2.2]辛烷-1-羰基氧基)银(15.3g, 47.9mmol)悬浮于己烷(125mL)中, 然后在室温下, 在30分钟内将溴(7.7g, 48.1mmol)加入到反应混合物中。加入完成后, 将反应混合物在室温下再搅拌30分钟。过滤反应混合物以除去固体, 滤饼用己烷(4x 150mL)洗涤。合并的有机滤液用饱和碳酸氢钠(2x 150mL)和盐水(200mL)洗涤, 然后经硫酸镁干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(5%乙酸乙酯的石油醚), 得到标题化合物(4.2g, 0.17mol, 两个步骤收率33%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 6H), 1.98-1.94 (m, 6H)。

[0682] F. 4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸。将4-溴双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(17.0g, 69.0mol)在氢氧化钠水溶液(1500mL, 1%)中回流24h。冷却后, 反应溶液用盐酸(6N, 100mL)酸化后用乙醚(6x 500mL)萃取。合并的醚层经硫酸镁干燥后浓缩, 得到标题化合物(10.4g, 61.1mmol, 收率89%), 其无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z 169.2 [M-H]⁻。

[0683] G. 4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基甲酸苄酯。向4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(10.4g, 61.1mmol)的二噁烷(150mL)溶液中加入DIEA(11.8g, 91.5mmol)、二苯基磷酰叠氮(25g, 91.5mmol)和苯甲醇(131g, 1.22mol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。然后在减压下浓缩反应物以除去二噁烷和苯甲醇(100℃, 2mm Hg)。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(5%甲醇的DCM), 得到标题产物(15.4g, 54mmol, 收率91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.30 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.55 (br s, 1H), 2.01-1.95 (m, 6H), 1.77-1.72 (m, 6H); MS (ESI) m/z 276.3 [M+H]⁺。

[0684] H. 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-醇盐酸盐。向4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基甲酸苄酯(14.8g, 53mmol)的甲醇(200mL)溶液中加入披钯木炭(0.5g, 10%)。将反应混合物在50℃在氢气氛(50PSi)下搅拌过夜并通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 将残余物加入到盐酸的甲醇溶液(10%, 50mL)中。将混合物在室温下搅拌2h。再次浓缩混合物后, 加入THF(20mL)。将混合物在室温下搅拌1h, 沉淀物收集后干燥, 得到标题产物(6.7g, 36mmol, 收率70%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 3H), 4.48 (br s, 1H), 1.76-1.80 (m, 6H), 1.58-1.61 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 142.1 [M+1]⁺。

[0685] I. 4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。将4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲

酸乙酯(10g, 43.0mmol)、丙烷-2-胺(4.21mL, 49.4mmol)和DIEA(9.76mL, 55.9mmol)在乙醇(140mL)中的混合物在60℃加热过夜。冷却至室温后,在减压下浓缩溶剂后加入水。水相用乙酸乙酯萃取三次,合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤后蒸发,得到4- (异丙基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(10.10g, 39.5mmol, 收率92%),为无色油状物。MS (ESI) m/z 256.1 [M+1]⁺。

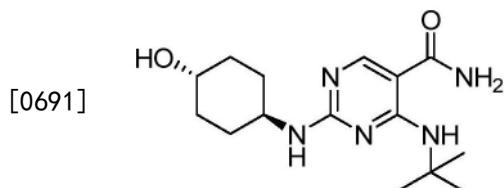
[0686] J. 4- (异丙基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸。在圆底烧瓶中,将4- (异丙基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(10.97g, 43.0mmol)溶于乙醇(150mL)中,然后加入氢氧化钠水溶液(1M, 129mL, 129mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在减压下蒸发溶剂。缓慢加入柠檬酸水溶液(2M, 129mL, 258mmol)并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将悬浮液过滤,固体用水(2x 50mL)洗涤两次,然后在真空炉中在45℃干燥过夜,得到4- (异丙基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸(8.38g, 36.9mmol, 收率86%);MS (ESI) m/z 228.4 [M+1]⁺。

[0687] K. 4- (异丙基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。将4- (异丙基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸(8.38g, 36.9mmol)和HATU(21.03g, 55.3mmol)在250mL圆底烧瓶中合并,然后加入DMF(92mL),在此之后,加入氨盐酸盐(9.86g, 184mmol)和DIEA(32mL, 184mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩溶剂后加入水(150mL)。将所得悬浮液过滤,用水洗涤后在高真空下干燥过夜,得到4- (异丙基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(8g, 35.4mmol, 收率96%);MS (ESI) m/z 227.4 [M+1]⁺。

[0688] L. 4- (异丙基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺和4- (异丙基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向4- (异丙基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(641mg, 2.8mmol)的NMP(6mL)溶液中加入mCPBA(852mg, 4.2mmol, 纯度85%)。将反应物在室温下搅拌1h。然后加入水(25mL),仅在短时间内就溶解悬浮物生成另一种粘稠沉淀物,将其滤出。将所得滤液在减压下浓缩,得到标题混合物(在NMP中),其无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z 243.3, 259.2 [M+1]⁺。

[0689] M. 2- (4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基) -4- (异丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- (异丙基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺和4- (异丙基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺的NMP溶液(来自前一步骤, 2.8mmol)中,加入4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-醇盐酸盐(500mg, 2.8mmol)、DIEA(1.1g, 8.4mmol)并在100℃下加热3天。将所得混合物在减压下浓缩,残余物通过制备型薄层色谱法纯化,得到最终产物(74.1mg, 收率8.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.5-6.5 (br s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (brs, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.24-1.12 (m, 6H);MS (ESI) m/z 320.2 [M+H]⁺;纯度=96.5%,在214nm下,纯度=97.7%,在254nm下。

[0690] 实施例26:4- (叔丁基氨基) -2- ((1r, 4r) -4-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0692] A. 4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯。将4-氯-2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(3g, 12.89mmol)、2-甲基丙烷-2-胺(1.565mL, 14.83mmol)和DIEA(2.93mL, 16.76mmol)在乙醇(20mL)中的混合物在60℃加热过夜。冷却至室温后,在减压下浓缩溶剂

后加入水。水相用乙酸乙酯萃取三次,合并的有机相经无水硫酸镁干燥,过滤后蒸发,得到4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(3.20g, 11.86mmol, 收率92%), 为无色油状物。MS (ESI) m/z 269.5 [M+1]⁺。

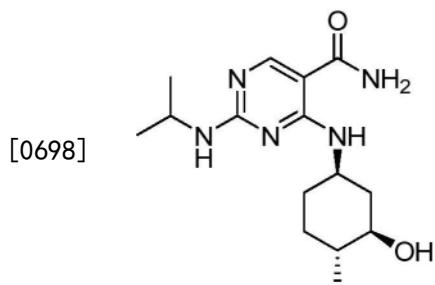
[0693] B. 4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸。在圆底烧瓶中, 将4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(3.2g, 11.88mmol) 溶于乙醇(40mL) 中, 然后加入1M氢氧化钠水溶液(35.6mL, 35.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后在减压下蒸发溶剂。在此之后, 缓慢加入2M柠檬酸水溶液(35.6mL, 71.3mmol) 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将悬浮液过滤, 固体用水(2x 50mL) 洗涤两次, 然后在真空炉中在45℃干燥过夜, 得到4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸(2.83g, 11.73mmol, 收率99%)。MS (ESI) m/z 242.3 [M+1]⁺。

[0694] C. 4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。将4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸(2.83g, 11.73mmol) 和2- (3H- [1,2,3] 三唑并[4,5-b] 吡啶-3-基) -1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟-磷酸盐(V) (6.69g, 17.59mmol) 在250mL圆底烧瓶中合并, 然后加入DMF(29mL)。在此之后, 加入氨盐酸盐(3.14g, 58.6mmol) 和DIEA(10.21mL, 58.6mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩溶剂后加入水(150mL)。将所得悬浮液过滤, 用水洗涤后在高真空下干燥过夜, 得到4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(2.54g, 10.57mmol, 收率90%)。MS (ESI) m/z 241.2 [M+1]⁺。

[0695] D. 4- (叔丁基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃, 向4- (叔丁基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.6g, 2.497mmol) 在NMP(5mL) 中的搅拌溶液中加入mCPBA(0.839g, 3.74mmol) 并在室温下继续搅拌1h。LCMS显示完全转化成所需要的产物。反应混合物无需进一步纯化直接往下一个反应进行。MS (ESI) m/z 273.2 [M+1]⁺。

[0696] E. 4- (叔丁基氨基) -2- ((1r,4r) -4- 羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向来自前一步骤的4- (叔丁基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺的溶液中加入DIEA(2.181mL, 12.49mmol) 和(1r,4r) -4- 氨基环己醇盐酸盐(0.568g, 3.75mmol) 并将反应物在90℃下搅拌16h。在减压下蒸发溶剂后将所得使残余物用反相制备型HPLC纯化(0-50%乙腈+0.1%TFA的水溶液+0.1%TFA, 历经30min)。在减压下浓缩含有产物的馏分。将所得残余物重新溶于甲醇(5mL) 中, 通过Varian StratoSpheres HCO₃树脂SPE管以除去TFA(0.9mmol碳酸氢盐当量), 然后减压浓缩, 得到4- (叔丁基氨基) -2- ((1r,4r) -4- 羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.350g, 1.139mmol, 收率45.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 0.82-0.88 (m, 1H) 1.14-1.30 (m, 5H) 1.42 (s, 9H) 1.85 (d, J=4.30Hz, 4H) 3.38 (br. s, 1H) 3.59 (d, J=7.42Hz, 1H) 4.54 (s, 1H) 7.02 (d, J=7.81Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 9.18 (s, 1H); MS (ESI) : m/z 308.1 [M+1]⁺。

[0697] 实施例27: 4- ((1R,3R,4R) -3- 羟基-4- 甲基环己基氨基) -2- (异丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



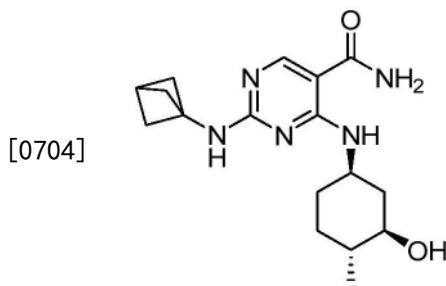
[0699] A.4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(310mg,1.670mmol)和(1R,2R,5R)-5-氨基-2-甲基环己醇盐酸盐(304mg,1.837mmol;按本文所述合成)在DMF(2.4mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(0.873mL,5.01mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。在减压下蒸发溶剂,残余物用150mL乙酸乙酯和50mL水稀释。分离各层,水相用75mL乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯层用盐水(2x 50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物,静止时固化,得到4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(418mg,1.503mmol,收率90%)。MS(ESI)m/z 279.3[M+1]⁺。

[0700] B.4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈。在0℃,向4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(400mg,1.437mmol)的NMP(5mL)溶液中加入mCPBA(805mg,3.59mmol)并将反应物在室温下搅拌3h。所得溶液无需进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI)m/z 311.4[M+1]⁺。

[0701] C.4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲腈。向来自前一步骤的4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈(446mg,1.437mmol)的溶液中加入丙烷-2-胺(0.367mL,4.31mmol)和DIEA(1.004mL,5.75mmol)。将反应物在80℃下搅拌4h,然后使其冷却至环境温度。在减压下蒸发溶剂,残余物通过硅胶色谱法纯化(0-90%乙酸乙酯的己烷),得到4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲腈(381mg,1.317mmol,收率92%)。MS(ESI)m/z 290.2[M+1]⁺。

[0702] D.4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲腈(0.38g,1.313mmol)溶于DMSO(5mL)中。在室温下,向该溶液中加入50%氢氧化钠水溶液(0.103mL,1.970mmol)和30%过氧化氢水溶液(0.101mL,0.985mmol)。然后将反应混合物在50℃下搅拌1h。此后,把反应混合物倒入冰水(15mL)中并将所得混合物搅拌1h。所得沉淀物过滤后用水洗涤,得到4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.210g,0.683mmol,收率52%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δppm0.94(d,J=6.40Hz,4H)1.12(d,J=5.91Hz,9H)1.65(dd,J=13.29,2.95Hz,1H)1.92(br.s.,1H)2.15(br.s.,1H)2.97(br.s.,1H)3.81-4.14(m,2H)4.55(d,J=5.41Hz,1H)6.70-7.02(m,1H)8.34(br.s.,1H)8.92(br.s.,1H);MS(ESI)m/z 308.0[M+1]⁺。

[0703] 实施例28:2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺

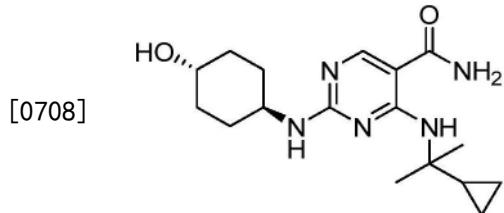


[0705] A.2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。向4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲

腈(446mg, 1.437mmol; 按本文所述合成)的NMP(5mL)溶液中加入双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(258mg, 2.155mmol; 按照Org. Lett., 13(17): 4746-4748 (2011) 制备)和DIEA(1.255mL, 7.18mmol)。将反应物在80℃下搅拌4h, 然后使其冷却至环境温度。在减压下蒸发溶剂, 残余物通过快速色谱法纯化(0-90%乙酸乙酯的己烷), 得到2- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4- ((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈(381mg, 1.216mmol, 收率85%)。MS (ESI) : m/z 314.0 [M+1]⁺。

[0706] B.2- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4- ((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。将2- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4- ((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈(0.38g, 1.213mmol) 溶于DMSO(26.9mL) 中, 在室温下向该溶液中加入50%氢氧化钠水溶液(0.097mL, 1.213mmol) 和30%过氧化氢水溶液(0.137mL, 1.213mmol)。然后将反应混合物在50℃下搅拌1h。使反应物冷却至室温, 再将其倒入50mL的冰水中。白色沉淀物收集在滤纸上, 用水洗涤两次。将沉淀物干燥, 得到2- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4- ((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.269g, 0.812mmol, 收率67%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ ppm 0.94 (d, J=6.25Hz, 3H) 1.10-1.26 (m, 3H) 1.68 (d, J=10.54Hz, 1H) 1.92 (d, J=10.93Hz, 1H) 2.06 (s, 6H) 2.17 (d, J=9.76Hz, 1H) 2.46 (s, 1H) 2.98 (br. s., 1H) 3.82-3.95 (m, 1H) 4.63 (br. s., 1H) 7.16 (br. s., 1H) 7.77 (br. s., 1H) 8.11 (br. s., 1H) 8.33 (s, 1H) 9.24 (br. s., 1H); MS (ESI) : m/z 332.3 [M+1]⁺。

[0707] 实施例29:4- ((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2- (((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0709] A.4- ((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(750mg, 4.0mmol) 的DMF(8mL) 溶液中加入2-环丙基丙烷-2-胺(400mg, 4.0mmol) 和DIEA(1560mg, 12.0mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌2h。加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤。浓缩滤液, 得到粗产物, 该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的石油醚), 得到标题化合物(665mg, 2.68mmol, 收率66%), 为白色固体。MS (ESI) m/z=249.2 [M+H]⁺。

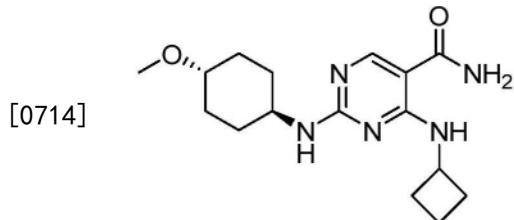
[0710] B.4- ((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- ((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(665mg, 2.68mmol) 在DMSO(4mL) 中的搅拌溶液中加入过氧化氢水溶液(0.162mL, 30%) 和氢氧化钠水溶液(2.2mL, 6mol/L)。将所得混合物在50℃下搅拌12min, 然后加入水。将所需产物过滤后真空干燥, 得到粗产物(392mg, 1.47mmol, 收率55%), 为白色固体。MS (ESI) m/z 267.3 [M+H]⁺。

[0711] C.4- ((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺和4- ((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- ((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(390mg, 1.46mmol) 在THF(6mL) 中的冷却(0℃) 溶液中分批加入mCPBA(447mg, 2.2mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。将混合物在真空下浓缩后通

过硅胶柱色谱法纯化(2.5% - 10% DCM的甲醇溶液), 得到4-((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺和4-((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺的混合物(382mg, 1.32mmol, 收率90%)。MS (ESI) m/z 299.1 [M+H]⁺ 和 283.1 [M+H]⁺。

[0712] D. 4-((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2-(((1r,4r)-4-羟基环己基)-氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺、4-((2-环丙基丙烷-2-基)氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(191mg, 0.66mmol)、(1r,4r)-4-氨基环己醇(114mg, 0.99mmol)、DIEA(256g, 1.98mmol)和NMP(5mL)的混合物合并并在100°C下加热过夜。将所得混合物浓缩, 残余物通过HPLC纯化(5-95%乙腈的水溶液), 得到标题化合物(129.5mg, 0.39mmol, 收率59%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.98-4.96 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 2.14-2.11 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H), 0.48-0.39 (m, 4H); MS (ESI) m/z 334.3 [M+H]⁺。

[0713] 实施例30: 4-环丁基氨基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0715] A. 4-(环丁基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。在0°C, 向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(2g, 10.8mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(4.2g, 32.4mmol)和环丁胺(2.3g, 32.4mmol)。将所得混合物在60°C下搅拌2h。把反应混合物倒入饱和氯化钠中, 用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到粗产物。该粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚), 得到所需产物, 为白色固体(1.7g, 7.7mmol, 收率71%)。MS (ESI) m/z = 221.2 [M+H]⁺。

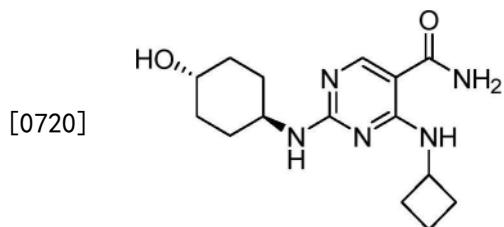
[0716] B. 4-(环丁基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈和4-(环丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈。将4-(环丁基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(1.7g, 7.7mmol)溶于DCM(30mL)中并冷却至0°C。向该混合物中分批加入mCPBA(4.6g, 23mmol)并搅拌反应物1h。把所得混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用DCM萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到4-(环丁基-氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈和4-(环丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈的混合物, 为黄色稠油状物(1.6g粗品), 其无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z = 237.2/253.2 [M+H]⁺。

[0717] C. 4-(环丁基氨基)-2-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-氨基)嘧啶-5-甲腈。向来自前一步骤的4-(环丁基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈和4-(环丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈(1.6g, 粗品)的混合物中加入(1r,4r)-4-甲氧基环己胺(0.96g, 7.4mmol)、1,4-二噁烷(100mL)和DIEA(4.3g, 33.4mmol)。将所得混合物在100°C下搅拌过夜。此后在减压下除去所有挥发性溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱法纯化(33.3%乙酸乙酯的石油醚), 提供所需产物, 为白色固体(1.3g, 收率57%)。MS (ESI) m/z = 302.1 [M+H]⁺。

[0718] D. 4-(环丁基氨基)-2-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-

(环丁基氨基)-2-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)-氨基)嘧啶-5-甲腈(700mg,2.3mmol)的DMSO(8mL)混合物中加入过氧化氢水溶液(1.3g,30%,11.5mmol),然后加入氢氧化钠水溶液(2mL,6mol/L,11.5mmol)。将混合物在50℃下搅拌0.5h,然后将水(30mL)加入到反应混合物中,收集产物并干燥,得到所需化合物(400mg,1.25mmol,收率54%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 8.76(s,1H),8.11(s,1H),5.46(s,2H),5.01(s,1H),4.51-4.45(m,1H),3.83-3.81(m,1H),3.36(s,3H),3.21-3.16(m,1H),2.40-2.33(m,2H),2.15-1.96(m,6H),1.78(s,2H),1.43-1.20(m,4H);MS(ESI)m/z=319.9[M+H]⁺。

[0719] 实施例31:4-(环丁基氨基)-2-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺

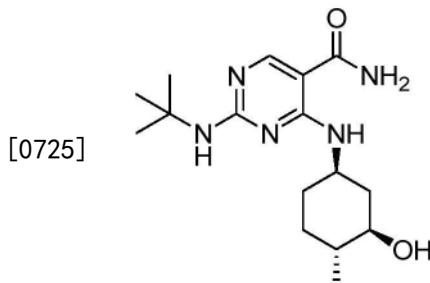


[0721] A.4-(环丁基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈和4-(环丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈。将4-(环丁基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(889mg,4.04mmol;按本文所述合成)溶于DCM(20mL)中并冷却至0℃。向该混合物中分批加入mCPBA(2.1g,12.1mmol)并搅拌反应物1h。把所得混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用DCM萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩,得到4-(环丁基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈和4-(环丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈的混合物,为黄色稠油状物(893mg,粗品),其无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS(ESI)m/z=237.2/253.2[M+H]⁺。

[0722] B.4-(环丁基氨基)-2-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-甲腈。向来自前一步骤的4-(环丁基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈和4-(环丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈(424mg,约1.93mmol)的混合物中加入(1r,4r)-4-氨基环己醇(244mg,2.12mmol)、1,4-二噁烷(50mL)和DIEA(1.2g,9.65mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。在减压下除去所有挥发性溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(50%乙酸乙酯的石油醚),得到所需产物,为白色固体(305mg,1.06mmol,收率55.4%)。MS(ESI)m/z=288.2[M+H]⁺。

[0723] C.4-(环丁基氨基)-2-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-(环丁基氨基)-2-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-甲腈(305mg,1.06mmol)的DMSO(6mL)溶液中加入过氧化氢水溶液(600.1mg,30%,5.3mmol),然后加入氢氧化钠水溶液(1mL,6mol/L,5.3mmol)。将混合物在50℃下搅拌0.5h,然后加入水,混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤。减压浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(0-10%甲醇的DCM),得到标题化合物(248.2mg,0.81mmol,收率76.6%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 8.74(s,1H),8.12(s,1H),5.46(brs,2H),5.07-4.96(m,1H),4.53-4.43(m,1H),3.80-3.79(m,1H),3.70-3.65(m,1H),2.40-2.34(m,2H),2.15-1.97(m,6H),1.91-1.88(s,2H),1.55-1.19(m,4H);MS(ESI)m/z=306.0[M+H]⁺。

[0724] 实施例32:2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0726] A. (R)-4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯和(S)-4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯。在0℃,在30min内向(R)-4-甲基环己-3-烯胺和(S)-4-甲基环己-3-烯胺的混合物(40.2973g,359mmol;如J.Org.Chem.1992,57,3454-3462中描述的方法制备)在乙醚(498mL)中的搅拌溶液中滴加二碳酸二叔丁酯(81g,362mmol)的乙醚(100mL)溶液。将反应物在0℃下搅拌1h,让其在4h内缓慢达到室温,然后在室温下搅拌16h。减压浓缩反应混合物,得到粗残余物。该粗残余物用己烷(500mL)研磨,在0℃下搅拌5min,过滤后用己烷(50mL)洗涤,得到第一批产物(~55g)。减压浓缩滤液,用己烷研磨,将沉淀物过滤,得到第二批产物(~15g)。重复该步骤,得到第三批产物(4.25g)。将这三批产物合并,得到(R)-4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯和(S)-4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯的混合物(74.25g,351mmol,收率98%),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.72 (d, J =7.42Hz, 1H), 5.26 (br.s., 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 1.93 (br.s., 5H), 1.60 (s, 3H), 1.32-1.44 (m, 10H)。

[0727] B. (1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯, (1R,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯, (1S,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯, (1S,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯。在0℃,向(R)-4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯和(S)-4-甲基环己-3-烯基氨基甲酸叔丁酯的混合物(13g,61.6mmol)在THF(780mL)中的搅拌溶液中加入1M甲硼烷-THF络合物(277mL,277mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌,使其在1h内达到室温,然后在室温下搅拌20h。反应物非常缓慢地用水(330mL)猝灭,用乙醇(326mL)稀释并用5N氢氧化钠水溶液(308mL,1.54mol)碱化。向搅拌中的两相混合物中缓慢加入30%过氧化氢(316mL,3.08mol)并将所得混合物加热到45℃达20h。粗反应物用饱和亚硫酸钠水溶液(573mL)猝灭后用乙酸乙酯(4x 1L)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,得到粗产物。将以上反应重复5次(使用3x 13g和2x 11g起始材料)。来自所有6个反应的合并的粗产物通过硅胶色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯的己烷)。将含有产物的馏分合并后减压浓缩,得到(1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯、(1R,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯、(1S,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯和(1S,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯的混合物(55g,242mmol,收率72%),为固体。这4个组成立体异构体通过制备型手性SFC(采用多次注射,经过3个分离柱的系列)进行分离。第一个柱:ChiralPak AD-H, 250×50mm I.D., 等度洗脱35%甲醇/CO₂。第二个柱:ChiralPak AD-H, 250×50mm I.D., 等度洗脱25%甲醇/CO₂。第三个柱:ChiralPak AD-H, 250×50mm I.D., 等度洗脱15%乙醇/CO₂。所分离的异构体在分析级ChiralPak AD-3柱上进行表征,150×4.6mm I.D., 5-40%甲醇(含0.05%二乙胺)/CO₂(15min运行时间)并记为中间体1到中间体4。

[0728] 中间体1:2.0g (8.72mmol,自SFC纯化的收率3.6%)。保留时间:4.77min. MS (ESI)

m/z 252.1[M+23]+。

[0729] 中间体2:1.5g (6.54mmol, 自SFC纯化的收率2.7%)。保留时间:5.08min。MS (ESI) m/z 252.1[M+23]+。

[0730] 中间体3:16.0g (69.78mmol, 自SFC纯化的收率29.1%)。保留时间:5.48min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.64-6.86 (m, 1H) , 4.43-4.60 (m, 1H) , 3.10-3.29 (m, 1H) , 2.81-2.96 (m, 1H) , 1.84-2.01 (m, 1H) , 1.49-1.72 (m, 2H) , 1.37 (s, 9H) , 0.98-1.14 (m, 3H) , 0.76-0.96 (m, 4H) 。MS (ESI) m/z 252.1[M+23]+。

[0731] 中间体4:18.5g (80.68mmol, 自SFC纯化的收率33.6%)。保留时间:7.79min。MS (ESI) m/z 252.1[M+23]+。

[0732] 小分子X-射线晶体结构对中间体3进行了解析,并且该结构被证明是(1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯。X-射线结构如下解析。在配备有Cu K_α辐射(λ=1.5478)的Bruker Kappa APEX CCD衍射仪上进行了单晶体X-射线衍射研究。题述化合物的晶体通过使己烷蒸汽扩散到己烷/THF溶液中而生长。将0.21x 0.05x 0.03mm无色针用帕拉通(Paratone)油固定在Cryoloop上。在氮气流中,在120(2)K,使用φ和ω扫描,采集数据。使用可变曝光时间(2s-20s),根据扫描宽度为1.0°的θ,晶体到检测器的距离为60mm。在θ中,到68.00°时数据采集是完成97.0%。覆盖指数-33≤h≤32, -31≤k≤30, -6≤l≤5时,采集了总共9000个反射。发现2554个反射是不依赖对称的,其中R_{int}为0.0602。指数化和晶胞精修表明菱形六方晶格。发现空间群是R3。数据运用Bruker SAINT软件程序积分并运用SADABS软件程序定标(scaled)。直接方法解决(Solution by direct methods) (SHELXS)产生了与(1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯的结构相一致的完全定相模型。

[0733] 所有的非氢原子都通过全矩阵最小二乘方(full-matrix least-squares) (SHELXL-97)进行各向异性精修。所有的氢原子都使用骑马模型(riding model)放置。它们的位置相对于它们的母原子使用SHELXL-97中命令的合适HFIX进行约束。

[0734] C. (1R,2R,5R)-5-氨基-2-甲基环己醇盐酸盐。在0℃,向剧烈搅拌中的甲醇(149mL)中加入乙酰氯(15.87mL, 223mmol)并将所得混合物搅拌10min。向该溶液中加入(1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯(17.08g, 74.5mmol)并将混合物在室温下搅拌22h。粗反应物浓缩后,用乙醚(2x 300mL)研磨,得到(1R,2R,5R)-5-氨基-2-甲基环己醇盐酸盐(12.2g, 73.6mmol, 收率99%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.02 (br. s., 3H) , 4.77 (d, J=5.86Hz, 1H) , 2.85-3.10 (m, 2H) , 2.03-2.21 (m, 1H) , 1.83 (d, J=11.71Hz, 1H) , 1.65 (dd, J=13.47, 3.32Hz, 1H) , 1.24 (q, J=11.58Hz, 2H) , 1.12 (dd, J=6.05, 3.32Hz, 1H) , 0.82-1.03 (m, 4H) 。

[0735] D.5-溴-N-叔丁基-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺。向5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(3g, 12.53mmol)的二噁烷(12.53mL)中加入2-甲基丙烷-2-胺(7.93mL, 75mmol)。将混合物在密封容器中在100℃下搅拌过夜。在减压下除去溶剂,将残余物溶于100mL乙酸乙酯中并用50mL 1M磷酸氢钠水溶液洗涤。水层用50mL乙酸乙酯反萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩,得到5-溴-N-叔丁基-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺(3.4g, 12.31mmol, 收率98%),为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61-8.72 (m, 1H) , 8.08 (s, 1H) , 6.95-7.17 (m, 1H) , 2.48 (s, 2H) , 1.38 (s, 9H) 。MS (ESI) m/z 276.0[M+1]⁺和278.2[M+1]⁺。

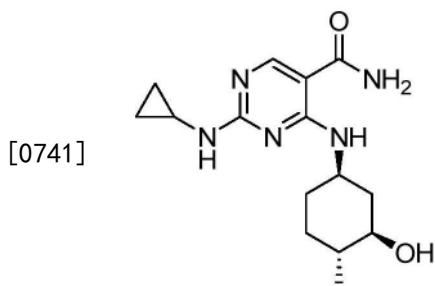
[0736] E. 2- (叔丁基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈。将5-溴-N-叔丁基-4- (甲硫基) 嘧啶-2-胺(3400mg, 12.31mmol)、锌粉(201mg, 3.08mmol)、氰化锌(940mg, 8.00mmol)、1,1'-双- (二苯基膦基) -二茂铁(552mg, 0.985mmol)、三(二亚苄基丙酮) 合二钯(0)(564mg, 0.616mmol)和DMF(20.5mL)合并并在90℃在氮气下加热过夜。反应混合物用125mL乙酸乙酯和50mL的水稀释,然后通过硅藻土垫过滤。分离滤液层,水层用75mL乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯层用2x 50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤后在减压下浓缩至油状物。该粗制油状物通过硅胶色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯/己烷),得到2- (叔丁基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(2.26g, 10.17mmol, 收率83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.37-8.51 (m, 1H), 7.85-8.10 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 223.1 [M+1]⁺。

[0737] F. 2- (叔丁基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向2- (叔丁基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(0.6g, 2.70mmol)在DMSO(7mL)中的搅拌溶液中加入6M氢氧化钠水溶液(2.249mL, 13.49mmol)和30%过氧化氢水溶液(1.530mL, 13.49mmol)。然后将混合物在50℃下搅拌15min。把反应混合物倒入水(40mL)中并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤。减压浓缩滤液,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(5%甲醇的DCM),得到2- (叔丁基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.462g, 1.922mmol, 收率71.2%),为白色固体。MS (ESI) m/z 241.0 [M+1]⁺。

[0738] G. 2- (叔丁基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。向2- (叔丁基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.1g, 0.416mmol)在氯仿(12mL)中的搅拌溶液中分批加入3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷(0.130g, 0.499mmol)。将所得浅黄色溶液在环境温度下搅拌过夜。反应溶液在减压下浓缩,得到粗产物,为白色固体。加入乙酸乙酯(1mL),将浆液在室温下搅拌1h。将固体过滤,用乙酸乙酯洗涤,然后在真空下干燥,得到2- (叔丁基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.092g, 0.359mmol, 收率86%)。MS (ESI) m/z 257.3 [M+1]⁺。

[0739] H. 2- (叔丁基氨基) -4- ((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向2- (叔丁基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.092g, 0.359mmol)和(1R,2R,5R)-5-氨基-2-甲基环己醇盐酸盐(0.065g, 0.395mmol)在DMF(2mL)中的搅拌悬浮液加入N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.157mL, 0.897mmol)并将反应物加热到90℃过夜。将粗反应混合物在减压下浓缩,然后将冰-冷水(20mL)加入到残余物中。所得混合物剧烈搅拌1h,然后将产物过滤,用水洗涤和在真空下干燥,得到2- (叔丁基氨基) -4- ((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.074g, 0.230mmol, 收率64.1%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 4.59 (d, J=5.47Hz, 1H), 3.87 (br. s., 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.14 (d, J=10.15Hz, 1H), 1.91 (d, J=11.71Hz, 1H), 1.67 (dd, J=13.28, 3.12Hz, 1H), 1.07-1.24 (m, 3H), 0.91-0.99 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 322.3 [M+1]⁺。

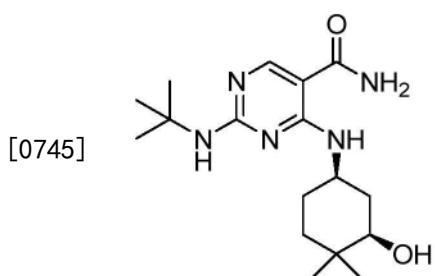
[0740] 实施例33:2- (环丙基氨基) -4- ((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0742] A. 2- (环丙基氨基) -4- ((1R,3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈。向4- ((1R,3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲腈 (362mg, 1.166mmol; 按本文所述合成) 的NMP (5.832mL) 溶液中, 加入环丙胺 (0.485mL, 7.00mmol)。将反应物在密封容器中在80℃下搅拌5h, 然后使其冷却至环境温度过夜。将反应混合物在减压下浓缩至油状物, 该油状物再通过硅胶色谱法纯化 (0-60% 乙酸乙酯/己烷), 得到2- (环丙基氨基) -4- ((1R,3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (265mg, 0.922mmol, 收率79%), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.99-8.32 (m, 3H), 4.54 (d, J=5.08Hz, 1H), 3.85-4.13 (m, 1H), 2.80-3.03 (m, 1H), 2.58-2.75 (m, 1H), 1.50-2.08 (m, 3H), 1.03-1.42 (m, 3H), 0.88 (d, J=6.25Hz, 4H), 0.29-0.68 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 288.1 [M+1]⁺。

[0743] B. 2- (环丙基氨基) -4- ((1R,3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。将2- (环丙基氨基) -4- ((1R,3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (265mg, 0.922mmol) 溶于DMSO (9.222mL) 中。在室温下, 向该溶液中加入10滴50% 氢氧化钠水溶液, 然后加入10滴30% 过氧化氢水溶液。将所得反应混合物在50℃下搅拌2h, 然后缓慢加入到60mL冰水中。将所得沉淀物搅拌30min, 过滤后用水洗涤。把固体放在真空炉中在45℃干燥过夜, 得到2- (环丙基氨基) -4- ((1R,3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺 (229mg, 0.750mmol, 收率81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73-8.95 (m, 1H), 8.18-8.42 (m, 1H), 7.17-7.37 (m, 1H), 4.39-4.62 (m, 1H), 3.75-3.99 (m, 1H), 2.81-3.06 (m, 1H), 2.53-2.74 (m, 1H), 2.09-2.34 (m, 1H), 1.82-2.05 (m, 1H), 1.50-1.69 (m, 1H), 0.99-1.24 (m, 3H), 0.81-0.98 (m, 4H), 0.50-0.67 (m, 2H), 0.26-0.47 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 306.3 [M+1]⁺。

[0744] 实施例34: 2- (叔丁基氨基) -4- ((1R,3R) -3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0746] A. 4,4-二甲基环己-2-烯醇。将硼氢化钠 (5.03g, 133mmol) 分批加入到在水浴中的4,4-二甲基环己-2-烯酮 (15.0g, 121mmol) 在甲醇 (403mL) 中的搅拌溶液中。一旦加入完成, 就将所得溶液在室温在氮气氛下搅拌3h。反应混合物用水 (150mL) 稀释, 大部分甲醇在减压下被除去。水层用乙酸乙酯 (2x 200mL) 萃取。合并的乙酸乙酯萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩至油状物, 得到4,4-二甲基环己-2-烯醇 (13.4g, 106mmol, 收率

88%）。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.41-5.57 (m, 1H), 5.24-5.42 (m, 1H), 4.61 (d, J=5.47Hz, 1H), 3.82-3.99 (m, 1H), 1.65-1.83 (m, 1H), 1.21-1.59 (m, 3H), 0.93 (d, J=15.23Hz, 6H)。

[0747] B.2- (4,4-二甲基环己-2-烯基) 异二氢吲哚-1,3-二酮。将树脂支持的三苯膦 (32.7g, 106mmol)、异二氢吲哚-1,3-二酮 (17.19g, 117mmol) 和4,4-二甲基环己-2-烯醇 (13.4g, 106mmol) 合并,再加入THF (197mL)。将混合物搅拌后冷却至0℃,然后在2min内滴加偶氮二羧酸二异丙酯 (21.09mL, 107mmol)。将反应物搅拌并使其缓慢升温至环境温度过夜。将反应混合物过滤,然后在减压下浓缩至黄色固体。加入乙酸乙酯 (200mL) 后,将所得固体再次滤出。乙酸乙酯滤液用水 (100mL) 洗涤,水层用乙酸乙酯 (100mL) 萃取,合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物,该油状物再通过硅胶色谱法纯化 (0-20%乙酸乙酯/己烷),得到2- (4,4-二甲基环己-2-烯基) 异二氢吲哚-1,3-二酮 (11.59g, 45.4mmol, 收率42.8%), 为n油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.84 (s, 4H), 5.51-5.62 (m, 1H), 5.43 (d, J=10.15Hz, 1H), 4.59-4.74 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.44-1.68 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI) m/z 256.2 [M+1]⁺。

[0748] C.2- ((1R,2S,3S)-2-溴-3-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮、2- ((1S,2R,3R)-2-溴-3-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮、2- ((1R,2R,3R)-3-溴-2-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮、2- ((1S,2S,3S)-3-溴-2-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮的混合物。在环境温度下,在几分钟内向2- (4,4-二甲基环己-2-烯基) 异二氢吲哚-1,3-二酮 (11.59g, 45.4mmol) 在氯仿 (110mL) 和乙醇 (3.83mL) 中的溶液中加入为固体的N-溴代琥珀酰亚胺 (10.34g, 58.1mmol)。加入完成后,将反应混合物在环境温度在氮气下搅拌过夜。反应混合物用1M硫代硫酸钠水溶液 (100mL) 洗涤。水层用氯仿 (100mL) 萃取,合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物。向该油状物中加入150mL THF (150mL) 和1N的盐酸水溶液 (30mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌2h。在减压下除去THF,剩余的水层用乙酸乙酯 (150mL) 和75mL的1:1水:饱和碳酸氢钠水溶液混合物稀释。分离各层,水层用乙酸乙酯 (75mL) 反萃取。合并的乙酸乙酯层用盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物,该油状物再通过硅胶色谱法纯化 (0-25%乙酸乙酯/己烷),得到2- ((1R,2S,3S)-2-溴-3-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮、2- ((1S,2R,3R)-2-溴-3-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮、2- ((1R,2R,3R)-3-溴-2-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮和2- ((1S,2S,3S)-3-溴-2-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮的混合物 (11.4g, 32.4mmol, 收率71.3%)。MS (ESI) m/z 374.5 [M+1]⁺和376.5 [M+1]⁺。

[0749] D.2- ((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮和2- ((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮的混合物。将2- ((1R,2S,3S)-2-溴-3-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮、2- ((1S,2R,3R)-2-溴-3-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮、2- ((1R,2R,3R)-3-溴-2-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮和2- ((1S,2S,3S)-3-溴-2-羟基-4,4-二甲基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮的混合物 (5.7g, 16.18mmol) 溶于甲苯 (90mL) 和甲醇 (9mL) 中。在氮气下,在10min内向该溶液中通过注射器加入三丁基氢化锡 (5.66mL, 21.04mmol), 然后一次性加入偶氮二异丁腈 (0.266g, 1.618mmol)。将混合物在回流下在氮气气下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓

缩,得到残余物,该残余物再通过硅胶色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯/己烷),得到2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮和2-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮的混合物(0.9g,3.29mmol,收率20.35%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.82 (s, 4H), 4.51-4.80 (m, 1H), 3.80-4.03 (m, 2H), 2.84-3.11 (m, 1H), 1.49-1.67 (m, 3H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.80-0.93 (m, 3H)。MS (ESI) m/z 274.0 [M+1]⁺。产物混合物的区域化学结构通过小分子X-射线晶体衍射予以验证。X-射线结构如下解析。在配备有Mo K_α辐射($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)的Bruker Kappa APEX-II CCD衍射仪上进行了单晶体X-射线衍射研究。晶体通过使戊烷蒸汽扩散到DCM溶液中而生长。将0.25x 0.20x 0.05mm无色板用帕拉通(Paratone)油固定在Cryoloop上。在氮气流中,在90(2)K,使用 φ 和 ω 扫描,采集数据。使用扫描宽度为0.5°,晶体到检测器的距离为60mm,每帧曝光时间为20秒。在 θ 中,到25.00°时数据采集是完成100%。覆盖指数-21 \leq h \leq 12, -7 \leq k \leq 8, -28 \leq l \leq 29时,采集了总共10827个反射。发现2892个反射是不依赖对称的,其中R_{int}为0.0821。指数化和晶胞精修表明原始的thorhombic晶格。发现空间群是Pbcn。数据运用Bruker SAINT软件程序积分并运用SADABS软件程序定标(scaled)。直接方法解决(Solution by direct methods) (SHELXS)产生了与对映体对2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮和2-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮的混合物的建议结构相一致的完全定相模型。

[0750] 所有的非氢原子都通过全矩阵最小二乘方(full-matrix least-squares) (SHELXL-97)进行各向异性精修。所有的氢原子都使用骑马模型放置。它们的位置相对于它们的母原子使用SHELXL-97中命令的合适HFIX进行约束。

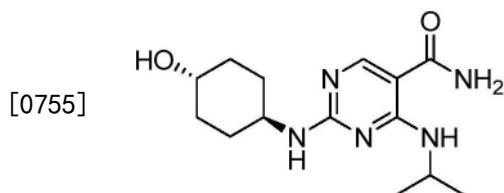
[0751] E. (1R,5R)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐和(1S,5S)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐的混合物。向2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮和2-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮的混合物(1.1g,4.02mmol)的乙醇(50mL)中加入水合肼(0.195mL,4.02mmol)。将所得溶液在回流在氮气氛下搅拌过夜。使反应物冷却至环境温度,然后通过加入浓盐酸水溶液把pH调到<2。将沉淀物滤出,用乙醇漂洗,然后将所得滤液在减压下浓缩至20mL。加入等体积的水并将该混合物在环境温度下搅拌15min。将固体滤出,用水漂洗,然后减压浓缩滤液,得到固体,将该固体在真空炉中干燥几小时,得到(1R,5R)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐和(1S,5S)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐的混合物(835mg,4.65mmol,收率115%),其无需进一步纯化便可使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.87-8.21 (m, 3H), 2.98-3.23 (m, 1H), 2.75-3.02 (m, 1H), 1.49-1.92 (m, 2H), 1.26-1.47 (m, 3H), 0.96-1.16 (m, 1H), 0.48-0.93 (m, 6H)。

[0752] F. 2-((叔丁基氨基)-4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺和2-((叔丁基氨基)-4-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向2-((叔丁基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(375mg,1.46mmol)和(1R,5R)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐和(1S,5S)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐的混合物(342mg,1.902mmol)在DMF(4.877mL)中的搅拌悬浮液中加入DIEA(0.767mL,4.39mmol)并将反应物加热到90°C过夜。将粗反应混合物在减压下浓缩,然后使用反相半制备型HPLC纯化(5-80%乙腈+0.1%TFA的水溶液+0.1%TFA,历经30min)。将含有产物的馏分在减压下浓缩后重新溶于乙酸乙酯(125mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)的混合物中。分离各层,水层用乙酸乙

酯(75mL)萃取。合并的乙酸乙酯层经无水硫酸镁干燥,过滤后减压浓缩。将所得残余物重新溶于甲醇(5mL)中,通过Varian StratoSpheres HCO_3 树脂SPE管以除去TFA(0.9mmol碳酸氢盐当量),然后减压浓缩,得到油状物,该油状物再用乙醚研磨,重新浓缩后得到固体。将固体在真空炉中在45°C干燥几小时,得到2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺和2-(叔丁基氨基)-4-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的混合物(373mg,1.112mmol,收率76%)。

[0753] G.2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺和2-(叔丁基氨基)-4-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的混合物的SFC分离。对映体2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺和2-(叔丁基氨基)-4-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的混合物(373mg)通过制备型手性SFC进行分离(使用ChiralPak AD-H,250×30mm I.D.柱,用等度洗脱32%乙醇+0.1%氢氧化铵/ CO_2 梯度,在流速50mL/min)。较快洗脱出来的异构体被称为峰1并且获得155mg(0.462mmol)。较慢洗脱出来的异构体被称为峰2并且获得170.0mg(0.502mmol)。峰1: ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.82-9.11(m,1H),8.34(s,1H),6.50-6.82(m,1H),4.40-4.72(m,1H),3.72-4.01(m,1H),3.01-3.25(m,1H),1.83-1.99(m,1H),1.65-1.81(m,1H),1.37(s,13H),0.89-0.95(m,3H),0.72-0.88(m,3H)。MS(ESI)m/z 336.2[M+1]⁺。峰2: ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.95(s,1H),8.34(s,1H),6.68(s,1H),4.52(d,J=4.9Hz,1H),3.86(s,1H),3.15(dt,J=11.3,4.6Hz,1H),1.90(d,J=11.9Hz,1H),1.72(s,1H),1.40(s,1H),1.36(s,9H),1.34-1.05(m,3H),0.91(s,3H),0.82(s,3H)。MS(ESI)m/z 336.2[M+1]⁺。通过与本文提供的已知绝对立体化学结构的类似化合物的SAR功效比较,峰1被确认为2-(叔丁基氨基)-4-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。峰2被确认为2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。

[0754] 实施例35:2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0756] A.4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。将4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(900g,3.87mol)的乙醇(12L)、DIEA(876mL,5.05mol)和异丙胺(379mL,4.45mol)合并并在环境温度下混合4h。加入额外数量的异丙胺(50mL,0.59mol)并将混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应物在减压下浓缩,粗产物用水(2L)稀释。水层用氯仿(2x 3L)萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤后减压浓缩,得到4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1042g,4.08mol,收率>100%,污染有痕量的DIEA),为浅褐色油状物,其无需进一步纯化便可使用。MS(ESI)m/z 256.4[M+1]⁺。

[0757] B.4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。将4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1042g,4.08mol,>100%,污染有痕量的DIEA)溶于乙醇(10L)中并向所得溶液中加入2M氢氧化钠水溶液(3.87L,7.74mol)。将所得混合物在环境温度下搅拌过夜,然后减压浓缩。所得残余物用2L的水稀释,然后用甲基叔丁基醚(2x 1.2L)洗涤。用2N盐酸水溶

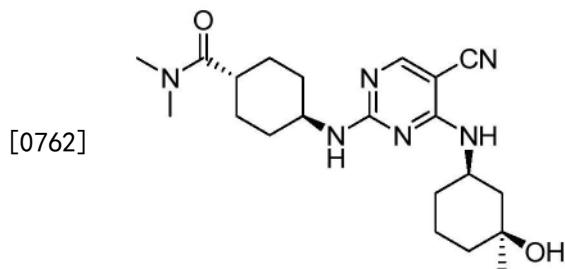
液把水层的pH调到pH 4.2-4.5。所得固体通过过滤收集起来,用水(2L)和己烷(2L)洗涤,然后在真空炉中在45℃干燥过夜,得到4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(848g,收率96.5%,历经2个步骤),为灰-白色固体。MS (ESI) m/z 228.1 [M+1]⁺。

[0758] C. 4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。在环境温度下,向4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(180g,0.792mol)和HOBt(123g,0.911mol)的无水THF(6.9L)溶液中滴加EDC(174.6g,0.911mol)的乙腈(3.7L)混合物。将混合物在环境温度下搅拌1h,然后在30min内滴加氢氧化铵水溶液(989mL,浓度28-30%,10当量)。将所得混合物加热到轻柔回流3h,然后减压浓缩。剩余的残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(5L)稀释,然后用乙酸乙酯(分别是9L和2L)萃取两次。合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(4L)、水(4L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,得到4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(171.2g,收率95.5%),为固体。MS (ESI) m/z 227.4 [M+1]⁺。

[0759] D. 4-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(170g,0.751mol)在氯仿(22L)中的搅拌溶液中分批加入3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷(235.6g,0.902mol)并将所得溶液在环境温度下搅拌过夜。加入额外数量的3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷(19.6g,0.075mol),然后将混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应溶液在减压下浓缩,得到粗产物,为白色固体。该固体用乙酸乙酯(1.5L)在环境温度下研磨1h,过滤,用乙酸乙酯(250mL)洗涤,然后在真空炉中在45℃干燥过夜,得到4-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(167.7g,收率92%),为白色固体。MS (ESI) m/z 243.2 [M+1]⁺。

[0760] E. 2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将(1r,4r)-4-氨基环己醇(262.4g,2.278mol)和无水DMF(79mL)的混合物加热到100℃。向该混合物中分批加入4-(异丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(157.7g,0.651mol)。将所得混合物在氮气气下在110℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩以除去DMF。向剩余的残余物中加入水(2L),所得混合物用乙酸乙酯(3x 2L)萃取。合并的有机萃取液用水(2x 2L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩直到剩余的体积达到500mL。将所得材料过滤后用乙酸乙酯(800mL)洗涤。将产物在45℃在真空炉中干燥过夜。产物用水(2.1L)在50℃研磨4.5h,过滤,然后在45℃在真空炉中干燥过夜,得到2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(134g,收率70%);¹H NMR (499MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71-9.01 (m, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.42-7.70 (m, 1H), 6.67-7.12 (m, 2H), 4.51 (d, J=3.94Hz, 1H), 3.98-4.25 (m, 1H), 3.51-3.77 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 1.82 (br. s., 4H), 1.06-1.33 (m, 10H)。MS (ESI) m/z 294.1 [M+1]⁺。

[0761] 实施例36: (1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺



[0763] A. (1r,4r)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基甲酸叔丁酯。将(1r,4r)-4-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷羧酸(7.5g,30.8mmol)、EDC(20.09g,105mmol)、HOBt(16.05g,105mmol)在NMP(60mL)中的混合物在室温下搅拌2h。加入二甲胺溶液(46.2mL,92mmol)(2.0M的THF)并将反应混合物搅拌2天。加入水和乙酸乙酯,分离各相。有机相依次用饱和碳酸钾水溶液、1M氯化氢水溶液和盐水洗涤两次。有机相经无水硫酸镁干燥,过滤,然后蒸发溶剂,得到所需产物(5.8g,19.3mmol,收率96%)。MS(ESI)m/z271.4[M+1]⁺。

[0764] B. (1r,4r)-4-氨基-N,N-二甲基环己烷甲酰胺盐酸盐。将(1r,4r)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基甲酸叔丁酯(8.27g,30.6mmol)溶于二噁烷(110mL)中,然后加入盐酸(38.5mL,1267mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,加入甲苯,然后蒸发溶剂,得到产物(6.0g,29.0mmol,收率95%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.22(br.S.,3H),3.01(s,3H),2.86-2.98(m,1H),2.79(s,3H),1.93-2.04(m,2H),1.72(d,J=7.81Hz,2H),1.31-1.48(m,4H)。MS(ESI)m/z 171.4[M+1]⁺。

[0765] C. (1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺。向5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(1.5g,6.26mmol)在乙醇(7.5mL)中的搅拌悬浮液中加入(1r,4r)-4-氨基-N,N-二甲基环己烷甲酰胺盐酸盐(1.618g,7.83mmol)和DIEA(3.28mL,18.79mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。将乙醇在减压下除去,剩余的残余物用硅胶色谱法纯化(0-90%乙酸乙酯的己烷),得到(1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺(1085mg,2.91mmol,收率46.4%)。MS(ESI)m/z 373.0[M+1]⁺,375.2[M+1]⁺。

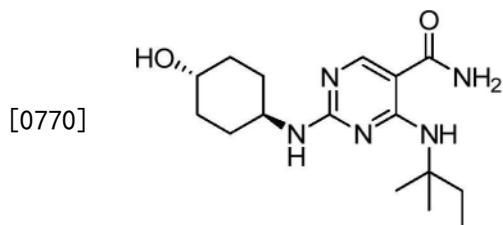
[0766] D. (1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲硫基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺。将(1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺(500mg,1.339mmol)、锌粉(21.90mg,0.335mmol)、氰化锌(102mg,0.871mmol)、1,1'-双-(二苯基膦基)-二茂铁(60.0mg,0.107mmol)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)(61.3mg,0.067mmol)和N,N-二甲基乙酰胺(2.178mL)合并并将所得混合物在90℃混合和加热过夜。反应混合物用乙酸乙酯(125mL)和水(50mL)稀释并通过硅藻土垫过滤。分离滤液层,水层用乙酸乙酯(75mL)萃取。合并的乙酸乙酯层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤后在减压下浓缩至油状物。该油状物用硅胶色谱法纯化(0-10%甲醇的DCM),得到(1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲硫基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺(400mg,1.252mmol,收率93%),为固体。MS(ESI)m/z 320.2[M+1]⁺。

[0767] E. (1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺。在0℃,向(1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲硫基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺(400mg,1.252mmol)在NMP(6.261mL)中的溶液中加入mCPBA(702mg,3.13mmol)。将反应物在0℃下搅拌1h,然后在环境温度下搅拌过夜。然后,所得溶液无需进一步纯化便直接用于下一步骤,假定理论上得到(1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺(440mg,1.25mmol,收率100%)。MS(ESI)m/z 352.3[M+1]⁺。

[0768] F. (1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺。向(1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺(440mg,1.252mmol)的NMP(6.261mL)溶液中加入(1S,3R)-3-氨基-1-甲基环己醇盐酸盐(259mg,1.565mmol)和DIEA(1.312mL,7.51mmol)。将反应物在80℃

下搅拌4h,然后使其冷却至环境温度过夜。将粗反应混合物在减压下浓缩并使用反相半制备型HPLC纯化(5-60%乙腈+0.1%TFA的水溶液+0.1%TFA,历经30min)。将含有产物的馏分在减压下浓缩。将所得残余物重新溶于甲醇(5mL)中,通过Varian StratoSpheres HCO₃树脂SPE管以除去TFA(0.9mmol碳酸氢盐当量,每支管),减压浓缩后在真空炉中在45℃干燥过夜,得到(1R,4r)-4-(5-氨基-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺(138mg,0.345mmol,收率27.5%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.11(s,1H),7.58(d,J=7.81Hz,2H),4.70-5.01(m,1H),4.12-4.42(m,2H),3.52-3.79(m,1H),3.00(s,3H),2.79(s,3H),1.21-2.07(m,16H),1.03-1.20(m,3H)。MS(ESI)m/z 401.5[M+1]⁺。

[0769] 实施例37:2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0771] A.2-(甲硫基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲腈。将4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(500mg,2.69mmol)溶于DMF(5mL)中,加入2-甲基丁烷-2-胺(0.378mL,3.24mmol)和DIEA(1.411mL,8.08mmol)并将反应物在70℃加热过夜。LCMS显示所需产物质量为主峰并且无起始材料剩余。将反应物从加热中取出后在乙酸乙酯和水之间分配。在经硫酸镁干燥、过滤和浓缩之前,有机层用盐水洗涤一次。粗材料通过硅胶色谱法纯化(0-80%乙酸乙酯的己烷,经过1650mL;40mL/min)。将产物馏分合并、蒸发和在高真空下干燥,得到2-(甲硫基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲腈(359mg,1.519mmol,收率56.4%),为白色固体;MS(ESI)m/z 236.9[M+1]⁺。

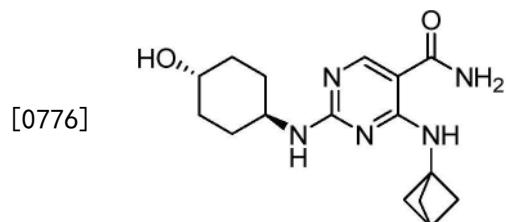
[0772] B.2-(甲基磺酰基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲腈。在分批加入mCPBA(664mg,2.96mmol)之前,将2-(甲硫基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲腈(350mg,1.481mmol)溶于NMP(5mL)中并冷却至0℃。将反应物保持在0℃并让其缓慢升温到室温。2h后,LCMS显示所需产物为主峰并且无起始材料存在。粗反应混合物直接用于下一步骤,假定理论上得到砜;MS(ESI)m/z269.2[M+1]⁺。

[0773] C.2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲腈。向来自前一步骤的粗反应混合物中加入(1r,4r)-4-氨基环己醇盐酸盐(269mg,1.775mmol)和DIEA(1.034mL,5.92mmol)。然后将反应物在70℃下加热过夜。LCMS显示所需产物为主峰并且无起始材料剩余。反应物从加热中取出后在乙酸乙酯和水之间分配。在经硫酸镁干燥、过滤和在减压下浓缩之前,有机层用盐水洗涤一次。所得材料通过半制备型HPLC纯化(5-80%乙腈+0.1%TFA的水溶液+0.1%TFA)。将产物馏分合并后在减压下浓缩至体积<5mL。所得材料然后用饱和碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取(2次)。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤后减压浓缩。将所得固体溶于甲醇中,通过StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP-树脂柱洗涤,用甲醇洗脱。在减压下蒸发溶剂,得到2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲腈(200mg,0.659mmol,收率45%),为白色固体;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.07-8.24(m,1H),7.24-7.63(m,1H),5.67-5.95(m,1H),4.56(d,J=4.69Hz,1H),3.35-3.60(m,2H),

1.74-1.96 (m, 6H) , 1.09-1.43 (m, 10H) , 0.72-0.86 (m, 3H) ; MS (ESI) m/z 304.1 [M+1]⁺。

[0774] D. 2- ((1r,4r)-4-羟基环己基氨基) -4- (叔戊基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。将2- ((1r,4r)-4-羟基环己基氨基) -4- (叔戊基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (141mg, 0.465mmol) 溶于DMSO (3mL) 中, 在室温下加入10滴50% 氢氧化钠水溶液和10滴30% 过氧化氢水溶液。然后将反应物在50℃下加热。30min后, LCMS显示所需产物为主峰并且无起始材料剩余。反应物从加热中取出后缓慢加入到~50mL的冰水中。在过滤和在高真空下在60℃干燥过夜之前, 让所得材料混合3h。获得2- ((1r,4r)-4-羟基环己基氨基) -4- (叔戊基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺 (125mg, 0.389mmol, 收率84%) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.14 (s, 1H) , 8.31 (s, 1H) , 7.00 (d, J = 7.81Hz, 1H) , 4.53 (d, J=4.29Hz, 1H) , 3.38 (d, J=3.51Hz, 2H) , 1.74-1.92 (m, 6H) , 1.36 (s, 7H) , 1.13-1.31 (m, 4H) , 0.80 (t, J=7.42Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z 322.0 [M+1]⁺。

[0775] 实施例38:4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- ((1R,4R)-4-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0777] A. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯。将4-氯-2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (200g, 0.86mol) 、双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐 (171g, 1.11mol; 按照Org.Lett., 13 (17) :4746-4748 (2011) 制备) 和DIEA (278g, 2.15mol) 在乙醇 (2.4L) 中的混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 在减压下浓缩溶剂, 得到粗产物, 该粗产物用水 (1L) 稀释。水层用氯仿 (2x 1L) 萃取, 合并的有机层用盐水洗涤后经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 得到所需化合物 (231g, 0.83mol, 收率96%) , 为淡褐色油状物, 该油状物中污染有痕量的DIEA。该产物无需进一步纯化便可用于下一反应; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61 (s, 2H) , 4.30 (q, J=7.2Hz, 2H) , 2.54 (s, 3H) , 2.51 (s, 1H) , 2.20 (s, 6H) , 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H) 。

[0778] B. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸。将4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (120g, 0.43mol) 溶于乙醇 (1.5L) 中, 然后加入氢氧化钠水溶液 (530mL, 1.06mol, 2M) 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。在此之后, 在减压下蒸发溶剂 (<42℃浴温) 。混合物用500mL的水稀释, 用叔丁基甲基醚 (2x 500mL) 洗涤。水层用盐酸水溶液 (2N) 处理至pH 4.2-4.5。所得固体通过过滤收集起来, 再用水 (500mL) 和己烷 (500mL) 洗涤。将湿饼在减压下在45℃干燥过夜, 得到所需化合物 (108g, 0.43mol, 收率100%) , 为灰-白色固体 (116mg, 0.365mmol, 收率54.7%) ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.52 (s, 1H) , 2.55 (s, 3H) , 2.52 (s, 1H) , 2.24 (s, 6H) 。

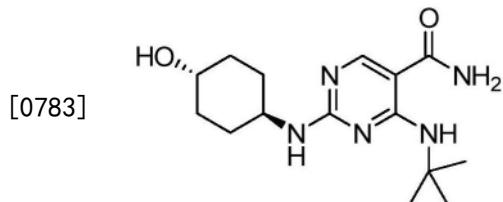
[0779] C. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。在室温下, 向4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酸 (108g, 0.43mol) 和HOEt (67g, 0.49mol) 在无水THF (4L) 中的搅拌溶液中滴加EDC (94g, 0.49mol) 的乙腈 (2L) 混合物。在反应混合物在室温下搅拌1h之后, 在30min内滴加氢氧化铵水溶液 (600mL, 浓度28-30%, 10当量) , 然后将混合物加热到轻柔回流3h (60±5℃) 。此后, 在减压下除去所有溶剂, 残留的膏状物/固体用饱和碳酸氢钠水溶液 (2L) 稀释并将所得悬浮液过滤, 得到所需化合物 (100g,

0.4mol, 收率93%) , 为灰-白色蓬松固体; MS (ESI) : m/z 251.1 [M+1]⁺。

[0780] D. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(76g, 0.304mol) 在氯仿(7L) 中的搅拌溶液中加入3-苯基-2- (苯基磺酰基) -1,2- 氧氮杂环丙烷(143g, 0.547mol, 1.8当量) 并将所得浅黄色溶液在环境温度下搅拌过夜。将反应溶液在减压下浓缩, 得到粗产物, 为白色固体, 该固体用乙酸乙酯(1.5L) 稀释并将浆液在室温下搅拌1h。将所得悬浮液过滤, 用乙酸乙酯洗涤后在真空下干燥, 得到所需化合物(73g, 0.274mol, 收率90%) , 为白色固体; MS (ESI) : m/z 267.0 [M+1]⁺。

[0781] E. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- ((1r,4r)-4-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。将(1r,4r)-4-氨基环己醇(151.4g, 1.314mol) 和无水DMF(500mL) 的混合物在~100℃ 加热。在氮气氛下, 向该混合物中分批加入4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(100g, 0.376mole) 并将反应混合物在110℃ 下搅拌过夜。使反应混合物冷却至~45℃ 并在减压下除去DMF, 然后加入水(500mL) 和乙酸乙酯(500mL) 。所得白色浆液过滤后用乙酸乙酯(50mL) 洗涤。将固体在55℃ 在真空下干燥48小时, 得到100g的粗产物。为了除掉痕量的有机溶剂, 将该粗产物悬浮于水(1L) 中并搅拌4.5h, 同时保持内温在50±1℃ 。将浆液在45-50℃ 下过滤后用水(50mL) 漂洗。将湿饼在真空下在45-50℃ 干燥48h, 得到所需化合物(92g, 0.289mol, 收率77%) ; ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ ppm 8.26 (s, 1H) , 3.79 (m, 1H) , 3.56-3.58 (m, 1H) , 2.47 (s, 1H) , 2.18 (s, 6H) , 1.98-2.06 (m, 4H) , 1.32-1.39 (m, 4H) ; MS (ESI) : m/z 318.1 [M+1]⁺。

[0782] 实施例39: 2- ((1r,4r)-4-羟基环己基氨基) -4- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0784] A. (1r,4r)-4- (5-溴-4- (甲硫基) 嘧啶-2-基氨基) -环己醇。一个3升3颈圆底烧瓶配备有J-KEM控温器、机械搅拌器和氮气入口。该烧瓶装入5-溴-2-氯-4- (甲硫基) 嘧啶(100g, 417.5mmol) 、(1r,4r)-4-氨基环己醇(76.4g, 663.4mmol) 和乙醇(1L) 。加入DIEA(109mL, 626.3mmol) , 并将混合物加热到回流过夜。在20h后, TLC(1:1己烷/乙酸乙酯) 分析指示完成反应。使反应物冷却至室温。加入水(300mL) , 然后逐渐有沉淀形成。将固体过滤后, 用水洗涤, 得到111.7g的白色固体。滤液用乙酸乙酯(3×300mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩至半固体。将该半固体在1:1己烷/乙酸乙酯中打浆后过滤, 得到另外的12.1g白色固体。将这两个批次合并, 得到123.8g(93%) 的(1r,4r)-4- (5-溴-4- (甲硫基) 嘧啶-2-基氨基) 环己醇, 为白色固体。MS (ESI) m/z 318, 320 [M+1]⁺。

[0785] B. 2- ((1r,4r)-4-羟基环己基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈。一个2升3颈圆底烧瓶配备有J-KEM控温器、机械搅拌器和氮气入口。该烧瓶在氮气下装入(1r,4r)-4- (5-溴-4- (甲硫基) 嘧啶-2-基氨基) 环己醇(123.8g, 389mmol) 、氰化锌(29.2g, 249mmol) 、锌粉(6.36g, 97mmol) 和N,N-二甲基乙酰胺(478mL) 。加入三(二亚苄基丙酮) 合二钯(0)(17.8g,

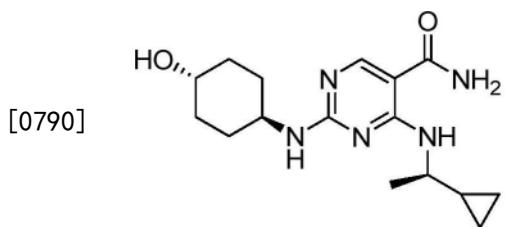
0.05当量)和1,1'-双-(二苯基膦基)-二茂铁(17.25g,0.08当量),将混合物用氮气吹扫。将反应物加热到100℃过夜。在17h后,TLC(2:1乙酸乙酯/己烷)分析指示完成反应。使反应物冷却至室温并用乙酸乙酯(2L)稀释。混合物通过短的Celite牌硅藻土垫过滤,该垫子用乙酸乙酯(3×400mL)洗涤。合并的有机层用水(1L)和盐水(400mL)洗涤,经硫酸钠干燥后过滤。浓缩滤液以除去大部分溶剂,有米色沉淀物形成。将固体过滤后用乙酸乙酯(2×50mL)洗涤,得到55g(54%)的2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈,为米色固体。MS(ESI)m/z 265[M+1]⁺。

[0786] C.2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈和2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈。在0℃,向2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.700g,2.65mmol)在NMP(10mL)中的搅拌无色溶液中加入mCPBA(1.306g,5.83mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌2h直到根据LCMS指示反应完成。反应混合物无需进一步纯化直接往下一步骤进行。MS(ESI)m/z 281.4[M+1]⁺和297.2[M+1]⁺。

[0787] D.2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丙基-氨基)嘧啶-5-甲腈。向来自前一步骤的2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈和2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲腈的反应混合物中加入DIEA(2.78mL,15.89mmol)和1-甲基环丙胺盐酸盐(0.627g,5.83mmol)。将反应物在90℃下搅拌16h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后,将反应混合物浓缩后通过硅胶色谱法纯化(使用0%-80%乙酸乙酯的己烷的梯度)。将产物馏分合并后浓缩,得到2-((1s,4s)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲腈(0.147g,收率19%),为浅黄色固体。MS(ESI)m/z 288.2[M+1]⁺。

[0788] E.2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丙基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲腈(0.225g,0.783mmol)溶于DMSO(15mL)中。在室温下,将氢氧化钠(50%wt,175μL,0.78 3mmol)和30%过氧化氢(175μL,1.543mmol)加入到反应混合物中。将反应混合物在50℃下搅拌1h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后,使反应混合物冷却至室温,再倒入300mL的冰水中。水层用20%异丙醇的氯仿萃取(3次),合并的有机层经无水硫酸镁干燥后浓缩。粗混合物通过反相硅胶色谱法纯化(使用0%-90%甲醇的水的梯度)。将产物馏分合并后浓缩,得到2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.181g,收率76%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 9.10(s,1H),8.33(s,1H),7.06(d,J=7.42Hz,1H),4.53(d,J=4.30Hz,1H),3.59-3.70(m,1H),3.35-3.46(m,1H),1.96(d,J=9.76Hz,1H),1.85(d,J=9.76Hz,2H),1.40(s,3H),1.20-1.34(m,4H),0.81-0.89(m,1H),0.58-0.71(m,4H);MS(ESI)m/z 306.4[M+1]⁺。

[0789] 实施例40:4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺

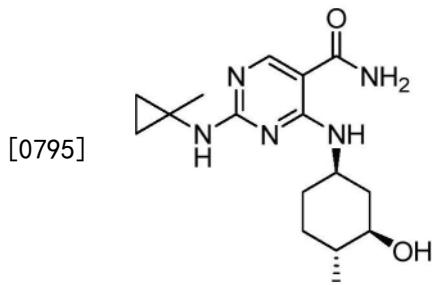


[0791] A. 2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。一个2升3颈圆底烧瓶配备有J-KEM控温器、机械搅拌器和氮气入口。该烧瓶装入2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(54g, 204.3mmol; 按本文所述合成)和DMSO(270mL), 并使所得溶液冷却至0℃。将氢氧化钠溶液(170mL, 1021mmol, 6M的水溶液)和过氧化氢溶液(99mL, 1021mmol, 35%的水溶液)缓慢加入到反应混合物中。观察到放热至30℃。将反应物加热到50℃达15min。TLC(10%甲醇/乙酸乙酯)分析指示完成反应。将混合物冷却至10℃, 用水(800mL)稀释, 并搅拌10min。将混合物过滤, 得到18g的粗制固体。为了回收更多的产物, 滤液用乙酸乙酯(18×250mL)萃取。合并的有机层用盐水(75mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到33g的粗制固体。将粗制固体合并后在硅胶上纯化(用0-15%甲醇/乙酸乙酯洗脱), 得到26g的灰-白色固体。将固体在乙腈中打浆后过滤, 得到19.5g(33%)的2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺, 为灰-白色固体; MS(ESI) m/z 283.3 [M+1]⁺。

[0792] B. 2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺和2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。在0℃, 向2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(0.400g, 1.42mmol)在NMP(5mL)中的搅拌黄色溶液中加入mCPBA(0.635g, 2.83mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌1.5h直到根据LCMS指示反应完成。反应混合物无需进一步纯化直接往下一步骤进行。MS(ESI) m/z 298.0 [M+1]⁺和315.1 [M+1]⁺。

[0793] C. 4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向来自前一反应的2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺和2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺的反应混合物中加入DIEA(1.56mL, 8.95mmol)和(R)-1-环丙基乙胺(0.254g, 2.98mmol)。将反应物在90℃下搅拌16h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 将反应混合物浓缩后通过反相硅胶色谱法纯化(使用0%-90%甲醇/水的梯度)。所需馏分再次通过硅胶色谱法纯化(使用0%-15%用氨饱和的甲醇/DCM的梯度), 然后通过反相半制备型HPLC纯化(0-50%乙腈+0.1%TFA的水溶液+0.1%TFA, 历经30min)。将含有产物的馏分在减压下浓缩。将所得残余物重新溶于甲醇(5mL)中, 通过Varian StratoSpheres HCO₃⁻树脂SPE管以除去TFA(0.9mmol碳酸氢盐当量, 每支管), 然后减压浓缩, 得到4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.104g, 收率22%); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.87-9.10(m, 1H), 8.32(br.s., 1H), 6.68-7.02(m, 1H), 4.51(d, J=3.94Hz, 1H), 3.52-3.72(m, 2H), 3.36(br.s., 1H), 1.82(br.s., 4H), 1.12-1.32(m, 8H), 0.95(d, J=6.89Hz, 1H), 0.25-0.50(m, 3H), 0.10-0.23(m, 1H); MS(ESI) m/z 320.1 [M+1]⁺。

[0794] 实施例41: 4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0796] A. 5-溴-N- (1-甲基环丙基) -4- (甲硫基) 嘧啶-2-胺。向5-溴-2-氯-4- (甲硫基) 嘧啶 (1.0g, 4.18mmol) 在乙醇 (6.0mL) 中的搅拌悬浮液中加入1-甲基环丙胺盐酸盐 (0.674g, 6.26mmol) 和DIEA (2.188mL, 12.53mmol)。将混合物在90℃下搅拌16h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 将反应混合物浓缩后通过硅胶色谱法纯化(使用0% - 20% 乙酸乙酯/己烷的梯度)。将产物馏分合并后浓缩, 得到5-溴-N- (1-甲基环丙基) -4- (甲硫基) 嘧啶-2-胺 (0.665g, 收率58%) , 为白色固体。MS (ESI) m/z 276.2 [M+1]⁺。

[0797] B. 2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈。5-溴-N- (1-甲基环丙基) -4- (甲硫基) 嘧啶-2-胺 (0.665g, 2.425mmol) 、锌 (0.040g, 0.606mmol) 、氰化锌 (0.185g, 1.577mmol) 、1,1'-双- (二苯基膦基) -二茂铁 (0.109g, 0.194mmol) 、三(二亚苄基丙酮) 合二钯 (0) (0.111g, 0.121mmol) 和N,N' -二甲基乙酰胺 (6mL) 的黑色悬浮液用氮气吹洗并在90℃加热16h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 反应混合物用125mL乙酸乙酯和50mL水稀释并通过硅藻土垫过滤。分离滤液层, 水层用75mL的乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯层用2x 50mL盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤后浓缩至油状物。该粗油状物通过硅胶色谱法纯化(使用0% - 30% 乙酸乙酯/己烷的梯度)。将产物馏分合并后浓缩, 得到2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈 (0.449g, 收率84%) , 为浅黄色固体。MS (ESI) m/z 221.2 [M+1]⁺。

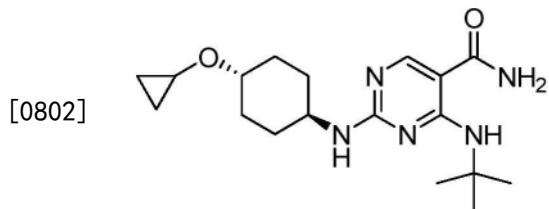
[0798] C. 2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲腈。在0℃, 向2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈 (0.449g, 2.04mmol) 在NMP (6mL) 中的搅拌无色溶液中加入mCPBA (1.142g, 5.10mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌1h直到根据LCMS指示反应完成。反应混合物无需进一步纯化直接往下一步骤进行。MS (ESI) m/z 253.3 [M+1]⁺。

[0799] D. 4- ((3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基-氨基) 嘧啶-5-甲腈。向来自前一步骤的2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲腈的反应混合物中加入DIEA (2.14mL, 12.22mmol) 和(1R,2R,5R) -5-氨基-2-甲基环己醇盐酸盐 (0.371g, 2.241mmol; 按本文所述合成)。将反应物在90℃下搅拌16h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 将反应混合物浓缩后通过硅胶色谱法纯化(使用0% - 60% 乙酸乙酯/己烷的梯度)。将产物馏分合并后浓缩, 得到4- ((3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (0.185g, 收率30%) , 为浅黄色固体。MS (ESI) m/z 302.1 [M+1]⁺。

[0800] E. 4- ((1R,3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。将4- ((3R,4R) -3-羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (0.181g, 0.601mmol) 溶于DMSO (6mL) 中。在室温下加入10滴50% 氢氧化钠水溶液 (0.047mL, 0.901mmol) 和10滴30% 过氧化氢水溶液。将反应混合物在50℃下搅拌1h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后, 使反应混合物冷却至室温, 再倒入300mL的冰水中。水层用20% iPrOH/氯仿萃取(3次) , 合并的有机层经无水硫酸镁干燥后浓缩。粗混合物通过反相半制备型HPLC纯

化(0-50%乙腈+0.1%TFA的水溶液+0.1%TFA,历经30min)。将含有产物的馏分在减压下浓缩。将所得残余物重新溶于甲醇(5mL)中,通过Varian StratoSpheres HCO_3 树脂SPE管以除去TFA(0.9mmol碳酸氢盐当量,每支管),然后减压浓缩,得到4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.069g,收率36%); ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.79-8.92(m,1H),8.28-8.39(m,1H),7.32-7.48(m,1H),4.56(s,1H),3.83-3.97(m,1H),2.89-3.08(m,1H),2.18-2.31(m,1H),1.97-2.08(m,1H),1.61-1.74(m,1H),1.35(s,4H),1.05-1.26(m,1H),0.94(d,J=6.64Hz,5H),0.66(s,3H),0.54(br.s.,3H);MS(ESI)m/z 320.2[M+1]⁺。

[0801] 实施例42:4- (叔丁基氨基)-2- ((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0803] A.2-((1r,4r)-4-羟基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮。将异苯并呋喃-1,3-二酮(90g,0.6mol)和(1r,4r)-4-氨基环己醇(70g,0.6mol)在甲苯(250mL)和DMF(250mL)中的搅拌溶液中在130℃下搅拌过夜。使反应物冷却至室温,加入水,将产物过滤,用水洗涤后在真空中干燥,得到所需产物,为白色固体,其无需进一步纯化便可用于下一步骤(119g,0.48mol,收率:81%)。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.84-7.79(m,2H),7.72-7.68(m,2H),4.18-4.10(m,1H),3.80-3.73(m,1H),2.40-2.29(qd,J1=3.4Hz,J2=130Hz,2H),2.12-2.09(dd,J=6.2Hz,2H),1.78-1.74(dd,J=6.6Hz,2H),1.49-1.39(qd,J1=3.3Hz,J2=125Hz,2H)。

[0804] B.2-((1r,4r)-4-(乙烯基氧基)环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮。将乙酸钯(11g,0.048mol)的乙氧基乙烯(500mL)在0℃下搅拌15min,然后加入2-((1r,4r)-4-羟基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮(118g,0.48mol)的乙氧基乙烯(1000mL)溶液。将混合物在60℃下搅拌3天。此后,使混合物冷却至室温,过滤后用乙酸乙酯洗涤。将所得滤液浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(16.7%-25%乙酸乙酯的石油醚),得到标题化合物,为白色固体(80g,0.29mol,收率:61%)。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.84-7.80(m,2H),7.72-7.68(m,1H),6.37-6.32(dd,J=6.4Hz,1H),4.34-4.30(dd,J=1.2Hz,1H),4.20-4.12(m,1H),4.04-4.02(dd,J=2.0Hz,1H),3.89-3.81(m,1H),2.40-2.29(qd,J1=3.4Hz,J2=130.6Hz,2H),2.21-2.17(dd,J=64Hz,2H),1.82-1.78(dd,J=64Hz,2H),1.53-1.43(qd,J1=33Hz,J2=126.6Hz,2H)。

[0805] C.2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮。在0℃,向乙醚(100mL)和氢氧化钾(2.5N,50mL)的搅拌混合物中加入1-亚硝基脲(38g,0.37mol)。15min后,收集乙醚相,小心地加入到2-((1r,4r)-4-(乙烯基氧基)环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮(10g,36.9mmol)和乙酸钯(826mg,3.69mmol)在乙醚(100mL)和DCM(100mL)中的混合物中。将所得溶液在0℃下搅拌0.5h。然后把重氮甲烷的乙醚溶液的产生和添加程序重复三次。反应完成后,将反应混合物中的固体滤出,滤液收集后浓缩,得到粗产物,该粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(25%乙酸乙酯的石油醚,然后33%乙酸乙酯的石油醚),得到2-((1r,4r)-4-环丙氧

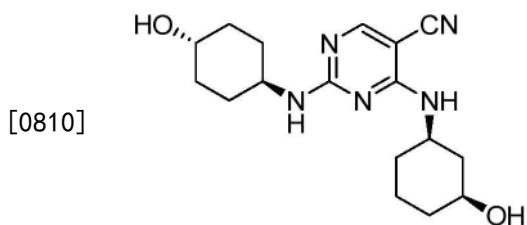
基环己基) 异二氢吲哚-1,3-二酮(9.3g,32.6mmol,收率:88%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.84-7.79(m,2H),7.72-7.67(m,1H),4.18-4.09(m,1H),3.56-3.48(m,1H),3.37-3.33(m,1H),2.38-2.27(qd,J1=3.6Hz,J2=130.6Hz,2H),2.21-2.18(dd,J=6.4Hz,1H),1.79-1.76(dd,J=6.4Hz,2H),1.50-1.33(qd,J1=35Hz,J2=126Hz,2H),0.60-0.56(m,2H),0.50-0.46(m,2H)。

[0806] D. (1r,4r)-4-环丙氧基环己胺。将2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基)异二氢吲哚-1,3-二酮(30g,0.10mol)和水合肼(18.9g,0.31mol)在甲醇(600mL)中的混合物在80℃加热2h。使反应物冷却至室温后过滤。滤液收集后浓缩,得到粗产物,该粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(3.33%甲醇的DCM),得到(1r,4r)-4-环丙氧基环己胺,为黄色油状物(10g,64.5mmol,收率:61%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 3.40-3.28(m,2H),2.72-2.65(m,1H),2.06-2.03(dd,J=3.8Hz,2H),1.88-1.85(dd,J=6.2Hz,2H),1.34-1.24(qd,J1=28Hz,J2=123.3Hz,2H),1.19-1.09(qd,J1=28Hz,J2=123.3Hz,2H),0.56-0.51(m,2H),0.49-0.44(m,2H);MS(ESI)m/z=156.1[M+1]⁺。

[0807] E. 4-(叔丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向4-(叔丁基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(0.500g,2.081mmol;按本文所述合成)在NMP(6mL)中的搅拌溶液中加入mCPBA(0.933g,4.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h直到根据LCMS指示反应完成。反应混合物无需进一步纯化直接往下一步骤进行。MS(ESI)m/z 273.2[M+1]⁺。

[0808] F. 4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向来自前一步骤的4-(叔丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺的反应混合物中加入DIEA(1.5mL,8.33mmol)和(1r,4r)-4-环丙氧基环己胺(0.485g,3.12mmol)。将反应物在90℃下搅拌16h。在根据LCMS和TLC指示反应完成后,将反应混合物缓慢加入到~70mL的冰水中。将该产物过滤,用水洗涤,再用最少量的乙醇和乙醚洗涤,然后干燥,得到标题化合物4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.214g,收率30%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.18(s,1H),8.32(s,1H),7.02-7.08(m,1H),3.57-3.67(m,1H),3.30(t,J=2.93Hz,1H),1.99-2.09(m,2H),1.85-1.94(m,2H),1.41(s,11H),1.28(br.s.,5H),0.37-0.46(m,4H);MS(ESI)m/z 348.3[M+1]⁺。

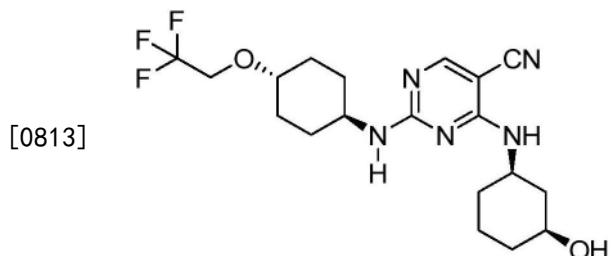
[0809] 实施例43:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈



[0811] A. 4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。将2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(240mg,0.950mmol;按本文所述合成)、(1R,4R)-4-氨基环己醇盐酸盐(216mg,1.425mmol)和碳酸铯(619mg,1.899mmol)悬浮于1,4-二噁烷(10mL)中并在80℃加热3h。LCMS显示所需产物质量为主峰并且无起始材料剩余。将反应混合物浓缩后通过硅胶柱色谱法纯化(10-100%乙酸乙酯的己烷,然后0-15%甲醇的DCM),得到标题化合物(159mg,0.480mmol,收率50.5%);¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ

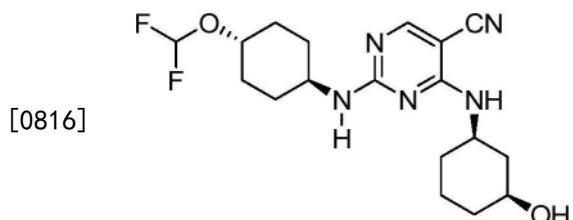
ppm 8.06-8.24 (m, 1H) , 7.09-7.57 (m, 2H) , 4.74 (d, J =4.3Hz, 1H) , 4.48-4.63 (m, 1H) , 3.89-4.16 (m, 1H) , 3.34-3.74 (m, 3H) , 1.53-2.09 (m, 8H) , 0.99-1.51 ppm (m, 8H) ; MS (ESI) m/z 332.1 [M+1]⁺ .

[0812] 实施例44:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲腈



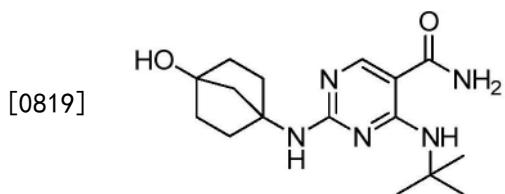
[0814] A. 4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) -2- ((1r,4R)-4- (2,2,2-三氟乙氧基) 环己基氨基) 嘧啶-5- 甲腈。向2- 氯- 4- ((1R,3S)-3-羟基环己基氨基) 嘧啶-5- 甲腈 (113mg, 0.447mmol; 按本文所述合成) 和(1r,4r)-4- (2,2,2-三氟乙氧基) 环己胺 (150mg, 0.761mmol; 按本文所述合成) 在DMSO (6.0mL) 中的搅拌溶液中加入DIEA (0.156mL, 0.895mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌3天。将DMSO在减压下除去, 剩余的残余物用硅胶色谱法纯化 (0-40% 乙酸乙酯+10% 7N 氨的甲醇的己烷溶液), 得到标题化合物 (156mg, 0.378mmol, 收率84.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.03-8.29 (m, 1H), 7.10-7.62 (m, 2H), 4.74 (d, J=3.90Hz, 1H), 4.05 (q, J=9.37Hz, 3H), 3.36-3.82 (m, 3H), 1.55-2.13 (m, 8H), 1.00-1.50 (m, 8H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δppm-73.64 (t, J=9.19Hz, 3F)。MS (ESI) m/z 414.2 [M+1]⁺。

[0815] 实施例45:2-((1R,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈



[0817] A. 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈。向2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈(100mg, 0.396mmol; 按本文所述合成)和(1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己胺(131mg, 0.791mmol; 按本文所述合成)在DMSO(4.0mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(0.138mL, 0.791mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。将DMSO在减压下除去, 剩余的残余物用硅胶色谱法纯化(5-40%乙酸乙酯+10%氨饱和的甲醇的己烷溶液), 得到标题化合物(130mg, 0.340mmol, 收率86.0%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08-8.25(m, 1H), 7.12-7.62(m, 2H), 6.47-6.94(m, 1H), 4.74(d, J = 4.29Hz, 1H), 3.88-4.18(m, 2H), 3.41-3.85(m, 2H), 1.01-2.11(m, 16H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ ppm -79.21--78.76(m, 2F)。MS (ESI) m/z 382.3 [M+1]⁺。

[0818] 实施例46:4- (叔丁基氨基) -2- (4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0820] A. 环戊烷-1,3-二羧酸。一个22升3颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、J-KEM控温器和氮气入口。该烧瓶装入降冰片烯(200g, 2.123mol)、乙酸乙酯(1.95L)和乙腈(1.95L)。用丙酮/干冰浴使反应混合物冷却至5℃。一次性加入三氯化钌(9.69g, 46.72mmol), 然后在30min内缓慢加入过碘酸钠(1.816kg, 8.707mol)的水(2.925L)悬浮液。反应缓慢开始放热并进行监测以保持温度介于10℃和15℃之间。90min后, 反应混合物突然变粘稠达到搅拌困难的点并快速放热达到39℃(把大量的干冰加入到冷却浴以控制放热反应)。使反应混合物冷却至20℃, 撤掉干冰/丙酮浴, 并将混合物在室温下搅拌过夜。固体通过硅藻土垫过滤除去, 将滤液浓缩至固体, 该固体用己烷(2L)研磨, 过滤, 用己烷(2×500mL)漂洗, 得到195g(58%)的环戊烷-1,3-二羧酸。¹H NMR (500Hz, DMSO-d₆) δppm 12.07 (s, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 4H)。

[0821] B. 环戊烷-1,3-二羧酸二甲酯。一个5升3颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、J-KEM控温器和回流冷凝器。该烧瓶装入环戊烷-1,3-二羧酸(357g, 2.262mol)和甲醇(1.75L)。用冰/水浴使所得溶液冷却至7℃。在30min内滴加浓硫酸(70mL)导致放热达到12℃。将反应混合物加热到回流并搅拌16h, 当TLC分析(10%甲醇/乙酸乙酯)指示完成反应时。将反应混合物浓缩, 重新溶于甲基叔丁基醚中, 用饱和碳酸氢钠水溶液(2×150mL)和盐水(2×150mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。将所得透明油状物溶于己烷(2L)中, 用2N氢氧化钠水溶液(950mL)处理直到pH~10。分离各层, 水层用己烷(4×1L)萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 提供360g(100%)的环戊烷-1,3-二羧酸二甲酯, 为透明油状物。¹H NMR (500Hz, CDCl₃) δppm 3.67 (s, 6H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.90-2.0 (m, 4H)。

[0822] C. 双环[2.2.1]庚烷-1,4-二羧酸二甲酯。一个22升3颈圆底烧瓶配备有J-KEM控温器、机械搅拌器、氮气入口和加液漏斗。该烧瓶用氮气吹洗, 然后装入无水THF(5L)和二异丙胺(731mL, 5.219mol)。用干冰/丙酮浴使所得溶液冷却至-20℃。在1h内搅拌中的混合物缓慢用1.6M正丁基锂的己烷溶液(3.02L, 4.833mol)通过套管处理, 同时维持温度介于-20℃和-27℃之间。使反应混合物冷却至-40℃, 在40min内通过加液漏斗缓慢加入六甲基磷酰胺(2.7L, 16.317mol)。使反应混合物冷却至-73℃, 在2h内通过加液漏斗缓慢加入溶于无水THF(2L)的环戊烷-1,3-二羧酸二甲酯(360g, 1.933mol)。使反应混合物升温至-10℃并在该温度下搅拌30min, 然后冷却至-70℃, 在4h内通过加液漏斗用1-溴-2-氯乙烷(267mL, 3.209mol)处理。使反应混合物在12h内缓慢升温到室温, 然后在90min内用饱和氯化铵水溶液(2L)猝灭。反应混合物用己烷(2L)稀释, 分离各层, 水层用己烷(3×2L)进一步萃取。合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩至褐色油状物。粗产物通过硅胶纯化法纯化(0-10%乙酸乙酯/己烷)。将含有产物的馏分浓缩至接近干燥, 再用己烷稀释。将所得结晶固体过滤后用己烷(200mL)洗涤, 提供纯产物, 为透明的结晶固体。采用类似的方式从滤液中获得另外批次的产物。把所有的产物批次合并, 提供208g(51%)的双环[2.2.1]庚烷-1,4-二羧酸二甲酯, 为透明的结晶固体。¹H NMR (500Hz, CDCl₃) δppm 3.68 (s,

6H), 2.03 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.67 (d, $J=7.0, 4\text{H}$)。

[0823] D. 4-(甲氧基羰基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸。一个12升3颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、J-KEM控温器和一个250mL的加液漏斗。该烧瓶装入双环[2.2.1]庚烷-1,4-二羧酸二甲酯(208g, 980mmol)和THF(6.7L)。用冰/水浴使所得溶液冷却至15°C。将氢氧化钠小片(39.2g, 980mmol)溶于甲醇(400mL)中, 在30min内缓慢加入到该搅拌溶液中。加入完成后, 白色固体开始析出。将反应混合物在室温下搅拌16h, 当TLC分析(100%乙酸乙酯)指示约90%转化时。将反应混合物浓缩至干, 在己烷(2L)中打浆, 过滤, 用己烷(2×400mL)洗涤。将所得羧酸钠盐转移到配备有机械搅拌器的3升3颈圆底烧瓶中, 溶于水(1L)中, 在10°C缓慢用2N盐酸水溶液(430mL)处理直到pH~4。粘稠悬浮液用乙酸乙酯(1L)稀释后转移到分液漏斗。分离各层, 水层用乙酸乙酯(2×500mL)进一步萃取, 用盐水(200mL)洗涤, 经硫酸钠干燥后浓缩, 提供170g(87%)的4-(甲氧基羰基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸。 ^1H NMR (500Hz, DMSO- d_6) δ ppm 12.21 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.91 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.56-1.62 (m, 4H)。

[0824] E. 4-(苄氧基羰基氨基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸。一个2升3颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、J-KEM控温器、回流冷凝器和氮气入口。该烧瓶装入4-(甲氧基羰基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸(100g, 0.504mol)和无水甲苯(500mL)。使烧瓶冷却至10°C, 在5min内缓慢加入DIEA(175mL, 1.008mol), 导致温和放热达到14°C。将二苯基磷酰叠氮(130mL, 0.605mol)缓慢加入到反应混合物中。当放气开始时, 将混合物加热到约60°C。反应物快速地产生大量的气体并放热至回流。将反应物在回流(110°C)下搅拌2h, 然后冷却至50°C, 在5min内用苯甲醇(104mL, 1.008mol)缓慢处理。将反应物再次加热到110°C并搅拌40h。将反应混合物真空浓缩至油状物, 溶于乙酸乙酯(2L)中, 用盐水(500mL)洗涤, 盐水层用乙酸乙酯(2×400mL)萃取。合并的有机物经硫酸钠干燥, 过滤后浓缩至粗制油状物, 将该油状物转移到一个配备有机械搅拌器、J-KEM控温器和氮气入口的5升3颈圆底烧瓶中。该烧瓶装入甲醇(2L)。使混合物冷却至10°C, 在5min内用2N氢氧化钠(500mL)处理, 导致放热到16°C。当TLC分析(20%甲醇/乙酸乙酯)指示完成反应时, 将反应物在60°C下搅拌20h。使反应物冷却至室温, 真空除去甲醇。冷却的同时, 用2N盐酸(480mL)使反应混合物酸化至pH 2-3。含水混合物用乙酸乙酯(2L, 然后500mL)萃取。合并的有机层用盐水(400mL)洗涤, 经硫酸钠干燥后浓缩, 提供粗产物, 为褐色油状物。该粗产物通过硅胶色谱法纯化(20-100%乙酸乙酯/己烷), 提供132g(91%)的4-(苄氧基羰基氨基)-双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸。 ^1H NMR (500Hz, DMSO- d_6) δ ppm 12.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 1.80-1.93 (m, 4H), 1.79 (s, 2H), 1.64 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 1.57 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)。

[0825] F. 4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸。一个2升帕尔瓶(Parr bottle)装入4-(苄氧基羰基氨基)双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸(105g, 363mmol)、甲醇(500mL)、0.8N盐酸(500mL)和10%披钯碳(38.6g, 18.15mmol, 50%湿, 用水)。当TLC分析(10%甲醇/乙酸乙酯)指示完成反应时, 反应混合物在帕尔摇动器上在30gpsi氢气下反应10h。通过硅藻土的短塞过滤除去催化剂, 该塞子用水(4×100mL)彻底洗涤。浓缩滤液, 提供4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸(56.3g, 100%), 为湿的白色固体, 该固体无需任何进一步纯化便可用于下一步骤; MS (ESI) m/z 156.2 [M+1]⁺。

[0826] G. 4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸。一个2升3颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、回

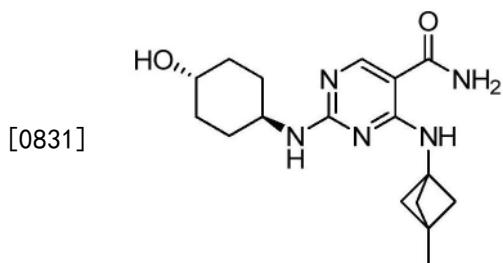
流冷凝器、J-KEM控温器和氮气入口。该烧瓶装入4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸(56.3g, 363mmol)和10%乙酸水溶液(340mL)。使反应混合物冷却至10℃,在45min内通过加液漏斗用亚硝酸钠(75.0g, 1.088mol)的水(125mL)溶液缓慢处理。观察到有显著量的气体放出,将反应混合物在65℃下搅拌过夜。使反应物冷却至5℃,在30min内通过加液漏斗用氢氧化钾(183g, 3.265mol)的甲醇(400mL)溶液缓慢处理。当TLC分析(10%甲醇/乙酸乙酯)指示完成反应时,将反应物在65℃下搅拌5h。将反应混合物浓缩以除去甲醇,剩余的含水混合物用乙酸乙酯(2×400mL)萃取。用浓盐酸(210mL)使水层酸化至pH 3,同时在冰/水浴中冷却。所得固体(杂质)过滤后用水(2×30mL)洗涤。滤液用乙酸乙酯(10×400mL)萃取,经硫酸钠干燥后浓缩至干,提供53g(94%)的4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸;MS (ESI) m/z 155.2 [M-1]⁻。

[0827] H.4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基甲酸苄酯。一个3升3颈圆底烧瓶配备有机械搅拌器、J-KEM控温器、氮气入口和一个125mL加液漏斗。该烧瓶用氮气冲洗后装入4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-甲酸(53g, 339mmol)和无水甲苯(350mL)。使反应混合物冷却至10℃,用苯甲醇(175mL, 1.695mol)处理。反应混合物然后缓慢用DIEA(118mL, 678mmol)和二苯基磷酰叠氮(87.7mL, 407mmol)处理。当放气开始时,将反应混合物缓慢加热达到50℃。去掉加热罩,当放气相当大时使反应混合物缓慢放热达到75℃。当TLC分析(10%甲醇/乙酸乙酯)指示完成反应时,将反应物加热到110℃并搅拌20h。将反应混合物浓缩以除去溶剂并在乙酸乙酯(1.2L)和盐水(700mL)之间分配。有机层经硫酸钠干燥,浓缩后通过硅胶色谱法纯化(20-60%乙酸乙酯/己烷),提供61g(69%)的4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基甲酸苄酯;MS (ESI) m/z 260.1 [M-1]⁻。

[0828] I.4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-醇盐酸盐。一个2升帕尔瓶装入4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基甲酸苄酯(61g, 233mmol)、甲醇(400mL)和水(200mL)。帕尔瓶用氮气冲洗后装入10%披钯碳(25g, 11.65mmol, 50%湿, 含水)。当TLC分析(15%甲醇/DCM(含2%氢氧化铵)指示完成反应时,反应在30gpsi氢气下在帕尔摇动器上运行了3h。反应物通过硅藻土塞过滤后浓缩以除去甲醇。所得含水混合物用2N盐酸(115mL)处理直到它达到pH1-2。含水混合物用乙酸乙酯(5×400mL)萃取以除去杂质。将含水混合物浓缩至干并在真空炉中在40℃干燥过夜,提供36.91g(97%)的4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-醇盐酸盐;MS (ESI) m/z 128.1 [M+1]⁺。

[0829] J.4-(叔丁基氨基)-2-(4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-(叔丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.165g, 0.606mmol;按本文所述合成)、4-氨基双环[2.2.1]庚烷-1-醇盐酸盐(0.105g, 0.644mmol)和DIEA(0.337mL, 1.931mmol)在DMF(8mL)中混合并在90℃下加热过夜。蒸发溶剂,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-10%甲醇的乙酸乙酯),得到所需产物(41mg, 0.127mmol, 21%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.43 (br. s., 0H) 8.32 (s, 1H) 7.07 (br. s., 1H) 4.88 (br. s., 1H) 1.94-2.14 (m, 2H) 1.61-1.87 (m, 6H) 1.49-1.60 (m, 2H) 1.42 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 320.0 [M+1]⁺。

[0830] 实施例47:2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



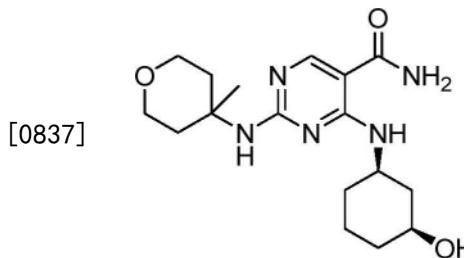
[0832] A.3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸。在-78℃,在40min的时期内向1-碘-3-甲基双环[1.1.1]戊烷(1.62g,7.79mmol;按照Eur.J.Org.Chem.1137-1155(2000)制备)的乙醚(26mL)溶液中,加入叔丁基锂溶液(9.16mL,15.57mmol,1.7M的戊烷)。将反应混合物在此温度下搅拌1h后,将二氧化碳气体通入反应混合物达5min,然后使混合物升温至室温。反应混合物用5%碳酸氢钠水溶液萃取两次。合并的水相用浓盐酸在0℃酸化至pH 2-3,用氯化钠饱和,再用乙醚萃取。将合并的有机相干燥,在减压下蒸发溶剂后,通过柱色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯的己烷),得到3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(0.5g,3.96mmol,收率50.9%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 12.21(s,1H),1.82(s,6H),1.14(s,3H)。

[0833] B.3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸叔丁酯。将二苯基磷酰叠氮(0.340mL,1.577mmol)滴加到3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(0.199g,1.577mmol)和TEA(0.220mL,1.577mmol)在无水叔丁醇(6mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌4h,然后加热到回流达24h。在减压下蒸发溶剂,残余物用叔丁基甲基醚萃取三次。合并的有机相用饱和碳酸氢钠(sodium bicarbonate)水溶液洗涤后经无水硫酸镁干燥。在过滤和在减压下蒸发溶剂之后,残余物通过柱色谱法纯化(0-5%乙酸乙酯的己烷),得到3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸叔丁酯(0.111g,0.563mmol,收率35.7%);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 1.74(s,6H),1.36(s,9H),1.17(s,3H)。

[0834] C.3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐。在室温下,向3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.507mmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中加入盐酸(0.760mL,3.04mmol,4M的二噁烷)。将反应物在室温下搅拌16h。将反应混合物浓缩,所得固体用乙醚洗涤,将所得悬浮液过滤,得到3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.04g,0.299mmol,收率59.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.59(br.s.,3H),1.84(s,6H),1.22(s,3H)。

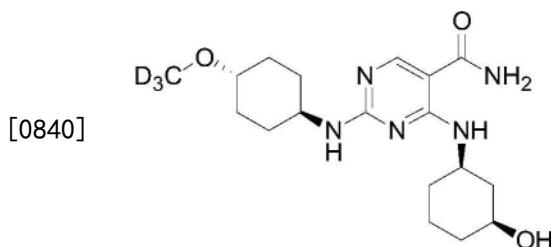
[0835] D.2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.25g,0.838mmol;按本文所述合成)和3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.123g,0.922mmol)在DMF(3mL)中的搅拌悬浮液中加入DIEA(0.366mL,2.095mmol)并将反应物加热到80℃过夜。将粗反应混合物在减压下浓缩,然后将冰-冷水(20mL)加入到残余物中。将所得混合物剧烈搅拌1h,然后将形成的沉淀物过滤,用水洗涤后在真空下干燥,得到2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.222g,0.670mmol,收率80%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 1.15-1.31(m,7H),1.81-1.93(m,4H),1.98(s,6H),3.35-3.44(m,1H),3.54-3.63(m,1H),4.56(d,J=4.29Hz,1H),7.12(d,J=7.81Hz,1H),8.35(s,1H),9.35(s,1H);MS(ESI)m/z 332.4[M+1]⁺。

[0836] 实施例48:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0838] A. 4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.740g, 2.354mmol; 按本文所述合成)、4-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(0.892g, 5.88mmol)、DIEA(1.645mL, 9.42mmol)和NMP(20mL)合并并在微波中在180℃加热1h。在减压下浓缩溶剂, 残余物通过柱色谱法纯化(0-10%甲醇的DCM), 得到4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(88mg, 0.252mmol, 收率10.70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96(br.s., 1H), 8.35(s, 1H), 6.76(br.s., 1H), 4.65(d, J=4.69Hz, 1H), 3.56(dd, J=3.32, 6.83Hz, 4H), 3.40-3.47(m, 1H), 2.20-2.29(m, 2H), 2.10(d, J=10.93Hz, 1H), 1.76-1.89(m, 2H), 1.66-1.73(m, 1H), 1.50-1.59(m, 2H), 1.39(s, 3H), 1.16-1.26(m, 1H), 1.03-1.12(m, 3H)。MS(ESI)m/z 350.4[M+1]⁺。

[0839] 实施例49:4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-[(²H₃)甲氧基]-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



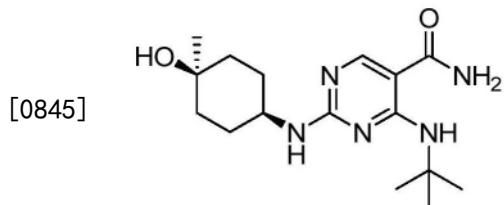
[0841] A. (1r,4r)-4-[(²H₃)甲氧基]-N-三苯甲基环己胺。在0℃, 向(1r,4r)-4-(三苯甲基氨基)环己醇(2.34g, 6.55mmol)的无水THF(15mL)溶液中加入氢化钠(524mg, 13.1mmol, 60%的矿物油)。在所得混合物在0℃在氮气氛围下搅拌30分钟之后, 在0℃滴加碘(²H₃)甲烷(1.0g, 6.89mmol)的THF(5mL)溶液。将所得混合物在室温在氮气氛围下搅拌过夜, 然后倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤。在真空下蒸馏液, 得到粗产物, 该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(5%乙酸乙酯的石油醚), 得到标题化合物(2.0g, 5.35mmol, 收率83%), 为白色固体。MS(ESI)m/z 375.0[M+1]⁺。

[0842] B. (1r,4r)-4-[(²H₃)甲氧基]环己胺。在0℃, 向(1r,4r)-4-[(²H₃)甲氧基]-N-三苯甲基环己胺(2.0g, 5.35mmol)在DCM(10mL)中的冷却(0℃)溶液中加入TFA(3mL)。所得混合物呈暗红色。加入三乙基硅烷(0.4mL)直到所得混合物变成无色。将反应物在0℃下再搅拌15min。在真空除去所有的挥发性溶剂之后, 残余物在高真空下进一步干燥2h, 得到粗产物, 为白色固体。将该粗产物溶于乙酸乙酯中, 加入盐酸水溶液(20mL, 0.25mol/L)。除去有机层, 无机层用乙酸乙酯洗涤两次。将氨水溶液(2mL)加入到无机层中并将混合物搅拌15min。真空浓缩, 得到粗产物, 为白色固体(706mg, 5.35mmol, 收率100%)。MS(ESI)m/z 133.0[M+1]⁺。

[0843] C. 4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-[(²H₃)甲氧基]环己烷氨基)嘧

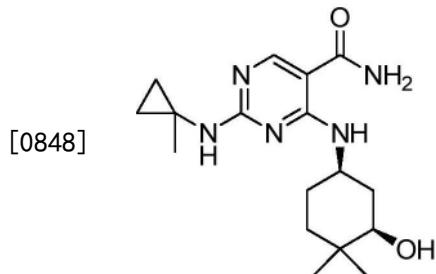
啶-5-甲酰胺。将4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(160mg,0.5mmol;按本文所述合成)、(1r,4r)-4-[²H₃]甲氧基]-环己胺(132mg,1.0mmol)、DIEA(194mg,1.5mmol)和NMP(1mL)的混合物合并并在80℃下加热过夜。在减压下蒸发溶剂,残余物通过柱色谱法纯化(0-15%甲醇的DCM),得到所需产物,为白色粉末(120mg,0.33mmol,收率63%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δppm 8.17(s,1H),3.93-3.87(m,1H),3.64(s,1H),3.50(d,J=6.0Hz,1H),3.13(s,1H),2.22(s,1H),2.06-1.72(m,7H),1.29-0.99(m,8H);MS(ESI)m/z 367.3[M+1]⁺。

[0844] 实施例50:4-((叔丁基氨基)-2-((1s,4s)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0846] A.4-((叔丁基氨基)-2-((1s,4s)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。将4-((叔丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(0.110g,0.404mmol;按本文所述合成)、(1s,4s)-4-氨基-1-甲基环己醇(0.055g,0.429mmol;按照PCT国际申请公布第W02010027500号制备)和DIEA(0.225mL,1.287mmol)在DMF(5mL)中混合并在90℃下加热过夜。蒸发溶剂,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-10%甲醇的乙酸乙酯),得到所需产物(37mg,0.115mmol,27%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 9.08-9.23(m,1H)8.25-8.37(m,1H)6.89-7.06(m,1H)3.97-4.04(m,1H)3.46-3.62(m,1H)1.48-1.71(m,6H)1.40(s,9H)1.19-1.36(m,2H)1.10(s,4H)。MS(ESI)m/z 322.4[M+1]⁺。

[0847] 实施例51:4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺

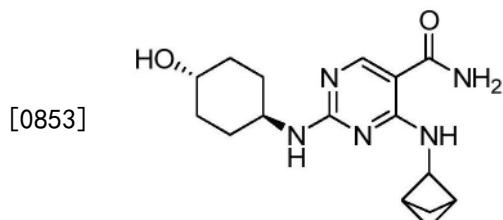


[0849] A.2-(1-甲基环丙基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向2-(1-甲基环丙基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.653g,2.96mmol,按本文所述合成)在DMSO(8mL)中的搅拌溶液中加入6N氢氧化钠水溶液(2.470mL,14.82mmol)和30%过氧化氢水溶液(1.873mL,16.52mmol)。然后将混合物在50℃下搅拌20分钟,然后用100mL乙酸乙酯和30mL水稀释。分离各层,水层用50mL乙酸乙酯反萃取。合并的乙酸乙酯层经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至固体,将该固体在真空炉中在45℃干燥,得到2-(1-甲基环丙基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(305mg,1.280mmol,收率43.2%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.31-8.54(m,1H),7.80-8.07(m,1H),6.97-7.77(m,1H),2.39(br.s.,3H),1.37(s,3H),0.52-0.79(m,4H)。MS(ESI)m/z 239.0[M+1]⁺。

[0850] B. 2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。向2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(305mg, 1.280mmol) 在氯仿(25.6mL) 中的搅拌溶液中分批加入3-苯基-2- (苯基磺酰基) -1,2- 氧氮杂环丙烷(502mg, 1.920mmol)。将所得浅黄色溶液在环境温度下搅拌过夜。反应溶液在减压下浓缩, 得到粗产物, 为白色固体。加入乙酸乙酯(10mL), 将浆液在室温下搅拌1h, 过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 在真空炉中干燥几小时, 得到2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(242mg, 0.952mmol, 收率74.4%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.35-8.90 (m, 2H), 7.88-8.14 (m, 1H), 7.28-7.59 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.32-1.46 (m, 3H), 0.68-0.84 (m, 2H), 0.50-0.70 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 255.0 [M+1]⁺。

[0851] C. 4- ((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向2- (1-甲基环丙基氨基) -4- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(242mg, 0.952mmol) 和(1R,5R)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐和(1S,5S)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐的混合物(222mg, 1.237mmol, 按本文所述合成) 在DMF(4.543mL) 中的搅拌悬浮液中加入DIEA(0.499mL, 2.85mmol) 并将反应物加热到90℃过夜。把粗反应混合物倒入50mL的冰水中。将所得固体打浆~1h, 过滤, 用水漂洗后在真空炉中在45℃干燥几小时, 得到4- ((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺和4- ((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺的混合物(169mg, 0.507mmol, 收率53.3%)。该材料通过制备型手性SFC进行分离(使用ChiralPak AD-H, 250×30mm I.D.柱, 用等度洗脱40%乙醇+0.1%氢氧化铵/CO₂梯度, 在流速60mL/min和在38℃)。较快洗脱出来的异构体被命名为峰1并且获得49mg (0.147mmol)。较慢洗脱出来的异构体被命名为峰2并且获得51mg (0.153mmol)。峰1:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71-9.02 (m, 1H), 8.21-8.43 (m, 1H), 7.03-7.54 (m, 1H), 4.44-4.58 (m, 1H), 3.81-3.99 (m, 1H), 3.07-3.25 (m, 1H), 1.74-2.08 (m, 1H), 1.35 (s, 8H), 0.87-0.97 (m, 3H), 0.77-0.86 (m, 3H), 0.62-0.70 (m, 2H), 0.47-0.59 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 334.2 [M+1]⁺。峰2:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.72-9.00 (m, 1H), 8.18-8.46 (m, 1H), 7.12-7.60 (m, 1H), 4.38-4.61 (m, 1H), 3.76-3.98 (m, 1H), 3.04-3.26 (m, 1H), 1.75-2.10 (m, 1H), 1.35 (s, 8H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.61-0.72 (m, 2H), 0.47-0.60 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 334.2 [M+1]⁺。通过与已知绝对立体化学结构的类似化合物的SAR功效比较, 峰1被确认为4- ((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。峰2被确认为4- ((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) -2- (1-甲基环丙基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。

[0852] 实施例52:4- (双环[1.1.1]戊烷-2-基氨基) -2- ((1r,4r)-4-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0854] A. 2-苯基双环[1.1.1]戊烷-2-醇。在室温下, 在氮气氛下, 环丁基(苯基)甲酮(3.0g, 18.8mmol) 在800mL的苯中的搅拌溶液用1000W汞弧灯照射48h。浓缩溶液, 残余物

(3.1g) 通过柱色谱法纯化 (10% - 25% 乙酸乙酯的石油醚) , 得到所需产物, 为白色固体 (0.9g, 5.6mmol, 收率: 30%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41-7.28 (m, 5H) , 3.04 (s, 2H) , 2.82 (dd, J1=10.2Hz, J2=2.4Hz, 1H) , 2.09 (s, 1H) , 1.78 (d, J=2.4Hz, 1H) , 1.50 (d, J=3.3Hz, 1H) , 1.33 (dd, J1=9.9, J2=3.3Hz, 1H) 。

[0855] B. 乙酸2-苯基双环[1.1.1]戊烷-2-基酯。在0℃, 在氮气气氛下, 向2.7g (16.8mmol) 的2-苯基双环[1.1.1]戊烷-2-醇在吡啶(15mL) 中的搅拌溶液中滴加乙酰氯 (1.5mL, 21.0mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h, 然后在室温下搅拌1h。把所得溶液倒在冰上, 用50mL的乙醚萃取两次。合并的乙醚溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和用饱和硫酸铜水溶液洗涤。在经无水硫酸镁干燥之后, 浓缩溶液, 粗产物通过柱色谱法纯化 (0-5% 乙酸乙酯的石油醚) , 得到所需产物 (2.7g, 13.4mmol, 收率: 80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47-7.26 (m, 5H) , 3.31 (s, 2H) , 2.43 (dd, J1=10.4Hz, J2=2.8Hz, 1H) , 1.95 (s, 3H) , 1.80 (d, J=2.8Hz, 1H) , 1.66 (d, J=3.2Hz, 1H) , 1.49 (dd, J1=10.4, J2=3.2Hz, 1H) 。

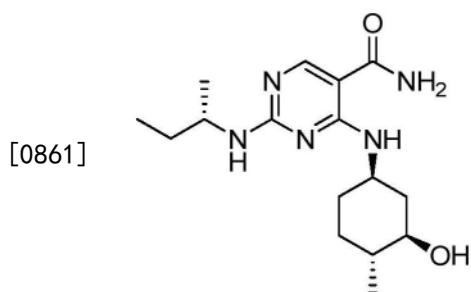
[0856] C. 2-苯基双环[1.1.1]戊烷。把乙酸2-苯基双环[1.1.1]戊烷-2-基酯 (2.7g, 13.4mmol) 的50mL无水乙醚溶液放置于三颈烧瓶中。使烧瓶冷却至-78℃, 加入150mL的液氨。在10分钟的时期内分多个小批次向该搅拌混合物中加入钠 (0.62g, 27.0mmol)。继续搅拌直到蓝色消失。通过加入饱和氯化铵水溶液 (saturated aqueous ammonia chloride solution) (5mL) 将反应物猝灭, 让溶剂蒸发过夜。将戊烷 (40mL) 加入到残余物中, 所得溶液用30mL饱和氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 然后浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化 (100% 戊烷) , 得到所需化合物, 为无色液体 (1.8g, 12.5mmol, 收率: 93%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40-7.21 (m, 5H) , 3.48 (d, J=6.9Hz, 1H) , 2.81 (s, 2H) , 2.20 (dd, J1=9.9Hz, J2=2.7Hz, 1H) , 2.00 (d, J=2.1Hz, 1H) , 1.94-1.85 (m, 2H) 。

[0857] D. 双环[1.1.1]戊烷-2-甲酸。将2-苯基双环[1.1.1]戊烷 (2.8g, 19.4mmol)、氧化钌(IV) (0.1g, 0.75mmol)、过碘酸钠 (41.5g, 194mmol)、水 (155mL)、过氯甲烷 (110mL) 和乙腈 (110mL) 的混合物搅拌4天。将DCM (200mL) 加入到混合物中, 固体经过滤除去。母液用氢氧化钠水溶液 (1M) 碱化, 有机溶剂通过减压除去。残余物无机层用乙醚 (100mL x 2) 萃取, 水相用盐酸水溶液 (2M) 酸化至pH<3, 然后用乙醚 (100mL x 5) 萃取。有机层合并后浓缩, 得到粗酸, 为黄色液体。然后粗产物通过柱色谱法纯化 (10% 乙酸乙酯的石油醚) , 得到400mg (3.57mmol, 收率: 18%) 的所需产物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.97 (d, J=7.5Hz, 1H) , 2.82 (s, 2H) , 2.49 (dd, J1=7.2Hz, J2=3.3Hz, 1H) , 1.92 (dd, J1=7.2Hz, J2=3.3Hz, 1H) , 1.79-1.76 (m, 2H) 。

[0858] E. 双环[1.1.1]戊烷-2-胺盐酸盐。向双环[1.1.1]戊烷-2-甲酸 (1.0g, 8.9mmol) 在无水甲苯 (25mL) 和2-甲基丙烷-2-醇 (5mL) 中的搅拌溶液中加入DIEA (2.3g, 17.8mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (2.9g, 10.7mmol)。将混合物在氮气气氛下在90℃加热16h。然后将反应混合物浓缩, 残余物通过柱色谱法纯化 (10% 乙酸乙酯的石油醚) , 得到粗制双环[1.1.1]戊烷-2-基氨基甲酸叔丁酯。将该粗产物溶于15mL盐酸溶液 (1M的甲醇溶液) 中并将所得溶液在室温下搅拌16h。浓缩溶液, 将残余物悬浮于50mL的乙醚中。将混合物搅拌15min, 将沉淀物收集后干燥, 得到标题化合物 (350mg, 收率: 33%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.58 (brs, 3H) , 3.35 (s, 1H) , 2.62 (s, 2H) , 2.60-2.57 (m, 1H) , 1.90 (t, J=5.0Hz, 1H) , 1.79 (d, J=2.4Hz, 1H) , 1.50 (dd, J1=10.0Hz, J1=2.8Hz, 1H) 。

[0859] F.4- (双环[1.1.1]戊烷-2-基氨基) -2- ((1r,4r) -4- 羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。将2- ((1r,4r) -4- 羟基环己基氨基) -4- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(300mg, 0.95mmol; 按本文所述合成)、双环[1.1.1]戊烷-2-胺盐酸盐(220mg, 1.84mmol) 和DIEA (300mg, 2.33mmol) 在NMP(3mL) 中的混合物在100℃加热16h。所得混合物通过制备型高效液相色谱法纯化两次(5-80%乙腈的水溶液), 得到粗产物(105mg), 该粗产物用氯仿重结晶, 得到所需化合物(85.2mg, 0.27mmol, 收率:28%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm: 8.33(s, 1H), 4.19(d, J=6.8Hz, 1H), 3.77-3.74(m, 1H), 3.60-3.57(m, 1H), 2.67(s, 2H), 2.54(dd, J1=9.6Hz, J2=3.2Hz, 1H), 2.07-1.88(m, 6H), 1.66(d, J=9.6Hz, 1H), 1.39-1.34(m, 4H); MS (ESI) m/z 318.1[M+H]⁺。

[0860] 实施例53:2- ((S)-仲丁基氨基) -4- (((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基) 氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



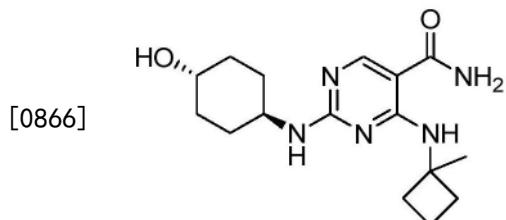
[0862] A.4- ((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。将4- ((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(0.335g, 1.203mmol; 按本文所述合成) 溶于DMSO(3mL) 中。然后在室温下加入氢氧化钠水溶液(1.003mL, 6M, 6.02mmol) 和过氧化氢水溶液(0.682mL, 6.02mmol, 30%)。然后将反应混合物在50℃下搅拌2h。使反应物冷却至室温, 再将其倒入100mL的冰水中。将白色沉淀物收集后用水洗涤两次。将固体干燥, 得到4- ((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.260g, 0.877mmol, 收率72.9%); MS (ESI) m/z 297.7[M+1]⁺。

[0863] B.4- ((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。在分批加入mCPBA(476mg, 2.126mmol) 之前, 将4- ((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(315mg, 1.063mmol) 溶于NMP(4mL) 中并冷却至0℃。1h后, 将75mL的冰-冷水直接加入到反应混合物, 并将所得浆液搅拌2h, 然后滤出白色沉淀物。然后将滤液在减压下冷凝以除去水。假若定量转变成所需产物, 那么NMP溶液可直接用于下一步骤; MS (ESI) m/z 329.4[M+1]⁺。

[0864] C.2- ((S)-仲丁基氨基) -4- (((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基) 氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- ((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.2g, 0.609mmol) 在DMF(3mL) 中的搅拌悬浮液中加入(S)- (+)-仲丁胺(0.305mL, 3.05mmol) 并将反应物加热到90℃过夜。将粗反应混合物在减压下浓缩, 然后使用反相半制备型HPLC纯化(5-75%甲醇+0.1%甲酸的水溶液+0.1%甲酸, 历经26min)。将含有产物的馏分在减压下浓缩, 再将所得残余物重新溶于甲醇(5mL) 中, 通过Varian StratoSpheres HCO₃树脂SPE管以除去甲酸(0.9mmol碳酸氢盐当量), 然后减压浓缩, 得到2- ((S)-仲丁基氨基) -4- (((1R,3R,4R) -3- 羟基-4-甲基环己基) 氨基) 嘧啶-5-甲酰胺(0.129g, 0.402mmol, 收率66%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.80-1.24(m, 15H) 1.35-1.45(m, 1H) 1.54(br.s.,

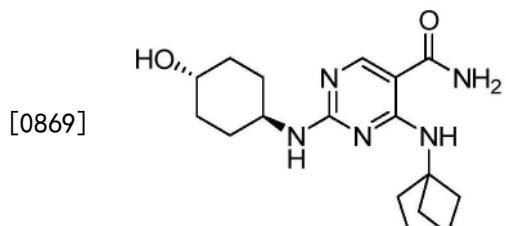
1H) 1.66 (d, $J=12.89\text{Hz}$, 1H) 1.92 (br. s., 1H) 2.14 (br. s., 1H) 2.97 (br. s., 1H) 3.71-3.99 (m, 1H) 4.55 (d, $J=5.86\text{Hz}$, 1H) 6.96 (br. s., 1H) 8.34 (s, 1H) 8.90 (br. s., 1H); MS (ESI) m/z 322.5 [$M+1$]⁺。

[0865] 实施例54:2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0867] A.2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺和2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(总共1.414mmol;按本文所述合成)在NMP(18mL)中的混合物中加入1-甲基环丁胺盐酸盐(0.189g, 1.556mmol)和DIEA(0.988mL, 5.66mmol)。将所得溶液在100℃加热过夜。将乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,分离所得各层。乙酸乙酯层经无水硫酸镁干燥,过滤后在减压下浓缩至油状物,该油状物再通过硅胶色谱法纯化(0-20%甲醇的DCM),得到2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(0.193g, 0.604mmol, 收率42.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.57 (br. s., 1H) 7.01 (d, $J=7.81\text{Hz}$, 2H) 4.53 (d, $J=4.69\text{Hz}$, 1H) 3.58 (br. s., 1H) 2.32 (d, $J=10.54\text{Hz}$, 2H) 1.94-2.11 (m, 2H) 1.84 (d, $J=5.08\text{Hz}$, 6H) 1.52 (s, 3H) 1.05-1.36 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 320.1 [$M+1$]⁺。

[0868] 实施例55:4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0870] A.2-甲基双环[2.2.1]庚烷-2-醇。在0℃,在1h内向双环[2.2.1]庚烷-2-酮(25g, 0.23mol)的乙醚(250mL)溶液中加入甲基溴化镁的THF溶液(3mol/L, 90mL, 0.27mol)。将反应混合物另外再搅拌30min,同时其温度升温至室温。然后反应物用40mL饱和氯化铵水溶液猝灭。所得混合物用乙醚(3x 80mL)萃取。有机层合并后浓缩,得到所需产物(26g, 0.205mol, 收率:90%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.20 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.61-1.49 (m, 3H), 1.34-1.20 (m, 7H)。

[0871] B.1-甲基双环[2.2.1]庚烷-2-醇。向2-甲基-双环[2.2.1]庚烷-2-醇(26g, 0.20mol)的乙酸(50g, 0.83mol)溶液中加入1mL硫酸。将混合物回流3h,然后在减压下浓缩。把残余物倒入100mL水中。所得混合物用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取,合并的萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,然后经无水硫酸钠干燥。除去溶剂,得到乙酸1-甲基双环[2.2.1]庚烷-2-基酯(31g, 0.173mol, 收率:89%),为无色油状物,其无需进一步

纯化便可使用。

[0872] 将乙酸1-甲基双环[2.2.1]庚烷-2-基酯(31g, 0.17mol)和氢氧化钠水溶液(5%, 250mL)的混合物回流2h。在冷却到室温之后,反应混合物用乙醚(3x100mL)萃取,合并的有机层经硫酸镁干燥后浓缩,得到所需化合物(21g, 0.167mol, 收率:82%),其无需进一步纯化便可用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.47-3.46 (m, 1H) , 2.16-2.14 (m, 1H) , 1.81-1.75 (m, 1H) , 1.57-1.52 (m, 1H) , 1.43-1.30 (m, 3H) , 1.15 (brs, 3H) , 1.01-0.97 (m, 2H)。

[0873] C.三氟甲烷磺酸亚甲基双环[2.2.1]庚烷-1-基酯。在-78℃,向草酰二氯(31.75g, 0.25mol)的DCM(300mL)溶液中以连续方式依次加入DMSO(19.5g, 0.25mol)、1-甲基双环[2.2.1]庚烷-2-醇(21g, 0.167mol)的DCM(50mL)溶液和三乙胺(50g, 0.5mol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后倒入200mL水中。所得混合物用DCM(2x 100mL)萃取。合并的萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥。减压浓缩,得到粗制甲基双环[2.2.1]庚烷-2-酮,再通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚),得到该化合物12.4g(0.10mol, 收率:60%)。

[0874] 在0℃,向甲基双环[2.2.1]庚烷-2-酮(26g, 0.209mol)和2,6-二叔丁基-4-甲基-吡啶(64g, 0.315mol)的DCM(300mL)溶液中滴加三氟甲烷磺酸酐(88g, 0.315mol)的DCM(50mL)。将反应混合物在室温下搅拌24h。把混合物倒入水中,用DCM(2x 100mL)萃取。合并的萃取液用10%盐酸溶液(3x 100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥。减压浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(100%正戊烷),得到所需产物(7.6g, 0.03mol, 14%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 5.15 (brs, 1H) , 4.89 (brs, 1H) , 2.51-2.39 (m, 2H) , 2.26-2.17 (m, 2H) , 2.12-2.05 (m, 2H) , 1.99-1.85 (m, 2H) , 1.53-1.50 (m, 1H)。

[0875] D.三氟甲烷磺酸2-氧代双环[2.2.1]庚烷-1-基酯。使三氟甲烷磺酸亚甲基双环[2.2.1]庚烷-1-基酯(7.6g, 0.03mol)的甲醇(100mL)溶液冷却至-40℃并将臭氧气流通入反应混合物中。当混合物的颜色变成蓝色时,通过向溶液中通入氩气流10min来消除臭氧。将二甲硫(5mL)加入到混合物,使反应混合物升温至室温。把所得混合物倒入水中并用DCM(2x 40mL)萃取。合并的萃取液用盐水(100mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥。将所得溶液在减压下浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚),得到所需产物(4.6g, 18.1mmol, 收率:60%),为带黄色的油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.73 (brs, 1H) , 2.44-2.34 (m, 2H) , 2.26-2.13 (m, 4H) , 2.06-2.02 (m, 1H) , 1.70-1.66 (m, 1H)。

[0876] E.双环[2.1.1]己烷-1-甲酸。将三氟甲烷磺酸2-氧代双环[2.2.1]庚烷-1-基酯(4.6g, 18.1mmol)的600mL乙醇/水(60%w/w)和TEA(3.7g, 36.2mmol)的混合物在130℃加热100h。将混合物在减压下浓缩,把残余物倒入盐酸水溶液(1mol/L, 150mL)中,再用乙醚(3x 100mL)萃取。合并的萃取液用盐水(100mL)洗涤后经无水硫酸钠干燥。将所得溶液在减压下浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚),得到所需产物(1.00g, 8.09mmol, 收率:45%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.47-2.45 (m, 1H) , 1.94-1.90 (m, 4H) , 1.79-1.74 (m, 2H) , 1.37-1.35 (m, 2H)。

[0877] F.双环[2.1.1]己烷-1-基氨基甲酸苄酯。向双环[2.1.1]己烷-1-甲酸(1.0g, 8.09mmol)的二噁烷(20mL)溶液中加入DIEA(2.5g, 12.4mmol)、二苯基磷酰叠氮(3.1g, 11.2mmol)和苯甲醇(1.5g, 14.2mmol)。将混合物在80℃在氮气氛围下搅拌过夜后在减压下浓

缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚),得到所需产物(1.2g,5.2mmol,收率:65%)。MS(ESI)m/z=231.2[M+H]⁺。

[0878] G. 双环[2.1.1]己烷-1-胺盐酸盐。向双环[2.1.1]己烷-1-基氨基甲酸苄酯(1.2g,5.2mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入披钯木炭(10%,0.1g)。将反应混合物在50℃在氢气氛(50Psi)下搅拌过夜后通过硅藻土过滤。向滤液中加入盐酸溶液(10%的甲醇,20mL)。浓缩混合物,将残余物悬浮于THF(20mL)中。将混合物在室温下搅拌1h。把沉淀物收集起来,然后干燥,得到所需产物(550mg,4.13mmol,收率:79%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm8.73(br.s,3H),2.4(br.s,1H),1.71-1.69(m,6H),1.32-1.31(m,2H)。MS(ESI)m/z=98.2[M+H]⁺。

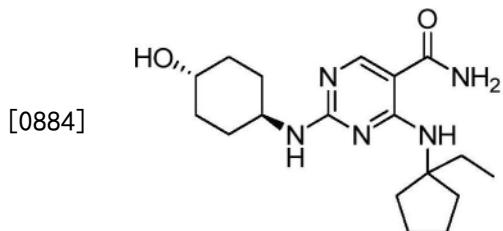
[0879] H. 4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(427mg,2.3mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(890mg,6.9mmol)和双环[2.1.1]己烷-1-胺盐酸盐(320mg,2.4mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌2h。把反应混合物倒入饱和盐水溶液中,然后用乙酸乙酯(20mL)萃取三次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(15%乙酸乙酯的石油醚),得到所需产物(502mg,2.0mmol,收率89%)。MS(ESI)m/z=247.2[M+1]⁺。

[0880] I. 4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(502.0mg,2.0mmol)的DMSO(5mL)溶液中加入过氧化氢水溶液(1.2g,30%,10.2mmol)和氢氧化钠水溶液(1.7mL,6mol/L,10.2mmol)。将混合物在50℃下搅拌15min,然后加水(30mL)猝灭。把形成的固体收集起来后在真空下干燥,得到所需产物(500mg,1.9mmol,收率93%)。MS(ESI)m/z=265.3[M+1]⁺。

[0881] J. 4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺和4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(500mg,1.9mmol)的THF(10mL)溶液中分批加入mCPBA(490mg,2.8mmol)。1h后,将反应混合物浓缩。所得粗制材料通过硅胶柱色谱法纯化(5-10%甲醇的DCM),得到510mg的所需混合物。MS(ESI)m/z=281.3,297.3[M+1]⁺。

[0882] K. 4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺和4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(200mg,约0.71mmol)和(1r,4r)-4-氨基环己醇(123.3mg,1.02mmol)在NMP(10mL)中的混合物中加入DIEA(183.0mg,1.42mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到所需产物(187.3mg,0.56mmol,收率72%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δppm 8.29(s,1H),3.77(m,1H),3.60(m,1H),2.43(s,1H),2.07-1.93(m,8H),1.79-1.77(m,2H),1.60(s,2H),1.41-1.35(m,4H)。MS(ESI)m/z=332.2[M+H]⁺。

[0883] 实施例56:4-(1-乙基环戊基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0885] A. 环戊-3-烯羧酸乙酯。在0℃, 向环戊-3-烯羧酸(10g, 89.3mmol)在无水乙醇(30mL)中的搅拌溶液中加入二氯化硫(15.9g, 134mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。把残余物倒入水中。所得混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤。浓缩滤液, 残余物通过硅胶柱色谱法纯化(2.5%乙酸乙酯的石油醚), 得到所需产物(6.7g, 47.9mmol, 收率=54%), 为黄色油状物, 该油状物无需进一步纯化便可用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 5.66 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.29-1.24 (t, J=9.4, 3H)。

[0886] B. 1-乙基环戊-3-烯羧酸乙酯。在-78℃, 在20min内向二异丙胺(10mL, 72mmol)的无水THF(50mL)溶液中加入正丁基锂(29mL, 72mmol, 2.5M的己烷溶液)。将混合物在0℃在氮气下搅拌1h。在-78℃, 在20分钟内将新鲜制备的二异丙基氨基锂加入到环戊-3-烯羧酸乙酯(6.7g, 47.9mmol)的无水THF(50mL)混合物中。在此温度下再过1小时后, 在20min内加入碘乙烷(11.2g, 72mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2h后用饱和氯化铵水溶液猝灭。水层用乙醚(3x 100mL)萃取。合并的有机层用稀盐酸(1N)洗涤, 然后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤。浓缩后得到标题化合物(7g粗品), 该化合物无需进一步纯化便可用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 5.60 (s, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 3H)。

[0887] C. 1-乙基环戊-3-烯羧酸。将1-乙基环戊-3-烯羧酸乙酯(3.5g, 20.8mmol)和氢氧化钠水溶液(20.8mL, 2mol/L)的甲醇(30mL)溶液在80℃下搅拌2h, 然后浓缩。把残余物倒入水中, 再用乙醚(3x 100mL)萃取。水层用4mol/L盐酸水溶液酸化至pH<3, 再用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤。减压浓缩, 得到粗产物, 该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(5%乙酸乙酯的石油醚), 得到标题化合物(1.9g, 13.6mmol, 收率65.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 5.61 (s, 2H), 2.91 (d, J=14.8, 2H), 2.32 (d, J=14.4, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J=7.4, 3H)。

[0888] D. (1-乙基环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸苄酯。向1-乙基环戊-3-烯羧酸(1.9g, 13.6mmol)的二噁烷(30mL)溶液中加入DIEA(5.3g, 41mmol)、二苯基磷酰叠氮(4.5g, 16.3mmol)和苯甲醇(2.2g, 20.4mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜, 然后减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(2.5%乙酸乙酯的石油醚), 得到标题产物。(1.3g, 5.3mmol, 收率: 39%)。MS (ESI) m/z = 246.2 [M+1]⁺。

[0889] E. 1-乙基环戊胺盐酸盐。向(1-乙基环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸苄酯(1.3g, 5.3mmol)的甲醇(20mL)溶液中加入披钯木炭(130mg, 10%)。将反应混合物在50℃在氢气氛围下搅拌过夜。将盐酸的溶液(20mL, 1mol/L的甲醇溶液)加入到反应物中, 反应混合物通过硅藻土过滤。减压浓缩滤液, 得到粗产物(900mg), 该粗产物无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z = 114.2 [M+H]⁺。

[0890] F. 4-(1-乙基环戊基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-

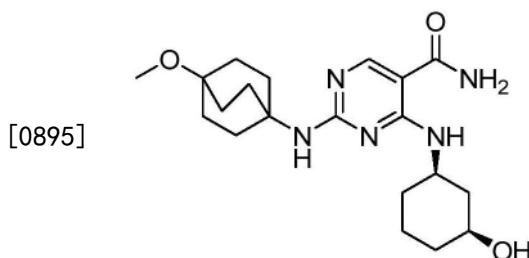
甲腈(984mg,5.3mmol)在DMSO(10mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(2.1g,15.9mmol)和1-乙基环戊胺盐酸盐(900mg粗品)。将所得混合物在60℃下搅拌2h。把反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩,得到粗产物。该粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(5%乙酸乙酯的石油醚)得到所需产物,为黄色油状物(830mg,3.2mmol,收率53.5%)。MS(ESI)m/z=263.2[M+H]⁺。

[0891] G. 4- (1-乙基环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向4- (1-乙基环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(830mg,3.2mmol)在DMSO(10mL)中的搅拌溶液中加入过氧化氢水溶液(1.8g,30%,16mmol)和氢氧化钠水溶液(2.7mL,6mol/L,16mmol)。将混合物在50℃下搅拌15min并用水稀释。混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤。减压浓缩,得到粗产物,该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(5%甲醇的DCM),得到所需产物,为白色固体(800mg,2.9mmol,收率90%)。MS(ESI)m/z=281.2[M+1]⁺。

[0892] H. 4- (1-乙基环戊基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,将mCPBA(873mg,4.3mmol)分批加入到4- (1-乙基环戊基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(800mg,2.9mmol)的THF(30mL)溶液中。1h后,将反应混合物浓缩,所得粗品通过硅胶柱色谱法纯化(5%甲醇的DCM),得到所需产物(800mg,2.56mmol,收率90%)。MS(ESI)m/z=313.2[M+1]⁺。

[0893] I. 4- (1-乙基环戊基氨基) -2- ((1r,4r)-4-羟基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- (1-乙基环戊基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(200mg,0.64mmol)和(1r,4r)-4-氨基-环己醇(115mg,1mmol)在NMP(10mL)中的混合物中加入DIEA(255mg,1.98mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到所需产物(117.0mg,0.34mmol,收率51%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δppm 8.17(s,1H),3.66(s,1H),3.46(s,1H),2.06-2.04(m,2H),1.98-1.89(m,6H),1.66-1.58(m,6H),1.26-1.24(m,4H),1.77-0.73(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)m/z=348.2[M+1]⁺。

[0894] 实施例57:4- (((1R,3S)-3-羟基环己基) 氨基) -2- ((4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0896] A. 1- (2-氯乙基) 环己烷-1,4-二羧酸二甲酯。在0℃,向环己烷-1,4-二羧酸(100g,0.58mol)在无水甲醇(800mL)中的搅拌溶液中加入二氯化硫(208g,1.75mol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后减压浓缩。把残余物倒入水中。所得混合物用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤。浓缩后得到粗制环己烷-1,4-二羧酸二甲酯(105g,0.53mol,收率90.5%),该粗品无需进一步纯化便可使用。

[0897] 在-78℃,在20min内向二异丙胺(88mL,0.62mol)的无水THF(500mL)溶液中加入正丁基锂(240mL,0.6mol,2.5M的己烷溶液)。将混合物在0℃在氮气下搅拌30min。

[0898] 在-40℃,在30min内向上述粗制环己烷-1,4-二羧酸二甲酯(100g,0.5mol)和六甲

基磷酰胺(360mL, 2mol)在无水THF(800mL)中的混合物中加入新鲜制备的二异丙基氨基锂溶液(上述制备)。在此温度下搅拌1h后, 在1内(over 1)加入1-溴-2-氯乙烷(42mL, 0.5mol)。将混合物在-78℃下搅拌3h, 然后在室温下搅拌过夜。加入盐酸水溶液(3N, 420mL)将反应物猝灭。在减压下除去溶剂。水层用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。合并的萃取液用盐水(2x300 mL)洗涤后经硫酸钠干燥。浓缩后得到标题化合物(116g, 收率88%), 该化合物无需进一步纯化便可用于下一步骤; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H)。

[0899] B. 双环[2.2.2]辛烷-1,4-二羧酸二甲酯。在-78℃, 在20min内向二异丙胺(77mL, 0.54mol)的无水THF(500mL)溶液中加入正丁基锂(210mL, 0.53mol, 2.5M的己烷溶液)。将混合物在0℃在氮气下搅拌30min。

[0900] 在-40℃, 在30min内向1-(2-氯乙基)环己烷-1,4-二羧酸二甲酯(116g, 0.44mol)和六甲基磷酰胺(317mL, 1.7mol)在无水THF(800mL)中的混合物中加入新鲜制备的二异丙基氨基锂(上述制备)。将混合物在-78℃下搅拌2h, 然后搅拌过夜, 允许升温至室温。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(200mL)并将混合物搅拌10min。在减压下通过蒸发除去挥发性溶剂。水层用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取, 合并的萃取液用盐水(300mL x 2)洗涤, 然后经硫酸钠干燥。减压浓缩, 得到粗产物, 该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚), 得到标题化合物(58.0g, 0.25mol, 经两个步骤收率50%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 3.65 (s, 6H), 1.81 (s, 12H)。

[0901] C. 4-(甲氧基羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸。将双环[2.2.2]辛烷-1,4-二羧酸二甲酯(58.0g, 0.25mol)的甲醇(600mL)溶液加热到回流, 然后在30min内加入氢氧化钾(9.8g, 0.175mol)在甲醇(100mL)和水(12mL)中的溶液。将反应混合物回流24h后浓缩。残余物用水稀释后用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取以回收一些起始材料(22.0g)。通过加入盐酸将所得水层酸化至pH=3, 再用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥后浓缩, 得到标题产物(30.0g, 0.14mol, 收率55%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.65 (s, 3H), 1.81 (s, 12H); MS (ESI) m/z = 211.3 [M-H]⁻。

[0902] D. 4-溴双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯。向4-(甲氧基羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(11.0g, 51.8mmol)的丙酮(80mL)悬浮液中加入氢氧化钠水溶液(1M, 51.8mL, 51.8mmol)和硝酸银(8.8g, 51.9mol)的水(10mL)溶液。把形成的沉淀物经过滤收集起来, 用水、丙酮和乙醚洗涤, 然后在115℃下真空干燥4h。将所获得的((4-(甲氧基羰基)-双环[2.2.2]辛烷-1-羰基)氧基)银(15.3g, 47.9mmol)悬浮于己烷(125mL)中, 然后在室温下, 在30min内加入溴(7.7g, 48.1mmol)。加入完成后, 将反应混合物在室温下再搅拌30min。将反应混合物过滤以除去固体, 滤饼用己烷(150mL x 4)洗涤。合并的有机滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(150mL x 2)和盐水(200mL)洗涤, 然后经硫酸镁干燥。减压浓缩, 得到粗产物, 该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(5%乙酸乙酯的石油醚), 得到标题化合物(4.2g, 0.17mol, 33% 收率over two steps)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 3.64 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 6H), 1.98-1.94 (m, 6H)。

[0903] E. 4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸。将4-溴双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(17.0g, 69.0mmol)在1.5L的1%氢氧化钠水溶液中回流24h。冷却后, 反应溶液用盐酸(6N,

100mL)酸化,再用乙醚(6x 500mL)萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥后浓缩,得到标题化合物(10.4g, 61.1mmol, 收率:89%),其无需进一步纯化便可用于下一步骤;MS (ESI) m/z = 169.2 [M-H]⁻。

[0904] F.4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯。向4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(14g, 82.4mmol)的甲醇(300mL)溶液中加入浓硫酸(1mL)。将混合物回流10h,然后浓缩。将残余物(reside)溶于水(100mL)中,混合物用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥。浓缩后得到标题化合物(14.5g, 收率96%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 6H), 1.69-1.64 (m, 6H)。

[0905] G.4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯。在-78℃,在30min内向4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(8.9g, 48mmol)的无水THF(150mL)溶液中加入正丁基锂(23mL, 57.5mmol, 2.5M的己烷溶液),再缓慢加入碘甲烷(14g, 98mmol)。将混合物在60℃下搅拌3h,通过加入饱和氯化铵水溶液(50mL)而猝灭。将所得溶液浓缩,残余物用乙酸乙酯(150mL x 2)萃取。将有机层合并后用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚),得到标题产物(6.5g, 67%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 6H), 1.70-1.65 (m, 6H)。

[0906] H.4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸。将4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(6.5g, 33mmol)在氢氧化钠水溶液(5%, 150mL)中回流2h。冷却后,反应溶液用盐酸溶液(6N, 50mL)酸化后用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥后浓缩,得到标题化合物(5.9g, 32mmol, 收率97%),其无需进一步纯化便可用于下一步骤。MS (ESI) m/z = 183.2 [M-H]⁻。

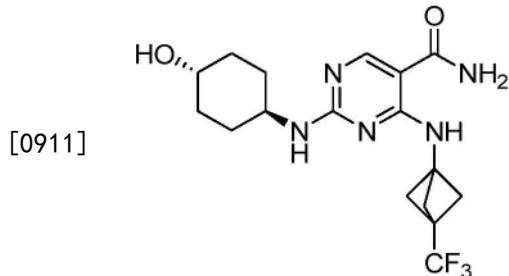
[0907] I.(4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸苄酯。向4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(5.9g, 32mmol)的二噁烷(80mL)溶液中加入DIEA(8.3g, 64.2mmol)、二苯基磷酰叠氮(13.2g, 48mmol)和苯甲醇(17.3g, 160mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(5%甲醇的DCM),得到所需产物。(9g, 31mmol, 收率96%)。MS (ESI) m/z = 290.2 [M+H]⁺。

[0908] J.4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐。向(4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸苄酯(9g, 31mmol)的甲醇(150mL)溶液中加入披钯木炭(0.5g, 10%)。将反应混合物在50℃在氢气氛(50psi)下搅拌过夜,然后通过硅藻土过滤。减压浓缩滤液。将残余物溶于盐酸溶液(10%的甲醇, 50mL)中并在室温下搅拌2h。浓缩混合物,将所得残余物悬浮于THF(20mL)中。将混合物在室温下搅拌1h,沉淀物收集起来后干燥,得到所需产物(3.8g, 20mmol, 收率:68%)。¹H-NMR (400MHz, DMS-d₆) δ ppm 8.14 (brs, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 6H), 1.68-1.64 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 156.1 [M+1]⁺。

[0909] K.4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(4-甲氧基-双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(1.2g, 3.8mmol; 按本文所述合成)和4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-胺盐酸盐(600mg, 3.1mmol)在NMP(12mL)中的溶液中加入DIEA(1.03g, 8mmol)。将所得混合物在微波照射下在130℃下搅拌3h。所得混合物通过反相柱色谱法纯化,得到所需产物(230mg, 0.6mmol, 收率15.5%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.70 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.40 (brs, 2H), 5.01

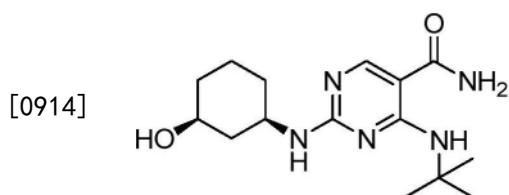
(br. s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 6H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 6H), 1.38-1.22 (m, 4H)。MS (ESI) $m/z = 390.2 [M+1]^+$ 。

[0910] 实施例58:2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0912] A. 2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-(三氟甲基)-双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向(2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(445mg, 1.416mmol))的5mL NMP溶液中加入3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(266mg, 1.416mmol)和DIEA(0.494mL, 2.83mmol)。然后将反应物在90°C下加热过夜。LCMS显示所需产物质量为主峰。粗反应物直接在半制备型HPLC上纯化(方法:5-80%乙腈+0.1%TFA的水溶液+0.1%TFA)。将产物馏分合并,减压下蒸发至体积<5mL。该材料然后用饱和碳酸氢钠中和,用乙酸乙酯萃取(2次)。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤后浓缩。将所得固体溶于甲醇中,通过StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP-树脂柱(用甲醇洗脱)洗涤。在减压下蒸发掉溶剂,得到2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。该材料通过硅胶色谱法纯化(0-10%甲醇的DCM,历经1650mL; 40mL/min)。将产物馏分合并后蒸发至干,得到2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺(135mg, 0.35mmol, 收率24.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57-7.86 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 6.91-7.17 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H), 3.49-3.73 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.86 (d, $J = 11.32$ Hz, 4H), 1.26 (br. s., 4H); MS (ESI) $m/z = 386.0 [M+1]^+$ 。

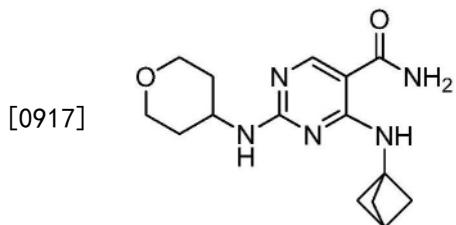
[0913] 实施例59:4-(叔丁基氨基)-2-(((1R,3S)-3-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺



[0915] A. 4-(叔丁基氨基)-2-(((1R,3S)-3-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向4-(叔丁基氨基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(250mg, 0.918mmol; 按本文所述合成)和(1S, 3R)-3-氨基环己醇(138mg, 1.2mmol; 如Tetrahedron: Asymmetry 15: 2051-2056 (2004) 中描述的方法制备)在NMP(10mL)中的混合物中加入DIEA(374mg, 2.9mmol)。将所得混合物在100°C下搅拌过夜。反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到所需产物(212.2mg, 0.69mmol, 收率75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.86 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.53 (brs, 3H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.25

(m, 4H) ; MS (ESI) m/z = 308.2 [M+1]⁺。

[0916] 实施例60:4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



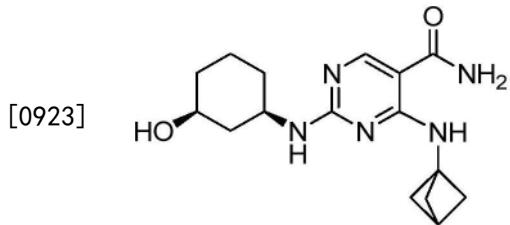
[0918] A. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈(3.0g, 16mmol) 在DMSO(20mL) 中的搅拌溶液中加入DIEA(6.2g, 48mmol) 和双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.9g, 16mmol; 按照Org.Lett., 13(17):4746-4748(2011) 制备)。将所得混合物在60℃下搅拌2h, 然后倒入水中。混合物用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到粗产物, 该粗产物再通过硅胶柱色谱法纯化(10%乙酸乙酯的石油醚), 得到所需产物(3.5g, 14.9mmol, 收率93%)。MS (ESI) m/z = 233.2 [M+1]⁺。

[0919] B. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃, 向4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘎啶-5-甲腈(3.45g, 14.9mmol) 的DMSO(15mL) 溶液中加入过氧化氢水溶液(8.4g, 30%, 74.5mmol) 和氢氧化钠水溶液(12.4mL, 6mol/L, 74.5mmol)。将混合物在50℃下搅拌15min, 然后加水(30mL) 猥灭。把形成的固体收集起来后在真空下干燥, 得到所需产物(3.5g, 14.0mmol, 收率94%)。MS (ESI) m/z = 251.2 [M+1]⁺。

[0920] C. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘎啶-5-甲酰胺和4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘎啶-5-甲酰胺。在0℃, 将mCPBA(4.3g, 21mmol) 分批加入到4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘎啶-5-甲酰胺(3.5g, 14mmol) 的THF(40mL) 溶液中。反应通过薄层色谱法进行监测。1h后, 将反应混合物浓缩。所得粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(5%甲醇的DCM), 得到3.1g的标题混合物。MS (ESI) m/z = 267.2 [M+1]⁺/283.2 [M+1]⁺。

[0921] D. 4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 嘎啶-5-甲酰胺。向4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘎啶-5-甲酰胺、4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘎啶-5-甲酰胺(300mg) 和四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(181.5mg, 1.32mmol) 在NMP(10mL) 中的混合物中加入DIEA(426mg, 3.3mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。然后反应混合物通过制备型HPLC纯化, 得到所需产物(221.3mg, 0.73mmol, 收率67%), 为黄色粉末。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.19 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 304.2 [M+1]⁺。

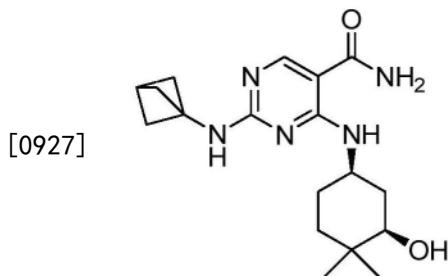
[0922] 实施例61:4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (((1R,3S)-3-羟基环己基) 氨基) 嘎啶-5-甲酰胺



[0924] A.4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺和4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺。在0℃, 将3-氯过氧苯甲酸(4.27g, 21mmol) 分批加入到4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-甲酰胺(3.50mg, 14mmol, 按本文所述合成) 的THF(40mL) 溶液中。将所得溶液在0℃下混合1h, 然后在减压下浓缩至油状物, 该油状物再通过硅胶柱色谱法纯化(5% 甲醇的DCM), 得到310mg的4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺和4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺的混合物, 为黄色固体。MS (ESI) m/z =267.2 [M+1]⁺/283.2 [M+1]⁺。

[0925] B.4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (((1R,3S)-3-羟基环己基) 氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。向4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺和4- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-甲酰胺(300mg) 和(1S,3R)-3-氨基环己醇(152mg, 1.32mmol; 如Tetrahedron: Asymmetry 15: 2051-2056 (2004) 中描述的方法制备) 在NMP(10mL) 中的混合物中加入DIEA(426mg, 3.3mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。反应混合物通过制备型HPLC纯化, 得到所需产物(230.2mg, 0.73mmol, 收率66%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z =318.2 [M+1]⁺。

[0926] 实施例62:2- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -4- ((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺



[0928] A.N- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -5-溴-4- (甲硫基) 嘧啶-2-胺。向5-溴-2-氯-4- (甲硫基) 嘧啶(1.0g, 4.18mmol) 在NMP(10.0mL) 中的搅拌溶液中加入双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(749mg, 6.26mmol, 按照Org. Lett., 13 (17) : 4746-4748 (2011) 制备) 和DIEA(2.19mL, 12.53mmol)。将混合物在100℃下搅拌16h, 然后在减压下除去溶剂。将残余物在100mL乙酸乙酯和50mL1M磷酸氢钠水溶液中稀释。分离各层, 水层用50mL乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤后减压浓缩, 得到N- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -5-溴-4- (甲硫基) 嘧啶-2-胺(1250mg, 4.37mmol, 收率105%), 为固体, 其无需进一步纯化便可使用。MS (ESI) m/z 286.0 [M+1]⁺ and 288.0 [M+H]⁺。

[0929] B.2- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -4- (甲硫基) 嘧啶-5-甲腈。将N- (双环[1.1.1]

戊烷-1-基)-5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺(1250mg,4.37mmol)、锌粉(71.4mg,1.092mmol)、氰化锌(333mg,2.84mmol)、1,1'-双-(二苯基膦基)-二茂铁(196mg,0.349mmol)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)(200mg,0.218mmol)和DMA(8.35mL)合并后在90℃在氮气氛下加热过夜。反应混合物用125mL乙酸乙酯和50mL水稀释后通过硅藻土垫过滤。分离滤液层,水层用75mL乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯层用2x 50mL盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩至油状物。粗油状物通过硅胶色谱法纯化(0%-30%乙酸乙酯的己烷)。将含有产物的馏分合并后浓缩,得到2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(566mg,2.436mmol,收率55.8%),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.81-9.08(m,1H),8.31-8.57(m,1H),2.55-2.63(m,3H),2.11(s,7H)。MS(ESI)m/z 233.3[M+1]⁺。

[0930] C.2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺。在0℃,向2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(566mg,2.436mmol)在DMSO(7mL)中的搅拌溶液中加入6M氢氧化钠水溶液(2.030mL,12.18mmol)和30%过氧化氢水溶液(1.381mL,12.18mmol)。然后,将混合物在50℃下搅拌30min,再倒入冰水(50mL)中。将形成的固体在冰浴中搅拌30min,过滤,用水洗涤,然后在真空炉中在45℃干燥过夜,得到2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(410mg,1.638mmol,收率67.2%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.41(s,1H),7.03-8.34(m,2H),2.43-2.48(m,1H),2.35(br.s.,3H),2.09(s,6H)。MS(ESI)m/z 251.3[M+1]⁺。

[0931] D.2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺。向2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酰胺(410mg,1.638mmol)在氯仿(39.0mL)中的搅拌溶液中分批加入3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧氮杂环丙烷(514mg,1.965mmol)。将所得浅黄色溶液在氮气下在环境温度下搅拌两个晚上。将反应混合物在减压下浓缩,得到粗产物,为白色固体。将乙酸乙酯(15mL)加入到这些固体中并将浆液在室温下搅拌1h,过滤,用乙酸乙酯洗涤,然后在真空炉中干燥几个小时,得到2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(397mg,1.491mmol,收率91%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.67-9.14(m,2H),7.93-8.11(m,1H),7.41-7.54(m,1H),2.68-2.79(m,3H),2.43-2.48(m,1H),2.02-2.21(m,6H)。MS(ESI)m/z 267.0[M+1]⁺。

[0932] E.2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺。向2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲酰胺(397mg,1.491mmol)和(1R,5R)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐和(1S,5S)-5-氨基-2,2-二甲基环己醇盐酸盐的混合物(348mg,1.938mmol,按本文所述合成)在DMF(4.88mL)中的搅拌悬浮液中加入DIEA(0.78mL,4.47mmol)并将反应物加热到90℃过夜。把粗反应混合物倒入60mL的冰水中。将所得固体打浆~1h,过滤,用水漂洗,然后在真空炉中在45℃干燥几个小时,得到2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺和2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺的混合物(481mg,1.392mmol,收率93%)。该材料通过制备型手性SFC进行分离(使用ChiralPak AD-H,250×30mm I.D.柱,用等度洗脱40%乙醇+0.1%氢氧化铵/CO₂梯度,在流速120mL/min和在38℃)。较快洗脱出来的异构体被命名为峰1并且获得132mg(0.382mmol)。较慢洗脱出来的异构体被命名为峰2并且获得120mg(0.349mmol)。

[0933] 峰1:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.85-9.12(m,1H),8.14-8.44(m,1H),7.63-

7.90 (m, 1H) , 4.47-4.63 (m, 1H) , 3.76-3.96 (m, 1H) , 3.08-3.23 (m, 1H) , 2.43 (s, 1H) , 2.04 (s, 6H) , 1.87-1.99 (m, 1H) , 1.66-1.83 (m, 1H) , 1.04-1.47 (m, 4H) , 0.92 (s, 3H) , 0.82 (s, 3H) MS (ESI) m/z 346.3 [M+1]⁺。

[0934] 峰2:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88-9.07 (m, 1H) , 8.25-8.45 (m, 1H) , 7.57-7.90 (m, 1H) , 4.46-4.59 (m, 1H) , 3.78-3.96 (m, 1H) , 3.09-3.22 (m, 1H) , 2.35-2.47 (m, 1H) , 2.04 (s, 6H) , 1.87-1.99 (m, 1H) , 1.66-1.80 (m, 1H) , 1.37-1.48 (m, 1H) , 1.12-1.34 (m, 3H) , 0.88-0.94 (m, 3H) , 0.71-0.86 (m, 3H) 。MS (ESI) m/z 346.3 [M+1]⁺。通过与本文所述的已知绝对立体化学结构的类似化合物的SAR功效比较,峰1被确认为2- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -4- ((1S,3S) -3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。峰2被确认为2- (双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基) -4- ((1R,3R) -3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基) 嘧啶-5-甲酰胺。

[0935] 实验部分

[0936] 生物化学实验

[0937] A.时间分辨荧光测定法

[0938] JNK1测定 (JNK1 Assay)。用384孔时间分辨荧光测定法来监测JNK1活性。JNK1测定是在以下测定缓冲液中运行:50mM HEPES, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA, 2mM DTT和0.01%吐温 (Tween 20)。为了启动反应,将100nM的ULightTM-标记的4EBP1肽 (Perkin-Elmer) 和5μM的ATP与500pM的JNK1 (Carna Biosciences) 一起混合,各孔中的总测定体积为20μL。该测定在室温下孵育1h并使用30mM EDTA和4nM Eu-抗4EBP1的混合物来终止,即向各孔中加入20μL的终止液。在Perkin-Elmer Envision阅读器上读板。

[0939] JNK2测定。用384孔时间分辨荧光测定法来监测JNK2活性。JNK2测定是在以下测定缓冲液中运行:50mM HEPES, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA, 2mM DTT和0.01%吐温 (Tween) 20。为了启动反应,将100nM的ULightTM-标记的4EBP1肽 (Perkin-Elmer) 和5μM的ATP与500pM的JNK2 (Carna Biosciences) 一起混合,各孔中的总测定体积为20μL。该测定在室温下孵育1h并使用30mM EDTA和4nM Eu-抗4EBP1的混合物来终止,即向各孔中加入20μL的终止液。在Perkin-Elmer Envision阅读器上读板。

[0940] B.Z' -LYTE[®]级联测定法

[0941] JNK1测定。JNK1 Z' -LYTE[®]级联激酶测定是在以下缓冲液中运行:50mM HEPES (pH 7.5) , 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA和1mM DTT。制备10μL激酶反应混合物,其中含有1.81-7.25ng JNK1, 25ng失活MAPKAPK2, 100μM ATP和2μM Ser/Thr 04肽。该测定在室温下孵育1h。接下来,将5μL的1:512稀释的显影试剂A (Invitrogen, PV3295) 加入到反应混合物中并在室温下再孵育1小时。然后在荧光板阅读器上读出数据并分析。

[0942] JNK2测定。JNK2 Z' -LYTE[®]级联激酶测定是在以下缓冲液中运行:50mM HEPES (pH 7.5) , 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA, 2mM DTT。制备10μL激酶反应混合物,其中含有0.38-1.5ng JNK2, 100ng失活MAPKAPK2, 100μM ATP和2μM Ser/Thr 04肽。该测定在室温下孵育1h。接下来,将5μL的1:512稀释的显影试剂A (Invitrogen, PV3295) 加入到反应混合物中并在室温下再孵育1小时。然后在荧光板阅读器上读出数据并分析。

[0943] C.放射性测定法

[0944] JNK1测定。放射性JNK激酶测定是在96孔板格式中进行,终体积为100μL。最终的测定浓度为6.6μM ATP (3倍ATP Km) 、2.64~5μg/mL JNK1和100μg/mL cJUN。将JNK1在以下稀

释缓冲液(20mM HEPES pH 7.6, 0.1mM EDTA, 2.5mM MgCl₂, 0.004% (w/v) Triton X100, 2μg/ml亮抑酶肽(Leupeptin), 20mM磷酸B-甘油酯, 0.1mM Na₃VO₄二硫苏糖醇)中进行稀释, 然后与在底物溶液缓冲液(20mM HEPES pH 7.6, 50mM NaCl, 0.1mM EDTA, 2.5mM MgCl₂, 0.05% (w/v) Triton X100)中稀释的cJun一起预混合。将JNK1/cJun混合液(85μl)加入到在100%DMSO中稀释的抑制剂(5μl)中, 得到最终的DMSO测定浓度为5% (v/v)。让酶、底物和抑制剂混合物在室温下平衡15分钟。加入10μL在激酶缓冲液(130mM MgCl₂, 6mM二硫苏糖醇, 150mM磷酸对硝基苯酯, 100μCi/ml γ-[³³P]-ATP)中的10X ATP开始反应。让反应进行60分钟, 然后通过三氯乙酸(7.2%TCA终浓度)使蛋白质沉淀。与TCA孵育30分钟后, 使用Packard Filtermate将反应产物收集在玻璃微过滤96孔板(Millipore MAHF CIH60)上。沉淀物用磷酸缓冲盐溶液洗涤, 使用Packard Topcount-NXT, 通过闪烁计数将掺入cJun中的磷酸盐量进行定量。所有的测定都在磷酸盐掺入相对于时间和酶浓度呈线性的条件下进行。计算IC₅₀值作为抑制剂的浓度, 在该浓度下, c-Jun磷酸化降至对照值的50%。

[0945] JNK2测定。该测定是在96孔板格式中进行, 终体积为100μL。最终的测定浓度为6.6 μM ATP(3倍ATP Km), 0.2-0.53μg/mL JNK2和100μg/mL cJUN。将JNK2在以下稀释缓冲液(20mM HEPES pH 7.6, 0.1mM EDTA, 2.5mM MgCl₂, 0.004% (w/v) Triton X100, 2μg/ml亮抑酶肽(Leupeptin), 20mM磷酸B-甘油酯, 0.1mM Na₃VO₄二硫苏糖醇)中进行稀释, 然后与在底物溶液缓冲液(20mM HEPES pH 7.6, 50mM NaCl, 0.1mM EDTA, 2.5mM MgCl₂, 0.05% (w/v) Triton X100)中稀释的cJun一起预混合。将JNK2/cJun混合液(85μl)加入到在100%DMSO中稀释的抑制剂(5μl)中, 得到最终的DMSO测定浓度为5% (v/v)。让酶、底物和抑制剂混合物在室温下平衡15分钟。加入10μL在激酶缓冲液(130mM MgCl₂, 6mM二硫苏糖醇, 150mM磷酸对硝基苯酯, 100μCi/ml γ-[³³P]-ATP)中的10X ATP开始反应。让反应进行60分钟, 然后通过三氯乙酸(7.2%TCA终浓度)使蛋白质沉淀。与TCA孵育30分钟后, 使用Packard Filtermate将反应产物收集在玻璃微过滤96孔板(Millipore MAHF CIH60)上。沉淀物用磷酸缓冲盐溶液洗涤, 使用Packard Topcount-NXT, 通过闪烁计数将掺入cJun中的磷酸盐量进行定量。所有的测定都在磷酸盐掺入相对于时间和酶浓度呈线性的条件下进行。计算IC₅₀值作为抑制剂的浓度, 在该浓度下, c-Jun磷酸化降至对照值的50%。

[0946] 细胞测定法

[0947] RAW264.7磷酸cJun全细胞测定。RAW264.7细胞购自美国组织培养物保藏中心(the American Tissue Culture Collection)并在由90%高葡萄糖Dulbecco氏改进的Eagle培养基(Invitrogen)、10%胎牛血清(Hyclone)和2mM L-葡萄糖胺(Invitrogen)组成的生长培养基中维持。所有的细胞都在37℃下在95%空气和5%CO₂中培养。将细胞按每孔1.0x 10⁵个细胞的密度接种到96孔板中的120μL的生长培养基中。将二氨基嘧啶化合物贮液(30mM)在DMSO中连续稀释, 在生长培养基中进一步稀释, 然后加入到各孔中作为10x浓溶液, 体积为15μL, 混合, 让其与细胞一起孵育。在所有的孔中, 化合物溶媒(DMSO)都维持在终浓度为0.2%。30分钟后, 细胞用终浓度为25ng/mL的脂多糖(ALEXIS Biochemicals)激活。脂多糖作为10x浓溶液加进生长培养基中并按每孔15μL的体积添加。把细胞板培养1h, 在此之后, 弃去细胞培养基。采用全细胞裂解物试剂盒-磷酸c-Jun(Ser 63)测定法(Whole Cell Lysate Kit-Phospho-c-Jun(Ser 63) Assay) (Meso Scale Discovery), 按照生产商的说明书测量在丝氨酸63上磷酸化的c-Jun蛋白的水平, 只是在裂解缓冲液中把NaCl的浓度增加

到终浓度为350mM。计算IC₅₀值作为二氨基嘧啶化合物的浓度,在该浓度下,磷酸化c-Jun蛋白的水平降至信号窗(signal window)的50%。表1、表2和表3中的某些化合物在本次测定中的IC₅₀值范围为0.01-30μM。

[0948] Jurkat T-细胞IL-2产生测定。Jurkat T细胞(克隆(clone)E6-1)购自美国组织培养物保藏中心(the American Tissue Culture Collection)并在由RPMI 1640培养基(含有2mM L-葡萄糖胺(Mediatech)加有10%胎牛血清(Hyclone)和青霉素/链霉素)组成的生长培养基中维持。所有的细胞都在37℃下在95%空气和5%CO₂中培养。将细胞按每孔1.0x 10⁵个细胞的密度接种到96孔板中的120μL的培养基中。将二氨基嘧啶化合物贮液(20mM)在生长培养基稀释,然后加入到各孔中作为10x浓溶液,体积为15μL,混合,让其与细胞一起预孵育30min。在所有的样品中,化合物溶媒(二甲亚砜)都维持在终浓度为0.2%。30分钟后,细胞用PMA(乙酸肉豆蔻酸佛波醇酯;终浓度50ng/mL)和PHA(植物血凝素;终浓度1μg/mL)激活。PMA和PHA作为制得的10x浓溶液加进生长培养基中并按每孔15μL的体积添加。把细胞板培养6h。细胞通过离心沉淀下来,弃去培养基后放在-20℃下保存。采用人IL-2组织培养物试剂盒(the Human IL-2 Tissue Culture Kit)(Meso Scale Discovery),按照生产商的说明书取培养基等分试样进行分析。计算IC₅₀值作为二氨基嘧啶化合物的浓度,在该浓度下,IL-2的产生降至信号窗(signal window)的50%。来自表1、表2和表3中的某些化合物在本次测定中的IC₅₀值范围为0.01-10μM。

[0949] 动物模型

[0950] 大鼠或小鼠体内LPS诱导的TNF-α产生和pcJun测定。让雄性CD大鼠或C57B1/6小鼠(分别购自Charles River Laboratories,7周龄或20g重)在使用之前适应一周。在大鼠中,在短暂异氟烷麻醉下,将装有22号针头的导管经皮插入侧尾静脉内并注入20μg LPS(E.Coli 055:BS),导管用2.5mL/kg的正常注射用盐水冲洗过。在小鼠中,腹膜内给予1mg/kg LPS(E.Coli 055:BS)的盐水,体积为200μl。在注射LPS前15~180min,采用经口管饲法给予各动物二氨基嘧啶化合物。对于大鼠和小鼠来说,在LPS攻击后90分钟或2小时,分别通过心脏穿刺采血,并且使用Mesoscale Discovery Platform分离肝脏和附睾脂肪进行pcJun分析。使用肝素锂分离管制备血浆并在-80℃冷冻保存直到分析。采用大鼠或小鼠特异性TNF-αELISA试剂盒(Mesoscale Discovery)测定TNF-α水平。将肝脏和附睾脂肪在Mesoscale裂解缓冲液中匀浆和超声处理,然后测定蛋白质含量(BCA蛋白质测定试剂盒)并测量pcJun水平(Mesoscale Discovery)。计算IC₅₀值作为二氨基嘧啶化合物的剂量,在该剂量下,TNF-α或pcJun水平降至对照值的50%。来自表1、表2和表3中的某些化合物已显示或将显示在本次测定中其ED₅₀值范围为30-100mg/kg。

[0951] 在大鼠中胆碱缺陷性氨基酸增补剂诱导的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型。让雄性Wistar大鼠(得自Charles River Laboratories,7周龄)在使用之前适应一周。给大鼠饲喂胆碱缺陷性L氨基酸补充(CDAA)饮食(Dyets Inc)长达12周。在开始引入该食物的时候,在2周和12周之间,每天一次或两次采用经口管饲法给予大鼠二氨基嘧啶化合物。在研究终止时,通过心脏穿刺采血并分离肝脏和附睾脂肪。对肝脏组织进行组织学分析,在H&E(苏木精和伊红)或天狼猩红(picro Sirius red)染色后对脂肪变性或纤维化的量进行定量。肝脏功能通过肝脏酶(例如血浆或血清中的ALT和AST)的分析来评价。另外,肝脏中磷酸cJun的水平通过IHC定量,如Ma F.等,Lab Invest.;89(4):470-84(2009)所述。计算ED₅₀值作为

二氨基嘧啶化合物的剂量,在该剂量下,所述的纤维化、脂肪变性、肝脏酶和/或p-cJun水平都降至对照值的50%。来自表1、表2和表3中的某些化合物已显示或将显示在本次测定中其ED₅₀值范围为10-100mg/kg。

[0952] 纤维化的胆管结扎模型。雄性BALB/c小鼠(22-24g)得自Charles River Laboratories,并让其在外科手术之前适应一周。用IP递送的氯胺酮(80-100mg/kg)/赛拉嗪(8mg/kg)麻醉剂进行胆管结扎外科手术。提供的腹部切口接近胆管,在胆管与肠相连的嘴侧处用两根6.0丝缝线将胆管结扎。用3-0vicryl缝线缝合腹壁和皮肤。手术后,小鼠每天皮下给予1mL乳酸盐林格氏液以及湿的食物,持续整个研究。试验化合物在手术后当天开始采用经口管饲法给予。研究在胆管结扎后14天停止。通过心脏穿刺采血并分离血清进行肝脏功能(ALT、AST和胆红素)的临床化学分析。收集肝脏组织并用H&E(苏木精和伊红)或天狼猩红染色进行组织学分析,用来评价由胆管结扎外科手术诱发的炎症、门管周增生、坏死和纤维化的量。另外,肝脏中磷酸cJun的水平通过IHC定量,如Ma F.等,Lab Invest.;89(4):470-84(2009)所述。来自表1、表2和表3中的某些化合物已显示或将显示在10-300mg/kg QD或BID的剂量水平上对炎症、门管周增生、坏死、纤维化和/或磷酸(phosphor)-cJun水平有统计学显著性抑制。

[0953] 纤维化的四氯化碳模型。让雄性C57B1/6小鼠(得自Harlan,在达到时的体重为22-24g)在使用之前适应一周。通过腹膜内注射CCl₄(0.75mL/kg)的矿物油(15%v/vCCl₄的矿物油),一周三次,建立纤维化。在首次CCl₄注射前1h,然后每日一次或每日两次直到研究结束时,即28天后,所述动物采用经口管饲法给予二氨基嘧啶化合物。在研究停止时,通过心脏穿刺采血并分离肝脏。肝脏组织进行组织学分析,并在H&E(苏木精和伊红)或天狼猩红染色后对脂肪变性或纤维化的量进行定量。通过肝脏酶(例如血浆或血清中的ALT和AST)的分析来评价肝脏功能。另外,肝脏中磷酸cJun的水平通过IHC定量,如Ma F.等,Lab Invest.;89(4):470-84(2009)所述。来自表1、表2和表3中的某些化合物显示或将显示在10-300mg/kg QD或BID的剂量水平上对炎症、门管周增生、坏死、纤维化和/或磷酸(phosphor)-cJun水平有统计学显著性抑制。

[0954] 皮肤博来霉素模型:雄性或雌性DBA/2小鼠得自Harlan,在达到时的体重为22-24g,并让其在使用之前适应一周。在上背的划定区域,每隔一天真皮内注射博来霉素(0.5mg/mL,在100μL的总体积中),持续6周,诱发皮肤纤维化。在首次博来霉素注射前1h,然后每日一次或每日两次直到研究结束时,即3周或6周后,所述动物采用经口管饲法给予二氨基嘧啶化合物。在研究停止时,通过心脏穿刺采血并分离皮肤。皮肤进行组织学分析,并在H&E(苏木精和伊红)染色后对真皮厚度进行定量。来自表1、表2和表3中的某些化合物将显示在10-300mg/kg QD或BID的剂量水平上对皮肤厚度有统计学显著性抑制。

[0955] 肺博来霉素模型:雄性C57B1/6小鼠得自Charles River Laboratories并让这些动物适应至少5天。将动物保持在12小时光照/黑暗周期并在研究开始时大约是8周龄。小鼠用异氟烷和轻微麻醉,暴露气管。在第0天,把博来霉素(30μL;0.05U)注入气管内。在博来霉素注射后,伤口利用伤口夹子闭合,然后让动物恢复。泼尼松龙(阳性对照,腹膜内用药)、溶媒(口服用药)或二氨基嘧啶化合物(口服用药)在博来霉素给药前30分钟到2小时(预防模型)或者在博来霉素给药后4天(治疗模型)给予。在所有的研究当中,每日两次进行溶媒或二氨基嘧啶化合物用药,每日一次进行泼尼松龙用药。每天监测小鼠因试验品给药所致的

副作用,包括对体重的影响。小鼠在第13天施行安乐死。使用1mL磷酸缓冲盐溶液(PBS)进行支气管肺泡灌洗,评价总WBC计数。结果表示为挽回的总细胞。对BALF样品中的巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和淋巴细胞进行定量。采用H&E(苏木精和伊红)染色法、三色染色法(Trichrome)或TUNEL染色法对肺叶进行组织学分析。Trichrome切片按先前所述方法(Ashcroft等,J.Clin.Pathol.41:467-470(1988))对纤维化严重程度进行评分。来自表1、表2和表3中的某些化合物将显示在10-300mg/kg QD或BID的剂量水平上对肺纤维化有统计学显著性抑制。

[0956] 狼疮模型:雌性NZB/NZW F1小鼠得自Jackson Laboratories,在达到时是介于4-12周龄之间,并让其在使用之前适应一周和发生自发性SLE样疾病。在研究的开始时,然后每日一次或两次直到研究结束时,长达6个月后,所述动物采用经口管饲法给予二氨基嘧啶化合物。在整个研究中采血并分离血清以通过标准ELISA方法测定dsDNA的存在,同时测定尿液中的蛋白脲。来自表1、表2和表3中的某些化合物将显示在10-300mg/kg QD或BID的剂量水平上对蛋白质脲或dsDNA有统计学显著性抑制。

[0957] 肾脏纤维化的UUO模型:雄性CD-IGS大鼠得自Charles River Laboratories,体重约为150-160g并让其中在研究开始之前适应一周。大鼠用氯胺酮/赛拉嗪麻醉,手术区域用70%乙醇和聚烯吡酮碘(betadine)消毒。输尿管在实施正中切口之后暴露出来并用5.0丝缝线结扎两次,两次相距1cm,并在结扎间切断。切口用3.0丝缝线缝合,让动物恢复。在输尿管结扎前1h,然后每天一次或两次直到研究结束7天后,所述动物采用经口管饲法给予二氨基嘧啶化合物。在研究停止时,通过心脏穿刺采血并分离肾脏。肾脏进行组织学分析,并在H&E(苏木精和伊红)、天狼猩红或 α -平滑肌肌动蛋白染色后对纤维化的量进行定量。来自表1、表2和表3中的某些化合物将显示在10-300mg/kg QD或BID的剂量水平上对纤维化或 α -平滑肌肌动蛋白有统计学显著性抑制。

[0958] 活性表

[0959] 表1、表2和表3中的各化合物都在JNK1生物化学试验中的一种或多种中进行了测试,发现其中的化合物都具有活性,其中在试验中,所有化合物的 IC_{50} 都低于10 μ M,其中有些化合物的 IC_{50} 低于200nM(活性水平D),有些的 IC_{50} 介于200nM和800nM之间(活性水平C),有些的 IC_{50} 介于800nM和1 μ M之间(活性水平B),和其它的 IC_{50} 介于1 μ M和10 μ M之间(活性水平A)。

[0960] 表1.

[0961]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
1		4-(异丙基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	376.3	D
2		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.4	D
3		2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	314.2	D
4		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	386.4	D
5		2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	356.3	D
6		2-((1r,4r)-4-(2-羟基丙烷-2-基)环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D

[0962]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
7		4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.1	D
8		2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.4	D
9		4-(异丙基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.3	D
10		2-((1r,4r)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.3	D
11		2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	C
12		2-((1r,4r)-4-(羟甲基)-环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
13	可能的异构体:	峰 4	366.3	D
14		峰 3	336.3	D
15		峰 2	366.3	D
16		峰 1	366.3	D
[0963]		4-(5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;		
		4-(5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺;		
		4-(5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺; 或		
		4-(5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺中的一种:		
17		4-((1R,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378	D
18		4-((1S,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378	C

[0964]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
19		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378	D
20		4-((1S,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378	D
21		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	400.5	D
22		2-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.5	D
23		4-((1R,3R)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.5	D
24		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.5	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
25		2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((S)-2-氧化哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.2	D
26		2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((R)-2-氧化哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.2	C
27		2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	405	D
28		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	432	D
29		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	432	D
30		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D

[0965]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平	
31		4-((1R,3R)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D	
32		4-((1S,3R)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D	
33		4-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D	
[0966]	34		4-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
	35		4-(4-羟基-2-甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	352.2	D
	36		4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.5	D

[0967]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
37		4-((1S,2R)-2-(羟甲基)环戊基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.5	C
38		4-((1r,4r)-4-乙酰氨基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	405.2	D
39		2-((1r,4R)-4-乙酰氨基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.2	D
40		4-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.9	D
41		4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.9	D
42		4-(3-羟基-3-甲基丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	352.4	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
43		4-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
44		4-((1R,3S)-3-甲氧基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.4	D
45		2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	370.2	D
[0968]				
46		4-((1R,3S)-3-羟基环戊基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.1	D
47		2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((R)-3-甲基咪唑-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	349.2	D
48		2-((1R,4S)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((S)-3-甲基咪唑-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	349.4	B

[0969]

化合物 A-	结构	名称	MH ⁺	活性 水平
49		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-(甲基氨基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.5	D
50		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((R)-4-氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
51		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	294.2	D
52		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((S)-4-氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
53		2-(环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
54		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D

[0970]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
55		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.1	C
56		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.2	D
57		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
58		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	377.9	D
59		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	377.9	D
60		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
61		4-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
62		2-((1s,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	B
63		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2R)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	C
64		2-((1S,3S)-3-乙氧基环戊基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	C
65		4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
66		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D

[0971]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
67		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((R)-2-羟丙基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	338.3	D
68		4-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-2-(1-(3-甲基丁酰基)哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.3	D
69		4-((1s,4s)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D
[0972]				
70		2-((1s,4R)-4-羟基-4-苯基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	412.3	C
71		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(2-羟基乙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	324.2	D
72		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
73		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-乙氧基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.4	D
74		2-((1r,3S)-3-乙氧基环丁基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.3	C
75		2-((1r,4S)-4-(2-氟乙氧基)环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	382.3	D
76		2-((1R,3R)-3-乙氧基环戊基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	C
77		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D
78		4-(1-羟甲基)环戊基氨基-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D

[0973]

[0974]

化合物 A-	结构	名称	MH ⁺	活性 水平
79		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
80		4-((1S,3R)-3-羟基环戊基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
81		2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-4-((1s,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
82		4-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-2-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	405.3	C
83		2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-4-((1s,4s)-4-(甲氧基甲基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	405.4	C
84		2-((R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基氨基)-4-((1s,4S)-4-(甲氧基甲基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.4	C

[0975]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
85		4-((S)-1-乙酰基吡咯烷-3-基氨基)-2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.3	C
86		2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-4-(1-(3-甲基丁酰基)哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	405.3	C
87		4-((1S,3R)-3-羟基环戊基氨基)-2-(1-(3-甲基丁酰基)哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	405.3	D
88		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(异丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.3	D
89		4-((1s,4s)-4-羟基环己基氨基)-2-(1-丙酰基哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.3	D
90		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-丙酰基哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
91		4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
92		4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.4	D
93		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
[0976]				
94		4-((1S,3R)-3-羟基环戊基氨基)-2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
95		4-((1s,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
96		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
97		2-((1R,3R)-3-(羟甲基)环戊基氨基)-4-((1s,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
98		4-((1S,3S)-3-(羟甲基)环戊基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
99		2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-4-((1s,4R)-4-(甲氧基甲基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
[0977]				
100		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-((1s,4s)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
101		4-((1s,4s)-4-羟基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
102		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((S)-2-羟丙基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	338.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
103		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-甲氧基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D
104		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
105		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
[0978]				
106		4-((1s,4s)-4-乙氧基环己基氨基)-2-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	352.3	C
107		4-(环丁基氨基)-2-(1-(3-甲基丁酰基)哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	375.2	D
108		4-((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
109		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-((1s,4s)-4-(甲氧基甲基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.1	D
110		2-(1-(3-甲基丁酰基)哌啶-4-基氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	405.2	C
111		4-((1s,4s)-4-(2-羟基丙烷-2-基)环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D
[0979]				
112		4-((1s,4s)-4-(吡咯烷-1-羧基)环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	417.3	B
113		4-((1s,4s)-4-乙氧基环己基氨基)-2-(1-丙酰基哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	419.4	D
114		4-(环戊基氨基)-2-(1-丙酰基哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	361.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
115		4-((1s,4s)-4-乙氧基环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
116		4-((1s,4s)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.3	C
117		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
118		4-((1s,4s)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	419.3	D
119		4-((1s,4s)-4-(羟甲基)环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D
120		4-((1s,4s)-4-氨基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.3	D

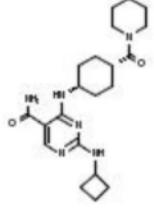
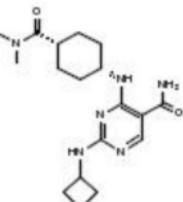
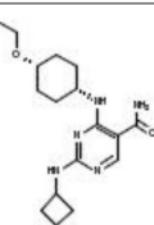
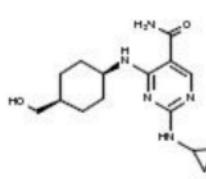
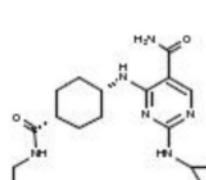
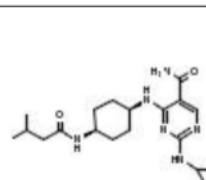
[0980]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
121		4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	406.3	D
122		2-((S)-1-环己基乙基氨基)-4-((1s,4R)-4-(羟甲基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	376.3	D
123		4-(5-氨基甲酰基-4-(环己基氨基)嘧啶-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯	377.1	D
124		2-((S)-1-环己基乙基氨基)-4-((1s,4R)-4-丙酰胺基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	417.3	D
125		2-((S)-1-环己基乙基氨基)-4-((1s,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.3	D
126		4-((1s,4R)-4-氨基环己基氨基)-2-((S)-1-环己基乙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	361.3	D

[0981]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
127		(S)-4-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-2-(1-环己基乙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	389.3	D
128		2-(环戊基氨基)-4-((1s,4s)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.1	D
129		2-(环戊基氨基)-4-((1s,4s)-4-丙酰胺基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	375.3	C
[0982]				
130		2-(环戊基氨基)-4-((1s,4s)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	361.3	A
131		4-((1s,4s)-4-(氨基甲基)-环己基氨基)-2-(环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	333.3	D
132		2-(环丁基氨基)-4-((1s,4s)-4-(环丙基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	373.2	A

[0983]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
133		2-(环丁基氨基)-4-((1s,4s)-4-(哌啶-1-羧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	401.2	B
134		2-(环丁基氨基)-4-((1s,4s)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	361.5	A
135		2-(环丁基氨基)-4-((1s,4s)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.3	C
136		2-(环丙基氨基)-4-((1s,4s)-4-(羟甲基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.1	C
137		2-(环丙基氨基)-4-((1s,4s)-4-(乙基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	347.2	A
138		2-(环丙基氨基)-4-((1s,4s)-4-(3-甲基丁酰胺基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	375.3	B

[0984]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
139		4-((1s,4s)-4-(羟甲基)环己基-氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.3	C
140		4-((1s,4s)-4-(2-羟基丙烷-2-基)环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.3	C
141		4-((1s,4s)-4-(乙基氨基甲酰基)环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.3	A
142		4-((1s,4s)-4-异丁酰氨基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.3	C
143		2-(异丙基氨基)-4-((1s,4s)-4-(吡咯烷-1-羧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	375.1	B
144		4-(环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
145		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	294.2	D
146		4-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基氨基)-2-(环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	361.2	D
147		2-(环己基氨基)-4-((1s,4s)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
148		4-(环戊基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
149		2-(环己基氨基)-4-(环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	304.3	D
150		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-((2H3)甲基氨基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	367.3	D

[0985]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
151		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.1	D
152		4-((R)-3,3-二氟环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	384.2	D
153		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(吡咯烷-1-基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	403.3	D
154		4-((S)-3,3-二氟环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	384.2	D
155		4-((1R,2S)-2-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
156		4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	418.2	D

[0986]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
157		2-((1R,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.3	D
158		2-((1R,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.5	D
159		2-(双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	360.1	D
160		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	446.6	D
161		4-((1R,3S)-3-乙基-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.6	D
162		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1S,4R)-4-甲氧基-环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D

[0987]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
163		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4S)-4-甲氧基-环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D
164		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	319.9	D
165		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	414.2	D
[0988]				
166		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
167		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350	D
168		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	446.2	D

[0989]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
169		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.8	D
170		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	413.7	D
171		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364	D
172		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.8	D
173		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	413.7	D
174		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	387.5	D

化合物 A-	结构	名称	MH ⁺	活性 水平
175		4-(环丙基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	292	D
176		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306	D
177		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.5	D
[0990]				
178		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	445.9	D
179		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.7	D
180		4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	432.5	D

[0991]

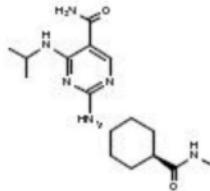
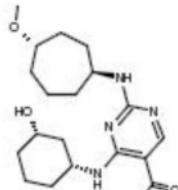
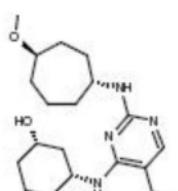
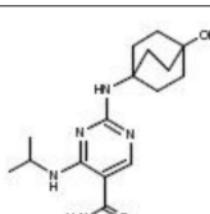
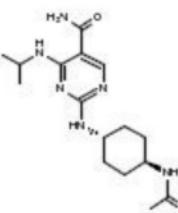
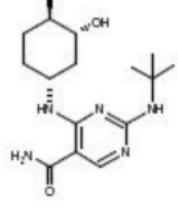
化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
181		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364	D
182		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322	D
183		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.2	D
184		4-((1S,3S)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.3	C
185		4-((1S,3R)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.3	D
186		4-((1R,3R)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
187		2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	384.6	D
188		4-((R)-4-氢-2H-吡喃-3-基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	418.7	D
189		4-(仲丁基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.4	D
190		4-(环戊基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	333.8	D
191		2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己基-氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	344.2	D
192		2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	384.2	D

[0992]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
193		2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.5	D
194		2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.7	D
195		4-(仲丁基氨基)-2-((1r,4S)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.3	D
196		4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	307.7	D
197		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	333.8	D
198		2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	384.5	D

[0993]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
199		4-(异丙基氨基)-2-((1r,4r)-4-(甲基氨基)甲酰基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	335.2	D
200		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1S,4S)-4-甲氧基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.5	D
201		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.5	D
202		2-(4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
203		2-((1r,4r)-4-乙酰氨基环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	335.2	D
204		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	321.7	D

[0994]

[0995]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
205		2-((1R,4R)-4-环丙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	390.1	D
206		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺	378.2	C
207		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-((² H ₃)甲基氧基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	381.2	D
208		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
209		2-((1R,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.2	D
210		4-(叔丁基氨基)-2-((1R,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
211		4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.4	D
212		4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	390.3	D
213		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.3	D
[0996]				
214		4-(异丙基氨基)-2-((1r,4r)-4-(甲基氨基)环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	307.2	D
215		4-((1R,3S)-3-羟基-1-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.2	D
216		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-1-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
217		4-(3,3-二氟环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	342	D
218		4-(2-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.1	D
219		4-(2-环丁基乙基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.1	D
[0997]				
220		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(异戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.5	D
221		4-(环丁基甲基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.1	D
222		4-(异丙基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	280	C

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
223		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((4r,1r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	318.6	D
224		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322	D
225		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322	D
226		4-(环丙基甲基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306	D
227		2-(叔丁基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	252.4	C
228		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(新戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.7	D

[0998]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
234		2-((1R,4S)-4-羟基环庚基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308	D
235		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.5	D
236		(R)-2-(叔丁基氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	294	C
237		4-(叔丁基氨基)-2-(4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
238		2,4-二(叔丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	266.4	C
239		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D

[1000]

[1001]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
240		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308	D
241		2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	370.6	D
242		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(2-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
243		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(2-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
244		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(2-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
245		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(2-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D

[1002]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
246		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(2-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
247		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(2-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
248		4-(环丁基氨基)-2-(4-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320	D
249		4-(环丁基氨基)-2-(4-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320	D
250		4-(叔丁基氨基)-2-(4-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322	D
251		4-(叔丁基氨基)-2-(4-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.5	D

[1003]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
252		4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336	D
253		2-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-4-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.1	D
254		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(2-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
255		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(2-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
256		4-(2-甲基环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402.2	D
257		4-(2-甲基环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
258		4-(2-甲基环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402.2	D
259		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,2R)-2-(羟甲基)环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.2	D
260		4-((1R,2R)-2-(羟甲基)环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
261		4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
262		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-甲基戊烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
263		4-((S)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4S)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D

[1004]

[1005]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
264		2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.2	D
265		4-(2-甲基环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402.2	D
266		4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	432.2	D
267		2-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.2	D
268		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	400.2	D
269		4-(乙基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	280.1	D

[1006]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
270		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	266.1	C
271		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	338.3	D
272		2-(环丙基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.3	D
273		4-(2,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
274		4-(2,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.2	D
275		4-(2,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
276		4-((S)-3,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
277		4-((R)-3,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
278		4-((S)-3,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.2	D
279		4-((R)-3,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.2	D
280		4-((S)-3,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4S)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
281		4-((R)-3,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D

[1007]

[1008]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
282		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((S)-3-甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.2	D
283		2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((S)-3-甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
284		2-((1r,4S)-4-羟基环己基氨基)-4-((S)-3-甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
285		2-(环丁基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
286		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
287		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.1	D

[1009]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
288		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
289		4-(叔丁基氨基)-2-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
290		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((R)-3-甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.2	D
291		2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((R)-3-甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
292		2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)-4-((R)-3-甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
293		4-((S)-1-环丁基乙基氨基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.2	D

[1010]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
294		4-((R)-1-环丁基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.2	A
295		4-((S)-1-环丁基乙基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
296		4-((R)-1-环丁基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	A
297		4-((S)-1-环丁基乙基氨基)-2-((1r,4S)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
298		4-((R)-1-环丁基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
299		4-(叔丁基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D

[1011]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
300		(S)-4-(叔丁基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	294.1	D
301		(R)-4-(叔丁基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	294.1	D
302		4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
303		4-(叔丁基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	266.1	C
304		4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.3	D
305		4-(叔丁基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.1	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
306		4-(叔丁基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D
307		4-(叔丁基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D
308		4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基氨基甲酰基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.2	D
[1012]				
309		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	353.2	D
310		4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	338.2	D
311		4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	324.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
312		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.3	D
313		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1r,3r)-3-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.3	D
314		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.2	D
315		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
316		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
317		4-(叔丁基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	294.1	D

[1013]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
318		4-(叔丁基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	328.1	D
319		4-(叔丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	358.2	D
320		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.1	D
321		2-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-4-((3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.4	D
322		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
323		2-(叔丁基氨基)-4-((1S,3S)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	C

[1014]

[1015]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
324		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
325		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-((1r,3r)-3-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
326		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1s,3s)-3-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
327		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-((1s,3s)-3-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
328		4-((1R,2R)-2-(羟甲基)环戊基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.1	D
329		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,2R)-2-(羟甲基)环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	400.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
330		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,2R)-2-(羟甲基)环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D
331		4-((1R,2R)-2-(羟甲基)环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	432.2	D
332		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	378.2	D
333		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
334		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.2	D
335		2-(4-氟双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.4	D

[1016]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
336		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((1r,3r)-3-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
337		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((1s,3s)-3-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
338		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D
[1017]				
339		2-(环丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
340		2-(环丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
341		2-(环丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D

[1018]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
342		2-(叔丁基氨基)-4-(2-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	C
343		2-(叔丁基氨基)-4-(2-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
344		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1R,4R)-4-乙氧基-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.4	D
345		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(3-甲基戊烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.5	D
346		2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.2	D
347		2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
348		2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	318.1	D
349		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
350		4-((1R,3S)-3-羟基-1-甲基环己基氨基)-2-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
351		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.2	D
352		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
353		4-((1R,3S)-3-羟基-1-甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D

[1019]

[1020]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
354		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
355		4-(联(环丙)基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.4	D
356		4-(1-乙基环丙基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.3	D
357		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
358		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(1-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.2	D
359		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(1-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	376.3	D

[1021]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
360		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(1-乙基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.2	D
361		4-(1-乙基环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
362		4-(1-乙基环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
363		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(戊烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.4	D
364		2-(环戊基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
365		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.3	D

[1022]

化合物 A-	结构	名称	MH ⁺	活性 水平
366		2-(2,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.4	D
367		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(新戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
368		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-环丙基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	358.3	D
369		4-(2,4-二甲基戊烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
370		4-((3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-(4-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	404.4	D
371		4-(叔丁基氨基)-2-((1s,4s)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D

[1023]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
372		4-((S)-1-环丙基丙基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
373		4-((S)-1-环丙基丙基氨基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.2	D
374		4-((R)-1-环丙基丙基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
375		4-((R)-1-环丙基丙基氨基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.3	D
376		4-(叔丁基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
377		2-(环丙基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D

[1024]

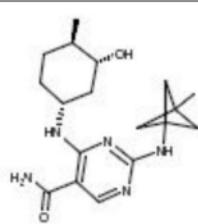
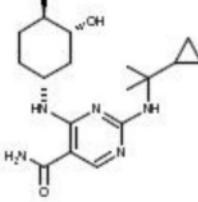
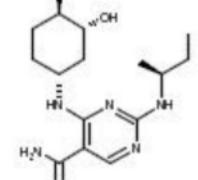
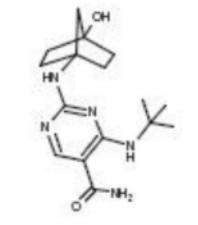
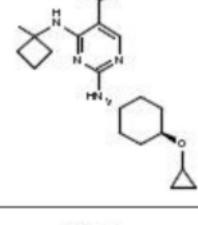
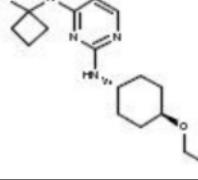
化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
378		2-(环丙基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D
379		2-(环丙基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	292.1	D
380		4-(叔丁基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
381		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
382		2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.3	D
383		2-(仲丁基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.3	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
384		4-((S)-1-环丙基丙基氨基)-2-((1r,4S)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
385		4-((R)-1-环丙基丙基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
386		4-(叔丁基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环庚基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
387		4-(叔丁基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
388		4-(叔丁基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
389		4-(叔丁基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D

[1025]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
390		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(2-甲基戊烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
391		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(2-甲基戊烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.3	D
392		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(2-甲基戊烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.2	D
[1026]		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.3	D
		2-((R)-1-环丙基乙基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.4	D
395		2-((S)-1-环丙基乙基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D

[1027]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
396		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.3	D
397		2-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.3	D
398		2-(仲丁基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.3	D
399		4-(叔丁基氨基)-2-(4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
400		2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	360.2	D
401		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D

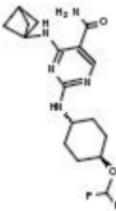
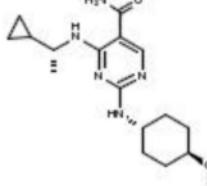
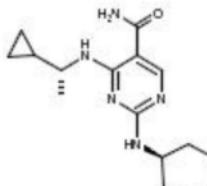
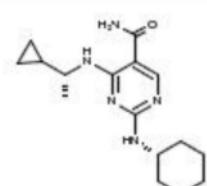
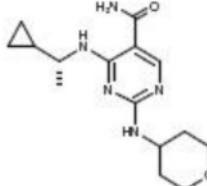
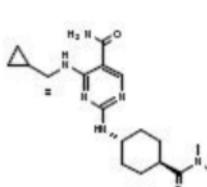
[1028]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
402		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
403		(S)-4-(1-甲基环丁基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D
404		2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
405		(S)-4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	304.2	D
406		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	318.2	D
407		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	304.2	D

[1029]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
408		(R)-4-(1-环丙基乙基氨基)-2-(4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.2	D
409		4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402.2	D
410		2-((1r,4R)-4-环丙氧基环己基氨基)-4-((R)-1-环丙基乙基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	360.2	D
411		4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
412		2-(4-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.2	D
413		4-(1-甲基环丁基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平	
414		2-((1r,4r)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	375.2	D	
415		4-(1-甲基环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402.2	D	
416		2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	370.2	D	
[1030]	417		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-(4-羟基-双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	344.2	D
	418		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	373.3	D
	419		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	400.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
420		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	368.2	D
421		4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
422		4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D
423		4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
424		(R)-4-(1-环丙基乙基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D
425		4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	375.2	D

[1031]

[1032]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
426		4-((R)-1-环丙基乙基氨基)-2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	370.2	D
427		2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.3	C
428		2-(环丁基氨基)-4-(3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
429		2-(环丁基氨基)-4-(3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
430		4-(3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
431		4-(3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D

[1033]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
432		2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-(3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.3	D
433		4-(环丁基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D
434		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.2	D
435		4-(环丁基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	292.2	D
436		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	356.2	D
437		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	361.2	D

[1034]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
438		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(1-甲基环丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D
439		2-(环戊基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
440		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]-戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	386	D
441		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]-戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	400	D
442		2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)-4-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	372.3	D
443		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	360.3	D

[1035]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
444		2-(3,3-二氟环丁基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	356.1	D
445		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-(4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.3	D
446		2-(4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)-4-(1-甲基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.3	D
447		4-(环丁基氨基)-2-(4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	318.2	D
448		(S)-4-(环丁基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	292.1	D
449		4-(环丁基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	306.2	D

[1036]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
450		(R)-4-(1-环丙基乙基氨基)-2-(4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.2	D
451		2-(4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)-4-(1-甲基环丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.2	D
452		2-(4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
453		4-(双环[1.1.1]戊烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	318.1	D
454		4-(1-乙基环戊基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.2	D
455		4-(1-乙基环戊基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D

[1037]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
456		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
457		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
458		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	330	D
459		2-((R)-1-环丁基乙基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.3	D
460		2-((S)-1-环丁基乙基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.3	D
461		2-((R)-3,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.2	D

[1038]

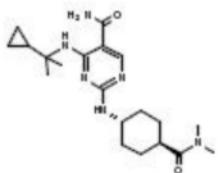
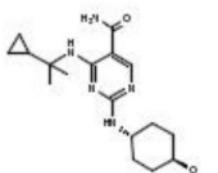
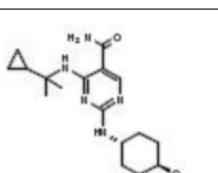
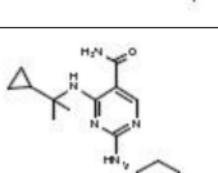
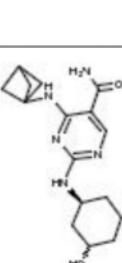
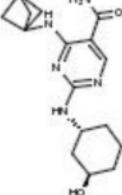
化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
462		4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	360.2	D
463		2-((1r,4r)-4-环丙氧基-环己基氨基)-4-(1-乙基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	388.2	D
464		2-((1r,4r)-4-乙氧基-环己基氨基)-4-(1-乙基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	376.2	D
465		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
466		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
467		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
468		(S)-4-(2-环丙基丙基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.2	D
469		2-((S)-3,3-二甲基丁烷-2-基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
470		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((R)-3-甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.2	D
471		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((S)-3-甲基丁烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.3	D
472		2-(环丙基甲基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.1	D
473		2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-4-(1-甲基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.3	D

[1040]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
474		2-(联(环丙)基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.2	D
475		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-(1-甲基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
476		4-(双环[1.1.1]戊烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	346.2	D
477		4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	332.2	D
478		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(1-乙基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	390.2	D
479		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-(4-羟基-双环[2.2.2]辛烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	360.2	D

[1041]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
480		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	389.2	D
481		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	384.2	D
482		4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	416.2	D
483		2-((1r,4r)-4-环丙氧基-环己基氨基)-4-(2-环丙基丙烷-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	374.2	D
484		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	318.1	D
485		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	318.2	D

[1042]

化合物 A-	结构	名称	MH^+	活性 水平
486		4-(双环[1.1.1]戊烷-2-基氨基)-2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	358.2	D
487		4-(双环[2.1.1]己烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-环丙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	372.2	D
488		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(1-甲基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	362.3	D
489		2-(3-叔丁基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	388.4	D
490		2-(4-羟基-双环[2.2.1]庚烷-1-基氨基)-4-(3-甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	344	D
491		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.3	D

[1043]

化合物 A-	结构	名称	MH ⁺	活性 水平
492		2-((1R,4R)-4-环丙氧基环己基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	404.2	D
493		4-(3-叔丁基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1R,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	374.4	D
494		2-(乙基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	294	D
495		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(异丁基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D
496		2-(仲丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D
497		2-(仲丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D

化合物 A-	结构	名称	MH ⁺	活性 水平
[1044]	498 	4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(戊烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D

[1045] 表2

化合物 B-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性 水平
[1046]	1 	2-(4-乙氧基苯基氨基)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	376.2	D
	2 	4-(喹啉-6-基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	365.2	D
	3 	4-(1H-吲唑-6-基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	354.2	D
	4 	2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	328	D
	5 	2-((1r,4r)-4-(甲基磺酰胺基)环己基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	405	D

[1047]

化合物 B-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性 水平
6		2-((1r,4r)-4-乙酰氨基环己基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	369	D
7		2-((1r,4r)-4-氨基环己基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	327.2	D
8		2-((1r,4r)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	369.3	D
9		4-(苯基氨基)-2-(哌啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	313	A
10		2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	355	A
11		4-(苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	314.3	D

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平	
12		2-(叔丁基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	286.2	D	
13		2-(4-(二乙基氨基)苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	377.5	D	
14		4-(苯基氨基)-2-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	360.4	C	
[1048]	15		2-(2-甲氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.4	D
	16		2-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	337.4	D
	17		2-(3,4-二甲氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	366.4	D

[1049]

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
18		2-(4-甲氧基-2-甲基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.4	D
19		4-(苯基氨基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	395.9	D
20		2-(2,4-二甲氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	365.9	D
21		2-(4-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	321.9	A
22		2-(2-苯氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	397.9	C
23		2-(3,5-二甲氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	365.9	D

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
24		2-(3-氟苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	324.4	D
25		2-(3-甲氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	336.4	D
26		2-(3-乙氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.9	D
[1050]				
27		2-(3-氟-4-甲氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	353.9	D
28		4-(苯基氨基)-2-(间甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320	D
29		2-(4-甲氧基联苯-3-基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	412.4	A

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
30		4-(苯基氨基)-2-(邻甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.4	D
31		2-(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	345.9	C
32		2-(5-乙酰氨基-2-甲氧基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	393.4	C
33		2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	310.4	C
34		2-(5-甲氧基-2-甲基苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.9	D
35		2-(环丙基甲基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	283.9	C

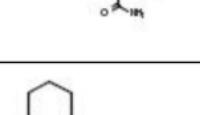
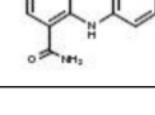
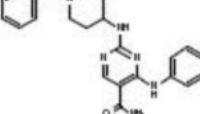
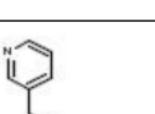
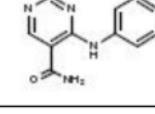
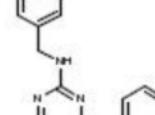
[1051]

[1052]

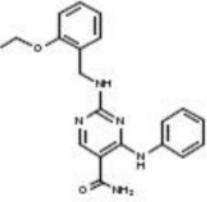
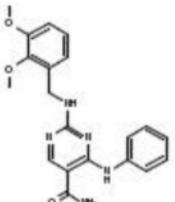
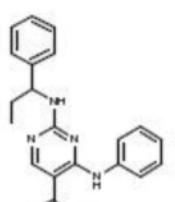
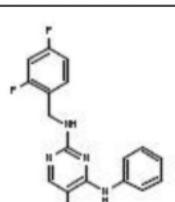
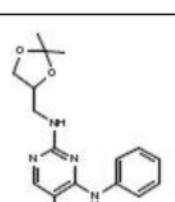
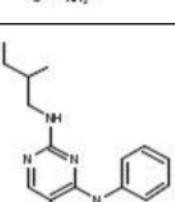
化合物 B-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性 水平
36		2-(环丙基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	270	D
37		2-(4-氨基甲酰基哌啶-1-基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	340.9	A
38		2-(4-甲氧基苯乙基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.9	C
39		2-(3-氟苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	337.9	C
40		2-(4-吗啉代苯基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	391.4	D
41		2-(2-乙酰氨基乙基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	315.4	A

[1053]

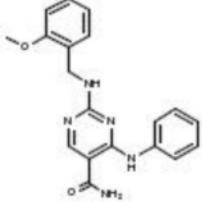
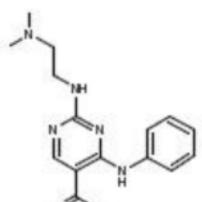
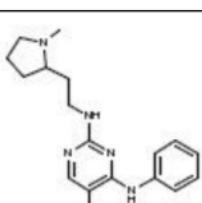
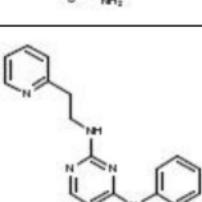
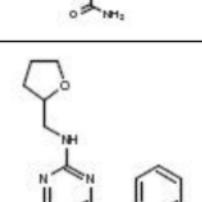
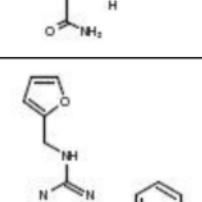
化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
42		4-(苯基氨基)-2-(2-(噻吩-2-基)乙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	340.4	C
43		2-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	380.5	C
44		2-(环戊基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	298	D
45		2-(环己基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	312	D
46		2-(仲丁基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	286	D
47		2-(4-甲基环己基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	326	D

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
48		4-(5-氨基甲酰基-4-(苯基氨基)嘧啶-2-基氨基)哌啶-1-甲酸乙酯	384.9	D
49		2-(环己基甲基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	326	C
50		2-(1-苄基哌啶-4-基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	402.9	C
51		4-(苯基氨基)-2-(吡啶-3-基甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.9	C
52		2-(3,5-二氟苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	355.9	B
53		4-(苯基氨基)-2-(1-苯基乙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	333.9	C

[1055]

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
54		2-(2-乙氧基苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	363.9	B
55		2-(2,3-二甲氧基苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	379.9	C
56		4-(苯基氨基)-2-(1-苯基丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	347.9	C
57		2-(2,4-二氟苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	355.9	C
58		2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	343.9	C
59		2-(2-甲基丁基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	300	D

[1056]

化合物 B-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性 水平
60		2-(2-甲氧基苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.9	C
61		2-(2-(二甲基氨基)乙基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	301.4	A
62		2-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	341.5	A
63		4-(苯基氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	335.5	C
64		4-(苯基氨基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	314.5	C
65		2-(呋喃-2-基甲基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	310.4	A

[1057]

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
66		2-(3,4-二甲氧基苯乙基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	394.4	C
67		2-(4-氟苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	338.3	C
68		4-(苯基氨基)-2-(丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	272.4	C
69		2-(2-甲氧基乙基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	288.4	B
70		2-(3,4-二氟苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	356.3	C
71		2-(苯乙基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	334.9	C

[1058]

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
72		4-(苯基氨基)-2-(2-苯基丙基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	348.9	C
73		2-(苄基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	320.3	B
74		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((R)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	382.2	D
75		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((S)-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	382.2	D
76		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((R)-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	383.2	D
77		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	383.2	D

化合物 B-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性 水平
78		2-((S)-色满-4-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	384.4	B
79		2-((R)-色满-4-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	383.7	D
80		(S)-4-(异丙基氨基)-2-(5,6,7,8-四氢喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	327.1	D
81		(R)-4-(异丙基氨基)-2-(5,6,7,8-四氢喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	327.1	C
82		(S)-4-(异丙基氨基)-2-(1,2,3,4-四氢萘-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	326.1	C
83		(R)-4-(异丙基氨基)-2-(1,2,3,4-四氢萘-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	326.1	D

[1059]

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平	
84		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((R)-1,2,3,4-四氢萘-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	382.0	D	
85		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((S)-1,2,3,4-四氢萘-2-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	382.0	B	
86		2-(环己基氨基)-4-(苯基氨基)嘧啶-5-甲腈	294.1	A	
[1060]	87		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-7-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	383.2	D
	88		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((R)-5,6,7,8-四氢喹啉-7-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	383.2	D
89		2-((R)-1-(4-氟苯基)乙基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	374.2	D	

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
90		2-((S)-1-(4-氟苯基)乙基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	374.1	A
91		(S)-4-(异丙基氨基)-2-(5,6,7,8-四氢异唑啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	327.1	C
92		(R)-4-(异丙基氨基)-2-(5,6,7,8-四氢异唑啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	327.1	D
[1061]		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((S)-5,6,7,8-四氢唑啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	397.2	D
		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((R)-5,6,7,8-四氢唑啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	397.2	D
95		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((S)-5,6,7,8-四氢异唑啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	383.2	D

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
96		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((R)-5,6,7,8-四氢异喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	383.2	D
97		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	397.2	D
98		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((R)-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	397.2	D
[1062]		2-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	410.2	C
		2-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	410.2	D
101		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((R)-5,6,7,8-四氢异喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	397.2	D

化合物 B-	结构	化合物名称	MH^+	活性 水平
[1063]	102 	4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((S)-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	397.2	D

[1064] 表3.

化合物 C-	结构	化合物名称	MH^+	活性水 平
[1065]	1 	2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	359.8	C
	2 	2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	360.3	D
	3 	2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	352.3	C
	4 	4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.2	D
	5 	4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲腈	318.2	C

[1066]

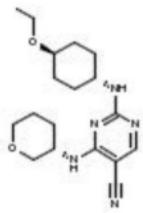
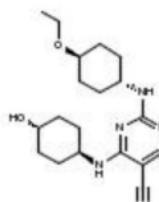
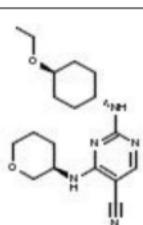
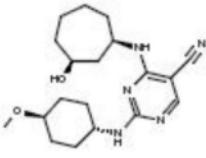
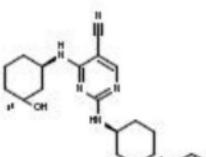
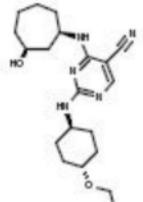
化合物 C-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性水 平
6		2-((1R,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基-氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	382.3	D
7		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	290.1	C
8		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	332.1	D
9		(1R,4R)-4-(5-氟基-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺	387.1	D
10		2-(环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	316.1	D
11		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1R,4R)-4-(甲基氨基)环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	345.2	D

化合物 C-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性水 平
12		4-((1s,4s)-4-羟基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.2	C
13		N-((1R,4r)-4-(5-氯基-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)嘧啶-2-基氨基)环己基)乙酰胺	373.3	D
14		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	414.2	D
[1067]				
15		4-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.2	B
16		4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.1	D
17		4-(异丙基氨基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	290.1	B

化合物 C-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性水 平
18		4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	332.2	D
19		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	360.2	D
20		4-(环己基氨基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	344.2	C
21		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.2	A
22		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1s,4s)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	360.1	C
23		4-(环戊基氨基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	330.1	C

[1068]

[1069]

化合物 C-	结构	化合物名称	MH^+	活性水 平
24		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.1	A
25		2-((1r,4r)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	360.1	B
26		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.1	C
27		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	360.5	D
28		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	374.3	D
29		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲腈	374.2	D

化合物 C-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性水 平
30		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	428.3	D
31		4-((1R,2S)-2-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.2	C
32		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)-环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲腈	396.1	D
[1070]				
33		4-((1R,3S)-3-乙基-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	374.2	D
34		2-(4-(5-氯基-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基)-环己基)-N,N,2-三甲基丙酰胺	429.2	D
35		2-(4-(5-氯基-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基)-环己基)-N,N,2-三甲基丙酰胺	429.2	C

化合物 C-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性水 平	
36		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.3	D	
37		2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈	332.9	C	
38		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)嘧啶-5-甲腈	304.5	D	
[1071]	39		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈	331.9	A
	40		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	428.6	D
	41		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	373.8	D

[1072]

化合物 C-	结构	化合物名称	MH^+	活性水 平
42		4-((1R,3R)-3-羟基-环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	360.3	D
43		(1R,4r)-4-(5-氟基-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷-甲酰胺	401.5	D
44		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	395.7	D
45		(1R,4r)-4-(5-氟基-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺	401	D
46		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	359.9	D
47		(1R,4r)-4-(5-氟基-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺	400.8	D

化合物 C-	结构	化合物名称	MH^+	活性水 平
48		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	346.7	D
49		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	427.9	D
50		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	374	C
51		4-((1S,3S)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	374	A
52		4-((1S,3R)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	374	D
53		4-((1R,3R)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	374	D

[1073]

化合物 C-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性水 平
54		(1R,4r)-4-(5-氨基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷-甲酰胺	373.7	C
55		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(异丁基氨基)嘧啶-5-甲腈	290.5	A
56		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-((² H ₃)甲基氨基)环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	362.8	D
57		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-1-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	360.2	C
58		4-(3,3-二氟环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	324.5	A
59		2-(叔丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	304.3	C

[1074]

化合物 C-	结构	化合物名称	MH ⁺	活性水 平
60		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(异戊基氨基)嘧啶-5-甲腈	304.7	A
61		4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	300.6	C
62		2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-4-(叔戊基氨基)嘧啶-5-甲腈	304.1	D
[1075]				
63		2,4-二(叔丁基氨基)嘧啶-5-甲腈	248.5	C
64		2-(4,4-二氟环己基氨基)-4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基氨基)嘧啶-5-甲腈	352.6	C
65		2-(环丁基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	302.3	D

[1076] 本文引用了多篇参考文献,这些参考文献的公开内容都通过引用其全部结合到本文中。