



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107001372 B

(45) 授权公告日 2021.04.27

(21) 申请号 201580065272.2

(22) 申请日 2015.10.05

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107001372 A

(43) 申请公布日 2017.08.01

(30) 优先权数据

62/060,339 2014.10.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.06.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/053941 2015.10.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/057370 EN 2016.04.14

(73) 专利权人 西格诺药品有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 马修·亚历山大 索哥利·巴曼亚

约翰·弗雷德里克·博伊兰

约书亚·汉森 黄德华

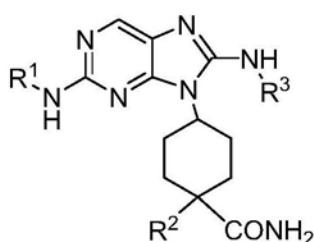
罗伯特·哈伯德 布兰登·杰菲

(54) 发明名称

取代的氨基嘌呤化合物、其组合物及其治疗方法

(57) 摘要

本文提供具有下述结构的氨基嘌呤化合物：

其中R¹、R²和R³为如本

B

文定义的,包含有效量的氨基嘌呤化合物的组合物,及用于治疗或预防癌症例如黑素瘤的方法。

CN 本文提供了具有如下式(I)的化合物及其可药用盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中

吉姆·莱斯滕 迈赫兰·穆贾达姆

拉杰·K·拉赫加 希瑟·雷蒙

金佰利·施华兹 玛丽安·斯洛斯

艾杜亚度·托里斯

塔姆·明·特朗 徐水蟾 赵晶晶

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

(51) Int.CI.

C07D 473/40 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103087066 A,2013.05.08

US 2012129807 A1,2012.05.24

US 2003191086 A1,2003.10.09

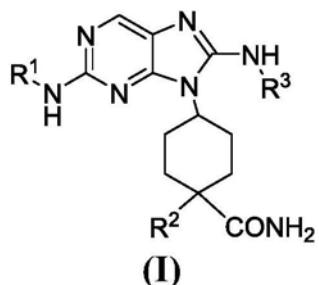
Plantevin Krenitsky et al..Discovery of CC-930, an orally active anti-fibrotic JNK inhibitor.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2012,第22卷(第3期),第1433-1438页.

审查员 王欢

权利要求书46页 说明书244页

R¹、R²和R³为如本文定义的。

1. 式(I)的化合物：



或其可药用盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体，

其中：

R¹为取代的或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烷基烷基、或取代的或未取代的非芳香族杂环基；

R²为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基；

R³为被一个或多个卤素取代的苯基，任选地进一步被一个或多个独立地选自取代的或未取代的C₁₋₃烷基、CN和-OR'的取代基取代，其中每个R'独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基；

条件是所述化合物不是

4-[2-[(1-甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺，或

4-[8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺，

其中当烷基被取代时，其被氯、碘、溴、氟、烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、硝基、氰基、巯基、硫醚、亚胺、酰亚胺、脒、胍、烯胺、氨基羰基、酰氨基、膦酸酯基、膦、硫代羰基、亚磺酰基、砜、磺酰胺、酮、醛、酯、脲、氨基甲酸乙酯、肟、羟胺、烷氧基胺、芳氧基胺、芳烷氧基胺、肼、酰肼、腙、叠氮化物、异氰酸酯、异硫氰酸酯、氰酸酯、硫代氰酸酯、B(OH)₂或O(烷基)氨基羰基取代；

其中当除烷基之外的基团被取代时，其被氯、碘、溴、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、巯基、硫醚、亚胺、酰亚胺、脒、胍、烯胺、氨基羰基、酰氨基、膦酸酯基、膦、硫代羰基、亚磺酰基、砜、磺酰胺、酮、醛、酯、脲、氨基甲酸乙酯、肟、羟胺、烷氧基胺、芳氧基胺、芳烷氧基胺、肼、酰肼、腙、叠氮化物、异氰酸酯、异硫氰酸酯、氰酸酯、硫代氰酸酯、O(=O)、B(OH)₂、O(烷基)氨基羰基、环烷基、非芳香族杂环基、芳基、杂芳基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基氧基或杂环基烷氧基取代；

其中环烷基基团为具有单个环或多个稠环或桥环的3至10个碳原子的饱和的、或部分饱和的环状烷基；

其中环烷基烷基基团为如式：-烷基-环烷基所示的基团；

其中非芳香族杂环基是其中一至四个环碳原子被选自O、S和N的杂原子独立地替代的非芳香族环烷基；

其中芳基基团是具有单个环或多个稠环的6至14个碳原子的芳香族碳环基；

其中杂芳基基团是其中一至四个环碳原子被选自O、S和N的杂原子独立地替代的具有

单个环或多个稠环或桥环的3至10个碳原子的芳香族碳环基；

其中芳烷基基团为如式：-烷基-芳基所示的基团；

其中前述未定义的烷基基团是具有1至10个碳原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的直链或支链的非环烃。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中R¹为取代的或未取代的C₁₋₈烷基。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中R¹为取代的或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异戊基或新戊基。

4. 如权利要求2所述的化合物，其中R¹被一个或多个独立地选自卤素和OR的取代基取代，其中每个R独立地为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基。

5. 如权利要求2所述的化合物，其中R¹被一个或多个独立地选自F、OH和OCH₃的取代基取代。

6. 如权利要求2所述的化合物，其中R¹为乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、CH₂CH(CH₃)OH、CH₂CH(CH₃)OCH₃、CH(CH₃)CH₂OH、CH(CH₃)CH₂OCH₃、CH₂C(F₂)CH₂OH、CH₂C(F₂)CH₂OCH₃、CH(CF₃)CH₂OH、CH(CF₃)CH₂OCH₃、CH(CH₂OH)CH₂CH₃、CH(CH₂OCH₃)CH₂CH₃、CH₂C(CH₃)₂CH₂OH或CH₂C(CH₃)₂CH₂OCH₃。

7. 如权利要求2所述的化合物，其中R¹为异丙基、异丁基、叔丁基、CH₂CF₃、CH₂CH(CH₃)OH、CH(CH₃)CH₂OH、CH(CH₃)CH₂OCH₃、CH₂C(F₂)CH₂OH、CH(CF₃)CH₂OH、CH(CH₂OH)CH₂CH₃或CH₂C(CH₃)₂CH₂OH。

8. 如权利要求1所述的化合物，其中R¹为取代的或未取代的环烷基。

9. 如权利要求8所述的化合物，其中R¹为取代的或未取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

10. 如权利要求8所述的化合物，其中R¹被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、OR、SO₂R'、取代的或未取代的C₁₋₃烷基、取代的或未取代的非芳香族杂环基、和取代的或未取代的杂芳基，其中每个R独立地为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基，并且每个R'独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基。

11. 如权利要求8所述的化合物，其中R¹被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：F、OH、OCH₃、SO₂CH₃、甲基、取代的或未取代的5-元非芳香族杂环基、和取代的或未取代的5-元杂芳基。

12. 如权利要求11所述的化合物，其中所述5-元非芳香族杂环基为吡咯烷二酮基，或所述5-元杂芳基为噁二唑基。

13. 如权利要求8所述的化合物，其中R¹为环丁基、环戊基、环己基或环庚基，任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：F、OH、OCH₃、SO₂CH₃、甲基、吡咯烷二酮基和噁二唑基。

14. 如权利要求1所述的化合物，其中R¹为取代的或未取代的环烷基烷基。

15. 如权利要求14所述的化合物，其中R¹为取代的或未取代的(C₁₋₃烷基)-(C₁₋₈环烷基)。

16. 如权利要求14所述的化合物，其中R¹为取代的或未取代的CH₂-环丙基、CH₂-环丁基、CH₂-环戊基、CH₂-环己基或CH₂-环庚基。

17. 如权利要求14所述的化合物，其中R¹被一个或多个独立地选自(C₁₋₃烷基)OR或OR的取代基取代，其中每个R独立地为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基。

18. 如权利要求14所述的化合物,其中R¹为CH₂-环丙基、CH₂-环丁基、CH₂-环戊基或CH₂-环己基,任选地被一个或多个CH₂OH或OH取代。

19. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹为取代的或未取代的非芳香族杂环基。

20. 如权利要求19所述的化合物,其中R¹为取代的或未取代的氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢-噻喃二氧化物、哌啶基、氧杂环庚烷基或氧杂螺庚基。

21. 如权利要求19所述的化合物,其中R¹被一个或多个独立地选自下述的取代基取代:卤素、OR、SO₂R⁴、C(=O)R⁵、C(=O)OR⁶、C(=O)NRR⁷、取代的或未取代的C₁₋₃烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基芳基,其中每个R独立地为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基;R⁴为取代的或未取代的C₁₋₃烷基、或取代的或未取代的芳基;R⁵为取代的或未取代的C₁₋₃烷基;R⁶为取代的或未取代的C₁₋₆烷基;和R⁷为取代的或未取代的C₁₋₃烷基、或取代的或未取代的芳基。

22. 如权利要求19所述的化合物,其中R¹为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢-噻喃二氧化物、哌啶基、氧杂环庚烷基或氧杂螺庚基,任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代:F、OH、SO₂CH₃、SO₂-甲苯磺酰基、C(=O)CH₃、C(=O)OCH₃、C(=O)O-叔丁基、C(=O)O-异丙基、C(=O)NHCH₃、C(=O)NH-苯基、甲基、乙基、异丙基、CH₂OH、苯基、吡啶基或苄基。

23. 如权利要求1所述的化合物,其中R²为H。

24. 如权利要求1所述的化合物,其中R²为CH₃。

25. 如权利要求1所述的化合物,其中R³为邻-卤素取代的苯基。

26. 如权利要求1所述的化合物,其中R³为对-卤素取代的苯基。

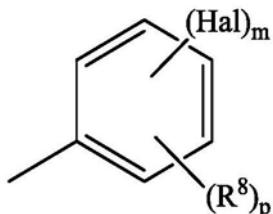
27. 如权利要求1所述的化合物,其中R³为邻,邻-二卤素取代的苯基。

28. 如权利要求1所述的化合物,其中R³为邻,对-二卤素取代的苯基。

29. 如权利要求1所述的化合物,其中R³为2,4,6-三卤素取代的苯基。

30. 如权利要求1所述的化合物,其中R³为邻-卤素、对-CN取代的苯基。

31. 如权利要求1所述的化合物,其中R³为



其中

每个Hal独立地为卤素;

每个R⁸独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基、CN或OR';

每个R'独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基;

m为1-3;

和p为0-2。

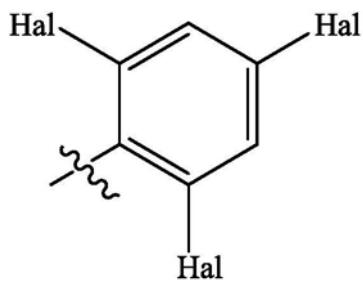
32. 如权利要求31所述的化合物,其中每个Hal独立地为Cl或F。

33. 如权利要求31所述的化合物,其中每个R⁸独立地为CH₃、CF₃、CN或OCH₃。

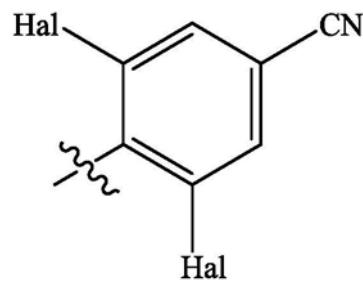
34. 如权利要求31所述的化合物,其中m为2或3。

35. 如权利要求31所述的化合物,其中p为0或1。

36. 如权利要求31所述的化合物,其中R³为



或



,

且每个Hal独立地为卤素。

37. 如权利要求36所述的化合物,其中每个Hal独立地为F或Cl。

38. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是

(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(1-甲基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(2-(叔丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-

基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3,4-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-5-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(氧杂环丁烷(oxetan)-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,5-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)

环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(2-(异丙基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(4-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(2-氯-3-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(2,3-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(2-氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(5-氯-2,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,5-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(2-氯-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,4-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s, 4s)-4-(2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-6-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-3-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3-氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-3-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((1,1-二氧桥(dioxido)四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(异丙基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,5-二甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-5-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-苯基哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-2-(2,2,2-三氟乙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3,4-二氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(6-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲

酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(3R,4S)-叔丁基4-(9-((1s,4R)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-羧酸酯；

(3R,4S)-叔丁基4-(9-((1s,4R)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-羧酸酯；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-2-羟基丙基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(3R,4S)-叔丁基4-(9-((1s,4R)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-羧酸酯；

(1s,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-

9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

吟-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

吟-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-

嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-

基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌

吟-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氰基-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯；

2-基氨基) 味啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基) 味啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基) 味啶-1-羧酸甲酯；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基) 味啶-1-羧酸甲酯；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-3-氰基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((2S,4R)-2-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((2S,4R)-2-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-

基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4r)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,2S)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4r)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基

环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-

基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(1-吗啉子基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环氧己烷-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环氧己烷-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基

环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-

基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(4-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌

呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2,6-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2,6-二氯苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-甲基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-甲基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4S)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4S)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(R)-异丙基3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1S,4s)-4-(8-(4-氰基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1R,4s)-4-((2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺；

或其可药用盐、互变异构体、立体异构体或对映异构体。

39. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物在10μM的浓度下抑制黑素瘤细胞增殖至少50%。

40. 药物组合物，包括有效量的权利要求1或权利要求38所述的化合物和可药用载体。

41. 权利要求1或权利要求38所述的化合物在制备用于治疗或预防黑素瘤的药物中的用途。

42. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。

43. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺。

44. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。

45. 权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。

46. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺。

47. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺。

48. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氰基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。

49. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。

50. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。

51. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺。

52. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。

53. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1S,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。

54. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物是(1s,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。

55. 药物组合物，包括有效量的权利要求1或权利要求38所述的化合物和赋形剂。

56. 药物组合物,包括有效量的权利要求1或权利要求38所述的化合物和溶媒。
57. 如权利要求38所述的化合物,其中所述化合物是(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺。

取代的氨基嘌呤化合物、其组合物及其治疗方法

[0001] 本申请要求2014年10月6日提交的美国临时申请No.62/060,339的权益,将其全部内容通过引用并入本文。

发明领域

[0002] 本文提供一些氨基嘌呤化合物,包括有效量的这种化合物的组合物,以及用于治疗或预防癌症的方法,包括向需要其的对象施用有效量的这种氨基嘌呤化合物。

背景技术

[0003] 黑素瘤为由色素产生细胞(黑素细胞)的不受控制的生长为特征的癌症。恶性黑色素瘤由黑素细胞的赘生转化发展的,其主要在表皮基底层和眼中发现。(Spagnolo F et al., Archives of Dermatology Research, 2012, 304:177-184; Hurst E A et al., Archives of Dermatology Research, 2003, 139:1067-1073)。恶性黑色素瘤是最有侵袭性的皮肤癌形式,在2014年,据估计将有76,100例新的皮肤黑素瘤且估计9,710人将死于该疾病。(SEER Stat Fact Sheets: Melanoma of the Skin, Surveillance Epidemiology and End Results Program, 2014年6月2日在<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>获得)。

[0004] 虽然外科切除早期黑素瘤病变产生90%的治愈率,但是晚期黑素瘤抵抗化疗且往往快速转移(Spagnolo F et al., Archives of Dermatology Research, 2012, 304:177-184);出于这些原因,晚期黑素瘤的预后较差,5年存活率分别为IIIA期患者78%,IIIB期患者59%,和IIIC期患者40% (Balch C M et al., Journal of Clinical Oncology, 2009, 27 (36): 6199-6206)。对于具有远端转移的患者,预后显著恶化,1年存活率为M1a期62%,M1b期53%和M1c期仅33% (Balch C M et al., Journal of Clinical Oncology, 2009, 27 (36): 6199-6206)。

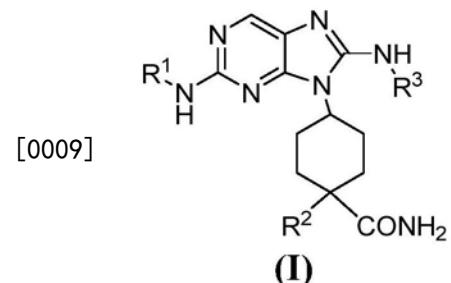
[0005] 转移性黑素瘤的治疗选择有限。在2011年之前,仅两种转移性黑素瘤治疗剂已经经FDA批准:达卡巴嗪和高剂量的白细胞介素2("HD IL-2"),两者之中没有一个增加中位整体存活率。(Hill G et al., Cancer, 1984, 53:1299-1305; Atkins M et al., Journal of Clinical Oncology, 1999, 17 (7): 2105-2116; Phan G et al., Journal of Clinical Oncology, 2001, 19 (15): 3477-3482)。而且,达卡巴嗪受10%至15%的低反应率限制,而HD IL-2具有6%至10%甚至更低的反应速率。(Finn L et al., BMC Medicine, 2012, 10:23)。在2011年期间,FDA批准的用于晚期黑素瘤的另外两种治疗剂维罗非尼(vemurafenib) (ZelborafTM) 和易普利姆玛(ipilimumab) (Finn L et al., BMC Medicine, 2012, 10:23)。虽然维罗非尼已经表现出具有高反应率和低毒性的良好临床活性,但是其适用性限于40%-60%的黑素瘤患者,所述患者具有引起促分裂原活化蛋白激酶途径("MAPK")的组成性活化的BRAF基因活化突变,其造成细胞增殖增加以及致癌活性增加。(Finn L et al., BMC Medicine, 2012, 10:23)。另外,最初对于用BRAF抑制剂治疗起反应的大多数患者复发,表明抗药性发展且证实仅靶向一个途径根除黑素瘤的局限性。(Villanueva J et al., Cancer

Cell, 2010, 18 (6) : 683-695; Spagnolo F et al., Archives of Dermatology Research, 2012, 304:177-184) Ipilimumab可以在患者亚群中诱发长期反应,但是其功效受限于其10%至15%的低反应率及其提高中位存活时间仅两个月的事实。(Finn L et al., BMC Medicine, 2012, 10:23)。因此,仍然迫切需要用于治疗黑素瘤的另外的治疗剂。

[0006] 在本申请的部分2中任何参考文献的引用或确定都不应看作是承认该参考文献为本申请的现有技术。

[0007] 发明简述

[0008] 本文提供具有下式(I)的化合物:



[0010] 及其可药用盐、互变异构体、同位素体及立体异构体,其中R¹、R²和R³为如本文定义的。

[0011] 式(I)的化合物或其可药用盐、互变异构体、同位素体或立体异构体(各自在本文中称为“氨基嘌呤化合物”)可用于本文提供的方法中。式(I)的化合物或其可药用盐、互变异构体、同位素体或立体异构体用于治疗或预防癌症,例如黑素瘤。

[0012] 在一个方面,本文提供如本发明中比如例如表1中描述的氨基嘌呤化合物。

[0013] 在一个方面,本文提供包括有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物和可药用载体、赋形剂或溶媒的药物。在某些实施方案中,该药物组合物适于口服、非肠道、粘膜、透皮或局部给药。

[0014] 在一个方面,本文提供用于治疗或预防黑素瘤的方法,包括向需要其的对象给药有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物;和可药用载体、赋形剂或溶媒。在另一个方面,本文提供用于治疗或预防黑素瘤的方法,包括向需要其的对象给药有效量的氨基嘌呤化合物。如本文提供的氨基嘌呤化合物用于治疗或预防黑素瘤的方法,包括向需要其的对象给药有效量的氨基嘌呤化合物。如本文提供的氨基嘌呤化合物用于治疗或预防黑素瘤的方法,包括向需要其的对象给药有效量的氨基嘌呤化合物和可药用载体、赋形剂或溶媒。

[0015] 在一个进一步的方面,本文提供一种抑制表达激酶的细胞中的所述激酶的方法,其包括使所述细胞接触有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。所述方法为体外或离体(ex vivo)方法。还提供用于所述方法中的氨基嘌呤化合物。

[0016] 在另一个方面,本文提供用于制备如本文所述的氨基嘌呤化合物的方法。

[0017] 参照详细说明和实施例可以更充分地理解本发明的实施方案,该详细说明和实施例旨在举例说明非限制性实施方案。

[0018] 详细说明

[0019] 定义

[0020] “烷基”基团是具有1至10个碳原子,通常为1至8个碳,或在某些实施方案中1至6个、1至4个或2至6个碳原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的直链或支链的非环烃。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；而饱和的支链烷基包括-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)等。烷基可以是取代的或未取代的。当本文所述的烷基被称为“取代的”时，其可以被任何一个或多个取代基取代，所述取代基如在本文公开的示例性化合物和实施方式中存在的，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；巯基；硫醚；亚胺；酰亚胺；脒；胍；烯胺；氨基羰基；酰氨基；膦酸酯基；膦；硫代羰基；亚磺酰基；砜；磺酰胺；酮；醛；酯；脲；氨基甲酸乙酯；肟；羟胺；烷氨基；芳氨基；芳烷氨基；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。

[0021] “环烷基”基团为具有单个环或多个稠环或桥环的3至10个碳原子的饱和的、或部分饱和的环状烷基，其可以任选地被1至3个烷基取代。在某些实施方案中，环烷基具有3至8个环成员，而在其他实施方案中，环碳原子的数目为3至5、3至6或3至7。这样的环烷基包括，例如单环结构，比如环丙基、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，比如1-二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。不饱和的环烷基基团的实例包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。环烷基可以是取代的或未取代的。这样的取代的环烃基基团包括例如环己醇等。

[0022] “芳基”基团是具有单个环(例如，苯基)或多个稠环(例如，萘基或蒽基)的6至14个碳原子的芳香族碳环基。在某些实施方案中，芳基基团在基团的环部分含有6-14个碳，在其它实施方案中含有6至12个或甚至6至10个碳原子。特定的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基基团可以是取代的或未取代的。短语“芳基基团”也包括含有稠环的基团，比如稠合芳香族-脂肪族环系统(例如，茚满基、四氢萘基等)。

[0023] “杂芳基”是在杂芳香族环系统中具有1至4个杂原子作为环原子的芳环系统，其中其余原子为碳原子。在某些实施方案中，杂芳基基团在基团的环部分中含有5至6个环原子，在其它实施方案中含有6至9个或甚至6至10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方案中，杂芳基环系统为单环或双环。非限制性实例包括，但不限于基团比如吡咯基、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、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-2-酮基或异吲哚-1-酮基)、氮杂吲哚基(例如，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、苯并噁二唑基、异噁唑并吡啶基、噻唑基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、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。

[0024] “杂环基”是其中一至四个环原子被选自O、S和N的杂原子独立地替代的芳香族(也称为杂芳基)或非芳香族环烷基。在某些实施方案中，杂环基包括3至10个环成员，而其它这样的基团具有3至5个、3至6个或3至8个环成员。杂环基也可以在任何环原子处(即，在杂环

环的任何碳原子或杂原子处)结合其它基团。杂环基烷基可以为取代的或未取代的。杂环基团包括不饱和的、部分饱和的和饱和的环系统,比如例如咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基(例如,咪唑啉-4-酮或咪唑啉-2,4-二酮基)基团。短语杂环基包括稠环类,包括包含稠合的芳香族和非芳香族基团的那些,比如例如1-和2-氨基四氢化萘(aminotetraline)、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]二噁烯基和苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基。该短语还包括含有杂原子的桥连多环环系统,比如但不限于奎宁基(quinuclidyl)。杂环基的代表性实例包括,但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑啉基(例如,咪唑啉-4-酮基或咪唑啉-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、间二氧杂环戊烯基、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)、四氢硫代吡喃基、氧硫杂环己烷(oxathianyl)、二噁烷基(dioxy1)、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二噻英基(dihydrodithiinyl)、二氢二亚硫酰基(dihydrodithionyl)、1,4-二氧杂螺环[4.5]癸基、高哌嗪基、奎宁基、吲哚基(例如,吲哚-2-酮基或异吲哚-1-酮基)、吲哚啉基、异吲哚基、异吲哚啉基、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、苯并二噻英基、苯并噁噻英基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基(即,苯并[d]噁唑基)、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、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、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、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、噻萘基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二噁烯基(dihydrobenzodioxinyl)、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、四氢喹啉基-2(1H)-酮和四氢喹啉基基团。代表性的非芳香族杂环基团不包括包含稠合的芳香族基团的稠环类。非芳香族杂环基团的实例包括氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑啉基(例如,咪唑啉-4-酮基或咪唑啉-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)、四氢硫代吡喃基、氧硫杂环己烷(oxathianyl)、二噻烷基、1,4-二氧杂螺环[4.5]癸基、高哌嗪基、奎宁基或四氢嘧啶-2(1H)-酮。代表性的取代的杂环基团可以是单取代的或取代一次以上,比如但不限于吡啶基或吗啉基基团,其为被多种取代基(比如下列那些取代基)2-、3-、4-、5-、或6-取代的或二取代的。

[0025] “环烷基烷基”基团为式:-烷基-环烷基的基团,其中烷基和环烷基为如上定义的。取代的环烷基烷基可以在基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基两个部分被取代。代表性的环烷基烷基基团包括,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。

[0026] “芳烷基”为式：-烷基-芳基的基团，其中烷基和芳基为如上定义的。取代的芳烷基可以在基团的烷基、芳基或烷基和芳基两个部分被取代。代表性的芳烷基包括，但不限于苄基和苯乙基基团和稠合(环烷基芳基)烷基比如4-乙基-茚满基。

[0027] “杂环基烷基”基团为式：-烷基-杂环基的基团，其中烷基和杂环基为如上定义的。取代的杂环基烷基基团可以在基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基两个部分被取代。代表性的杂环基烷基基团包括，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。

[0028] “卤素”为氯、碘、溴或氟

[0029] “羟烷基”基团为被一个或多个羟基取代的如上所述的烷基。

[0030] “烷氧基”基团为-0-(烷基)，其中烷基为本文定义的。

[0031] “烷氧基烷基”基团为-(烷基)-0-(烷基)，其中烷基为本文定义的。

[0032] “胺”基团为式：-NH₂的基团。

[0033] “羟基胺”基团为式：-N(R[#])OH或-NHOH的基团，其中R[#]为如本文定义的取代的或未取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0034] “烷氧基胺”基团为式：-N(R[#])O-烷基或-NHO-烷基的基团，其中R[#]和烷基为如本文定义的。

[0035] “芳氧基胺”基团为式：-N(R[#])O-芳基或-NHO-芳基的基团，其中R[#]和芳基为如本文定义的。

[0036] “芳烷氧基胺”基团为式：-N(R[#])O-芳烷基或-NHO-芳烷基的基团，其中R[#]和芳烷基如本文定义的。

[0037] “烷基胺”基团为式：-NH-烷基或-N(烷基)₂的基团，其中每个烷基独立地为如本文定义的。

[0038] “氨基羰基”基团为式：-C(=O)N(R[#])₂、-C(=O)NH(R[#])或-C(=O)NH₂的基团，其中每个R[#]为如本文定义的。

[0039] “酰氨基”基团为式：-NHC(=O)(R[#])或-N(烷基)C(=O)(R[#])的基团，其中每个烷基和R[#]-独立地为如本文定义的。

[0040] “0(烷基)氨基羰基”基团为式：-0(烷基)C(=O)N(R[#])₂、-0(烷基)C(=O)NH(R[#])或-0(烷基)C(=O)NH₂的基团，其中每个R[#]和烷基独立地为如本文定义的。

[0041] “N-氧化物”基团为式：-N⁺-O⁻的基团。

[0042] “羧基”基团为式：-C(=O)OH的基团。

[0043] “酮”基团为式：-C(=O)(R[#])的基团，其中R[#]为如本文定义的。

[0044] “醛”基团为式：-CH(=O)的基团。

[0045] “酯”基团为式：-C(=O)O(R[#])或-OC(=O)(R[#])的基团，其中R[#]为如本文定义的。

[0046] “脲”基团为式：-N(烷基)C(=O)N(R[#])₂、-N(烷基)C(=O)NH(R[#])、-N(烷基)C(=O)NH₂、-NHC(=O)N(R[#])₂、-NHC(=O)NH(R[#])或-NHC(=O)NH₂的基团，其中每个烷基和R[#]-独立地为如本文定义的。

[0047] “亚胺”基团为式：-N=C(R[#])₂或-C(R[#])=N(R[#])的基团，其中每个R[#]-独立地为如本文定义的。

[0048] “酰亚胺”基团为式: $-C(=O)N(R^\#)C(=O)(R^\#)$ 或 $-N((C=O)(R^\#))_2$ 的基团,其中每个R[#]-独立地为如本文定义的。

[0049] “氨基甲酸乙酯”基团为式: $-OC(=O)N(R^\#)_2$ 、 $-OC(=O)NH(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)C(=O)O(R^\#)$ 或 $-NHC(=O)O(R^\#)$ 的基团,其中每个R[#]-独立地为如本文定义的。

[0050] “脒”基团为式: $-C(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-C(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-C(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-C(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-C(=NH)NH(R^\#)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-N=C(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-N=C(R^\#)NH_2$ 、 $-N(R^\#)C(R^\#)=N(R^\#)$ 、 $-NHC(R^\#)=N(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)C(R^\#)=NH$ 或 $-NHC(R^\#)=NH$ 的基团,其中每个R[#]-独立地为如本文定义的。

[0051] “胍”基团为式: $-N(R^\#)C(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-NHC(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)C(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)C(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)C(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-NHC(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-NHC(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH(R^\#)$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(N(R^\#)_2)_2$ 、 $-N=C(NH(R^\#))_2$ 或 $-N=C(NH_2)_2$ 的基团,其中每个R[#]-独立地为如本文定义的。

[0052] “烯胺”基团为式: $-N(R^\#)C(R^\#)=C(R^\#)_2$ 、 $-NHC(R^\#)=C(R^\#)_2$ 、 $-C(N(R^\#)_2)=C(R^\#)_2$ 、 $-C(NH(R^\#))=C(R^\#)_2$ 、 $-C(NH_2)=C(R^\#)_2$ 、 $-C(R^\#)=C(R^\#)(N(R^\#)_2)$ 、 $-C(R^\#)=C(R^\#)(NH(R^\#))$ 或 $-C(R^\#)=C(R^\#)(NH_2)$ 的基团,其中每个R[#]-独立地为如本文定义的。

[0053] “肟”基团为式: $-C(=NO(R^\#))(R^\#)$ 、 $-C(=NOH)(R^\#)$ 、 $-CH(=NO(R^\#))$ 或 $-CH(=NOH)$ 的基团,其中每个R[#]独立地为如本文定义的。

[0054] “酰肼”基团为式: $-C(=O)N(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-C(=O)NHN(R^\#)_2$ 、 $-C(=O)N(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-C(=O)N(R^\#)NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^\#)_2$ 或 $-C(=O)NHNH_2$ 的基团,其中每个R[#]-独立地为如本文定义的。

[0055] “肼”基团为式: $-N(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-NHN(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)NH_2$ 、 $-NHNH(R^\#)_2$ 或 $-NHNH_2$ 的基团,其中每个R[#]-独立地为如本文定义的。

[0056] “腙”基团为式: $-C(=N-N(R^\#)_2)(R^\#)_2$ 、 $-C(=N-NH(R^\#))(R^\#)_2$ 、 $-C(=N-NH_2)(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)(N=C(R^\#)_2)$ 或 $-NH(N=C(R^\#)_2)$ 的基团,其中每个R[#]独立地为如本文定义的。

[0057] “叠氮化物”基团为式: $-N_3$ 的基团。

[0058] “异氰酸酯”基团为式: $-N=C=O$ 的基团。

[0059] “异硫代氰酸酯”基团为式: $-N=C=S$ 的基团。

[0060] “氰酸酯”基团为式: $-OCN$ 的基团。

[0061] “硫代氰酸酯”基团为式: $-SCN$ 的基团。

[0062] “硫醚”基团为式: $-S(R^\#)$ 的基团,其中R[#]为如本文定义的。

[0063] “硫代羰基”基团为式: $-C=S(R^\#)$ 的基团,其中R[#]为如本文定义的。

[0064] “亚磺酰基”基团为式: $-S(=O)(R^\#)$ 的基团,其中R[#]为如本文定义的。

[0065] “砜”基团为式: $-S(=O)_2(R^\#)$ 的基团,其中R[#]为如本文定义的。

[0066] “磺酰氨基”基团为式: $-NHSO_2(R^\#)$ 或 $-N(烷基)SO_2(R^\#)$ 的基团,其中每个烷基和R[#]为如本文定义的。

[0067] “磺酰胺”基团为式: $-S(=O)_2N(R^\#)_2$ 或 $-S(=O)_2NH(R^\#)$ 或 $-S(=O)_2NH_2$ 的基团,其中每个R[#]独立地为如本文定义的。

[0068] “膦酸酯”基团为式: $-P(=O)(O(R^\#))_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(O(R^\#))(R^\#)$ 或 $-OP(=O)(OH)(R^\#)$ 的基团,其中每个R[#]独立地为如本文定义的。

[0069] “膦”基团为式: $-P(R^\#)_2$ 的基团,其中每个R $^\#$ 独立地为如本文定义的。

[0070] 当本文所述的除烷基之外的基团称为“取代的”时,其可以被任何合适的取代基或多个取代基取代。取代基的示例性的实例是见于本文公开的示例性化合物和实施方案中的那些,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;巯基;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰氨基;膦酸酯基;膦;硫代羰基;亚磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸乙酯;肟;羟胺;烷氧基胺;芳氧基胺;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;硫代氰酸酯;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(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的或非稠合的多环(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基);单环或稠合的或非稠合的多环芳基或杂芳基(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;芳烷氧基;杂环基氧基;和杂环基烷氧基。

[0071] 如本文使用的术语“氨基嘌呤化合物”指式(I)的化合物以及本文提供的其他实施方案。在一个实施方案中,“氨基嘌呤化合物”为表1所列的化合物。术语“氨基嘌呤化合物”包括本文提供的化合物的可药用盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

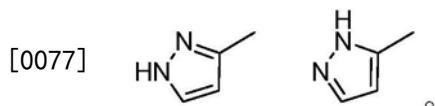
[0072] 如本文所使用,术语“可药用盐”指由可药用无毒酸或碱制备的盐,所述无毒酸或碱包括无机酸和碱以及有机酸和碱。式(I)的化合物的合适的可药用碱加成盐包括,但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐,或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。合适的无毒酸包括,但不限于无机酸和有机酸,比如乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、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、硫酸和甲磺酸。因此,特定盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其他的盐是本领域熟知的,参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) or Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)。

[0073] 如本文所使用且除非另有说明,否则术语“立体异构体”或“立体异构纯的”指氨基嘌呤化合物的一种立体异构体,其基本上不含该化合物的其他立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含该化合物的相反对映异构体。具有两个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含该化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构纯的化合物包含大于约80%重量的化合物的一种立体异构体和少于约20%重量的化合物的其他立体异构体,大于约90%重量的化合物的一种立体异构体和少于约10%重量的化合物的其他立体异构体,大于约95%重量的化合物的一种立体异构体和少于约5%重量的化合物的其他立体异构体,或大于约97%重量的化合物的一种立体异构体和少于约3%重量的化合物的其他立体异构体。氨基嘌呤化合物可以具有手性中心并且可以作为外消旋体、单个对映异构体或非对映异构体及其混合物存在。所有这样的异构形式均包括在本文公开的实施方式中,包括其混合物。

[0074] 这样的氨基嘌呤化合物的立体异构纯形式的用途,以及那些形式的混合物的用途均涵盖在本文所公开的实施方案中。例如,包含等量或不等量的特定氨基嘌呤化合物的对映异构体的混合物都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使用标准技术比如手性柱或手性拆分剂来拆分。参见例如Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and 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)。

[0075] 还应当注意,氨基嘌呤化合物可以包括E和Z异构体或其混合物,以及顺式和反式异构体或其混合物。在某些实施方案中,氨基嘌呤化合物分离为E或Z异构体。在其他实施方案中,氨基嘌呤化合物是E和Z异构体的混合物。

[0076] “互变异构体”指彼此平衡的化合物的异构形式。异构形式的浓度将取决于化合物存在的环境,并且可以根据例如化合物是否为固体或在有机或水性溶液中而不同。例如,在水性溶液中,吡唑可以显示下述异构形式,其被称为彼此的互变异构体:



[0078] 如本领域技术人员容易地理解的,多种官能团和其他结构可以显示互变异构现象,并且式(I)的化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内。

[0079] 也应当注意,氨基嘌呤化合物可以在一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素进行放射性标记,所述放射性同位素比如例如氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)、硫-35(³⁵S)或碳-14(¹⁴C),或者可以是同位素富集的,比如用氘(²H)、碳-13(¹³C)或氮-15(¹⁵N)。如本文所使用的,“同位素体(isotopologue)”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”指具有不同于原子的天然同位素组成的同位素组成的原子。“同位素富集的”还可以指含有至少一种不同于原子的天然同位素组成的同位素组成的原子的化合物。术语“同位素组成”指给定原子存在的每种同位素的量。放射性标记和同位素富集的化合物用作治疗剂,例如,癌症和炎症治疗剂、研究试剂(例如,结合分析试剂)和诊断试剂(例如,体内显像剂)。如本文所述的氨基嘌呤化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都旨在涵盖于本文提供的实施方案的范围内。在某些实施方案中,提供了氨基嘌呤化合物的同位素体,例如,同位素体为氘、碳-13或氮-15富集的氨基嘌呤化合物。

[0080] 如本文使用的“治疗”指完全或部分缓解障碍、疾病或病症或与障碍、疾病或病症有关的一种或多种症状,或减缓或组织那些症状的进一步进展或恶化,或减缓或根除所述障碍、疾病或病症本身的病因。在一个实施方案中,所述障碍为黑素瘤。

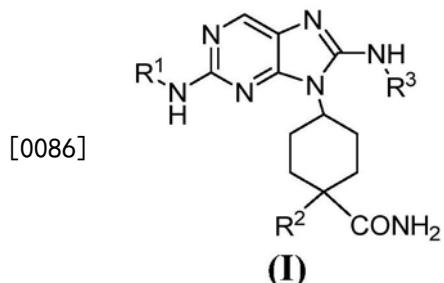
[0081] 如本文使用的“预防”指完全或部分延迟和/或阻止障碍、疾病或病症的发病、复发或扩散;使对象免于获得障碍、疾病或病症;或降低对象获得障碍、疾病或病症的风险。在一个实施方案中,所述障碍为如本文所述的黑素瘤或其症状。

[0082] 与氨基嘌呤化合物有关的术语“有效量”指能够治疗或预防本文公开的障碍、疾病或病症、或其症状的量。在一个实施方案中,所述障碍为黑素瘤。

[0083] 如本文使用的术语“对象”包括动物，包括但不限于下述动物：比如牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠，在一种实施方案中，包括哺乳动物，在另一种实施方案中，包括人类。在一个实施方案中，对象为患有黑素瘤或处于黑素瘤风险或其症状的人类。

[0084] 氨基嘌呤化合物

[0085] 本文提供具有下式(I)的化合物：



[0087] 及其可药用盐、互变异构体、立体异构体、对映异构体和同位素体，

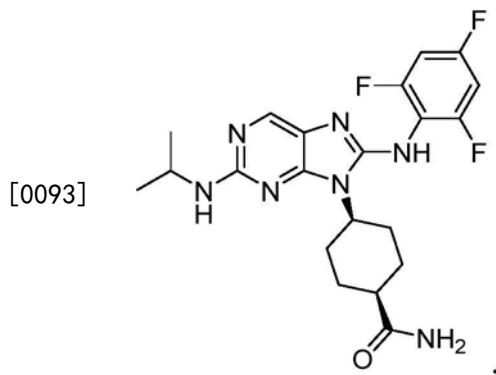
[0088] 其中：

[0089] R¹为取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烷基烷基、或取代的或未取代的非芳香族杂环基；

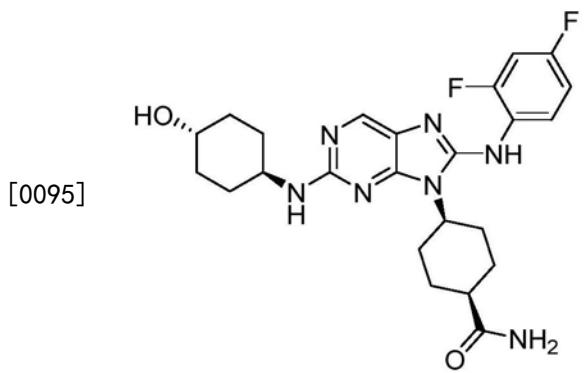
[0090] R²为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基；

[0091] R³为被一个或多个卤素取代的苯基，任选地进一步被一个或多个独立地选自取代的或未取代的C₁₋₃烷基、CN和-OR'的取代基取代，其中每个R'独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基；

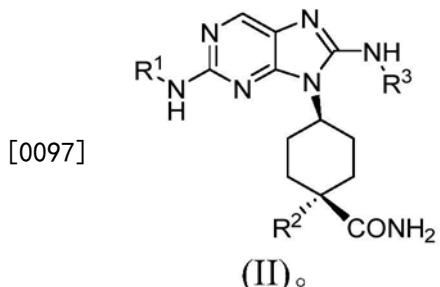
[0092] 条件是所述化合物不是4-[2-[(1-甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺



[0094] 或4-[8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺



[0096] 在一个实施方案中,所述化合物为式 (II) 的化合物:

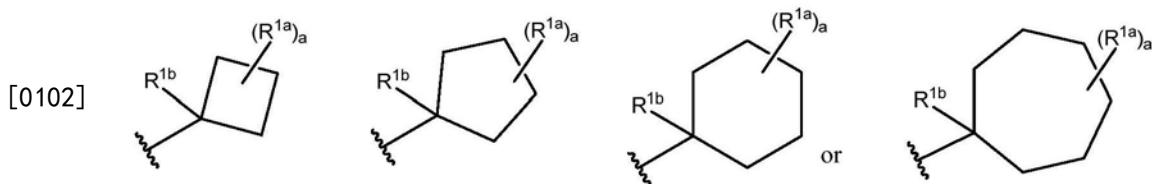


[0098] 在式 (I) 的化合物的某些实施方案中, R^1 为取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基。在某些实施方案中, R^1 为取代的或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异戊基或新戊基。在某些实施方案中, R^1 被一个或多个独立地选自卤素或 OR 的取代基取代, 其中每个 R 独立地为 H 或取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基。例如, R^1 被一个或多个独立地选自 F 、 OH 和 OCH_3 的取代基取代。在某些实施方案中, R^1 为乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $CH_2CH(CH_3)OCH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $CH_2C(F_2)CH_2OH$ 、 $CH_2C(F_2)CH_2OCH_3$ 、 $CH(CF_3)CH_2OH$ 、 $CH(CF_3)CH_2OCH_3$ 、 $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_2OCH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 或 $CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 。例如, R^1 为异丙基、异丁基、叔丁基、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $CH_2C(F_2)CH_2OH$ 、 $CH(CF_3)CH_2OH$ 、 $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$ 或 $CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 。

[0099] 在一个实施方案中, R^1 为异丙基、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 或 $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$ 。在某些实施方案中, R^1 为 (S)-2-丙-1-醇:



[0101] 在某些实施方案中, R^1 为取代的或未取代的环烷基。在某些实施方案中, R^1 为取代的或未取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在某些实施方案中, R^1 被一个或多个独立地选自卤素、 OR 、 SO_2R' 、取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基和取代的或未取代的杂环基的取代基取代, 其中每个 R 独立地为 H 或取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基, 且每个 R' 独立地为取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基。在某些实施方案中, R^1 被一个或多个独立地选自下述的取代基取代: F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、甲基、和取代的或未取代的 5-元杂环基, 例如吡咯烷二酮基或噁二唑基。在某些其他实施方案中, R^1 为环丁基、环戊基、环己基或环庚基, 任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代: F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、甲基、吡咯烷二酮基和噁二唑基。在某些实施方案中, R^1 为



[0103] 其中

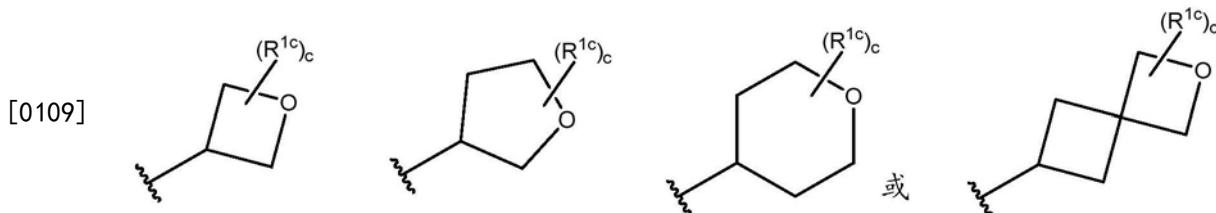
[0104] 每个R^{1a}独立地为F、OH、OCH₃、SO₂CH₃或甲基；

[0105] R^{1b}为H或CH₃；

[0106] 和a为0-4。

[0107] 在某些实施方案中，R¹为取代的或未取代的cycloalkylalkyl。在某些实施方案中，R¹为取代的或未取代的(C₁₋₃烷基)-(C₁₋₈环烷基)，例如R¹为取代的或未取代的CH₂-环丙基、CH₂-环丁基、CH₂-环戊基、CH₂-环己基或CH₂-环庚基。在某些实施方案中，R¹被一个或多个独立地选自(C₁₋₃烷基)OR或OR的取代基取代，其中每个R独立地为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基。例如，R¹为CH₂-环丙基、CH₂-环丁基、CH₂-环戊基或CH₂-环己基，任选地被一个或多个CH₂OH或OH取代。

[0108] 在某些实施方案中，R¹为取代的或未取代的非芳香族杂环基。在某些实施方案中，R¹为取代的或未取代的氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢-噻喃二氧化物(thiopyrandioxide)、哌啶基、氧杂环庚烷基或氧杂螺庚基。在某些实施方案中，R¹被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、OR、SO₂R⁴、C(=O)R⁵、C(=O)OR⁶、C(=O)NRR⁷取代的或未取代的C₁₋₃烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基芳基，其中每个R独立地为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基；R⁴为取代的或未取代的C₁₋₃烷基、或取代的或未取代的芳基；R⁵为取代的或未取代的C₁₋₃烷基；R⁶为取代的或未取代的C₁₋₆烷基，且R⁷为取代的或未取代的C₁₋₃烷基、或取代的或未取代的芳基。例如，R¹为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢-噻喃二氧化物、哌啶基、氧杂环庚烷基或氧杂螺庚基，任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：F、OH、SO₂CH₃、SO₂-甲苯磺酰基、C(=O)CH₃、C(=O)OCH₃、C(=O)O-叔丁基、C(=O)O-异丙基、C(=O)NHCH₃、C(=O)NH-苯基、甲基、乙基、异丙基、CH₂OH、苯基、吡啶基或苄基。在一个实施方案中，R¹为



[0110] 其中每个R^{1c}独立地为F、OH、甲基或CH₂OH；

[0111] 和c为0-3。

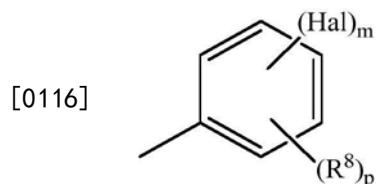
[0112] 在某些这样的实施方案中，R^{1c}为F或甲基且c为1或2。

[0113] 在式(I)的化合物的某些实施方案中，R²为H。在其它实施方案中，R²为CH₃。

[0114] 在式(I)的化合物的某些实施方案中，R³为邻-卤素取代的苯基。在一个实施方案中，R³为o-氟或o-氯取代的苯基。在某些实施方案中，苯基另外被对取代，例如，苯基另外被p-氯、p-溴、p-氟、p-CN、p-甲基p-CF₃或p-OCH₃取代。在其它实施方案中，R³为对-卤素取代的苯基。在某些实施方案中，R³为p-氟或p-氯取代的苯基。在某些实施方案中，苯基另外被邻

取代,例如,苯基另外被o-氯、o-氟或o-甲基取代。在其它实施方案中,R³为对-CN取代的苯基。在某些实施方案中,苯基另外被邻取代,例如,苯基另外被o-氯或o-氟取代。在仍然其它实施方案中,R³为邻、邻-二卤素取代的苯基。在一个实施方案中,R³为o,o-二氟或o,o-二氯取代的苯基。在某些实施方案中,苯基另外被对取代,例如,苯基另外被p-氯、p-溴、p-氟、p-CN、p-甲基p-CF₃或p-OCH₃取代。在仍然其它实施方案中,R³为邻,对-二卤素取代的苯基。在一个实施方案中,R³为o,p-二氟取代的苯基或o,p-二氯取代的苯基。在某些实施方案中,苯基另外被邻取代,例如,苯基另外被o-氯、o-氟或o-甲基取代。在仍然其它实施方案中,R³为2,4,6-三卤素取代的苯基。在一个实施方案中,R³为2,4,6-三氟取代的苯基、4-氯2,6-二氟取代的苯基或2,4,6-三氯取代的苯基。在仍然另一个实施方案中,R³为邻卤素、对-CN取代的苯基。在一个实施方案中,R³为o-氟-p-CN取代的苯基,或o-氯-对-CN取代的苯基。在某些实施方案中,苯基另外被邻取代,例如,苯基另外被o-氯或o-氟取代。

[0115] 在式(I)的化合物的某些实施方案中,R³为



[0117] 其中

[0118] 每个Hal独立地为卤素;

[0119] 每个R⁸独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基、CN或OR';

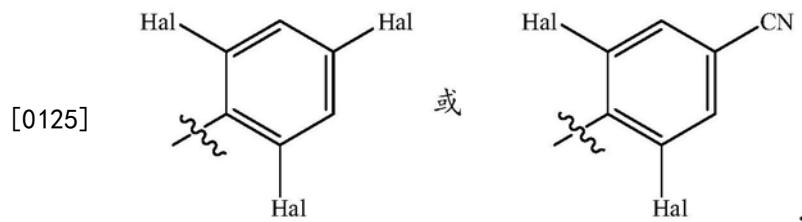
[0120] 每个R'独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基;

[0121] m为1-3;

[0122] 和p为0-2。

[0123] 在某些实施方案中,每个Hal独立地为Cl或F。在其它实施方案中,每个R⁸独立地为CH₃、CF₃、CN或OCH₃。在仍然其它实施方案中,m为2或3。在仍然其它实施方案中,p为0或1。

[0124] 在式(I)的化合物的某些实施方案中,R³为



[0126] 且每个Hal独立地卤素。

[0127] 在某些实施方案中,每个Hal独立地为F或Cl。

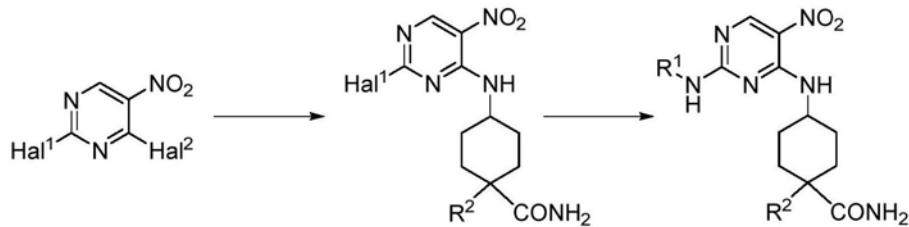
[0128] 本文提供的进一步的实施方案包括一个或多个上述给出的具体实施方案的组合。

[0129] 式(I)的代表性化合物列在表1中。

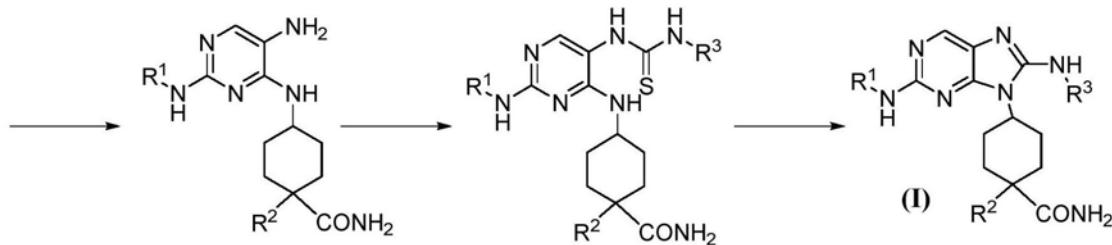
[0130] 在本文所述Lox-IMVI抗-增殖测定中测试了表1中列出的氨基嘌呤化合物,发现其在其中具有活性。在一个实施方案中,氨基嘌呤化合物为如本文所述的化合物,其中该化合物以10μM的浓度抑制黑素瘤细胞增殖(例如,对象的细胞或细胞系,例如Lox-IMVI)至少约50%或以上。

[0131] 制备氨基嘌呤化合物的方法

[0132] 氨基嘌呤化合物可以使用常规有机合成和市售可获得的起始物质制备。例如而非限制,式(I)的氨基嘌呤化合物可以如美国专利No. 7,723,340和美国专利No. 8,158,635或如下显示的方案1中以及本文所列实施例中描述的来制备。应当注意,本领域技术人员应当知晓如何修饰示例性方案和实施例中所述的方法以获得期望的产物。

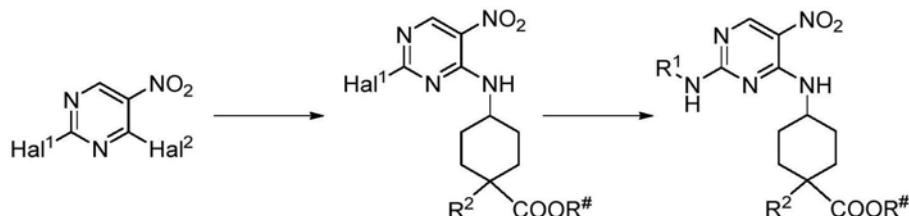


[0133]

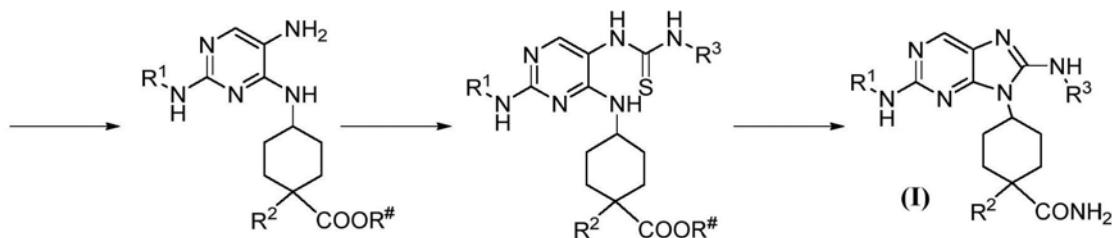


[0134] 方案1

[0135] 如方案1所示,式(I)的化合物(其中R¹、R²和R³为如本文定义的)可以由合适的衍生化的硝基嘧啶(其中Hal¹为Cl,且Hal²为Cl)开始制备。在低温(例如,-78℃)下,在溶剂比如例如DCM或THF中,在碱比如例如DIEA、TEA或吡啶的存在下,用合适的4-氨基环己烷-1-甲酰胺衍生物处理二卤代的硝基嘧啶,得到环己基酰胺侧链并入。在高温(例如,25–80℃)下,在溶剂比如DCM、THF、二噁烷或DMF中,在碱比如DIEA、TEA或吡啶的存在下,用R¹NH₂处理该产物,得到R¹侧链并入。在溶剂比如MeOH或乙酸乙酯中,在催化剂比如Pd/C的存在下,使用例如氢气还原硝基部分,得到氨基嘧啶衍生物。在溶剂比如THF、DMF、NMP、二噁烷或EtOH中,用R³NCS处理该氨基嘧啶衍生物,得到(任选分离的)硫脲衍生物,任选地在高温(例如,40–80℃)下,在溶剂例如THF、二噁烷、NMP或DMF中,使用例如EDC或DIC将其环化,得到式(I)的化合物。

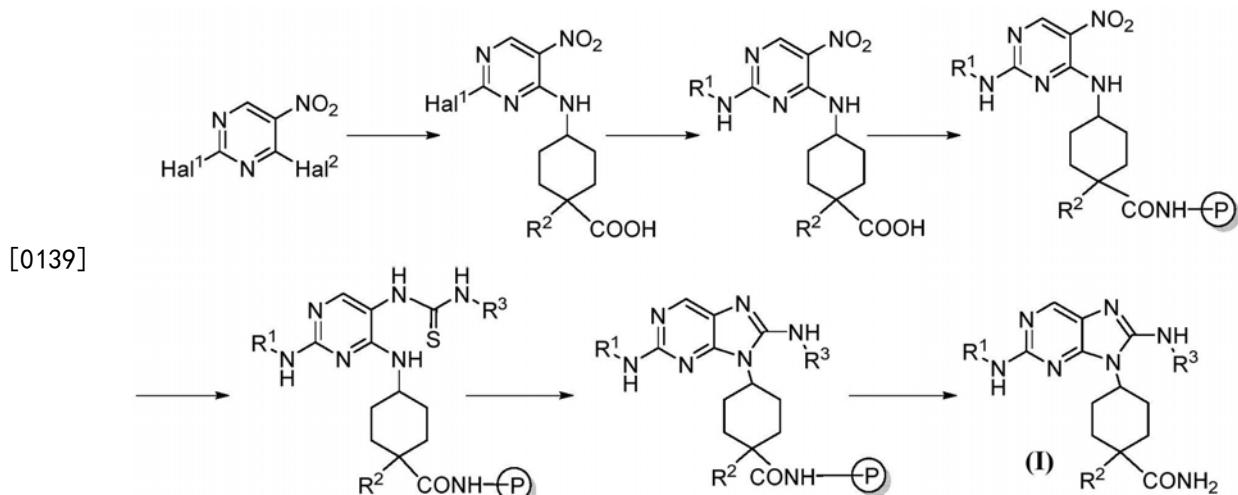


[0136]



[0137] 方案2

[0138] 可选地,如方案2所示,式(I)的化合物,其中R¹、R²和R³为如本文定义的,且R[#]为C₁₋₂烷基,可以由如前所述合适地衍生化的硝基嘧啶(其中Hal¹为C1,且Hal²为C1)开始制备。在低温(例如,-78℃)下,在溶剂比如DCM或THF中,在碱比如DIEA、TEA或吡啶的存在下,用合适的4-氨基环己烷-1-羧酸酯烷基酯衍生物处理二卤代硝基嘧啶,得到环己基烷基酯侧链并入。在高温(例如,25-80℃)下,在溶剂比如DCM、THF、二噁烷或DMF中,在碱比如DIEA、TEA或吡啶的存在下,用R¹NH₂处理该产物,得到R¹侧链并入。在溶剂比如MeOH或乙酸乙酯中,在催化剂比如Pd/C的存在下,使用氢气还原硝基部分,得到氨基嘧啶衍生物。在溶剂比如THF、DMF、NMP、二噁烷或EtOH中,用R³NCS处理该氨基嘧啶衍生物,得到(任选地分离的)硫脲衍生物,任选地在高温(例如,40℃至80℃)下,在溶剂例如THF、NMP、二噁烷或DMF中,使用例如EDC或DIC将其环化,得到衍生化的二氨基嘌呤衍生物。任选地在高温(例如,40-80℃)下,在溶剂(比如,THF、MeOH或EtOH水溶液)专用,使用碱(比如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾),进行所述烷基酯的皂化,接着在溶剂例如DMF中,在偶联剂(比如,例如HATU、CDI、HBTU、EDC,任选地与HOt或氯甲酸乙酯的组合)和碱(比如,DIEA、TEA、吡啶、DBU或NMM)的存在下,经由用NH₄Cl处理进行酰胺形成,得到式(I)的化合物。



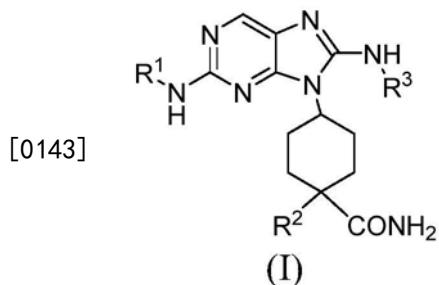
[0139]

[0140] 方案3

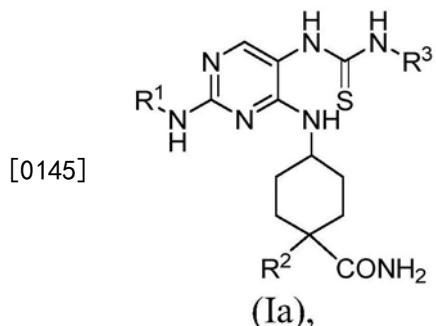
[0141] 在第三个方法中,式(I)的化合物,其中R¹、R²和R³为如本文定义的,且P为固体载体比如树脂,可以由如前所述合适的衍生化的硝基嘧啶(其中Hal¹为C1,且Hal²为C1)开始制备。在低温(例如,-78℃)下,在溶剂比如DCM或THF中,在碱比如DIEA、TEA或吡啶的存在下,用合适的4-氨基环己烷-1-羧酸酯衍生物处理所述二卤代的硝基嘧啶,得到环己基烷基羧酸酯侧链并入。在高温(例如,25-80℃)下,在溶剂比如DCM、THF、二噁烷或DMF中,在碱比如DIEA、TEA或吡啶的存在下,用R¹NH₂处理该产物,得到R¹侧链并入。在高温例如50℃下,在溶剂例如DMF中,使用偶联剂(例如,HATU、CDI、HBTU、EDC,任选地与HOt或氯甲酸乙酯组合),将该中间体偶联到固体载体比如聚合树脂(例如,Rink-H树脂)。在溶剂(比如DMF/MeOH混合物)中,用还原剂(比如氯化铬(II))处理树脂-结合的中间体,使得硝基还原。在高温例如40℃至60℃下,在溶剂例如EtOH下,使得到的胺部分与R3NCS反应,得到硫脲衍生物中间体。任选地在高温(例如,40℃至80℃)下,在溶剂例如THF、NMP、二噁烷或DMF中,使用例如EDC或DIC环化该中间体,得到树脂-结合的二氨基嘌呤衍生物。最后,酸处理(例如,在溶剂比如

DCM中,用TFA处理),使得式(I)的化合物从树脂裂解。

[0142] 在一个方面,本文提供用于制备式(I)的化合物的方法:



[0144] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(I)的化合物的条件下,使式(Ia)的化合物



[0146] 与EDC或DIC接触,其中:

[0147] R¹为取代的或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烷基烷基、或取代的或未取代的非芳香族杂环基;

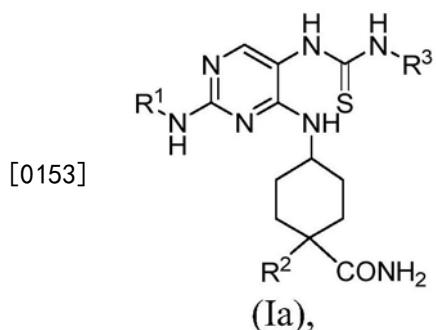
[0148] R²为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基;

[0149] R³为被一个或多个卤素取代的苯基,任选地进一步被一个或多个独立地选自取代的或未取代的C₁₋₃烷基、CN和-OR'的取代基取代,其中每个R'独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基。

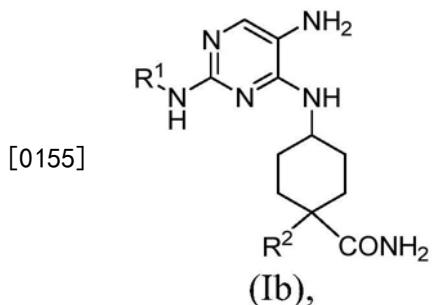
[0150] 在一个实施方案中,式(I)的化合物不是4-[2-[(1-甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺或4-[8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺。

[0151] 在一个实施方案中,溶剂为THF、二噁烷、NMP或DMF。在某些实施方案中,所述接触是在高温例如从约40°C至约80°C下进行的。

[0152] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Ia)的化合物:



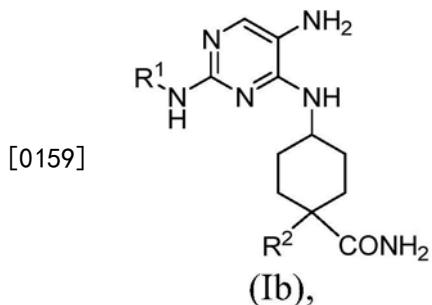
[0154] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Ia)的化合物的条件下,使式(Ib)的化合物



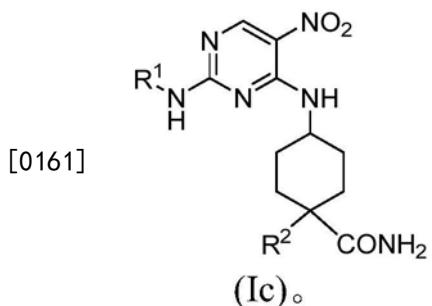
[0156] 与R³NCS接触。

[0157] 在一个实施方案中,溶剂为THF、DMF、NMP、二噁烷或EtOH。

[0158] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Ib)的化合物:

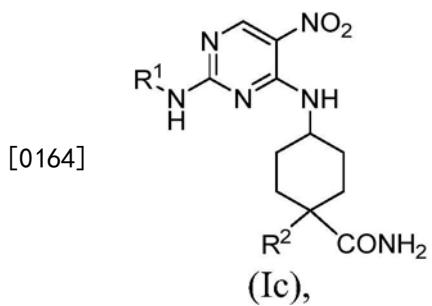


[0160] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Ib)的化合物的条件下,在催化剂的存在下,用还原剂还原式(Ic)的化合物

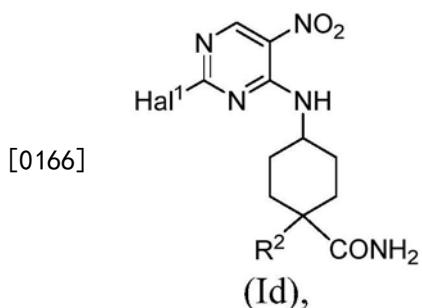


[0162] 在一个实施方案中,还原剂为H₂。在某些实施方案中,催化剂为Pd/C。在其它实施方案中,溶剂为MeOH或乙酸乙酯。

[0163] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Ic)的化合物:



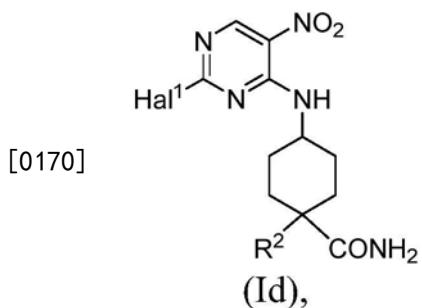
[0165] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Ic)的化合物的条件下,在碱的存在下,使式(Id)的化合物



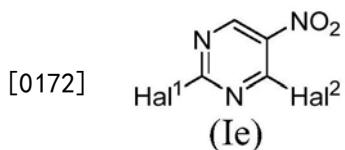
[0167] 与R¹NH₂接触,其中Hal¹为卤素。

[0168] 在一个实施方案中,Hal¹为Cl。在某些实施方案中,碱为DIEA、TEA或吡啶。在其它实施方案中,溶剂为DCM、THF、二噁烷或DMF。在某些实施方案中,接触是在高温例如约25℃到约80℃下进行的。

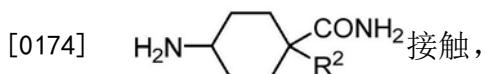
[0169] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Id)的化合物:



[0171] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Id)的化合物的条件下,在碱的存在下,使式(Ie)的化合物



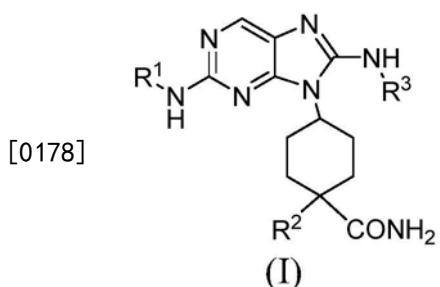
[0173] 与



[0175] ,其中Hal²为卤素。

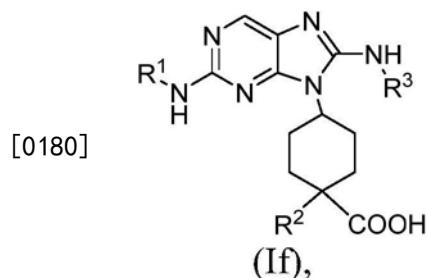
[0176] 在一个实施方案中,Hal²为Cl。在某些实施方案中,碱为DIEA、TEA或吡啶。在其它实施方案中,溶剂为DCM或THF。在某些实施方案中,接触是在低温例如约-78℃下进行的。

[0177] 在另一个方面,本文提供用于制备式(I)的方法:



[0179] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(I)的化合物的条件下,在偶联剂和碱的存

在下,使式 (If) 的化合物



[0181] 与NH₄Cl接触,其中:

[0182] R¹为取代的或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烷基烷基、或取代的或未取代的非芳香族杂环基;

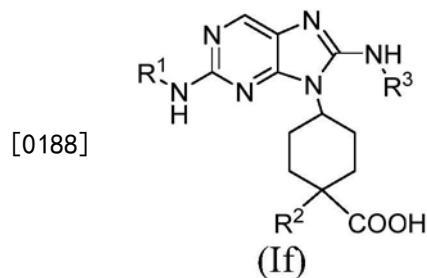
[0183] R²为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基;

[0184] R³为被一个或多个卤素取代的苯基,任选地进一步被一个或多个独立地选自取代的或未取代的C₁₋₃烷基、CN和-OR'的取代基取代,其中每个R'独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基。

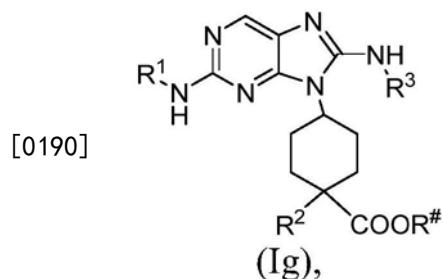
[0185] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物不是4-[2-[(1-甲基乙基) 氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基) 氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺或4-[8-[(2,4-二氟苯基) 氨基]-2-[(反式-4-羟基环己基) 氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺。

[0186] 在某些实施方案中,偶联剂为HATU、CDI、HBTU、EDC,任选地与HOBr或氯甲酸乙酯组合。例如,偶联剂为HATU。在某些实施方案中,碱为DIEA、TEA、吡啶、DBU或NMM。在一个实施方案中,溶剂为DMF。

[0187] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式 (If) 的化合物:



[0189] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式 (If) 的化合物的条件下,在碱的存在下,使式 (Ig) 的化合物

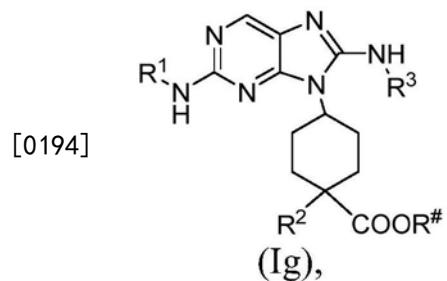


[0191] 与碱接触,其中R#为C₁₋₂烷基。

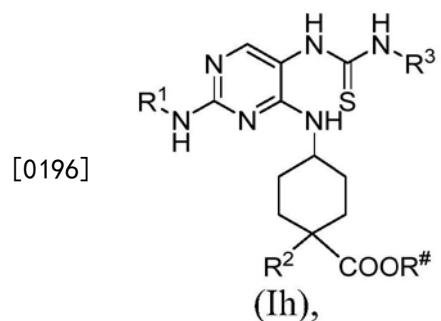
[0192] 在一个实施方案中,碱为氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾。在某些实施方案中,溶剂为THF、MeOH或EtOH水溶液。在某些实施方案中,所述接触是在高温例如约40℃至约80℃

下进行的。

[0193] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式 (Ig) 的化合物:



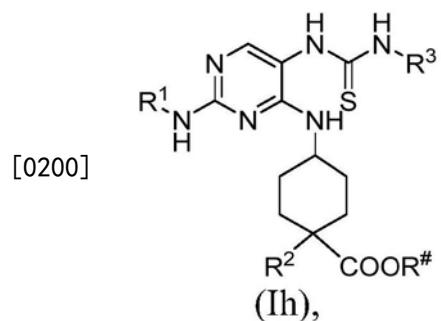
[0195] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式 (Ig) 的化合物的条件下,使式 (Ih) 的化合物



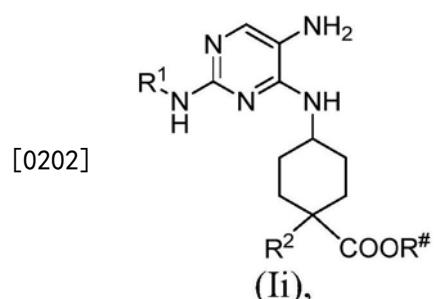
[0197] 与EDC或DIC接触。

[0198] 在一个实施方案中,溶剂为THF、二噁烷、NMP或DMF。在某些实施方案中,所述接触是在高温例如约40℃至约80℃下进行的。

[0199] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式 (Ih) 的化合物:



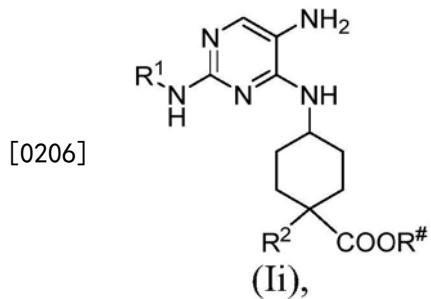
[0201] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式 (Ih) 的化合物的条件下,使式 (Ii) 的化合物



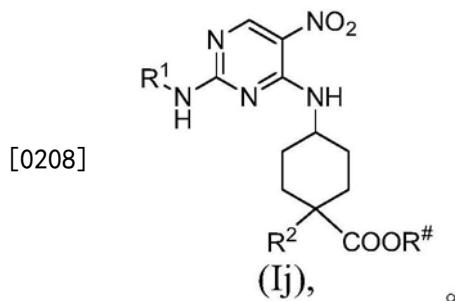
[0203] 与R³NCS接触。

[0204] 在一个实施方案中,溶剂为THF、DMF、NMP、二噁烷或EtOH。

[0205] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Ii)的化合物:

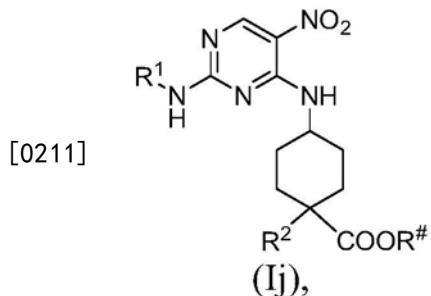


[0207] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Ii)的化合物的条件下,在催化剂的存在下,用还原剂,还原式(Ij)的化合物

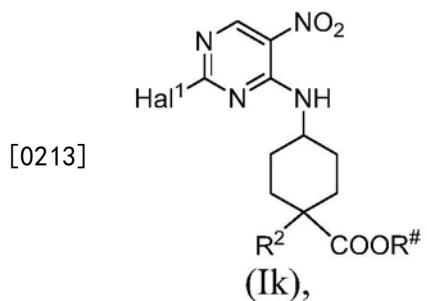


[0209] 在一个实施方案中,还原剂为H₂。在某些实施方案中,催化剂为Pd/C。在其它实施方案中,溶剂为MeOH或乙酸乙酯。

[0210] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Ii)的化合物:



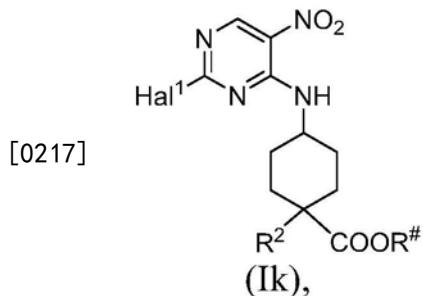
[0212] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Ij)的化合物的条件下,在碱的存在下,使式(Ik)的化合物



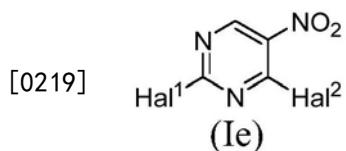
[0214] 与R¹NH₂接触,其中Hal¹为卤素。

[0215] 在一个实施方案中,Hal¹为Cl。在某些实施方案中,碱为DIEA、TEA或吡啶。在其它实施方案中,溶剂为DCM、THF、二噁烷或DMF。在某些实施方案中,所述接触是在高温例如约25℃至约80℃下进行的。

[0216] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Ik)的化合物:



[0218] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Ik)的化合物的条件下,在碱的存在下,使式(Ie)的化合物



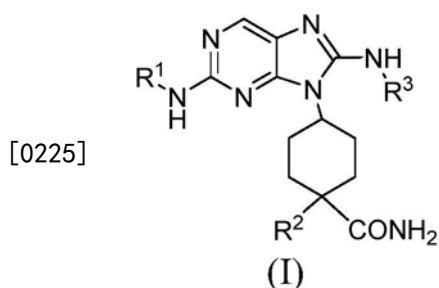
[0220] 与



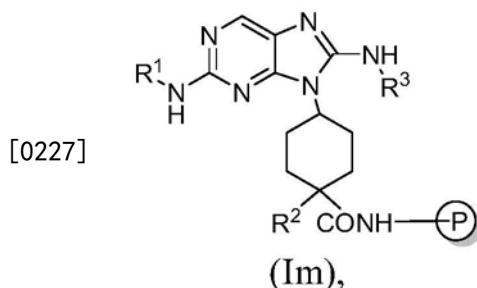
[0222] 其中Hal²为卤素。

[0223] 在一个实施方案中,Hal²为Cl。在某些实施方案中,碱为DIEA、TEA或吡啶。在其它实施方案中,溶剂为DCM或THF。在某些实施方案中,所述接触是在低温例如约-78°C下进行的。

[0224] 在仍然另一个方面,本文提供用于制备式(I)的化合物的方法:



[0226] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(I)的化合物的条件下,使式(Im)的化合物



[0228] 与酸接触,其中:

[0229] R¹为取代的或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烷基烷基、或取代的或未取代的非芳香族杂环基;

[0230] R²为H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基;

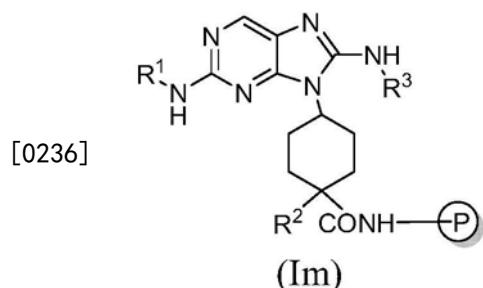
[0231] R^3 为被一个或多个卤素取代的苯基,任选地进一步被一个或多个独立地选自取代的或未取代的C₁₋₃烷基、CN和-OR'的取代基取代,其中每个R'独立地为取代的或未取代的C₁₋₃烷基;和

[0232] P为树脂。

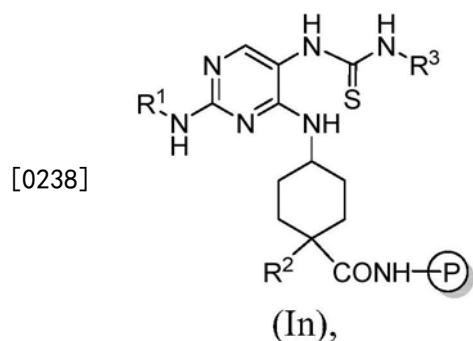
[0233] 在一个实施方案中,式(I)的化合物不是4-[2-[(1-甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺或4-[8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺。

[0234] 在某些实施方案中,酸为TFA。在某些实施方案中,溶剂为DCM。在其它实施方案中,树脂为Rink树脂。

[0235] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Im)的化合物



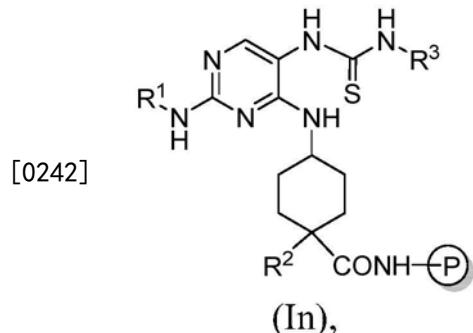
[0237] 所述方法包括,在溶剂中,在适于提供式(Im)的化合物的条件下,使式(In)的化合物



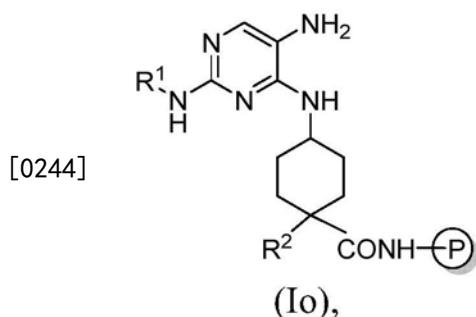
[0239] 与EDC或DIC接触。

[0240] 在一个实施方案中,溶剂为THF、NMP、二噁烷或DMF。在某些实施方案中,所述接触是在高温例如约40℃至约80℃下进行的。

[0241] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(In)的化合物:



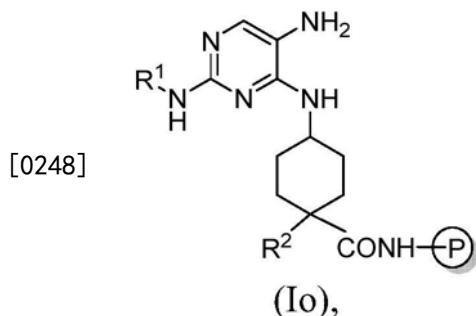
[0243] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(In)的化合物的条件下,使式(Io)的化合物



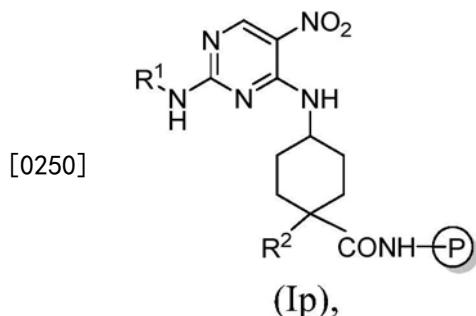
[0245] 与R³NCS接触。

[0246] 在一个实施方案中,溶剂为EtOH。在某些实施方案中,所述接触是在高温例如约40℃到约60℃下进行的。

[0247] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Io)的化合物:



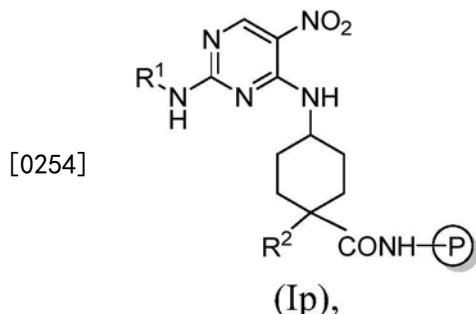
[0249] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Io)的化合物的条件下,使式(Ip)的化合物



[0251] 与还原剂接触。

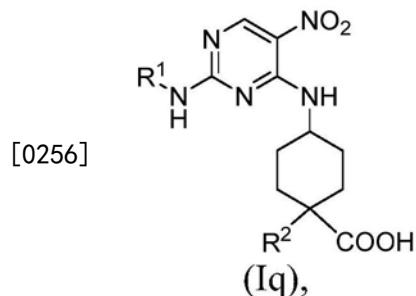
[0252] 在一个实施方案中,还原剂为氯化铬(II)。在一个实施方案中,溶剂为DMF、MeOH或其混合物。

[0253] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式(Ip)的化合物:



[0255] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Ip)的化合物的条件下,在偶联剂的存在

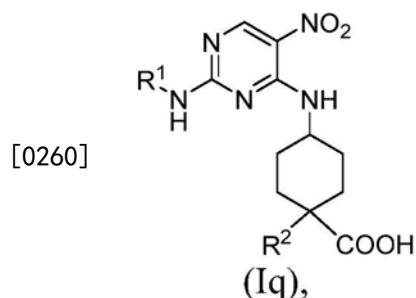
下,使式 (Iq) 的化合物



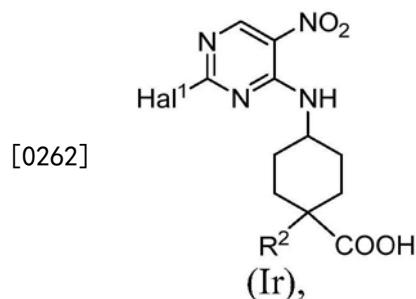
[0257] 与聚合树脂接触。

[0258] 在一个实施方案中,偶联剂为HATU、CDI、HBTU、EDC,任选地与HOBT或氯甲酸乙酯组合。在其它实施方案中,溶剂为例如DMF。在某些实施方案中,所述接触是在高温例如约50℃下进行的。

[0259] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式 (Iq) 的化合物:



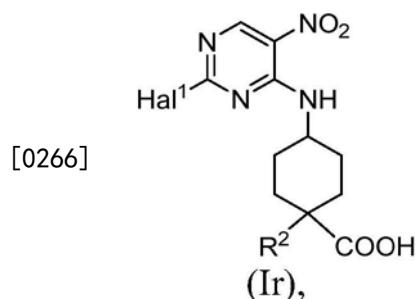
[0261] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式 (Iq) 的化合物的条件下,在碱的存在下,使式 (Ir) 的化合物



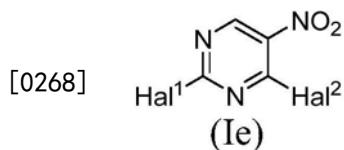
[0263] 与R¹NH₂接触,其中Hal¹为卤素。

[0264] 在一个实施方案中,Hal¹为Cl。在某些实施方案中,碱为DIEA、TEA或吡啶。在其它实施方案中,溶剂为DCM、THF、二噁烷或DMF。在某些实施方案中,所述接触是在高温例如约25℃至约80℃下进行的。

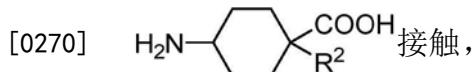
[0265] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括制备式 (Ir) 的化合物:



[0267] 所述方法包括在溶剂中,在适于提供式(Ir)的化合物的条件下,在碱的存在下,使式(Ie)的化合物



[0269] 与



[0271] 其中Hal²为卤素。

[0272] 在一个实施方案中, Hal²为Cl。在某些实施方案中, 碱为DIEA、TEA或吡啶。在其它实施方案中, 溶剂为DCM或THF。在某些实施方案中, 所述接触是在低温例如约-78°C下进行的。

[0273] 使用方法

[0274] 氨基嘌呤化合物具有作为药物治疗、预防或改善动物或人类中的病症的用途。因此, 本文提供的化合物可用于如本文提供的所有方法中。特别地, 如本文提供的氨基嘌呤化合物用于治疗或预防黑素瘤。本文提供的方法包括向需要其的对象给药有效量的一种或多种氨基嘌呤化合物。

[0275] 在另一个方面, 本文提供用于治疗或预防黑素瘤的方法, 包括向需要其的对象给药有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。本文提供用于所述方法的氨基嘌呤化合物。

[0276] 药物组合物和给药途径

[0277] 氨基嘌呤化合物可以以常规制剂形式口服或肠胃外给药至患者, 所述常规制剂形式为比如胶囊、微囊、片剂、颗粒剂、散剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂、糖浆、贴剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶、喷雾剂、溶液和乳剂。适合的制剂可以使用常规的有机或无机添加剂, 通过通常采用的方法制备, 所述有机或无机添加剂为比如赋形剂(例如, 蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、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、滑石或月桂基硫酸钠)、矫味剂(例如, 柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橘子粉)、防腐剂(例如, 苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、尼泊金甲酯或尼泊金丙酯)、稳定剂(例如, 柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、助悬剂(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)和底蜡(例如, 可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。例如, 药物组合物中氨基嘌呤化合物的有效量可以是将实现预期效果的量; 例如, 在用于口服和肠胃外给药的单位剂量中为约0.005mg/kg的对象体重至约10mg/kg的对象体重。

[0278] 待给药对象的氨基嘌呤化合物的剂量在相当程度上是可变的, 并且可以服从卫生护理专业人员的判断。通常, 氨基嘌呤化合物可以以约0.005mg/kg患对象体重至约10mg/kg对象体重的剂量每天一至四次给药, 但是上述剂量可以根据患者的年龄、体重和医学病症和给药类型而适当变化。在一个实施方案中, 剂量为约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。在任何给定的情况下,给药的氨基嘌呤化合物的量将取决于如活性组分的溶解度、使用的制剂和给药途径的这些因素。在一个实施方案中,应用局部浓度提供细胞内暴露或约0.01-10mM的浓度。

[0279] 在另一个实施方案中,本文提供用于治疗或预防疾病或病症的方法,包括向需要其的对象给药约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/天的氨基嘌呤化合物。

[0280] 在另一个实施方案中,本文提供用于治疗或预防疾病或病症的方法,包括向需要其的对象给药约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/天的氨基嘌呤化合物。在一个特定实施方案中,本文公开的方法包括向需要其的对象给药400mg/天、600mg/天或800mg/天的氨基嘌呤化合物。

[0281] 在另一个实施方案中,本文提供单位剂量制剂,其包括在约1mg至约200mg、约35mg至约1400mg、约125mg至约1000mg、约250mg至约1000mg、或约500mg至约1000mg之间的氨基嘌呤化合物。

[0282] 在一个特定实施方案中,本文提供单位剂量制剂,其包括约100mg或400mg的氨基嘌呤化合物。

[0283] 在另一个实施方案中,本文提供单位剂量制剂,其包括1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg的氨基嘌呤化合物。

[0284] 氨基嘌呤化合物可以每日给药一次、两次、三次、四次、或更多次。在一个特定实施方案中,给药600mg或更少的剂量作为每日一次剂量,并且每日两次以等于总日剂量一半的量给药超过600mg,

[0285] 出于方便的原因,氨基嘌呤化合物可以口服给药。在一个实施方案中,当口服给药时,氨基嘌呤化合物与膳食和水一起给予。在另一个实施方案中,氨基嘌呤化合物分散在水或果汁(例如,苹果汁或橙汁)中,并作为混悬剂口服给药。

[0286] 氨基嘌呤化合物也可以皮内、肌内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜内、舌下、脑内、阴道内、透皮、直肠、经粘膜、通过吸入或局部给药至耳、鼻、眼或皮肤。给药方式是由卫生护理专业人员判断,并且可以部分取决于医学病症的部位。

[0287] 在一个实施方案中,本文提供含有氨基嘌呤化合物而不含另外的载体、赋形剂或溶媒的胶囊。

[0288] 在另一个实施方案中,本文提供包括有效量的氨基嘌呤化合物和可药用载体或溶媒的组合物,其中可药用载体或溶媒可以包括赋形剂、稀释剂或其混合物。在一个实施方案中,组合物为药物组合物。

[0289] 组合物可以是片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、肠胃外溶液、锭剂、栓剂和混悬剂等形式。组合物可以经配制在剂量单位中含有每日剂量或每日剂量的适宜部分,所述剂量单位可以是单一片剂或胶囊或适宜体积的液体。在一个实施方案中,溶液由水溶性盐比如盐酸盐来制备。通常,所有组合物均根据药物化学中的已知方法制备。胶囊可以通过将氨基嘌

呤化合物与适合的载体或稀释剂混合，并将适当量的混合物填充到胶囊中来制备。常用的载体和稀释剂包括，但不限于惰性粉状物质，比如多种不同的淀粉、粉状纤维素、尤其是结晶和微晶纤维素、糖比如果糖、甘露醇和蔗糖、谷粉和类似的可食用粉末。

[0290] 片剂可以通过直接压制、湿法制粒或干法制粒来制备。其制剂通常加入稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及该化合物。典型的稀释剂包括，例如，多种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐(比如氯化钠)和糖粉。粉状纤维素衍生物也是有用的。典型的片剂粘合剂为下述物质，比如淀粉、明胶和糖(比如乳糖、果糖、葡萄糖等)。天然和合成树胶也是适宜的，其包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以充当粘合剂。

[0291] 片剂制剂中可能需要润滑剂以防止片剂和冲压机粘在模具中。润滑剂可以选自这样的滑的固体，如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油。片剂崩解剂是在润湿时膨胀以使片剂破碎并释放化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶和树胶。更特别地，可以使用例如玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、阴离子交换树脂、藻酸、瓜尔胶、柑桔渣和羧基甲基纤维素以及月桂基硫酸钠。片剂可以涂布作为调味剂和密封剂的糖，或涂布成膜保护剂，以改良片剂的溶解性质。组合物还可以配制成咀嚼片，例如通过在制剂中使用物质比如甘露醇配制。

[0292] 当希望作为栓剂给药氨基嘌呤化合物时，可以使用典型的基质。可可脂是传统的栓剂基质，其可以通过加入蜡以稍微升高其熔点而改变。特别地包括各种分子量的聚乙二醇的水可混溶性栓剂基质被广泛使用。

[0293] 氨基嘌呤化合物的作用可以通过合适的制剂而延迟或延长。例如，氨基嘌呤化合物的缓慢溶解的小丸可以被制备并加入片剂或胶囊剂中或作为缓释可植入装置。该技术还包括制备数种不同溶解速率的小丸，并使用小丸的混合物填充胶囊。片剂或胶囊可以涂布在可预测的期间抵抗溶解的膜。即使是肠胃外制剂也可以通过将氨基嘌呤化合物溶解或悬浮在允许其缓慢分散于血清中的油性或乳化的溶媒中制备成长效的。

实施例

[0294] 下述实施例作为示例说明存在，而不具有限制性。化合物使用Chemdraw Ultra 9.0 (CambridgeSoft) 中提供的自动名称生成工具命名，该工具在立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则支持下产生化学结构的系统形成。本领域技术人员可以修饰示例性的实例中阐述的方法以获得期望的产物。

[0295] 使用的缩写：

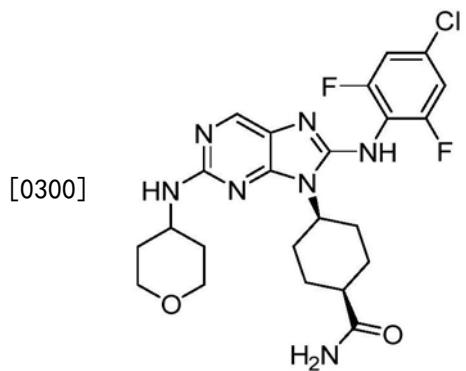
[0296]

Cbz	羧基苄基
CDI	羰基二咪唑
DAST	三氟化二乙基氨基硫
DBU	1,8-二氮杂二环 5.4.0 十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIC	二异丙基碳二亚胺
DIEA	二异丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
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
EtOH	乙醇
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四 甲基脲鎓六氟磷酸酯
HBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 鎓六氟磷酸酯
HMPA	六甲基磷酰胺

[0297]	HOEt	1-羟基苯并三唑
	HPLC	高效液相色谱
	HTRF	均相时间分辨荧光
	LCMS	液相色谱质谱
	mCPBA	间-氯过苯甲酸
	MeOH	甲醇
	MS	质谱
	MTBE	叔丁基甲基醚
	NMM	N-甲基吗啉
	NMP	N-甲基吡咯烷酮
	NMR	核磁共振
	pTSA	对甲苯磺酸
	SFC	超临界流体色谱
	TBTU	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓 四氟硼酸酯
	t-BuOH	叔丁醇
	TEA	三乙胺
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃
	TLC	薄层色谱
	TMS	三甲硅烷

[0298] 化合物合成

[0299] 实施例1. (1s,4s)-4-((4-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0301] 顺式-(4-氨基甲酰基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯。将顺式-4-叔-丁氧基羰基氨基-环己烷羧酸(1当量)和TEA(1.1当量)溶于0.3M THF中，并将该混合物冷却至0℃。滴加氯甲

酸乙酯(1.1当量)。在0℃下搅拌30分钟之后,加入在THF中的NH₃。在-78℃下,使该混合物搅拌2小时。用水稀释该混合物,并蒸发溶剂直到仅剩余水。过滤收集得到的沉淀物,并在真空下干燥,得到呈白色固体的顺式(4-氨基甲酰基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(45%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.10 (brs, 1H), 6.69 (brs, 2H), 3.41 (brs, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

[0302] 顺式-4-氨基-环己烷羧酸酰胺盐酸盐。向顺式-(4-氨基甲酰基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(1当量)在1/1DCM/TFA的溶液中。搅拌该混合物1小时。在减压下,蒸发溶剂。向得到的残余物中加入2M HC1/乙醚,得到白色固体。蒸发溶剂。用乙醚处理得到的固体,并过滤,得到呈白色固体的顺式-4-氨基-环己烷羧酸酰胺盐酸盐(100%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.08 (brs, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.48 (m, 2H)。

[0303] (1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺。将(1s,4s)-4-氨基环己烷甲酰胺盐酸盐(0.56mol)和2,4-二氯-5-硝基嘧啶(1当量)溶于DCM(0.16M)中。将该混合物冷却至-78℃。向加料漏斗中装入DIEA(3当量)和DCM(1.0M)。经由加料漏斗滴加DIEA溶液。在加入完成之后,在-78℃下再搅拌反应物2小时。通过LCMS监测反应。一旦反应完成,将反应混合物分配在DCM和水之间,分离有机层,并经无水硫酸钠干燥。过滤混合物,然后浓缩滤液,并用石油醚和乙酸乙酯(1:1)的混合物洗涤,得到呈黄色固体的(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(65%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.01 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.60~1.83 (m, 8H)。

[0304] 5-氯-1,3-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(isothiocyanatobenze)。向4-氯-2,6-二氟苯胺(1当量)在无水DCM(0.24M)中的溶液中一次性加入DIEA(2.5当量)。在室温下,搅拌30分钟之后,将混合物冷却至0℃,并在该温度下,经1小时滴加硫光气(1.8当量)。TLC(石油醚)显示反应完成。浓缩该混合物,通过硅胶柱色谱纯化残余物,得到呈无色油状物的5-氯-1,3-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(97%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.02 (d, J=7.2Hz, 2H)。

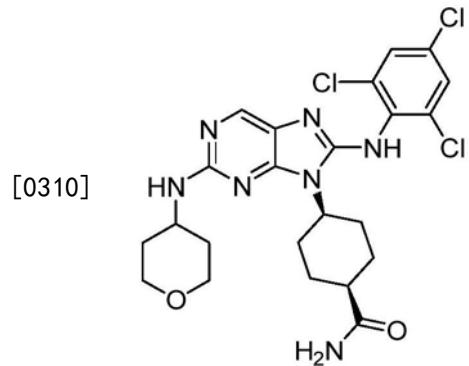
[0305] (1s,4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺。将(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)和四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(1当量)溶于THF(0.5M)中,并加入DIEA(2.5当量)。在70℃下,搅拌反应物3小时,用水稀释,并过滤,得到呈黄色固体的(1s,4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(产率98%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.84 (s, 1H); 8.52 (d, J=7.1Hz, 1H); 8.39 (d, J=7.1Hz, 1H); 7.23 (s, 1H); 6.74 (s, 1H); 4.24 (s, 1H); 3.87 (m, 3H); 3.58 (s, 1H); 3.10 (s, 1H); 2.22 (m, 2H); 1.61 (m, 13H); 1.25 (m, 5H)。

[0306] (1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺。向圆底烧瓶中加入在MeOH(0.15M)中的(1s,4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-甲酰胺(1当量)和Pd-C(0.1当量, 10%重量Pd),得到黑色悬浮液。在1atm的H₂下,搅拌该悬浮液过夜。如通过LCMS显示反应完成。过滤反应混合物,并用另外的MeOH洗涤。在真空中浓缩滤液,得到(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(87%)。MS (ESI) m/z=335.1 [M+1]⁺。

[0307] (1s,4s)-4-((5-(3-(4-氯-2,6-二氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺。在三颈烧瓶中,加入在THF/DMF(3/1,0.5M)中的(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)和5-氯-1,3-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量),得到紫色悬浮液。在室温下,搅拌反应物72小时。LCMS显示剩余少量起始物质。将反应物分配在DCM和水之间。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发,得到(1s,4s)-4-((5-(3-(4-氯-2,6-二氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(产率79%)。MS (ESI) m/z 540 = [M+1]⁺。

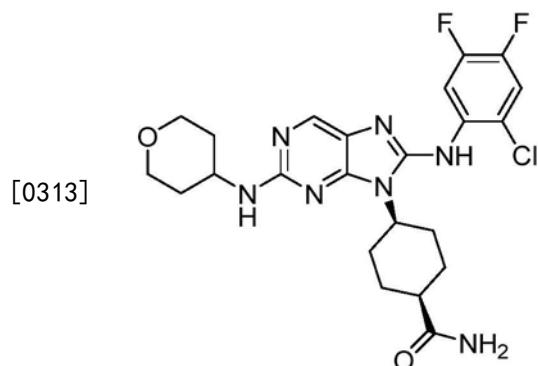
[0308] (1s,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。在圆底烧瓶中加入在THF(0.2M)中的(1s,4s)-4-((5-(3-(4-氯-2,6-二氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)和EDC(2当量),得到黄白色悬浮液。将该悬浮液加热至60℃1小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(产率57%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.37 (br.s., 1H) 8.02 (br.s., 1H) 7.46 (d, J=6.31Hz, 2H) 7.26 (br.s., 1H) 6.72 (br.s., 1H) 4.52 (br.s., 1H) 4.08 (br.s., 1H) 3.86 (dt, J=11.74, 3.74Hz, 2H) 3.64 (t, J=10.56Hz, 2H) 2.59-2.72 (m, 2H) 2.21 (d, J=12.93Hz, 2H) 1.93 (d, J=9.77Hz, 2H) 1.68 (d, J=10.72Hz, 2H) 1.55-1.65 (m, 2H) 1.44-1.55 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 506.2 [M+1]⁺。

[0309] 实施例2. (1s,4s)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0311] (1s,4s)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。在室温下,搅拌(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)和1,3,5-三氯-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)的混合物2小时。加入在THF(0.17M)中的EDC(2当量),将该反应加热至60℃,并搅拌1小时。将反应物冷却,并充分浓缩有机溶剂。将得到的残余物用水稀释,搅拌30分钟,并过滤。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(产率79%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.11 (br.s., 1H) 7.69 (br.s., 2H) 7.23 (br.s., 1H) 6.71 (br.s., 1H) 4.47 (br.s., 1H) 4.05 (br.s., 1H) 3.86 (dt, J=11.59, 3.66Hz, 2H) 3.61 (d, J=11.03Hz, 2H) 2.59-2.74 (m, 2H) 2.20 (d, J=13.24Hz, 2H) 1.90 (d, J=10.40Hz, 2H) 1.69 (br.s., 2H) 1.41-1.64 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 540.2 [M+H]⁺。

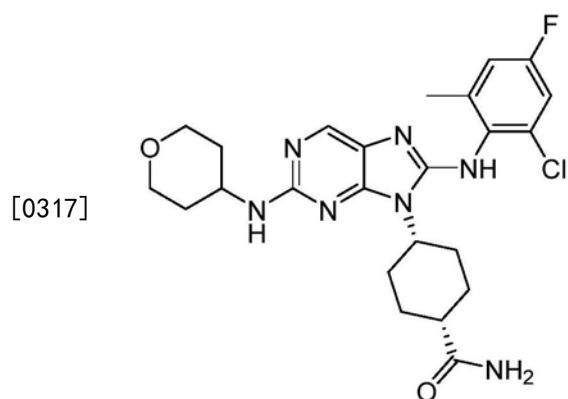
[0312] 实施例3. (1s,4s)-4-(8-((2-氯-4,5-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺



[0314] 1-氯-4,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯。在0℃下,向2-氯-4,5-二氟苯胺(1当量)和氢氧化钠(3当量)在DCM(0.24M)和水(0.24M)中的混合物中滴加硫光气(3当量)。在25℃下,搅拌反应混合物过夜。TLC显示反应完成。分离有机相,并经MgSO₄干燥,然后浓缩,得到呈白色固体的1-氯-4,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(53%)。

[0315] (1s,4s)-4-(8-((2-氯-4,5-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)在DMF(0.24M)中的溶液中一次性加入1-氯-4,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1.1当量)。在室温下,搅拌该混合物2小时。将EDC(2.5当量)加入到反应溶液中。在室温下,搅拌得到的混合物过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((2-氯-4,5-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(35%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.21-8.21 (m, 1H), 8.02-7.54 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 3H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.73-2.51 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.23 (d, J=13.3Hz, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.74-1.37 (m, 6H)。MS (ESI) m/z=506.1 [M+1]⁺。

[0316] 实施例4. (1s,4s)-4-(8-((2-氯-4-氟-6-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



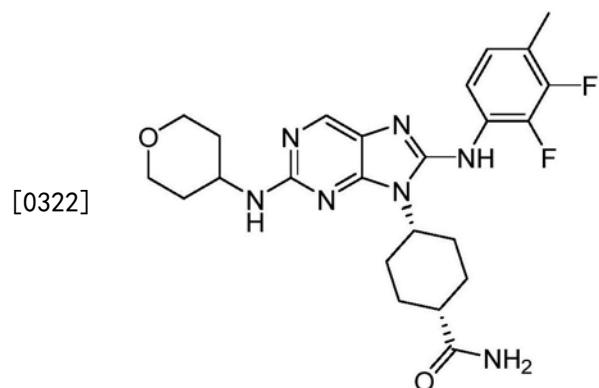
[0318] 2-氯-4-氟-6-甲基苯胺。在90℃下,向4-氟-2-甲基苯胺(1当量)在乙腈(0.4M)中的混合物加入NCS(1当量)。在90℃下,搅拌混合物1小时。将该混合物浓缩成残余物,经由硅胶色谱纯化残余物,得到呈黄色固体的2-氯-4-氟-6-甲基苯胺(24%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.87 (dd, J=8.4, 2.8Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 2.17 (s,

3H)。

[0319] 1-氯-5-氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯。在0℃下,向2-氯-4-氟-6-甲基苯胺(0.3g,1.9mmol)在DCM/H₂O(1/2,0.15M)中的混合物中加入NaOH(21当量)和SCCl₂(5当量)。在加入之后,使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。过滤该混合物,并用DCM萃取滤液。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩成残余物。通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-氯-5-氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(52%)。

[0320] 顺式-4-(8-((2-氯-4-氟-6-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.12M)中的溶液中加入1-氯-5-氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(1当量)。在室温下,搅拌反应混合物1小时,并加入DIC(2当量)。在室温下,搅拌该混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到顺式-4-(8-((2-氯-4-氟-6-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(50%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:7.93(s,1H),7.21(t,J=7.2Hz,1H),7.09(d,J=7.6Hz,1H),4.34(s,1H),4.07-3.96(m,3H),3.71-3.66(s,2H),2.93-2.90(m,2H),2.67(s,1H),2.35-2.31(m,5H),2.04-2.01(m,2H),1.82-1.80(m,4H),1.58-1.51(m,2H)。MS(ESI)m/z=502.2[M+1]⁺。

[0321] 实施例5.(1s,4s)-4-(8-((2,3-二氟-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺

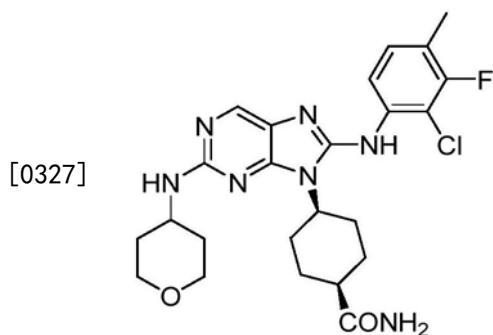


[0323] 2,3-二氟-4-甲基苯胺。在25℃下,向2-氯-6-氟-3-甲基苯甲酸(1当量)在THF(0.45M)中的混合物中加入DPPA(1.07当量)和TEA(3当量)。在25℃下,搅拌该混合物2小时,然后将该混合物加热回流2小时。向反应物中加入水,并使该混合物回流1小时。将该混合物浓缩成残余物,通过硅胶色谱纯化,得到呈黄色油状物的2-氯-6-氟-3-甲基苯胺(46%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:6.83(dd,J=8.4,10.3Hz,1H),6.56(dd,J=5.8,8.3Hz,1H),4.08(br.s.,1H),2.31(s,1H)。

[0324] 2,3-二氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯。在0℃下,向2-氯-6-氟-3-甲基苯胺(1当量)在DCM/水(1/2,0.1M)中的混合物中加入NaOH(6当量)和SCCl₂(3当量)。在加入之后,使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。过滤该混合物,用DCM萃取滤液,经Na₂SO₄干燥合并的有机层,并浓缩成残余物。通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈黄色油状物的2,3-二氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯(63%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.09(dd,J=5.7,8.6Hz,1H),7.01-6.93(m,1H),2.36(s,3H)。

[0325] (1s,4s)-4-(8-((2,3-二氟-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.12M)中的溶液中加入2,3-二氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯(1当量)。在25℃下,搅拌该反应混合物1小时。向该混合物中加入DIC(2当量),并在25℃下继续搅拌16小时。标准后处理和纯化方法,得到顺式-4-(8-((2-氯-6-氟-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(42%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.96(s,1H),7.31-6.92(m,2H),4.42(s,1H),4.12-3.91(m,3H),3.68(t,J=11.3Hz,2H),2.89(d,J=11.7Hz,2H),2.65(s,1H),2.45-2.23(m,5H),2.09-1.97(m,2H),1.92-1.68(m,4H),1.62-1.47(m,2H)。MS(ESI)m/z=486.3[M+1]⁺。

[0326] 实施例6.(1s,4s)-4-(8-((2-氯-3-氟-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



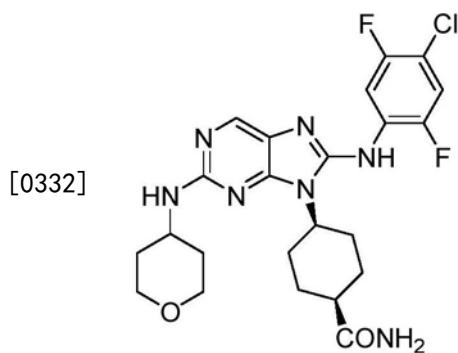
[0328] 2-氯-3-氟-4-甲基苯胺。向3-氟-4-甲基苯胺(1当量)在DMF(1.6M)中的冷却(0℃)溶液中加入NCS(1当量)。在加入完成之后。使反应物升温至室温,并搅拌18小时。将反应物用乙酸乙酯稀释,用饱和的Na₂SO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。经由硅胶柱色谱纯化得到的残余物,得到呈黄色固体的2-氯-3-氟-4-甲基苯胺(8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:6.87(t,J=8.1Hz,1H),6.49(dd,J=1.2,8.2Hz,1H),4.02(s,2H),2.20(d,J=1.8Hz,3H)。

[0329] 2-氯-3-氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯。向2-氯-3-氟-4-甲基苯胺(1当量)在DCM/H₂O(1/1,0.3M)中的冷却溶液中加入NaOH(3当量),接着滴加SCC₁₂(3当量)10分钟。在加入之后,在室温下搅拌该混合物60分钟。将反应物用石油醚稀释,并经由硅胶垫过滤。浓缩滤液,得到呈黄色油状物的2-氯-3-氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯(48%)。

[0330] (1s,4s)-4-(8-((2-氯-3-氟-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在无水DMF(0.15M)中的溶液中加入2-氯-3-氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯(3当量),并在室温下,搅拌该混合物90分钟。加入DIC(6当量),并在室温下搅拌该混合物。标准后处理和纯化方法,得到顺式-4-(8-((2-氯-3-氟-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(40%)。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δppm:8.07(s,1H),7.34-7.12(m,2H),4.37(s,1H),4.11-3.92(m,3H),3.71(t,J=11.0Hz,2H),2.89(d,J=11.0Hz,2H),2.67(s,1H),2.47-2.17(m,5H),2.04(d,J=11.5Hz,2H),1.89-1.71(m,4H),1.64-1.47(m,2H)。MS(ESI)m/z=502.2[M+1]⁺。

[0331] 实施例7.(1s,4s)-4-(8-((4-氯-2,5-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)

氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺

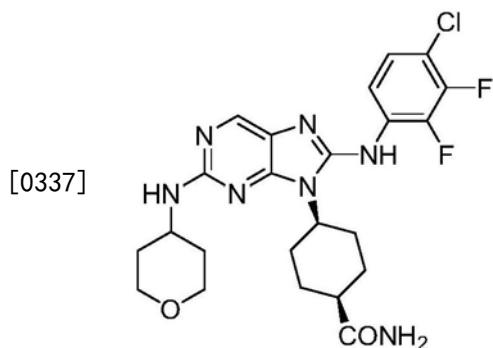


[0333] 4-氯-2,5-二氟苯胺。向1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯(1当量)在乙酸(0.5M)中的混合物中加入Fe(5当量),将其在110℃下加热回流3小时。过滤该混合物,浓缩滤液,得到粗产物,通过硅胶色谱纯化,得到呈白色固体的4-氯-2,5-二氟苯胺(80%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.08-6.99 (m, 1H), 6.65 (dd, J=7.8, 10.7Hz, 1H)。

[0334] 1-氯-2,5-二氟-4-异硫代氰酸酯基苯。在0℃下,向4-氯-2,5-二氟苯胺(1.0g, 6.1mmol)在DCM/水(0.1M, 1/2)中的混合物中加入NaOH(6当量)和SCC₁₂(3当量)。在加入之后,使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。过滤该混合物,并用DCM萃取滤液。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩成残余物。通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-氯-2,5-二氟-4-异硫代氰酸酯基苯(48%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.26-7.22 (m, 1H), 7.00 (dd, J=6.7, 8.5Hz, 1H)。

[0335] (1s, 4s)-4-(8-((4-氯-2,5-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1s, 4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.37M)中的溶液中加入1-氯-2,5-二氟-4-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在25℃下,搅拌该反应混合物1小时。加入DIC(1当量),并在25℃下搅拌该混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s, 4s)-4-(8-((4-氯-2,5-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(32%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ ppm: 8.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.11-3.84 (m, 3H), 3.69 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.87 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.31 (d, J=12.9Hz, 2H), 2.02 (d, J=12.8Hz, 2H), 1.75 (s, 4H), 1.64-1.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z=506.2 [M+1]⁺。

[0336] 实施例8. (1s, 4s)-4-(8-((4-氯-2,3-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



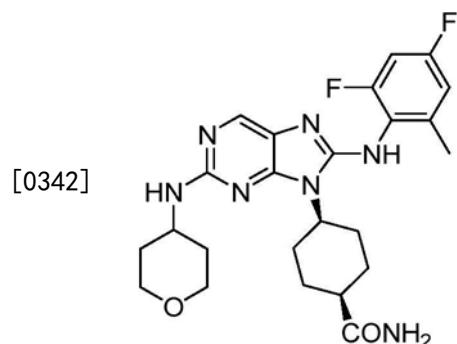
[0338] 4-氯-2,3-二氟苯胺。向1-氯-2,3-二氟-4-硝基苯(1当量)在乙酸(0.5M)中的混合

物中加入Fe (5当量)。在加入之后,将该混合物回流3小时。过滤该混合物,浓缩滤液,得到粗产物,通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-氯-2,3-二氟苯胺 (41%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.05–6.98 (m, 1H), 6.62–6.53 (m, 1H), 5.67 (br. s, 2H)。

[0339] 1-氯-2,3-二氟-4-异硫代氰酸酯基苯。在0℃下,向4-氯-2,3-二氟苯胺 (1当量) 在DCM/水 (0.3M, 1/27) 中的混合物中加入NaOH (3当量) 和SCCl₂ (3当量)。在加入之后,使该混合物升温至25℃,并搅拌2小时。过滤该混合物,并用DCM萃取滤液。将合并的有机层经Na₂SO₄ 干燥,并浓缩,得到残余物。通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-氯-2,3-二氟-4-异硫代氰酸酯基苯 (68%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.54–7.47 (m, 1H), 7.41–7.34 (m, 1H)。

[0340] (1s, 4s)–4–(8–((4–氯–2,3–二氟苯基)氨基)–2–((四氢–2H–吡喃–4–基)氨基)–9H–嘌呤–9–基)环己烷甲酰胺。向(1s, 4s)–4–((5–氨基–2–((四氢–2H–吡喃–4–基)氨基)嘧啶–4–基)氨基)环己烷甲酰胺 (1当量) (如本文所述制备的) 在DMF (0.3M) 中的溶液中加入1–氯–2,3–二氟–4–异硫代氰酸酯基苯2 (1.2当量)。在30下,搅拌该反应混合物1小时。加入DIC (2当量),并在30下,搅拌该混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s, 4s)–4–(8–((4–氯–2,3–二氟苯基)氨基)–2–((四氢–2H–吡喃–4–基)氨基)–9H–嘌呤–9–基)环己烷甲酰胺 (26%)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm: 8.11 (s, 1H), 7.46–7.36 (m, 1H), 7.33–7.23 (m, 1H), 4.42–4.29 (m, 1H), 4.11–3.94 (m, 3H), 3.77–3.65 (m, 2H), 3.00–2.79 (m, 2H), 2.70–2.64 (m, 1H), 2.39–2.28 (m, 2H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.85–1.71 (m, 4H), 1.64–1.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 506.2 [M+1]⁺。

[0341] 实施例9. (1s, 4s)–4–(8–((2,4–二氟–6–甲基苯基)氨基)–2–((四氢–2H–吡喃–4–基)氨基)–9H–嘌呤–9–基)环己烷–1–甲酰胺



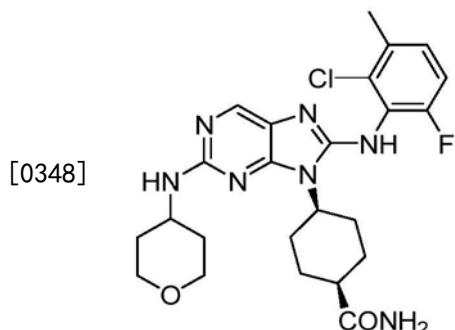
[0343] 2,4-二氟-6-((甲硫基)甲基)苯胺。在-15℃下,向2,4-二氟苯胺 (1当量) 在DCM (0.5M) 中的混合物中加入Me₂S (1当量)、NCS (1当量) 和TEA (1当量)。在加入之后,使该混合物升温至室温。将该混合物加热回流16小时。在真空中浓缩该混合物。通过硅胶色谱纯化残余物,给予呈褐色油状物的2,4-二氟-6-((甲硫基)甲基)苯胺 (40%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.75 (ddd, J=2.9, 8.3, 10.8Hz, 1H), 6.62 (td, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.01 (s, 3H)。

[0344] 2,4-二氟-6-甲基苯胺。在N₂下,向2,4-二氟-6-((甲硫基)甲基)苯胺 (1当量) 在EtOH (0.32M) 中的混合物中加入拉尼镍。在H₂ (50psi) 下,搅拌该混合物16小时。过滤该混合物,并浓缩滤液,得到呈黄色油状物的2,4-二氟-6-甲基苯胺3 (0.8g, 产率89%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.74–6.53 (m, 2H), 3.63–3.34 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

[0345] 1,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯。在0℃下,向2,4-二氟-6-甲基苯胺(1当量)在DCM/水(1/2,0.2M)中的混合物中加入NaOH(6当量)和SCCl₂(3当量)。在加入之后,使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。过滤该混合物,并用DCM萃取滤液。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩成残余物。通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈黄色油状物的1,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(48%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:6.80-6.72(m,2H),2.39(s,3H)。

[0346] (1s,4s)-4-(8-((2,4-二氟-6-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.12M)中的溶液中加入1,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(1当量)。在25℃下,搅拌该反应混合物1小时。向该反应物中加入DIC(2当量),并在25℃下搅拌该混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((2,4-二氟-6-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(54%)。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δppm:7.93(s,1H),6.98-6.79(m,2H),4.39(t,J=12.0Hz,1H),4.09-3.90(m,3H),3.67(dt,J=1.9,11.5Hz,2H),2.99-2.79(m,2H),2.66(s,1H),2.37-2.17(m,5H),2.06-1.95(m,2H),1.87-1.71(m,4H),1.63-1.47(m,2H)。MS(ESI)m/z=486.3[M+1]⁺。

[0347] 实施例10.(1s,4s)-4-(8-((2-氯-6-氟-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



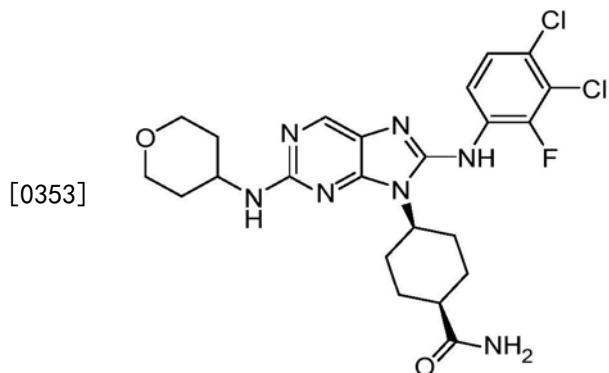
[0349] 2-氯-6-氟-3-甲基苯胺。在25℃下,向2-氯-6-氟-3-甲基苯甲酸(1当量)在THF(0.3M)中的混合物中加入DPPA(1.07当量)和TEA(3当量)。在25℃下,搅拌该混合物2小时,然后将该混合物加热回流2小时。加入水,并将反应物回流1小时。将该混合物浓缩成残余物,经由硅胶色谱纯化,得到呈黄色油状物的2-氯-6-氟-3-甲基苯胺(46%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:6.83(dd,J=8.4,10.3Hz,1H),6.56(dd,J=5.8,8.3Hz,1H),4.08(br.s.,1H),2.31(s,1H)。

[0350] 2-氯-4-氟-3-异硫代氰酸酯基-1-甲基苯。在0℃下,向2-氯-6-氟-3-甲基苯胺(1当量)在DCM/水(1/2,0.1M)中的混合物中加入NaOH(6当量)和SCCl₂(3当量)。在加入之后,使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。过滤该混合物。用DCM萃取滤液。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩成残余物。经由硅胶色谱(石油醚)纯化残余物,得到呈黄色油状物的2-氯-4-氟-3-异硫代氰酸酯基-1-甲基苯(63%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.09(dd,J=5.7,8.6Hz,1H),7.01-6.93(m,1H),2.36(s,3H)。

[0351] (1s,4s)-4-(8-((2-氯-6-氟-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)

氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 环己烷甲酰胺(1当量) (如本文所述制备的) 在DMF (0.1M) 中的溶液中加入2-氯-4-氟-3-异硫代氰酸酯基-1-甲基苯(1当量)。在25℃下, 搅拌该反应混合物1小时。向该反应混合物中加入DIC (2当量)。在25℃下, 搅拌该混合物16小时。标准后处理和纯化方法, 得到顺式-4-((2-氯-6-氟-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺(42%)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm: 7.96 (s, 1H) , 7.31-6.92 (m, 2H) , 4.42 (s, 1H) , 4.12-3.91 (m, 3H) , 3.68 (t, J=11.3Hz, 2H) , 2.89 (d, J=11.7Hz, 2H) , 2.65 (s, 1H) , 2.45-2.23 (m, 5H) , 2.09-1.97 (m, 2H) , 1.92-1.68 (m, 4H) , 1.62-1.47 (m, 2H)。MS (ESI) m/z=502.1 [M+1]⁺。

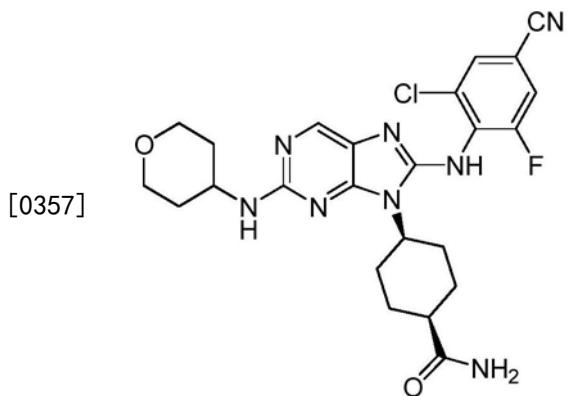
[0352] 实施例11. (1s, 4s)-4-((3, 4-二氯-2-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺



[0354] 1,2-二氯-3-氟-4-异硫代氰酸酯基苯。将氢氧化钠(3当量)在水(0.5M)中的溶液加入到3,4-二氯-2-氟苯胺(1当量)在DCM(1M)中的溶液中。将该混合物冷却至0℃, 并经由注射器滴加硫光气(3当量)。使反应混合物升温至室温16小时。用DCM萃取该混合物, 将合并的有机层经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 得到呈白色固体的1,2-二氯-3-氟-4-异硫代氰酸酯基苯(79%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.24 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H) , 7.06 (t, J=8.2Hz, 1H)。

[0355] (1s, 4s)-4-((3, 4-二氯-2-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺。在室温下, 搅拌(1s, 4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基) 环己烷-甲酰胺(1当量) (如本文所述制备的) 和1,2-二氯-3-氟-4-异硫代氰酸酯基苯(1.2当量) 在DMF(0.5M)中的溶液中2小时。LCMS显示形成中间体硫脲。然后, 加入EDC(2.5当量), 并再搅拌反应物16小时。标准后处理和纯化方法, 得到(1s, 4s)-4-((3, 4-二氯-2-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺(31%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.01 (brs, 1H) , 7.47 (s, 1H) , 7.35 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H) , 4.39-4.35 (m, 1H) , 4.04-3.96 (m, 3H) , 3.72-3.66 (m, 2H) , 2.89-2.85 (m, 2H) , 2.65 (s, 1H) , 2.32 (d, J=12.4Hz, 2H) , 2.02 (d, J=10.8Hz, 2H) , 1.78-1.55 (m, 4H) , 1.16-1.12 (m, 2H)。MS (ESI) m/z=522.2 [M+1]⁺。

[0356] 实施例12. (1s, 4s)-4-((5-(3-(2-氯-4-氨基-6-氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基) 环己烷甲酰胺



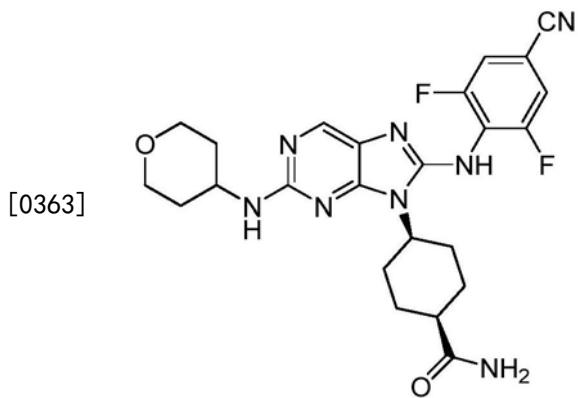
[0358] 4-氨基-3-氯-5-氟苄腈。在85℃下,搅拌4-氨基-3-氟苄腈(1当量)和N-氯琥珀酰亚胺(1.5当量)在乙腈(0.24M)中的混合物5小时。通过浓缩除去溶剂,并将残余物分配在乙酸乙酯和5%NaOH之间。用5%NaOH和盐水洗涤有机相。然后,经MgSO₄干燥有机相并在真空中干燥,得到呈米色固体的4-氨基-3-氯-5-氟苄腈(88%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.41 (t, J=6Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.8, 10.2Hz, 1H), 4.66 (s, 2H) /

[0359] 3-氯-5-氟-4-异硫代氰酸酯基苄腈。在0下,向4-氨基-3-氯-5-氟苄腈(1当量) and DIEA (3.5当量) 在DCM (1M) 中的混合物中加入硫光气(3.5当量)。在室温下,搅拌反应物过夜。除去溶剂,并通过制备TLC纯化残余物,得到呈黄色固体的3-氯-5-氟-4-异硫代氰酸酯基苄腈(34%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.55 (t, J=1.6Hz, 1H), 7.40 (dd, J=1.7, 8.5Hz, 1H)。

[0360] (1s,4s)-4-((5-(3-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺。在室温下,搅拌3-氯-5-氟-4-异硫代氰酸酯基苄腈(1当量)和(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF中的混合物过夜。除去溶剂,并通过制备TLC纯化残余物,得到呈黄色固体的(1s,4s)-4-((5-(3-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(33%)。MS (ESI) m/z = 547.2 [M+1]⁺。

[0361] (1s,4s)-4-(8-((2-氯-4-氰基-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-(3-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)在DMF中的溶液中一次性加入EDC (2.5当量)。在室温下,搅拌得到的混合物过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((2-氯-4-氰基-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(43%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ ppm: 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.54 (t, J=12.2Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.69 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.33 (d, J=14.2Hz, 2H), 2.03 (d, J=13.7Hz, 2H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 531.2 [M+1]⁺。

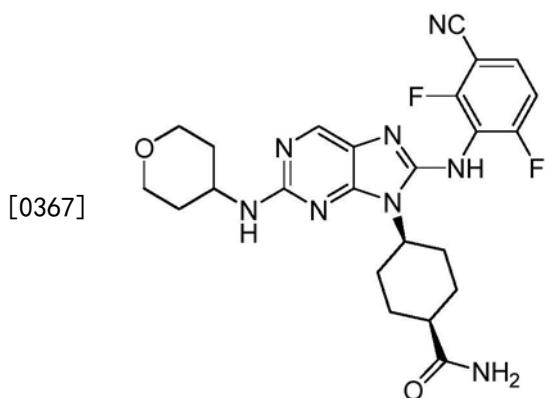
[0362] 实施例13. (1s,4s)-4-(8-((4-氰基-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0364] 3,5-二氟-4-异硫代氰酸酯基苄腈。向4-氨基-3,5-二氟苄腈(1当量)在无水DCM(0.2M)中的冷却(0℃)溶液中一次性加入DIEA(2.5当量)。然后,经20分钟滴加磺酰氯(1.5当量)。在加入之后,在0下搅拌该反应混合物约3小时。蒸发溶剂,得到褐色固体,通过柱色谱纯化,得到呈浅黄色固体的3,5-二氟-4-异硫代氰酸酯基苄腈(67%)。

[0365] (1s,4s)-4-(8-((4-氰基-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(如本文所述制备的)在无水DMF(3.0mL)中的溶液中加入3,5-二氟-4-异硫代氰酸酯基苄腈(1当量)。在加入之后,在室温下,搅拌该反应混合物1小时。一次性加入EDC(2.5当量)。在室温下,搅拌该反应混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((4-氰基-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(9%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm:8.14(s,1H),7.70-7.41(m,2H),4.55(s,1H),3.99(d,J=11.67Hz,3H),3.70(t,J=10.79Hz,2H),2.86(s,2H),2.66(s,1H),2.33(d,J=12.55Hz,2H),2.02(d,J=11.54Hz,2H),1.76(s,4H),1.67-1.47(m,2H)。MS(ESI)m/z=497.2[M+1]⁺。

[0366] 实施例14. (1s,4s)-4-(8-((3-氰基-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0368] 3-氰基-2,6-二氟苯甲酸。经10分钟期间,向二异丙胺(1.15当量)在无水THF中的冷却(0℃)溶液中滴加n-BuLi(1.15当量)。在加入之后,在0下搅拌该溶液约30分钟。将该混合物冷却至-78℃,并搅拌约30分钟。经20分钟滴加2,4-二氟苄腈(1当量)在THF中的溶液。在-78℃下,搅拌反应溶液10分钟,并经由注射器将CO₂鼓泡通入该混合物15分钟。在-78℃下,搅拌反应物2小时。将HCl(6M)加入到反应物中直至pH=3-4。用DCM/MeOH萃取水相。将合并的有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到白色残余

物,通过在硅胶上的柱色谱纯化,得到呈白色固体的3-氰基-2,6-二氟苯甲酸(53%)。

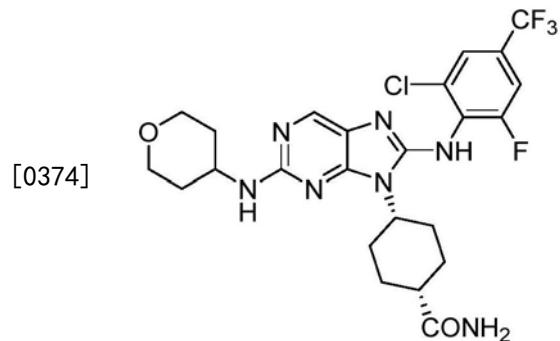
[0369] (3-氰基-2,6-二氟苯基)氨基甲酸叔丁酯。向3-氰基-2,6-二氟苯甲酸(1当量)在1:4t-BuOH/二噁烷中的溶液中加入DPPA(1.1当量)、二碳酸二叔丁酯(1.2当量)和三乙醇胺(3.5当量)。在加入之后,将反应物加热至100℃,并搅拌约6小时。浓缩溶剂,得到白色残余物,并向该残余物中加入水。用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到白色残余物,通过在硅胶上的柱色谱纯化,得到呈白色固体的(3-氰基-2,6-二氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(38%)。

[0370] 3-氨基-2,4-二氟苄腈。将(3-氰基-2,6-二氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)溶于4M HCl/1,4-二噁烷(0.2M)中。在室温下,搅拌反应混合物4小时。浓缩溶剂,得到呈黄色固体的3-氨基-2,4-二氟苄腈(93%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.19–7.09 (m, 1H), 7.09–6.99 (m, 1H), 5.85 (s, 2H)。

[0371] 2,4-二氟-3-异硫代氰酸酯基苄腈。向3-氨基-2,4-二氟苄腈(1当量)在无水DCM(1.0mL)中的冷却(0℃)溶液中一次性加入DIEA(4当量)。经10分钟滴加磺酰氯(5当量)。在加入之后,在0℃下搅拌反应混合物约0.5小时。使反应升温至室温,并搅拌3小时。蒸发溶剂,得到褐色固体,通过在硅胶上的柱色谱纯化,得到呈白色固体的2,4-二氟-3-异硫代氰酸酯基苄腈(31%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.60–7.45 (m, 1H), 7.13 (td, J=8.72, 1.64Hz, 1H)。

[0372] (1s,4s)-4-(8-((3-氰基-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在无水DMF中的溶液中加入2,4-二氟-3-异硫代氰酸酯基苄腈(1.1当量)。在加入之后,在室温下,搅拌反应混合物2小时。一次性加入DIC(1.1当量)。在室温下,搅拌该反应混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到顺式-4-(8-((3-氰基-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(15%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.00 (s, 1H), 7.79–7.56 (m, 1H), 7.33–7.06 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.12–3.91 (m, 3H), 3.70 (t, J=10.98Hz, 2H), 3.00–2.75 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.34 (d, J=13.68Hz, 2H), 2.03 (d, J=11.04Hz, 2H), 1.89–1.68 (m, 4H), 1.46–1.65 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 497.3=[M+1]⁺。

[0373] 实施例15. (1s,4s)-4-(8-((2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



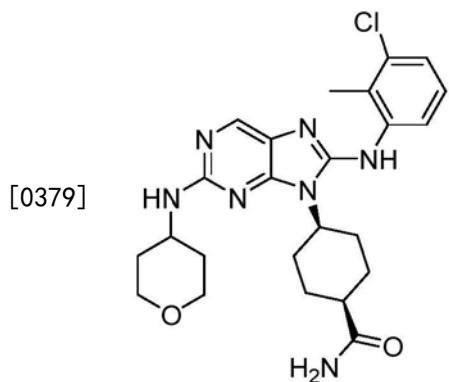
[0375] 2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯胺。在90℃下,向2-氟-4-(三氟甲基)苯胺(1当量)在乙腈(10mL)中的混合物中加入N-氯琥珀酰亚胺(1.15当量)。在90℃下,搅拌反应混合物5小

时。浓缩该混合物,得到残余物。经由硅胶色谱纯化残余物,得到期望的产物2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯胺(50%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.36 (s, 1H), 7.20 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.41 (s, 2H)。

[0376] 1-氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基-5-(三氟甲基)苯。向2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯胺(1当量)在DCM(5mL)中的溶液中加入DIEA(3当量)和硫代羰基二氯化物(3当量)。在加入之后,将该混合物加热至50℃,并搅拌2小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=50:1)显示2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯胺完全耗尽。浓缩该混合物,并用硅胶色谱纯化,得到呈黄色固体的期望产物1-氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基-5-(三氟甲基)苯(67%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 1H)。

[0377] (1s, 4s)-4-(8-((2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1s, 4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(如本文所述制备的)(1当量)在DMF中的溶液中加入1-氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基-5-(三氟甲基)苯(1当量)。在30℃下,搅拌该反应混合物2小时。向该反应混合物中加入EDC(2当量),在30℃下,搅拌该混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s, 4s)-4-(8-((2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(32%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 7.63-7.53 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.97-2.75 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.62-1.47 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 556.2 [M+1]⁺。

[0378] 实施例16. (1s, 4s)-4-(8-((3-氯-2-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0380] (1s, 4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸。将2,4-二氯-5-硝基嘧啶(1当量)和(1s, 4s)-4-氨基环己羧酸(1当量)悬浮在THF中,并冷却至-78℃。滴加DIEA(3当量),并在-78℃下,搅拌反应45分钟。除去冷却浴,并在室温下搅拌反应过夜。在减压下除去溶剂,得到期望的产物(1s, 4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷羧酸(84%),将其过滤并使用而无需进一步纯化。MS (ESI) m/z 301.2 [M+1]⁺。

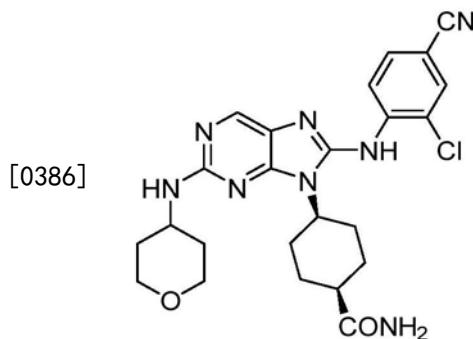
[0381] (1s, 4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸。将(1s, 4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己羧酸(1当量)和四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(1当量)悬浮在THF中,接着加入DIEA(4当量)。在50℃下,搅拌反应过夜。在真空中除去溶剂,得到期望产物(1s, 4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷羧酸(69%)。使用产物而无需进一步纯化。MS (ESI) m/z 366.4 [M+1]⁺。

[0382] 树脂结合的-(1s,4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。将(1s,4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷羧酸(1当量)溶于DMF中,接着加入Rink-H树脂(1当量)和HOEt(1.5当量)。搅拌反应混合物过夜,接着加入EDC(2.3当量),并在50℃下加热该反应混合物1小时。用三份MeOH、三份DCM、三份MeOH和两份乙醚洗涤树脂。将树脂收集用于下一步。MS (ESI) m/z 484.2 [M+1]⁺。

[0383] 树脂结合的-(1s,4s)-4-((5-(3-(3-氯-2-甲基苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。用DMF:MeOH(3:1)比例处理树脂结合的(1s,4s)-N-甲基-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量),接着加入氯化铬(II)(3当量)。在室温下,搅拌反应混合物过夜,接着,加入1-氯-3-异硫代氰酸酯基-2-甲基苯(5当量)。将树脂用三份MeOH洗涤,接着用三份DCM洗涤,然后用EtOH洗涤。将洗涤后(once washed)的树脂用于下一步。MS (ESI) m/z 519.2 [M+1]⁺。

[0384] (1s,4s)-4-((8-((3-氯-2-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。将树脂结合的(1s,4s)-4-((5-(3-(3-氯-2-甲基苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)悬浮在EtOH中,接着加入EDC(5当量)。将反应混合物加热至50℃3小时。将树脂用三份MeOH洗涤,接着用三份DCM洗涤,然后用MeOH/DCM交替洗涤各三次。然后,将树脂转移到小瓶,并用50% DCM/TFA从树脂裂解化合物。使该混合物保持搅拌30分钟,过滤,用DCM洗涤树脂,并在减压下浓缩滤液,得到呈TFA盐的(1s,4s)-4-((8-((3-氯-2-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-((8-((3-氯-2-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.17Hz, 1H), 7.10-7.28 (m, 2H), 6.76 (br. s., 1H), 6.45 (d, J=7.81Hz, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.78-3.94 (m, 3H), 3.53 (t, J=10.94Hz, 2H), 2.57-2.76 (m, 2H), 2.13-2.36 (m, 5H), 1.85 (d, J=12.50Hz, 2H), 1.34-1.71 (m, 7H)。MS (ESI) m/z=484.2 [M+1]⁺。

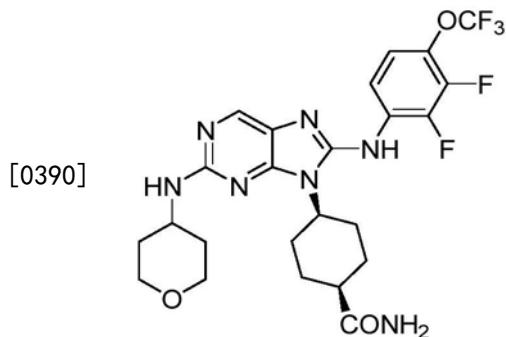
[0385] 实施例17. (1s,4s)-4-((8-((2-氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0387] 3-氯-4-异硫代氰酸酯基苄腈。向4-氨基-3-氯苄腈(1当量)在无水DCM(0.65M)中的冷却(0℃)溶液中一次性加入DIEA(3当量)。然后,经20分钟滴加CSCl₂(3当量)。在加入之后,在0℃下搅拌反应混合物约2小时。蒸发溶剂,得到褐色固体,通过在硅胶上的柱色谱纯化,得到浅黄色固体的3-氯-4-异硫代氰酸酯基苄腈(61%)。

[0388] (1s,4s)-4-(8-((2-氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在无水DMF(0.3M)中的溶液中加入3-氯-4-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在加入之后,在室温下,搅拌反应混合物1小时。一次性加入DIC(2当量)。在室温下,搅拌该反应混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((2-氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(14%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:8.29(s,1H),7.88(s,1H),7.76-7.52(m,2H),4.32(s,1H),4.10-3.96(m,4H),3.76-3.66(m,2H),2.87(d,J=10.67Hz,2H),2.66(s,1H),2.33(d,J=13.55Hz,2H),2.03(s,2H),1.82-1.70(m,4H),1.60(d,J=11.80Hz,2H)。MS(ESI)m/z=495.2[M+1]⁺。

[0389] 实施例18.(1s,4s)-4-(8-((2,3-二氟-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺

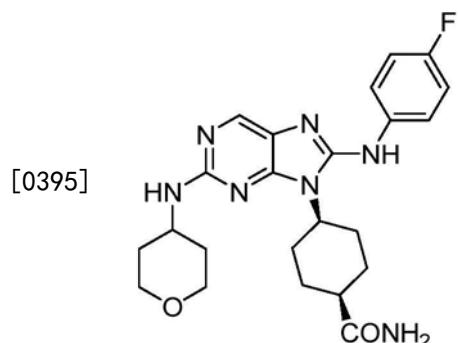


[0391] 2,3-二氟-4-甲氧基苯胺。向2,3-二氟-1-甲氧基-4-硝基苯1(1当量)在EtOH(0.5M)中的混合物中加入SnCl₂(5当量)。然后,加入HCl(25mL),并在室温下搅拌反应16小时。加入乙酸乙酯和H₂O,并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并过滤,然后在真空中浓缩滤液,得到呈褐色固体的2,3-二氟-4-甲氧基苯胺(90%)。

[0392] 2,3-二氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲氧基苯。在0℃下,向2,3-二氟-4-甲氧基苯胺(1当量)在DCM(0.8M)中的溶液中加入DIEA(2.5当量),然后在0℃下,滴加SCC₁₂(5当量)。在室温下,搅拌反应混合物2小时。在真空中浓缩有机溶剂,并经由硅胶纯化,得到呈黄色固体的2,3-二氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲氧基苯(94%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm:7.42-7.27(m,1H),7.08(dt,J=2.1,8.9Hz,1H),3.99-3.83(m,3H)。

[0393] (1s,4s)-4-(8-((2,3-二氟-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向2,3-二氟-1-异硫代氰酸酯基-4-甲氧基苯(1当量)在DMF(0.5M)中的溶液中加入(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)。在室温下,搅拌该混合物1小时。向上述步骤得到的混合物中加入DIC(2当量)。在室温下,搅拌该混合物12小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((2,3-二氟-4-甲氧基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(5%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:8.33(s,1H),7.76(dt,J=2.5,8.8Hz,1H),7.37(s,1H),6.96-6.75(m,1H),5.61-5.39(m,2H),4.81-4.55(m,2H),4.19-3.98(m,3H),3.92(s,3H),3.67-3.54(m,2H),2.85-2.66(m,2H),2.63(brs.,1H),2.22(d,J=15.4Hz,2H),2.14-2.03(m,2H),1.94-1.72(m,4H),1.58-1.46(m,2H)。MS(ESI)m/z=502.3[M+1]⁺。

[0394] 实施例19. (1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0396] (1s,4s)-4-氨基环己烷-1-羧酸甲酯盐酸盐。向顺式-4-氨基环己烷羧酸(1当量)在无水甲醇(0.5M)中的溶液中滴加二氯亚硫酸(sulfurous dichloride)(4当量)。在室温下,搅拌反应2小时。在真空中除去溶剂,得到呈白色固体的(1s,4s)-4-氨基环己烷-1-羧酸甲酯盐酸盐(96%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d₄)δppm:8.34(br.s.,3H),3.80-3.66(m,3H),3.32(br.s.,1H),2.58(br.s.,1H),2.31-1.50(m,8H)。

[0397] (1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯。将2,4-二氯-5-硝基嘧啶(1当量)和(1s,4s)-4-氨基环己烷-1-羧酸甲酯盐酸盐(1当量)溶于THF(0.5M)中,并冷却至-78℃。滴加DIEA(2.5当量),并在-78℃下搅拌反应45分钟。除去冷却浴,并在室温下搅拌反应4小时。在真空中除去溶剂,得到呈黄色固体的(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯(95%),将其直接用于下一步中而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z=315.1[M+1]⁺。

[0398] (1s,4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯。向(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸酯(1当量)和四氢-2H-吡喃-4-胺(1.2当量)在THF(0.3M)中的混合物中加入DIEA(3当量)。在70℃下,搅拌该混合物过夜。向该混合物中加入水和乙酸乙酯,并分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩,得到呈黄色固体的(1s,4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯(60%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:9.06-8.90(m,1H),8.64-8.35(m,1H),5.70-5.30(m,1H),4.2(m,1H),4.07-3.95(m,3H),3.72(m,3H),3.60-3.46(m,2H),2.60-2.47(m,1H),2.04-1.92(m,4H),1.89-1.69(m,6H),1.65-1.55(m,2H)。MS(ESI)m/z=380.2[M+1]⁺。

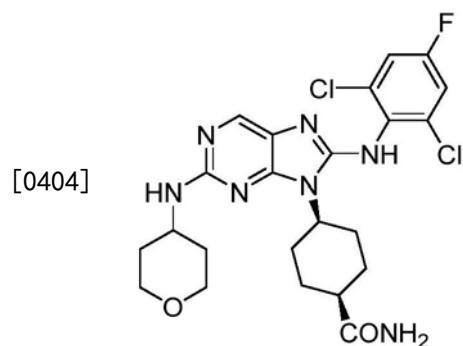
[0399] (1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯。在氮气氛下,向在MeOH(0.3M)中的(1s,4s)-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯(1当量)中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。在H₂(1atm)下,氢化该混合物过夜。经Celite过滤反应物,并用MeOH洗涤。在真空中浓缩滤液,得到(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯,,将其用于下一步中而无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm:7.23(s,1H),5.78(d,J=7.2Hz,1H),5.54(d,J=8.0Hz,1H),4.01-3.90(m,1H),3.89-3.77(m,4H),3.75-3.65(m,1H),3.63(s,3H),3.34-3.28(m,2H),2.61-2.53(m,1H),2.00-1.90(m,2H),1.79(dd,J=1.9,12.4Hz,2H),1.75-1.67(m,2H),1.62-1.35(m,6H)。

[0400] (1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸甲酯。向在DMF (0.2M) 中的(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯(1当量)中加入1-氟-4-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在室温下,搅拌反应2小时。将反应溶液直接用于下一步中而无需进一步纯化。向来自上述的反应溶液中加入DIC (1当量)。在50℃下,搅拌反应过夜。向该溶液中加入水和乙酸乙酯,并分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯洗涤残余物,得到呈白色固体的(1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸甲酯(64%)。MS (ESI) m/z=469.3 [M+1]⁺。

[0401] (1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸。在70℃下,搅拌(1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸酯(1当量)、LiOH (1当量) 和THF/H₂O (4/1, 0.1M) 的混合物过夜。将水加入到残余物中,用1N HCl调节该混合物的pH至6,并过滤溶液,得到呈白色固体的(1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸(88%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.01 (s, 1H) , 7.67-7.58 (m, 2H) , 7.13 (t, J=8.8Hz, 2H) , 4.46-4.35 (m, 1H) , 4.18-4.06 (m, 1H) , 4.03-3.94 (m, 2H) , 3.77 (dt, J=11.2, 1.8Hz, 2H) , 2.89-2.73 (m, 3H) , 2.41 (d, J=13.7Hz, 2H) , 2.08-2.03 (m, 2H) , 1.88-1.74 (m, 4H) , 1.71-1.54 (m, 2H)。

[0402] (1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸(1当量)在DMF (0.2M) 中的溶液中加入NH₄Cl (3.3当量), DIEA (4当量) 和HATU (1.2当量)。在室温下,搅拌反应过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸(36%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 7.95 (s, 1H) , 7.76-7.71 (m, 2H) , 7.20-7.13 (m, 2H) , 4.51 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H) , 4.27-4.14 (m, 1H) , 4.01 (td, J=11.2, 3.6Hz, 2H) , 3.76 (t, J=11.2 2H) , 2.95-2.82 (m, 2H) , 2.74-2.68 (m, 1H) , 2.32 (d, J=13.6Hz, 2H) , 2.05 (dd, J=12.8, 2.4Hz, 2H) , 1.89-1.78 (m, 4H) , 1.73-1.61 (m, 2H)。MS (ESI) m/z=454.3 [M+H]⁺。

[0403] 实施例20. (1s,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0405] (1s,4s)-4-((5-(3-(2,6-二氯-4-氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸甲酯。

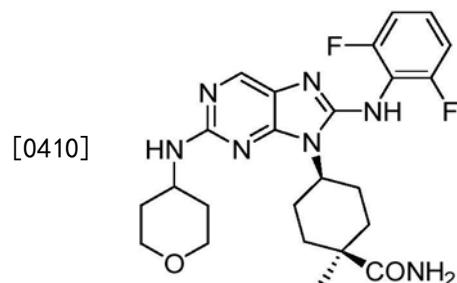
基) 嘧啶-4-基) 氨基) 环己烷-1-羧酸甲酯。向 (1s, 4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 环己烷羧酸甲酯(如本文所述制备的) 在DMF (0.3M) 中的溶液中加入1,3-二氯-5-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在25℃下, 搅拌该反应2小时。该混合物直接用于下一步中而无需进一步纯化。MS (ESI) $m/z=571.1 [M+H]^+$ 。

[0406] (1s, 4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷羧酸甲酯。向来自上述的溶液中加入DIC (2当量)。在40℃下, 搅拌混合物16小时。用盐水稀释该混合物, 并过滤。用乙酸乙酯结晶滤饼, 得到 (1s, 4s)-甲基-4-(8-((2,6-二氯-4-氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷羧酸酯(82%)。 1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.44-8.13 (m, 1H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.94-4.79 (m, 1H), 4.59-4.44 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.60-1.46 (m, 2H)。

[0407] (1s, 4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷羧酸。向 (1s, 4s)-甲基-4-(8-((2,6-二氯-4-氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷羧酸酯(1当量) 在THF/水 (5/1, 0.12M) 中的混合物中加入LiOH (5当量)。在60℃下, 搅拌该反应16小时。向该混合物中加入水, 并用1N HCl调节pH至6, 然后浓缩该混合物, 得到粗产物, 将其直接用于下一步中而无需进一步纯化。MS (ESI) $m/z=523.1 [M+H]^+$ 。

[0408] (1s, 4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺。向 (1s, 4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷羧酸(1当量) 在DMF (0.2M) 中的溶液中加入DIEA (2当量)、HATU (1.2当量) 和NH₄Cl (2当量)。在室温下, 搅拌反应2小时。标准后处理和纯化方法, 得到 (1s, 4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺(30%)。 1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.04-7.87 (m, 1H), 7.48-7.18 (m, 2H), 4.53-4.34 (m, 1H), 4.08-3.91 (m, 3H), 3.74-3.61 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z=522.2 [M+H]^+$ 。

[0409] 实施例21. (1s, 4s)-4-(8-((2,6-二氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



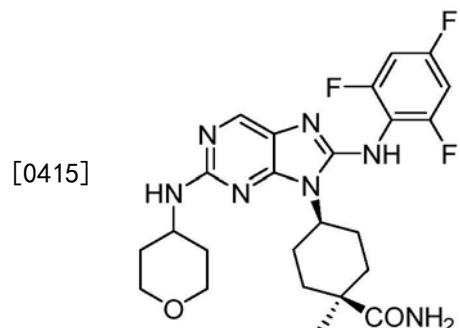
[0411] 顺式-乙基4-(8-((2,6-二氟苯基) 氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷羧酸酯。向 (1s, 4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(如本文所述制备的) (1当量) 在无水DMF (0.36M) 中的溶液中加入1,3-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在室温下, 搅拌该混合物

90分钟。加入DIC (2当量),并在室温下继续搅拌。将反应物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。蒸发合并的萃取物。通过柱色谱纯化残余物,得到呈黄色固体的顺式-乙基4-((2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷羧酸酯(80%)。MS (ESI) $m/z=515.3[M+H]^+$ 。

[0412] (1s,4s)-4-((2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸。向在MeOH/水(0.1M,3/1)中的顺式-乙基4-((2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷羧酸酯(1当量)中加入KOH(7当量)。将反应回流72小时。将反应物浓缩,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用6M HCl酸化水层至pH=3~5,并用乙酸乙酯萃取。蒸发合并的萃取物,得到呈黄色固体的(1s,4s)-4-((2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸(67%),将其直接用于下一步中而无需进一步纯化。

[0413] 向(1s,4s)-4-((2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸(1当量)在DMF(0.3M)中的溶液专用加入HATU(2当量)、TEA(2当量)和NH₄Cl(2当量)。在室温下,搅拌反应过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-((2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(88%)。¹H NMR (400MHz,甲醇-d₄) δ ppm: 8.00 (br. s., 1H), 7.45-6.92 (m, 3H), 4.37 (br. s., 1H), 4.07-3.93 (m, 3H), 3.72 (t, $J=10.7$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.41 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.46 (dt, $J=3.1, 13.8$ Hz, 2H), 1.26 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z=486.2[M+H]^+$ 。

[0414] 实施例22. (1s,4s)-1-甲基-4-((2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0416] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯。向4-氧化环己烷羧酸酯(1当量)在DCM(0.6M)中的溶液中加入乙烷-1,2-二醇(2当量)、三乙氧基甲烷(2当量)和pTSA(0.05当量)。在室温下,搅拌反应过夜。在真空中浓缩反应物。将得到的残余物用石油/乙酸乙酯稀释,经由硅胶垫过滤。浓缩滤液,得到1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.11 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 4H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0417] 8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯。向DIA(1.2当量)在无水THF(1M)中的冷却(0℃)溶液中滴加n-BuLi(1.6当量)20分钟。在0℃下,搅拌混合物30分钟,然后冷却至-78℃。滴加1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(1当量)在THF(1M)中的溶液30分钟,接着加入碘甲烷(3当量)。在室温下,搅拌该反应混合物过夜。将反应物用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液,得到8-甲基-1,4-

二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯3(100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 3H), 1.20 (s, 3H)。

[0418] 1-甲基-4-氧代环己烷-1-羧酸乙酯。向8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(1当量)在丙酮/H₂O(0.5M, 1/1)中的溶液中加入pTSA·H₂O(1当量)。将该混合物回流过夜,然后浓缩以除去丙酮。用乙酸乙酯稀释得到的溶液,并分离各层。将有机相用饱和的NaHCO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液,得到1-甲基-4-氧代环己烷羧酸乙酯(67%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.23 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.49-2.39 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 6H)。

[0419] 4-(羟基亚氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯。向1-甲基-4-氧代环己烷-1-羧酸乙酯(1.8g, 9.78mmol)在CH₃OH/H₂O(0.3M, 4/1)中的溶液中加入NH₂OH·HCl(1.1当量)和NaOAc(1.1当量)。将反应回流过夜,并蒸发以除去MeOH。将得到的残余物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。在真空中蒸发合并的萃取物。通过在硅胶上的柱色谱纯化残余物,得到4-(羟基亚氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(72%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.20 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.04 (td, J=4.5, 15.1Hz, 1H), 2.38-2.21 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.24 (s, 3H)。

[0420] 4-氨基-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯盐酸盐。在N₂气氛下,向4-(羟基亚氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)在MeOH(0.3M)中的溶液中加入拉尼镍。在真空中,使悬浮液脱气,并吹扫几次,并在50℃下,在50psi的H₂下搅拌过夜。经由硅藻土垫过滤反应物,用MeOH洗涤,并用4M HCl/二噁烷处理。在减压下蒸发得到的溶液,得到4-氨基-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯盐酸盐(77%)。

[0421] (1r,4r)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯和(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯。经30分钟,向2,4-二氯-5-硝基嘧啶(1当量)和4-氨基-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯盐酸盐(1当量)在无水THF(0.46M)中的冷却(-78℃)的溶液中滴加DIEA(3当量)。在加入之后,在-78℃下,继续搅拌45分钟,然后在室温下搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。纯化残余物,得到(1r,4r)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(46%),¹H NMR (400MHz, 苯-d₆) δ ppm: 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.03 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.97-3.80 (m, 1H), 1.87 (ddd, J=3.8, 9.5, 13.6Hz, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (t, J=7.1Hz, 3H); 和(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(27%),¹H NMR (400MHz, 苯-d₆) δ ppm: 8.44 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.79 (tdt, J=4.0, 7.7, 11.6Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.36-1.22 (m, 2H), 0.98 (s, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.85 (dt, J=3.6, 13.4Hz, 1H)。

[0422] (1s,4s)-1-甲基-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸乙酯。向(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1.0当量)在无水DMF(0.4M)中的溶液中加入四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(1.2当量)和DIEA(3当量)。在室温下,搅拌该混合物3小时。用乙酸乙酯稀释反应物,用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将得到的残余物用乙酸乙酯浆液化,并过滤,得到(1s,4s)-

1-甲基-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸乙酯(80%)。MS (ESI) $m/z = 408.1 [M+H]^+$ 。

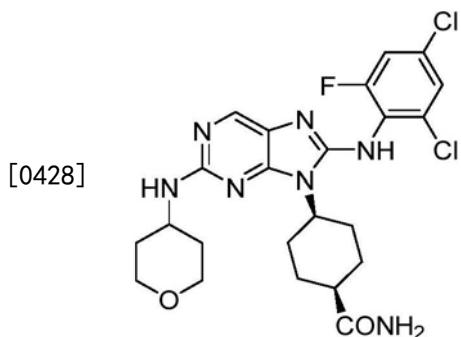
[0423] (1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯。在N₂下,向(1s,4s)-1-甲基-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)在MeOH(0.1M)中的溶液中加入Pd/C(0.1g,10%重量Pd)。在真空下,使该悬浮液脱气,并用氢气吹扫。在室温下,在氢气球下搅拌该悬浮液3小时。经由硅藻土垫过滤反应物,并用MeOH洗涤。浓缩滤液,得到(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(100%)。

[0424] (1s,4s)-1-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸乙酯。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸酯(1当量)在无水DMF(0.36M)中的溶液中加入1,3,5-三氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量),并在室温下搅拌反应90分钟。加入DIC(2当量),并在室温下继续搅拌。将反应物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。蒸发合并的萃取物,通过柱色谱纯化得到的残余物,得到(1s,4s)-1-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸乙酯(49%)。MS (ESI) $m/z = 533.3 [M+H]^+$ 。

[0425] (1s,4s)-1-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸。向在MeOH/H₂O(0.1M,4/1)中的(1s,4s)-1-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)中加入KOH(8当量)。使该反应回流72小时。浓缩反应物,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用6M HCl酸化水层至pH=3~5,并用乙酸乙酯萃取。在减压下蒸发合并的萃取物,得到(1s,4s)-1-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸(70%)。

[0426] (1s,4s)-1-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-1-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸(1当量)在DMF(0.2M)中的溶液中加入HATU(2当量)、TEA(2当量)和NH₄Cl(2当量)。在室温下,搅拌该反应过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-1-甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(56%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.01 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.08-3.93 (m, 3H), 3.72 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 2.91-2.66 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 504.2 [M+H]^+$ 。

[0427] 实施例23。(1s,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0429] 2,4-二氯-6-氟-苯胺。在N₂下,在65℃下,向2-氟苯胺(1当量)在MeOH(0.9M)中的溶液中分批加入NCS(1当量)。在该温度下,搅拌该混合物60分钟。蒸发该混合物以除去MeOH,用乙酸乙酯稀释并过滤,得到粗产物。经由硅胶色谱纯化,得到产物。在0℃下,用石油醚研磨该物质,得到2,4-二氯-6-氟-苯胺(36%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.07 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 4.06 (s, 2H)。

[0430] 1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯。在氮气下,经10分钟,向2,4-二氯-6-氟-苯胺(1当量)在无水甲苯(0.76M)中的溶液中滴加催化量的DMF(0.05当量)和硫代羰基二氯化物(2.5当量)。将混合物在90~100℃下缓慢加热2小时。在2小时之后,反应完成。过滤该混合物,并浓缩滤液,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱纯化,得到1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基-苯(66%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.25-7.28 (m, 1H), 7.11 (d, J=2.0Hz, 1H)。

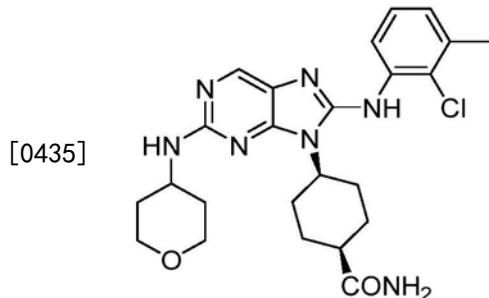
[0431] (1s, 4s)-4-((5-(2,4-二氯-6-氟苯基)硫脲基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯。向(1s, 4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.28M)中的溶液中加入1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1.1当量)。在25℃下,搅拌该反应2小时。该混合物直接用于下一步中而无需进一步纯化。向反应混合物中加入DIC(2当量),并在40℃下继续搅拌16小时。LCMS显示反应完成。向该混合物中加入盐水,并过滤沉淀物。用乙酸乙酯结晶滤饼,得到呈白色固体的(1s, 4s)-甲基4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸酯(65%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.01 (s, 1H), 7.62-7.13 (m, 2H), 4.57-4.28 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.89-2.63 (m, 3H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 4H), 1.63-1.49 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 537.2 [M+H]⁺。

[0432] (1s, 4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸。向(1s, 4s)-甲基4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸酯(1当量)在THF/水(5/1, 0.5M)中的混合物中加入LiOH(5当量)。在60℃下,搅拌该反应16小时。向混合物中加入水,并通过加入1N HCl调节pH至6,然后,浓缩该混合物,得到粗产物,将其直接用于下一步中而无需进一步纯化。MS (ESI) m/z = 523.1 [M+H]⁺。

[0433] (1s, 4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1s, 4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸(1当量)在DMF(1.2M)中的溶液中加入DIEA(2当量)、HATU(436mg, 1.15mmol)和NH₄Cl(1.2当量)。在室温下,搅拌反应2小时。标准

后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(16%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:10.32(brs,1H),7.61(s,1H),7.48-7.37(m,1H),7.27-7.14(m,1H),6.77-6.66(m,1H),6.57-6.45(m,1H),4.45-4.30(m,1H),3.92-3.76(m,3H),3.61-3.44(m,2H),2.71-2.55(m,2H),2.45-2.39(m,1H),2.27-2.16(m,2H),1.90-1.77(m,2H),1.72-1.36(m,6H)。MS(ESI)m/z=522.2[M+H]⁺。

[0434] 实施例24. (1s,4s)-4-(8-((2-氯-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺

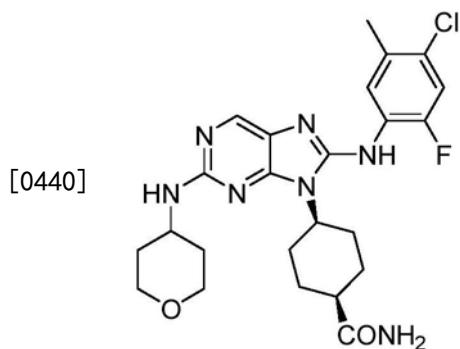


[0436] 2-氯-3-甲基苯胺。向在乙酸(0.5M)中的2-氯-1-甲基-3-硝基苯(1当量)中加入Fe(4当量)。在100℃下,加热该反应2小时。除去溶剂,并向残余物中加入MeOH。在室温下,搅拌混合物12小时,然后过滤。浓缩滤液,并通过硅胶色谱纯化,得到呈红色油状物的2-氯-3-甲基苯胺(60%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm:6.90(t,J=7.7Hz,1H),6.66(d,J=7.9Hz,1H),6.50(d,J=7.4Hz,1H),5.23(brs,2H),2.24(s,3H)。

[0437] 2-氯-1-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯。在0℃下,向在DCM/水(0.5M,1/2)中的2-氯-3-甲基苯胺(1当量)中加入NaOH(3当量),在0℃下搅拌该溶液5分钟,然后加入CSCl₂(3当量)。在室温下,搅拌该反应过夜。用DCM萃取反应物。将合并的有机层浓缩至干,得到粗2-氯-1-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯。通过在硅胶上的柱色谱(使用石油醚)纯化粗产物,得到呈无色油状物的2-氯-1-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(61%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.19-7.09(m,3H),2.42(s,3H)。

[0438] 顺式-4-(8-((2-氯-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.3M)中的溶液中加入2-氯-1-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(1.1当量)。在室温下,搅拌反应2小时,然后加入DIC(3当量),并在室温下搅拌反应过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((2-氯-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(58%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:8.07(s,1H),7.48-7.34(m,1H),7.24(t,J=7.7Hz,1H),7.16(d,J=7.4Hz,1H),4.38(t,J=11.8Hz,1H),4.10-3.94(m,3H),3.77-3.65(m,2H),2.96-2.81(m,2H),2.71-2.63(m,1H),2.44(s,3H),2.34(d,J=13.4Hz,2H),2.05(d,J=10.5Hz,2H),1.88-1.72(m,4H),1.65-1.52(m,2H)。MS(ESI)m/z=484.2[M+H]⁺。

[0439] 实施例25. (1s,4s)-4-(8-((4-氯-2-氟-5-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



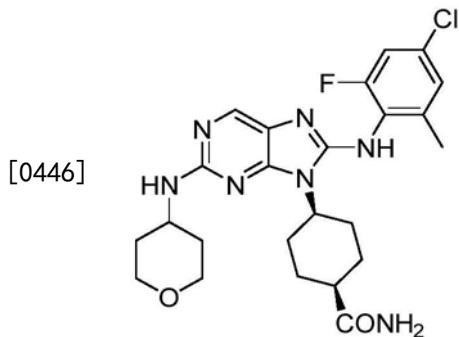
[0441] 1-氯-5-氟-2-甲基-4-硝基苯。在1小时内,向2-氟-5-甲基苯胺(1当量)在浓H₂SO₄(0.7M)中的冷却(-5℃)溶液中加入分几批加入KNO₃(1.3当量)。使该反应升温至室温,并搅拌过夜。将反应混合物慢慢地倾倒入冰-水中,用MTBE萃取,用饱和的NaHCO₃和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。从乙酸乙酯和石油醚重结晶得到的残余物,得到呈黄色固体的1-氯-5-氟-2-甲基-4-硝基苯(61%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:8.00(d,J=8.0Hz,1H),7.35(d,J=10.4Hz,1H),2.45(s,3H)。

[0442] 4-氯-2-氟-5-甲基苯胺。向1-氯-5-氟-2-甲基-4-硝基苯(1当量)在EtOH(2M)中的悬浮液中加入Fe(5当量),接着加入浓HCl(2M)。将该反应回流3小时。经由硅藻土垫过滤反应物。浓缩滤液,通过柱色谱纯化得到的残余物,得到呈紫色固体的4-氯-2-氟-5-甲基苯胺(32%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.41(d,J=7.03Hz,1H),6.97-7.13(m,2H),2.33(s,3H)。

[0443] 1-氯-5-氟-4-异硫代氰酸酯基-2-甲基苯。向4-氯-2-氟-5-甲基苯胺3(1.0g,6.3mmol)在DCM/H₂O(0.6M,1/1)中的冷却溶液中加入NaOH(3当量),接着滴加SCCl₂(3当量)10分钟。在加入之后,在室温下,搅拌该混合物60分钟。浓缩滤液,得到呈无色油状物的1-氯-5-氟-4-异硫代氰酸酯基-2-甲基苯(75%)。

[0444] 顺式-4-(8-((5-氯-2-氟-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向顺式-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在无水DMF(0.3M)中的溶液中加入1-氯-5-氟-4-异硫代氰酸酯基-2-甲基苯(1当量),并在室温下,搅拌该溶液90分钟。加入DIC(3当量),并在室温下继续搅拌12小时。标准后处理和纯化方法,得到顺式-4-(8-((5-氯-2-氟-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(58%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:8.09(s,1H),7.55(d,J=9.5Hz,1H),7.27(d,J=10.0Hz,1H),4.34(d,J=15.6Hz,1H),4.11-3.91(m,3H),3.80-3.63(m,2H),2.98-2.80(m,2H),2.67(s,1H),2.46-2.26(m,5H),2.12-1.93(m,2H),1.88-1.67(m,4H),1.66-1.38(m,2H)。MS(ESI)m/z=502.2[M+H]⁺。

[0445] 实施例26. (1s,4s)-4-(8-((4-氯-2-氟-6-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺

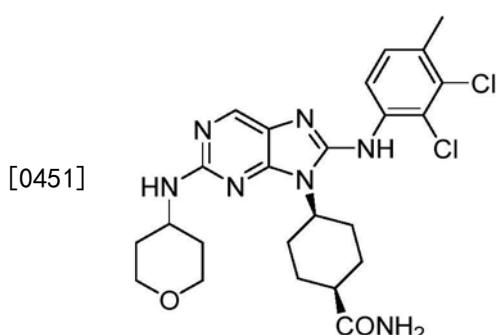


[0447] 4-氯-2-氟-6-甲基苯胺。向2-氟-6-甲基苯胺(1当量)在DMF(0.8M)中的溶液中加入NCS(1.2当量)。在室温下,搅拌反应。向该溶液中加入水和乙酸乙酯,并分离各层。将有机层用H₂O洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。通过在硅胶上的柱色谱纯化得到的残余物,得到呈褐色油状物的4-氯-2-氟-6-甲基苯胺(58%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.33 (dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.53 (brs. 2H), 2.11 (s, 3H)。

[0448] 5-氯-1-氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯。向在0℃下4-氯-2-氟-6-甲基苯胺(1当量)在DCM/水(0.8M, 1/2)中的溶液中加入NaOH(3当量)。在0℃下,搅拌该溶液5分钟,并加入CSCl₂(2当量)。在室温下,搅拌该反应3小时。经由硅胶垫过滤该混合物,并用DCM洗涤该垫料。将合并的滤液浓缩至干,得到呈褐色油状物的5-氯-1-氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(43%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.52 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。

[0449] (1s, 4s)-4-(8-((4-氯-2-氟-6-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s, 4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.3M)中的溶液中加入5-氯-1-氟-2-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(1.1当量)。在室温下,搅拌反应2小时,然后加入DIC(3当量)。在室温下搅拌该反应过夜。标准后处理和纯化方法,得到顺式-4-(8-((4-氯-2-氟-6-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(30%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.01-7.93 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.34 (d, J=14.1Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.82 (d, J=11.2Hz, 4H), 1.64-1.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z=502.2 [M+H]⁺。

[0450] 实施例27. (1s, 4s)-4-(8-((2,3-二氯-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



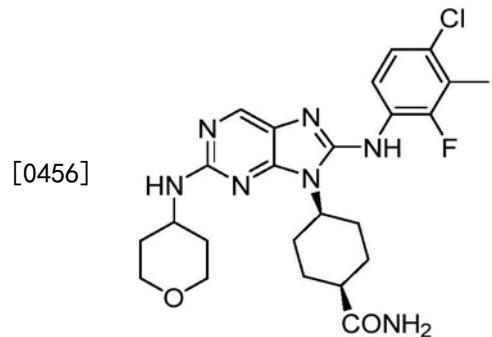
[0452] 2,3-二氯-4-甲基苯胺。向在0℃下的3-氯-4-甲基苯胺(1当量)在DMF(0.7M)中的溶液中滴加在DMF中的NCS(1当量)。在室温下,搅拌反应过夜。向该溶液中加入水和乙酸乙

酯，并分离各层。将有机层用H₂O洗涤，经Na₃SO₄干燥并浓缩。通过在硅胶上的柱色谱纯化得到的残余物，得到2,3-二氯-4-甲基苯胺(26%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.41 (brs. 2H), 2.20 (s, 3H)。and 2,5-二氯-4-甲基苯胺(16%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.17 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.38 (brs. 2H), 2.15 (s, 3H)。

[0453] 2,3-二氯-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯。向在0℃下的2,3-二氯-4-甲基苯胺(500mg, 2.86mmol)在DCM/水(0.4M, 1/2)中的溶液中加入NaOH(3当量)和H₂O(4mL)。在0℃下，搅拌该溶液5分钟，然后加入CSCl₂(3当量)。在室温下，搅拌该反应3小时。经由硅藻土垫过滤混合物，并用DCM洗涤垫料。将合并的滤液浓缩至干，得到粗2,3-二氯-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯。通过硅胶色谱纯化粗产物，得到呈无色油状物的2,3-二氯-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯(66%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.48-7.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0454] (1s,4s)-4-(8-((2,3-二氯-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.3M)中的溶液中加入2,3-二氯-1-异硫代氰酸酯基-4-甲基苯(1.1当量)。在室温下，搅拌反应2小时。加入DIC(2当量)，并在室温下搅拌反应过夜。标准后处理和纯化方法，得到(1s,4s)-4-(8-((2,3-二氯-4-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(38%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.10-3.94 (m, 3H), 3.71 (t, J=10.9Hz, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.04 (d, J=11.4Hz, 2H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.65-1.52 (m, 2H)。MS (ESI) m/z=518.2 [M+H]⁺。

[0455] 实施例28. (1s,4s)-4-(8-((4-氯-2-氟-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



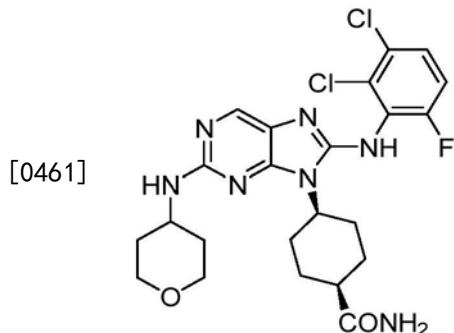
[0457] 4-氯-2-氟-3-甲基苯胺。向2-氟-3-甲基苯胺(1当量)在DMF(0.8M)中的溶液中加入NCS(1当量)。在室温下，搅拌反应过夜。向该溶液中加入水和乙酸乙酯，并分离各层。将有机层相对于H₂O洗涤，经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过在硅胶上的柱色谱纯化得到的残余物，得到呈褐色油状物的4-氯-2-氟-3-甲基苯胺(22%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.92 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 6.61 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.18 (d, J=2.5Hz, 3H)。

[0458] 1-氯-2-氟-4-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯。向在0℃下的4-氯-2-氟-3-甲基苯胺(1当量)在DCM/水(0.3M, 1/2)中的溶液中加入NaOH(7当量)。在0℃下，搅拌该溶液5分钟。加入CSCl₂(7当量)。在室温下，搅拌该反应3小时。经由硅胶垫过滤混合物，并用DCM洗涤垫料。将合并的滤液浓缩至干，得到呈褐色油状物的1-氯-2-氟-4-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯

(91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.38–7.34 (m, 2H), 2.28 (d, J=2.4Hz, 3H)。

[0459] (1s, 4s)-4-((4-氯-2-氟-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向 (1s, 4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量) (如本文所述制备的) 在DMF (0.4M) 中的溶液中加入1-氯-2-氟-4-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(1.1当量)。在室温下, 搅拌该反应2小时。然后, 加入DIC (3当量)。在室温下, 搅拌该反应过夜。标准后处理和纯化方法, 得到 (1s, 4s)-4-((4-氯-2-氟-3-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(40%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.08 (s, 1H), 7.43 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.43–4.28 (m, 1H), 4.11–3.93 (m, 3H), 3.78–3.65 (m, 2H), 2.98–2.78 (m, 2H), 2.73–2.63 (m, 1H), 2.40–2.27 (m, 5H), 2.04 (d, J=10.4Hz, 2H), 1.85–1.70 (m, 4H), 1.66–1.50 (m, 2H)。MS (ESI) m/z=502.2 [M+H]⁺。

[0460] 实施例29. (1s, 4s)-4-((2,3-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0462] 4-溴-5-氯-2-氟苯胺。在25℃下, 向5-氯-2-氟苯胺(1当量)在乙腈(0.5M)中的混合物加入N-溴琥珀酰亚胺(1当量)。在25℃下, 搅拌混合物1小时。将该混合物浓缩成残余物, 经由硅胶色谱纯化残余物, 得到呈黄色油状物的4-溴-5-氯-2-氟苯胺(91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23 (d, J=10.2Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.92–2.64 (br, 2H)。

[0463] 4-溴-2,3-二氯-6-氟苯胺。在90℃下, 经30分钟, 向4-溴-5-氯-2-氟苯胺(1当量)在乙腈(0.36M)中的混合物中滴加NCS(1当量)。在90℃下, 搅拌该混合物1小时。通过色谱纯化残余物, 得到呈褐色固体的4-溴-2,3-二氯-6-氟苯胺(76%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.35 (d, J=10.5Hz, 1H)。

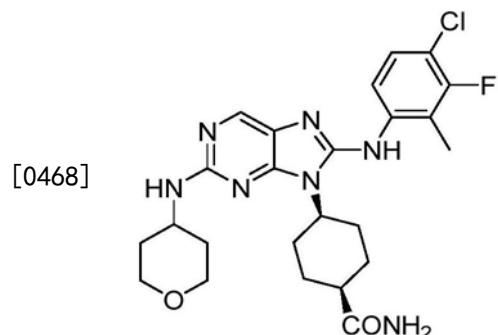
[0464] 2,3-二氯-6-氟苯胺。在-78℃下, 经10分钟, 向4-溴-2,3-二氯-6-氟苯胺(1当量)在THF(0.28M)中的混合物中滴加n-BuLi(2当量)。在加入之后, 使该混合物升温至-30℃, 并搅拌1小时, 然后将该混合物冷却至-78℃。向该混合物中加入H₂O。使该混合物升温至25℃, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物。通过色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体的2,3-二氯-6-氟苯胺(43%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.93–6.85 (m, 1H), 6.83–6.76 (m, 1H), 4.23 (brs., 2H)

[0465] 1,2-二氯-4-氟-3-异硫代氰酸酯基苯。在0℃下, 向2,3-二氯-6-氟苯胺(1当量)在DCM(0.1M, 1/2)中的混合物中加入NaOH(5当量)和SCC₁₂(3当量)。在加入之后, 使该混合物升温至室温, 并搅拌16小时。过滤该混合物, 并用DCM萃取滤液。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩成残余物。通过色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体的1,2-二氯-4-氟-3-异硫代氰酸酯基苯(59%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.05 (t, J=8.78Hz, 1H) 7.33 (dd, J=9.03,

5.14Hz, 1H)

[0466] 顺式-4-((2,3-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.8M)中的溶液中加入1,2-二氯-4-氟-3-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在25下,搅拌该反应混合物1小时。加入DIC(2当量),并在25下,搅拌过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-((2,3-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(38%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:7.79(s,1H),7.39-7.32(m,1H),7.20(t,J=9.1Hz,1H),4.58-4.39(m,1H),4.11-3.90(m,3H),3.81-3.61(m,2H),2.97-2.79(m,2H),2.67(s,1H),2.34(d,J=13.8Hz,2H),2.13-1.98(m,2H),1.88-1.70(m,4H),1.64-1.49(m,2H)。MS(ESI)m/z=522.4[M+H]⁺。

[0467] 实施例30.(1s,4s)-4-((4-氯-3-氟-2-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



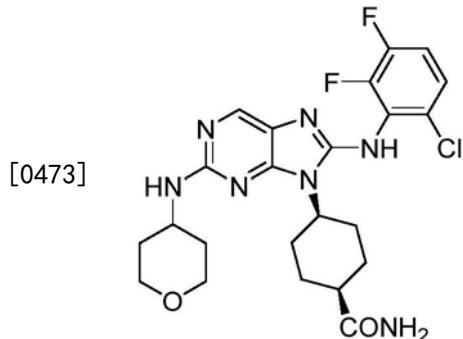
[0469] 4-氯-3-氟-2-甲基苯胺。向3-氟-2-甲基苯胺(1当量)在DMF(0.8M)中的溶液中加入NCS(1当量)。在室温下,搅拌反应过夜。向该溶液中加入水和乙酸乙酯,并分离各层。将有机层相对于H₂O洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过在硅胶上的柱色谱纯化得到的残余物,得到呈褐色油状物的4-氯-3-氟-2-甲基苯胺(12%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.42(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),3.71(brs,2H),2.11(d,J=1.6Hz,3H)。

[0470] 1-氯-2-氟-4-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯。向在0℃下的4-氯-3-氟-2-甲基苯胺(1当量)在DCM/水(0.3M,1/2)中的溶液中加入NaOH(2当量)。在0℃下,搅拌该溶液5分钟,然后加入CSCl₂(2当量)。在室温下,搅拌该反应3小时。经由硅胶垫过滤混合物,并用DCM洗涤垫料。将合并的滤液浓缩至干,得到呈褐色油状物的1-氯-2-氟-4-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(75%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.22(t,J=8.0Hz,1H),7.00(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),2.35(d,J=2.4Hz,3H)。

[0471] (1s,4s)-4-((4-氯-3-氟-2-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.4M)中的溶液中加入1-氯-2-氟-4-异硫代氰酸酯基-3-甲基苯(1.1当量)。在室温下,搅拌该反应2小时。然后,加入DIC(3当量)。在室温下,搅拌该反应过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-((4-氯-3-氟-2-甲基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(31%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:8.00(s,1H),7.33(t,J=8.4Hz,1H),7.18-7.05(m,1H),4.44-4.30(m,1H),4.11-3.91(m,3H),3.79-3.64(m,2H),

2.98-2.82 (m, 2H) , 2.73-2.63 (m, 1H) , 2.34 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 2H) , 2.18 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) , 2.09-1.98 (m, 2H) , 1.87-1.72 (m, 4H) , 1.65-1.50 (m, 2H) 。MS (ESI) $m/z=502.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0472] 实施例31. (1s, 4s) -4- (8- ((6-氯-2,3-二氟苯基) 氨基) -2- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) -9H-嘌呤-9-基) 环己烷-1-甲酰胺



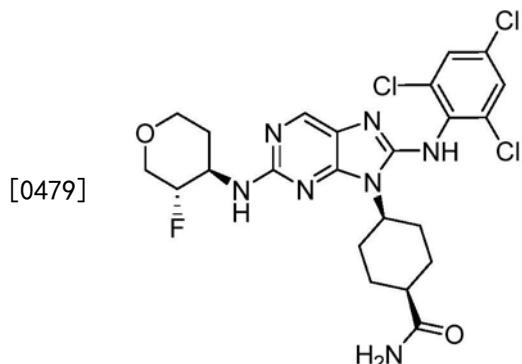
[0474] 4-溴-2,3-二氟苯胺。向2,3-二氟苯胺(1当量)、N-溴琥珀酰亚胺(1当量)在乙腈(1M)中的溶液中。在35℃下,搅拌该混合物2小时,然后在真空下还原,得到残余物。将残余物倾倒入水中,并用乙酸乙酯萃取,然后浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱纯化,得到期望的产物4-溴-2,3-二氟苯胺(68%)。

[0475] 4-溴-6-氯-2,3-二氟苯胺。向4-溴-2,3-二氟苯胺(1当量)在乙腈(3M)中的溶液中。使该溶液升温至回流,然后分批加入NCS(1.1当量)。在70℃下,搅拌该反应。在真空中浓缩该溶液,得到残余物,将其倾倒入水中,用乙酸乙酯萃取。收集有机物,浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱纯化粗产物,得到期望产物4-溴-6-氯-2,3-二氟苯胺(78%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.24-7.22 (m, 1H) , 4.21 (brs, 2H) 。

[0476] 6-氯-2,3-二氟苯胺。向4-溴-6-氯-2,3-二氟苯胺(1当量)在THF(1.6M)中的溶液中。将该溶液冷却至-78℃,然后滴加n-BuLi(2当量)。在-78℃下,搅拌该反应1.5小时,然后用水淬灭。用乙酸乙酯萃取溶液。在真空中浓缩有机层,得到粗产物,将其通过硅胶柱纯化,得到期望产物6-氯-2,3-二氟苯胺(55%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.99-6.95 (m, 1H) , 6.53-6.48 (m, 1H) , 4.19 (brs, 2H) 。

[0477] (1s, 4s) -4- (8- ((6-氯-2,3-二氟苯基) 氨基) -2- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) -9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺。向6-氯-2,3-二氟苯胺(1当量)、KOH(6当量)在 $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ (1.2M, 1/2)中的溶液中。将该溶液冷却至0℃,并搅拌20分钟,然后滴加 SCCl_2 (6当量)。在36℃-40℃搅拌反应10小时。用乙酸乙酯萃取该溶液。在真空中浓缩有机层,得到粗产物,将其直接用于下一步而无需进一步纯化。向1-氯-3,4-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)和(1s, 4s) -4- ((5-氨基-2- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 环己烷-1-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(1.2M)中的溶液中滴加DIC(2当量)。在31-35℃下,搅拌反应12小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s, 4s) -4- (8- ((6-氯-2,3-二氟苯基) 氨基) -2- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) -9H-嘌呤-9-基) 环己烷甲酰胺(23%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.37 (br. s. , 1H) 7.65 (br. s. , 1H) 7.30 (br. s. , 1H) 7.20 (br. s. , 1H) 7.07 (br. s. , 1H) 6.71 (br. s. , 1H) 6.51 (br. s. , 1H) 4.40 (t, $J=11.86\text{Hz}$, 1H) 3.80-3.94 (m, 3H) 3.52 (d, $J=10.92\text{Hz}$, 2H) 2.55-2.77 (m, 2H) 2.44 (br. s. , 1H) 2.24 (d, $J=13.20\text{Hz}$, 2H) 1.84 (d, $J=12.80\text{Hz}$, 2H) 1.38-1.70 (m, 6H) 。MS (ESI) $m/z=506.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0478] 实施例32. (1S,4S)-4-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0480] 4,4-二甲氧基四氢-2H-吡喃。经20分钟期间,将CH(OMe)₃(1.2当量)滴加到二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1当量)和pTSA(0.03当量)在无水MeOH(8M)中的溶液中,同时将反应物保持在温和的回流下。在15分钟之后,用甲醇钠/MeOH(1M)中和产物,并蒸馏,得到呈无色油状物的4,4-二甲氧基四氢-2H-吡喃(41%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:3.68(t,J=5.2Hz,4H),3.22(s,6H),1.77(t,J=5.6Hz,4H)。

[0481] 4-甲氧基-3,6-二氢-2H-吡喃。将4,4-二甲氧基四氢-2H-吡喃(1当量)和pTSA(0.01当量)一起置于蒸馏器中。在大气压下,加热该反应(浴温:160℃)。当已经收集理论量的MeOH时,在减压(水泵)下蒸馏反应,得到呈无色油状物的4-甲氧基-3,6-二氢-2H-吡喃(21%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:4.55-4.68(m,1H),4.20(q,J=2.3Hz,2H),3.80-3.87(m,2H),3.53-3.57(m,3H),2.19(ttd,J=5.6Hz,2.2Hz,1.1Hz,2H)。

[0482] 3-氟二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮。向SelectFluor(0.85当量)在乙腈/H₂O(1/1,0.4M)中的溶液中滴加4-甲氧基-3,6-二氢-2H-吡喃(1当量)在乙腈中的溶液,同时保持温度在0-5℃。在加入之后,在0℃下,搅拌该反应30分钟,并在室温下搅拌该反应24小时。加入固体NaCl(40.0g),用MTBE萃取混合物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈无色油状物的3-氟二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(42%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:4.85-5.05(m,1H),4.36-4.42(m,1H),4.16-4.24(m,1H),3.60-3.78(m,2H),2.61-2.76(m,2H)。

[0483] 反式-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺和顺式-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺。向3-氟二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1当量)在MeOH(0.3M)中的冷却(0℃)溶液中加入苄胺(1.05当量)、NaBH3CN(1.4当量)和乙酸(1当量)。在室温下,搅拌该反应过夜。浓缩反应物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。用制备HPLC纯化得到的残余物,得到呈无色油状物的反式-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺和顺式-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺。反式-非对映异构体(diastereomer)¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.34-7.40(m,1H),7.25-7.33(m,1H),4.33-4.54(m,1H),4.08(dt,J=11.1,5.6Hz,1H),3.82-3.97(m,3H),3.41(td,J=11.4,2.5Hz,1H),3.33(dd,J=11.2,9.2,4.6Hz,1H),2.94(dddd,J=11.4,10.4,8.2,4.8Hz,1H),2.00-2.09(m,1H),1.47-1.63(m,1H)。顺式-非对映异构体¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm:7.33-7.42(m,4H),7.26-7.32(m,1H),4.64-4.84(m,1H),4.14-4.25(m,1H),4.03(dt,J=11.4,3.6,1.1Hz,1H),3.82-3.97(m,2H),3.52(dd,J=13.1,0.9Hz,1H),3.37-3.46(m,2H),2.72-2.86(m,1H),1.80-1.88(m,2H)。

[0484] (3R,4S)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺和(3S,4R)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡

喃-4-胺通过手性-HPLC (AD-3S_3_5_40_3ML柱:Chiralpak AD-3100×4.6mm I.D., 3um流动相:5%至40%的在CO₂中MeOH (0.05%DEA), 流速:3mL/min, 波长:220nm) 分离反式-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺, 得到呈无色油状物的 (3R,4S)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺和 (3S,4R)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺。

[0485] (3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐。在N₂气氛下, 向 (3R,4S)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺 (1当量) 在无水MeOH (0.3M) 中的溶液中加入Pd/C (0.1当量, 10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气, 并用氢气吹扫几次。在室温下, 在氢气球下搅拌反应混合物3小时。然后, 经由硅藻土垫过滤反应物, 并用MeOH洗涤。用4M HCl处理滤液, 并浓缩, 得到呈白色固体的 (3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐 (100%)。

[0486] (3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐。在N₂气氛下, 向 (3S,4R)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺 (1当量) 在无水MeOH (0.3M) 中的溶液中加入Pd/C (0.1当量, 10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气, 并用氢气吹扫几次。在室温下, 在氢气球下搅拌反应混合物3小时。然后, 经由硅藻土垫过滤反应物, 并用MeOH洗涤。用4M HCl处理滤液, 并浓缩, 得到呈白色固体的 (3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐 (100%)。

[0487] (3R,4R)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺和 (3S,4S)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺。通过手性-HPLC (AS-3S_5_5_40_3ML柱:Chiralpak AS-3150×4.6mm I.D., 3um流动相:5%至40%的在CO₂中的EtOH (0.05%DEA), 流速:3mL/min, 波长:220nm) 分离顺式-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺, 得到呈无色油状物的 (3R,4R)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺和 (3S,4S)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺。

[0488] (3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐。在N₂气氛下, 向 (3R,4R)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺 (1当量) 在无水MeOH (0.2M) 中的溶液中加入Pd/C (0.1当量, 10%Pd/C)。使悬浮液在真空下脱气, 并用氢气吹扫几次。在室温下, 在氢气球下搅拌反应混合物3小时。然后, 经由硅藻土垫过滤反应物, 并用MeOH洗涤。用4M HCl处理滤液, 并浓缩, 得到呈白色固体的 (3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐 (100%)。

[0489] (3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐。在N₂气氛下, 向 (3S,4S)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺 (1当量) 在无水MeOH (0.2M) 中的溶液中加入Pd/C (0.1当量, 10%Pd/C)。使悬浮液在真空下脱气, 并用氢气吹扫几次。在室温下, 在氢气球下搅拌反应混合物3小时。然后, 经由硅藻土垫过滤反应物, 并用MeOH洗涤。用4M HCl处理滤液, 并浓缩, 得到呈白色固体的 (3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐 (100%)。

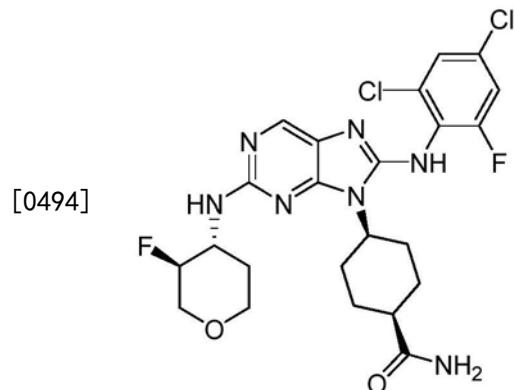
[0490] (1S,4R)-4-((2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺。向 (1S,4S)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺 (1当量) (如本文所述制备的) 在无水DMF (0.3M) 中的溶液中加入 (3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐 (1当量) 和 DIEA (3当量)。过滤收集形成的沉淀固体, 得到 (1S,4R)-4-((2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺 (38%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.99-8.85 (m, 1H), 8.75-8.29 (m, 2H), 7.35-7.14 (m, 1H), 6.87-6.65 (m, 1H), 4.65-3.78 (m, 5H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 1H), 2.09-1.45 (m, 11H)。

[0491] (1S,4r)-4-((5-氨基-2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。在氮气气氛下, 向 (1S,4R)-4-((2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺在MeOH (0.1M) 中的溶液中加入Pd/C (0.1

当量,10%Pd/C)。使悬浮液在真空下脱气,并用氢气吹扫几次。在室温下,在氢气球下搅拌反应混合物16小时。经由硅藻土垫过滤反应物,并用MeOH洗涤。在真空中浓缩滤液,得到紫色固体的(1S,4r)-4-((5-氨基-2-(((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(88%)。MS (ESI) m/z = 353.1 [M+H]⁺。

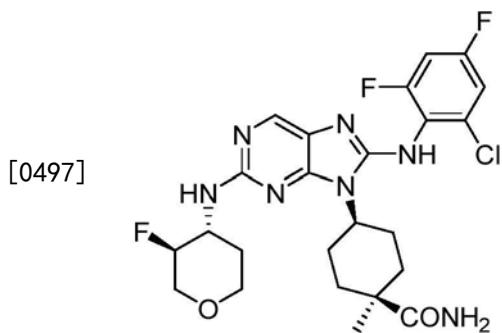
[0492] (1S,4s)-4-((2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1S,4r)-4-((5-氨基-2-(((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)在无水DMF(0.2M)中的溶液中加入1,3,5-三氯-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在室温下,搅拌反应90分钟。然后,加入DIC(1当量),并在室温下继续搅拌过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1S,4s)-4-((8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.29 (s, 1H), 8.10-7.56 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 1H), 6.95-6.62 (m, 1H), 4.64-4.29 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.79 (d, J=9.40Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.68 (t, J=12.42Hz, 2H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.00 (d, J=11.92Hz, 1H), 1.76-1.37 (m, 5H)。MS (ESI) m/z = 556.5 [M+H]⁺。

[0493] 实施例33. (1S,4s)-4-((8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



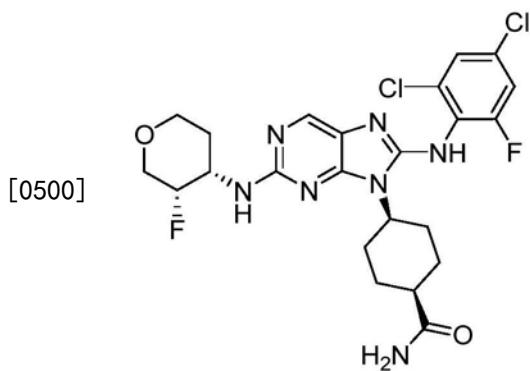
[0495] (1S,4s)-4-((8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向(1S,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)在DMF(0.2M)中的混合物中加入1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1.1当量,如本文所述制备的)。在室温下,搅拌混合物,并加入DIC(2当量)。在室温下,搅拌该混合物16小时,标准后处理和纯化方法,得到(1S,4s)-4-((8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(34%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.37 (s, 1H), 7.66-7.45 (m, 2H), 7.44-7.18 (m, 2H), 6.90-6.68 (m, 2H), 4.62-4.44 (m, 1H) 4.43-4.33 (m, 1H) 4.19 (s, 1H) 4.05-3.96 (m, 1H) 3.80-3.65 (m, 1H) 3.64-3.58 (m, 1H) 3.44-3.38 (m, 1H) 2.77-2.60 (m, 2H) 2.46-2.40 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 2H) 2.05-1.97 (m, 1H) 1.71-1.42 (m, 5H)。MS (ESI) m/z = 540.1 [M+H]⁺。

[0496] 实施例34. (1S,4s)-4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



[0498] $(1S,4s)$ -4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向 $(1S,4s)$ -4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量,如本文所述制备的)在DMF(0.24M)中的混合物中一次性加入1-氯-3,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在室温下,搅拌该混合物3小时。加入DIC(2当量)。在室温下,搅拌该混合物16小时,并在30℃下继续搅拌14小时。标准后处理和纯化条件,得到呈白色固体的 $(1S,4s)$ -4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(36%)。 1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.55-10.38 (m, 1.0H) 7.55-8.21 (m, 0.9H) 7.40-7.51 (m, 0.8H) 7.24-7.40 (m, 1.6H) 7.20 (br. s., 0.6H) 6.81 (d, J =8.2Hz, 1.0H) 6.60-6.78 (m, 1.0H), 4.44-4.62 (m, 1.0H) 4.33-4.44 (m, 1.0H) 4.11-4.28 (m, 1.0H) 3.93-4.06 (m, 1.0H) 3.74-3.86 (m, 1.0H) 3.52-3.70 (m, 1.0H) 3.38-3.50 (m, 1.0H) 2.58-2.86 (m, 2.1H) 2.36-2.48 (m, 1.2H) 2.15-2.31 (m, 2.0H) 1.93-2.10 (m, 1.0H) 1.39-1.77 (m, 5.1H)。MS (ESI) m/z=524.2 [M+H]⁺。

[0499] 实施例35. $(1R,4s)$ -4-((8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



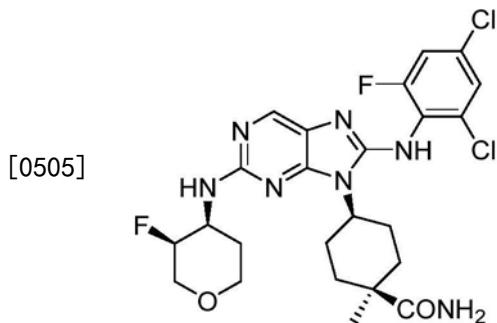
[0501] $(1R,4s)$ -4-((2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。向 $(1s,4s)$ -4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在无水DMF(0.3M)中的溶液中加入 $(3S,4S)$ -3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(如本文所述制备的)(1.1当量)和DIEA(3当量)。过滤收集形成的沉淀固体,得到 $(1R,4s)$ -4-((2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(100%)。MS (ESI) m/z=383.1 [M+H]⁺。

[0502] $(1R,4s)$ -4-((5-氨基-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。在氮气氛下,向 $(1R,4s)$ -4-((2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)在MeOH(0.18M)中的溶液中加

入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气,并用氢气吹扫几次。在室温下,在氢气球下,搅拌反应混合物3小时。经由硅藻土垫过滤反应物,并用MeOH洗涤。在真空中浓缩滤液,得到呈紫色固体的(1R,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(100%)。

[0503] (1R,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1R,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)在无水DMF(0.2M)中的溶液中加入1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(如本文所述制备的)(1当量)。在室温下,搅拌反应1小时。加入DIC(1当量),并在室温下继续搅拌18小时。标准后处理和纯化方法,得到(1R,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(21%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm:10.34(s,1H),7.78-7.63(m,2H),7.25(s,1H),6.77(s,1H),6.56(s,1H),4.81-4.64(m,1H),4.40(s,1H),4.10-3.87(m,4H),3.90-3.52(m,1H),2.70-2.58(m,2H),2.45(s,1H),2.18(s,2H),1.92-1.88(m,1H),1.63-1.56(m,5H)。MS(ESI)m/z=540.2[M+1]⁺。

[0504] 实施例36。(1R,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



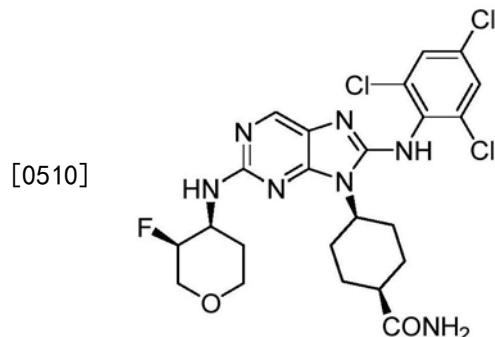
[0506] (1R,4s)-4-((2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷甲酰胺。在20℃下,在N₂下,向(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1当量,如本文所述制备的)和(3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(1.1当量,如本文所述制备的)在DMF(0.3M)中的混合物中一次性加入DIEA(3当量)。在20℃下,搅拌混合物18小时。用乙酸乙酯稀释该混合物,分离有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。从乙酸乙酯重结晶残余物,得到(1R,4s)-4-((2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷甲酰胺(95%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm:8.87(s,1H),8.48-8.22(m,1H),8.12(t,J=8.4Hz,1H),7.16(s,1H),6.83(s,1H),4.89-4.59(m,1H),4.34-3.82(m,4H),3.64-3.44(m,2H),2.23-2.08(m,2H),2.04-1.91(m,1H),1.89-1.75(m,2H),1.70-1.57(m,1H),1.50-1.32(m,2H),1.28-1.12(m,2H),1.07(s,3H)。

[0507] (1R,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷甲酰胺。在N₂下,向(1R,4s)-4-((2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲基环己烷甲酰胺(1当量)在MeOH(0.13M)中的溶液中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫几次。在20℃下,在H₂(20psi)下,搅拌该混合物3小时。过滤反应混合物,并浓缩滤液,得到(1R,4s)-4-

((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷甲酰胺(98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.33 (s, 1H), 4.77-4.61 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 3H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.01-1.75 (m, 4H), 1.49-1.27 (m, 4H), 1.19 (s, 3H)。

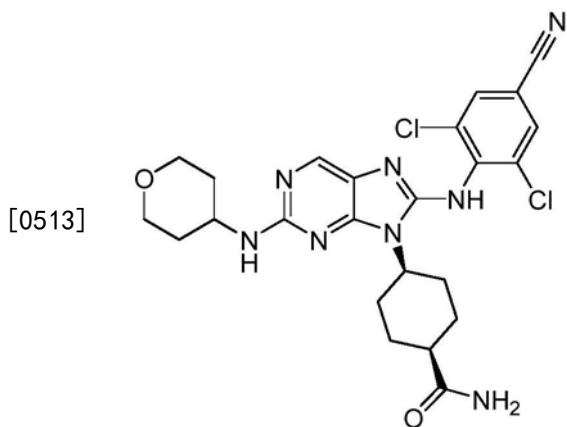
[0508] (1R,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1R,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷甲酰胺(1当量)在无水DMF(0.25M)中的溶液中加入1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(如本文所述制备的)(1.1当量),并在20℃下搅拌混合物90分钟。加入DIC(2当量),并在20℃下继续搅拌18小时。标准后处理和纯化方法,得到(1R,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺(41%)。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.06 (s, 1H), 7.64-7.18 (m, 2H), 4.84-4.65 (m, 1H), 4.59-4.33 (m, 1H), 4.29-3.99 (m, 3H), 3.98-3.72 (m, 2H), 2.89-2.59 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。MS (ESI) m/z=554.1 [M+1]⁺。

[0509] 实施例37. (1R,4s)-4-(2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0511] (1R,4s)-4-(2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向顺式-4-((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在无水DMF(0.2M)中的溶液中加入1,3,5-三氯-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在室温下,搅拌反应1小时。然后,加入DIC(1当量),并在室温下继续搅拌18小时。标准后处理和纯化方法,得到顺式-4-(2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.34 (s, 1H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.10-3.87 (m, 4H), 3.90-3.52 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 5H)。MS (ESI) m/z=557.2 [M+1]⁺。

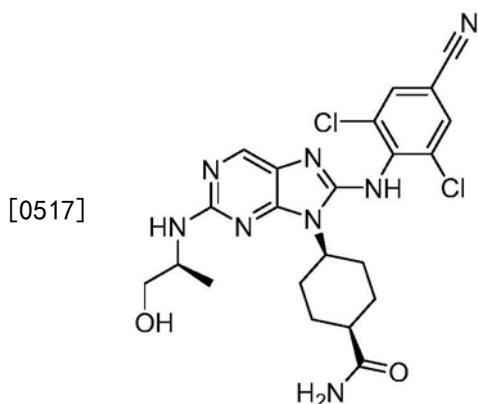
[0512] 实施例38. (1s,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氟基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0514] 3,5-二氯-4-异硫代氰酸酯基苄腈。向4-氨基-2,5-二氯苄腈(1当量)在无水DCM当量(0.5M)中的冷却(0℃)溶液中一次性加入DIEA(3当量)。经20分钟滴加SCC₁₂(3当量)。在加入之后,在0下搅拌该反应混合物约5小时。蒸发溶剂,得到褐色固体,通过在硅胶上的柱色谱(石油/乙酸乙酯=25/1)纯化,得到呈浅黄色固体的3,5-二氯-4-异硫代氰酸酯基苄腈(75%)。

[0515] (1s,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向3,5-二氟-4-异硫代氰酸酯基苄腈(1当量)在无水DMF(0.3M)中的溶液中加入顺式-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)。在加入之后,在室温下,搅拌该反应混合物1小时。一次性加入DIC(1当量)。在室温下,搅拌反应混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(18%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm:7.85-7.59(m,2H),7.47(s,1H),4.61-4.42(m,1H),4.00(d,J=11.29Hz,3H),3.68(t,J=10.85Hz,2H),2.85(d,J=10.79Hz,2H),2.65(s,1H),2.34(d,J=14.31Hz,2H),2.08-1.93(m,2H),1.80-1.68(m,4H),1.65-1.49(m,2H)。MS(ESI)m/z 529.1[M]⁺。

[0516] 实施例39.(1R,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



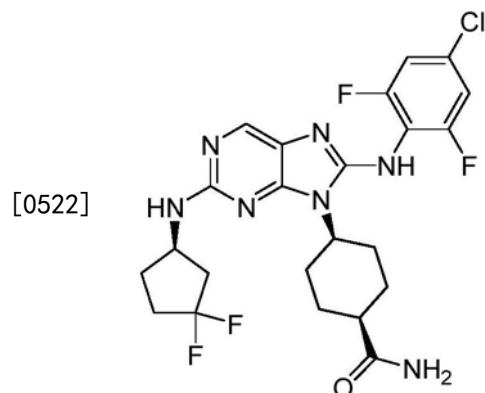
[0518] (1R,4s)-4-((2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。在25℃下,向(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.3M)中的混合物中加入(S)-2-氨基丙烷-1-醇(1当量)、DIEA(1当量)。在室温下,搅拌混合物12小时。将该混合物倾倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。

浓缩有机溶剂,得到粗产物。通过柱色谱纯化固体,得到呈褐色固体的(1R,4s)-4-((2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(69%)。MS (ESI) $m/z=339.1[M+H]^+$ 。

[0519] (1R,4s)-4-((5-氨基-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。向(1R,4s)-4-((2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)在MeOH(0.05M)中的混合物中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd),在25℃下,在H₂气球下,搅拌混合物12小时。过滤该混合物,浓缩有机溶剂,得到(1R,4s)-4-((5-氨基-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(81%)。

[0520] (1R,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1R,4s)-4-((5-氨基-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)在DMF(0.4M)中的溶液中加入3,5-二氯-4-异硫代氰酸酯基苄腈(1.1当量)(如本文所述制备的)。在30℃下,搅拌反应混合物2小时。向该反应混合物中加入DIC(2当量),并在30下,搅拌该混合物16小时。标准后处理和纯化方法,得到(1R,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(31%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d4) δ ppm: 10.49 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.51-1.66 (m, 4H), 1.14 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) $m/z=503.1[M+H]^+$ 。

[0521] 实施例40。(1S,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0523] 3-叠氮基环戊酮。在室温下,在N₂下,向TMSN₃(5当量)和乙酸(5当量)在DCM(1M)中的混合物中一次性加入环戊-2-烯酮(1当量)和TEA(0.20当量)。在室温下,搅拌混合物18小时。向该混合物中加入饱和的NaHCO₃,并继续搅拌20分钟,然后用DCM萃取水相。将合并的有机相用饱和的盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈粗产物的3-叠氮基环戊酮。将粗产物直接用于下一步中而无需纯化。

[0524] (3-氧代环戊基)氨基甲酸叔丁酯。在N₂下,向3-叠氮基环戊酮(1.00当量)在乙酸乙酯(1.2M)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.20当量)和Pd/C(0.1当量,10%重量)。使悬液在真空中脱气,并用H₂吹扫几次。在15℃下,在H₂(50psi)下搅拌该混合物5小时。过滤反应混合物,并浓缩滤液。通过硅胶色谱纯化粗产物,得到呈白色固体的产物(29%)。¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.68–4.67 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.66 (dd, J = 18.45, 7.15Hz, 1H), 2.38–2.34 (m, 2H), 2.25–2.13 (m, 2H), 1.85–1.84 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0525] (3,3-二氟环戊基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下,在N₂下,向(3-氧代环戊基)氨基甲酸酯(1当量)在DCM(0.2M)中的混合物中一次性加入DAST(5.00当量)。在室温下,搅拌混合物20小时。将该混合物倾倒如冰-水(w/w=1/1)中,并搅拌20分钟。用DCM萃取水相。将合并的有机相用饱和的盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,得到残余物,通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈白色固体的(3,3-二氟环戊基)氨基甲酸叔丁酯(36%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.68 (s, 1H), 4.19–4.17 (m, 1H), 2.54 (qd, J = 14.28, 7.97Hz, 1H), 2.23–2.21 (m, 2H), 2.21–2.09 (m, 2H), 1.70–1.68 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0526] 3,3-二氟环戊胺盐酸盐。在室温下,搅拌(3,3-二氟环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)在HCl/乙酸乙酯(2.00当量)中的混合物1小时。沉淀出固体。过滤混合物,并在真空中干燥滤饼,得到呈白色固体的3,3-二氟环戊胺盐酸盐(73%)。

[0527] (R)-苄基(3,3-二氟环戊基)氨基甲酸酯和(S)-苄基(3,3-二氟环戊基)氨基甲酸酯。向3,3-二氟环戊胺盐酸盐(1当量)和CbzCl(1.5当量)在DCM(1.3M)中的混合物中一次性加入TEA(3当量)。在室温下,搅拌该混合物2小时。向该混合物中加入水,继续搅拌20分钟,并用DCM萃取水相。将合并的有机相用饱和的盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈白色固体的(3,3-二氟环戊基)氨基甲酸苄酯(产率:62%)。经由OD-3S_4_5%-40%_3ML柱:Chiralcel OD-3 100x4.6mm I.D., 3μm流动相:5%至40%的在CO₂中的异丙醇(0.05%DEA),流速:3mL/min,波长:220nm)SFC分离混合物,得到(R)-苄基(3,3-二氟环戊基)氨基甲酸酯和(S)-苄基(3,3-二氟环戊基)氨基甲酸酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: δ 7.40–7.33 (m, 5H), 5.14–5.10 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.27–4.22 (m, 1H), 2.51 (qd, J = 14.26, 8.28Hz, 1H), 2.24–2.01 (m, 4H) 1.71–1.70 (m, 1H)。MS (ESI) m/z = 256.3 [M+H]⁺。

[0528] (R)-3,3-二氟环戊胺。在N₂下,向(R)-苄基(3,3-二氟环戊基)氨基甲酸酯(1当量)在MeOH(0.15M)中的溶液中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。使悬浮液在真空中脱气,并用H₂吹扫几次。在室温下,在H₂(20psi)下搅拌该混合物18小时。过滤反应混合物,并在真空中浓缩滤液,得到呈黄色油状物的(R)-3,3-二氟环戊胺(57%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.37–3.30 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.35–2.20 (m, 2H), 1.93–1.89 (m, 3H), 1.46–1.41 (m, 1H)。

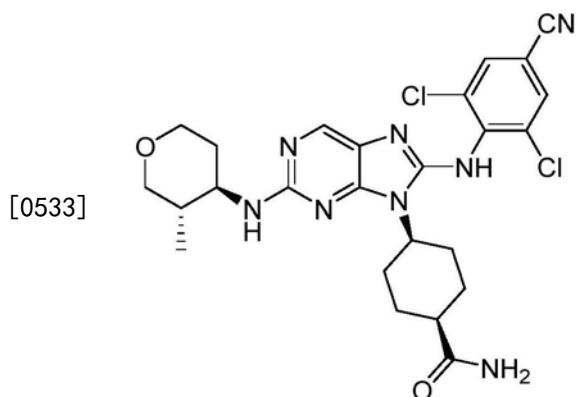
[0529] 顺式-4-((2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺。在室温下,向(R)-3,3-二氟环戊胺(1.00当量)和顺式-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1.50当量)(如本文所述制备的)在DMF(0.5M)中的混合物中一次性加入DIEA(2当量)。在室温下,搅拌混合物18小时。通过制备-HPLC纯化该混合物,得到呈黄色固体的顺式-4-((2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(60%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.02–8.96 (m, 1H), 8.69–8.48 (m, 1H), 5.90 (d, J = 5.65Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.45–4.28 (m, 2H), 2.64 (qd, J = 13.85, 8.03Hz, 1H), 2.29–2.39 (m, 5H), 1.96–1.84 (m, 9H)。MS (ESI) m/z = 385.1 [M+H]⁺。

[0530] 顺式-4-((5-氨基-2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺。在N₂下,在顺式-4-((2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1.00当量)在MeOH(0.02M)中的溶液中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。使悬浮液

在真空中脱气，并用H₂吹扫几次。在室温下，在H₂(20psi)下，搅拌该混合物18小时。过滤反应混合物，并在真空中浓缩滤液，得到呈紫色固体的顺式-4-((5-氨基-2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(94%)。MS (ESI) m/z=355.2 [M+H]⁺。

[0531] 顺式-4-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向顺式-4-((5-氨基-2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(1当量)在DMF(0.35M)中的混合物中加入1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量，如本文所述制备的)。在室温下，搅拌混合物1.5小时。向该混合物中加入DIC(2当量)，并在室温下搅拌该混合物18小时。标准后处理和纯化，得到顺式-4-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(30%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.01 (s, 1H), 7.62-7.24 (m, 2H), 4.54-4.52 (m, 2H), 2.89-2.65 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 5H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 5H)。MS (ESI) m/z=542.1 [M+H]⁺。

[0532] 实施例41. (1S,4s)-4-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0534] 3-甲基四氢吡喃-4-酮。经40分钟，向DIA(1.1当量)在无水THF(0.6M)中的冷却(0℃)溶液中滴加n-BuLi(1.2当量，在己烷中2.5M)。在加入之后，在0℃下，搅拌混合物30分钟，然后冷却至-78℃。经2小时，滴加四氢吡喃-4-酮(1当量)和HMPA(1当量)在THF(6M)中的溶液。在-78℃下，滴加碘甲烷(3当量)。在室温下，搅拌反应混合物过夜，然后通过加入柠檬酸淬灭，并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。经由硅胶色谱纯化残余物，得到呈黄色油状物的3-甲基四氢吡喃-4-酮(15%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.30-4.23 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.73 (dt, J=3.1, 11.5Hz, 1H), 3.34 (t, J=10.9Hz, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.41 (td, J=2.7, 14.1Hz, 1H), 1.01 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0535] 反式-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺4反式和顺式-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺。在0℃下，向3-甲基四氢吡喃-4-酮(1.1当量)和苯基甲胺(1当量)在MeOH(0.9M)中的混合物中加入乙酸(1当量)和NaBH₃CN(1.5当量)。在室温下，搅拌该反应混合物过夜。在真空中除去溶剂，并分配在DCM和碳酸钾水溶液之间。经Na₂SO₄干燥合并的有机相并浓缩。通过制备-HPLC纯化残余物，得到呈白色固体的反式-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺(12%)和顺式-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺(13%)。反式-¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.03-4.0 (m, 2H), 3.86 (dd, J=4.6, 11.5Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.38 (dt, J=2.2, 11.8Hz, 1H), 3.01 (t, J=

11.0Hz, 1H), 2.40 (dt, $J=4.1, 10.3$ Hz, 1H), 2.01 (tdd, $J=2.1, 4.2, 13.0$ Hz, 1H), 1.82–1.67 (m, 1H), 1.66–1.53 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。顺式- 1 H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm: 7.40–7.31 (m, 4H), 7.29–7.23 (m, 1H), 3.92 (td, $J=3.4, 11.4$ Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 2H), 3.72 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J=2.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.40 (dt, $J=3.0, 11.4$ Hz, 1H), 2.85 (td, $J=4.3, 10.8$ Hz, 1H), 1.98 (dq, $J=4.0, 6.7$ Hz, 1H), 1.75–1.63 (m, 1H), 1.05 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0536] (3R, 4S)-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺和(3S, 4R)-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺。通过手性-HPLC (AD-3S_3_5_40_3ML柱: Chiralpak AD-3 100 \times 4.6mm I.D., 3um 流动相: 5%至40%的在CO₂中的MeOH (0.05%DEA), 流速: 3mL/min, 波长: 220nm) 分离反式-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺5A反式 (2.6g 12.6mmol), 得到呈无色油状物的(3R, 4S)-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺和呈白色固体的(3S, 4R)-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺。

[0537] (3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐。在N₂气氛下, 向(3S, 4R)-N-苄基-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺(1当量)在无水MeOH (0.12M)中的溶液中加入Pd/C (0.1当量, 10%重量Pd/C)。使悬浮液在真空下脱气, 并用氢气吹扫几次。在室温下, 在氢气球下搅拌该反应混合物3小时。经由硅藻土垫过滤反应物, 并用MeOH洗涤。用4M HCl/MeOH处理滤液, 并浓缩, 得到呈白色固体的(3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(86%)。

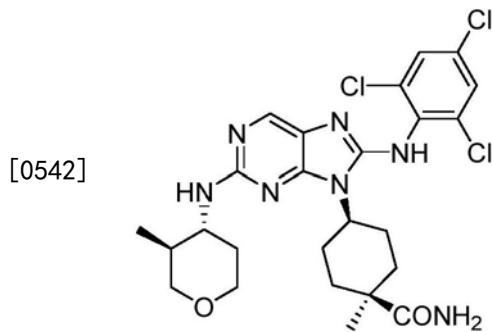
[0538] (1S, 4s)-4-((2-((3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。向(1s, 4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量) (如本文所述制备的)在无水DMF (0.5M)中的溶液中加入(3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(1当量)和DIEA (3当量)。用盐水稀释反应溶液。通过过滤收集形成的沉淀固体, 得到(1S, 4s)-4-((2-((3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(63%)。

[0539] (1S, 4s)-4-((5-氨基-2-((3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。在氮气气氛下, 向(1s, 4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)在MeOH (0.1M)中的溶液中加入Pd/C (0.1当量, 10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气, 并用氢气吹扫几次。在室温下, 在氢气球下, 搅拌反应混合物16小时。经由硅藻土垫过滤反应物, 并用MeOH洗涤。在真空中浓缩滤液, 得到(1S, 4s)-4-((5-氨基-2-((3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(82%)。 1 H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.51 (s, 1H), 5.58–5.28 (m, 3H), 4.38 (d, $J=8.92$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.02–3.93 (m, 1H), 3.89 (dd, $J=11.54, 4.38$ Hz, 1H), 3.69–3.56 (m, 1H), 3.55–3.42 (m, 1H), 3.12 (t, $J=11.12$ Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.33 (td, $J=8.30, 3.94$ Hz, 1H), 2.12–2.00 (m, 1H), 1.94–1.70 (m, 8H), 1.45 (qd, $J=12.02, 4.58$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J=6.68$ Hz, 3H)。

[0540] (1S, 4s)-4-(8-((2, 6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1S, 4s)-4-((5-氨基-2-((3S, 4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)在无水DMF (0.17M)中的溶液中加入3, 5-二氯-4-异硫代氰酸酯基苄腈(1当量) (如本文所述制备的)。在室温下, 搅拌反应90分钟。然后, 加入DIC (2当量), 并在室温下继续搅拌过夜。标准后处理和纯化方法, 得到(1S, 4s)-4-(8-((2, 6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((3S, 4R)-3-甲基四

氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(59%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:7.82(s,2H),7.58(s,1H),4.63-4.41(m,1H),3.99(dd,J=11.42,4.02Hz,1H),3.91(dd,J=11.48,4.32Hz,1H),3.84-3.61(m,2H),3.32-3.22(m,1H),2.86(d,J=12.56Hz,2H),2.66(s,1H),2.35(d,J=13.04Hz,2H),2.07-1.95(m,1H),1.87-1.65(m,5H),1.54(qd,J=12.16,4.52Hz,1H),0.93(d,J=6.64Hz,3H)。MS(ESI)m/z=544[M+H]⁺。

[0541] 实施例42. (1S,4s)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



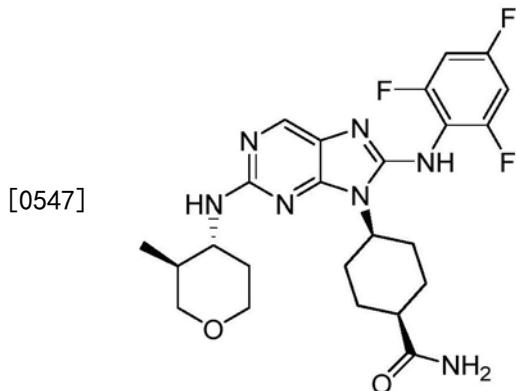
[0543] (1S,4s)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸乙酯。向(1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸酯(1当量,如本文所述制备的)在无水DMF(0.35M)中的混合物中加入1,3,5-三氯-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在15-20℃下,搅拌该混合物1.5小时。向反应中一次性加入DIC(1当量)。在15-20℃下,搅拌该混合物16小时。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱(石油/乙酸乙酯=5:1~1:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的(1S,4s)-乙基1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸酯(88%)。

[0544] (1S,4s)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸。向(1S,4s)-乙基1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸酯(1当量)在MeOH/水(4/1,0.1M)中的溶液中加入NaOH(6当量)。使该反应回流30小时。将反应物浓缩,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用3M HCl酸化水相至pH=3~5,用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的(1S,4s)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-羧酸。(53%)。MS(ESI)m/z=567.1[M+H]⁺。

[0545] (1S,4s)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。在室温下,向顺式-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷羧酸(1当量)在DMF(0.4M)中的混合中一次性加入HATU(1当量)、DIEA(2当量)和NH₄Cl(3当量)。在室温下,搅拌该混合物24小时。标准后处理和纯化方法,得到(1S,4s)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(19%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:7.99(s,1H),7.61-7.48(m,2H),4.51-4.40(m,1H),4.05-3.96(m,1H),3.94-3.90(m,1H),3.80-3.64(m,2H),

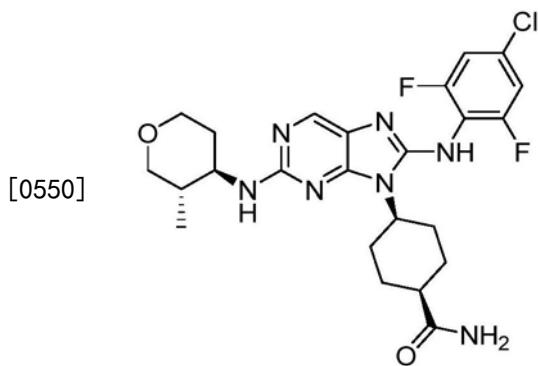
3.32-3.23 (m, 1H) , 2.88-2.69 (m, 2H) , 2.48-2.33 (m, 2H) , 2.01-1.98 (m, 1H) , 1.84-1.73 (m, 3H) , 1.59-1.36 (m, 3H) , 1.25 (s, 3H) , 0.92 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H) 。MS (ESI) $m/z=566.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0546] 实施例43. (1S,4s)-4-((2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0548] (1s,4s)-4-((2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向 (1S,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(如本文所属制备的)(1当量)在DMF (0.2M) 中的混合物中一次性加入1,3,5-三氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1.2当量)。在室温下,搅拌该混合物3小时。加入DIC (2当量),并在室温下继续搅拌20小时。LCMS显示反应完成。标准后处理和纯化方法,得到 (1s,4s)-4-((2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氟苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(47%)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm: 8.00 (s, 1H) , 7.07-6.83 (m, 2H) , 4.38 (s, 1H) , 4.02-3.97 (m, 1H) , 3.91 (dd, $J=4.3, 11.5\text{Hz}$, 1H) , 3.86-3.69 (m, 2H) , 3.38-3.34 (m, 1H) , 2.92 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H) , 2.68 (s, 1H) , 2.35 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H) , 2.02 (s, 1H) , 1.86-1.69 (m, 5H) , 1.60-1.48 (m, 1H) , 0.93 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H) 。MS (ESI) $m/z=504.4[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

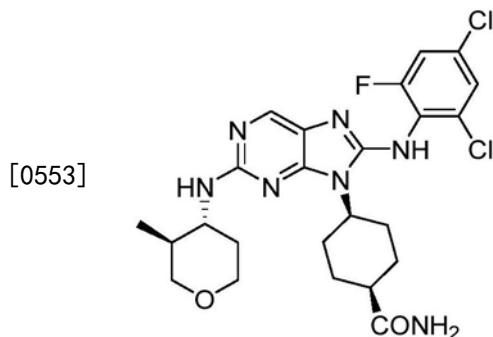
[0549] 实施例44. (1S,4s)-4-((8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0551] (1S,4s)-4-((8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺。向 (1S,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(如本文所述制备的,1当量)在DMF (0.09M) 中的混合物中一次性加入5-氯-1,3-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(如本文所述制备的)(1.2当量)。在室温下,搅拌该混合物8小时。加入DIC (2当量),并在室温下继续搅拌

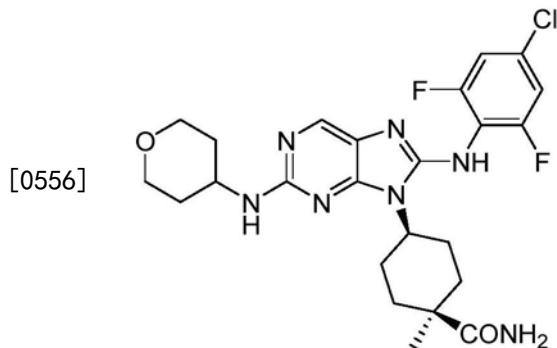
20小时。标准后处理和纯化方法,得到(1S,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺(44%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:8.02(s,1H),7.29-7.06(m,2H),4.58-4.33(m,1H),3.99(d,J=7.9Hz,1H),3.91(dd,J=4.3,11.5Hz,1H),3.85-3.69(m,2H),3.37(s,1H),2.90(s,2H),2.68(s,1H),2.35(d,J=12.5Hz,2H),2.03(d,J=12.8Hz,1H),1.77(d,J=11.8Hz,5H),1.60-1.48(m,1H),0.93(d,J=6.7Hz,3H)。MS(ESI)m/z=520.3[M+H]⁺。

[0552] 实施例45. (1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺



[0554] (1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺。向(1S,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷甲酰胺(如本文所述制备的,1当量)在无水DMF(0.2M)中的溶液中加入1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量,如本文所述制备的)。在室温下,搅拌反应90分钟。加入DIC(2当量),并在室温下继续搅拌过夜。标准后处理和纯化方法,得到(1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺(40%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:8.00(s,1H),7.63-7.20(m,2H),4.45(s,1H),3.99(dd,J=11.36,4.08Hz,1H),3.91(dd,J=11.48,4.32Hz,1H),3.86-3.66(m,2H),3.32-3.25(s,1H),3.01-2.77(s,2H),2.67(s,1H),2.35(d,J=13.04Hz,2H),2.02(d,J=12.80Hz,1H),1.88-1.64(m,5H),1.62-1.44(m,1H),0.93(d,J=6.64Hz,3H)。MS(ESI)m/z=536.2[M+H]⁺。

[0555] 实施例46. (1s,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



[0557] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲腈。向1,4二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(1当量)、乙醇(1.78当量)和甲苯磺酰基甲基异氰化物(1.3当量)在DME(0.3M)中的-10℃溶液中分批加入2-甲基丙-2-酸酯(2.3当量)。在-10℃下,搅拌该反应1小时,并在室温下搅拌15小时。将反

应混合物浓缩成米色固体,溶于水中,并用乙醚萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤并干燥。在减压下浓缩,得到橙色油状物。通过蒸馏[(在约2-3mbar下103℃(油浴150℃)]纯化该物质,得到呈无色油状物的1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(产率87%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.88-4.02 (m, 4H), 2.56-2.74 (m, 1H), 1.79-2.05 (m, 6H), 1.50-1.71 (m, 2H)。

[0558] 甲基-4-氧代-环己烷甲腈。向1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲腈(1当量)在THF (0.5M) 中的0℃溶液中滴加在THF (1.25当量) 中的1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂。在0℃下,搅拌得到的溶液1小时,之后加入碘甲烷(1.5eq)。在0℃下搅拌1小时之后,在室温下搅拌该反应15小时。用饱和的氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。将有机相合并,并用饱和的氯化钠水溶液洗涤。经无水MgSO₄干燥有机层,过滤并浓缩。在25℃下,用在丙酮(0.3M)中的盐酸(2当量)搅拌粗产物5小时。将反应混合物冷却至0℃,并用3N氢氧化钠调节pH至8。用乙醚萃取混合物。将有机部分合并,经MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗产物,得到呈白色固体的1-甲基-4-氧代-环己烷甲腈(产率56%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.41-2.48 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H), 1.86 (td, J=13.18, 4.49Hz, 2H), 1.37-1.47 (m, 3H)。MS (ESI) m/z=138.3 [M+H]⁺。

[0559] (1s, 4s)-4-(苄基氨基)-1-甲基环己烷甲腈。向1-甲基-4-氧代环己烷甲腈(1当量)在MeOH (0.5M) 中的溶液中加入苯基甲胺(3当量)。在室温下,搅拌得到的溶液2小时。将该溶液冷却至-78℃,并滴加硼氢化锂(在THF中2M, 1.1当量)。使溶液慢慢地升温至室温过夜。在12小时之后,用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。合并有机相,并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经MgSO₄干燥有机层,过滤并浓缩。纯化粗产物,得到呈白色固体的标题化合物((1s, 4s)-4-(苄基氨基)-1-甲基环己烷甲腈(8:1顺式:反式))。¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ ppm: 7.29-7.40 (m, 4H), 7.23-7.28 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.46 (tt, J=10.98, 3.66Hz, 1H), 1.95-2.06 (m, 4H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.23-1.40 (m, 5H)。MS (ESI) m/z=229.2 [M+H]⁺。

[0560] (1s, 4s)-4-(苄基氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1s, 4s)-4-(苄基氨基)-1-甲基环己烷甲腈(1当量)在1,4-二噁烷(4.75M)中的溶液中加入硫酸95-98%(5当量)。在100℃下,搅拌该反应2小时。将反应混合物冷却至室温,用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭,并用碳酸钠调节pH至8。用DCM/MeOH萃取溶液。合并有机相,并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗产物,得到呈白色固体的(1s, 4s)-4-(苄基氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺的非对映异构体的8/1混合物(产率83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.25-7.35 (m, 4H), 7.14-7.24 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.07 (d, J=12.50Hz, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 0.92-1.17 (m, 7H)。MS (ESI) m/z=247.2 [M+H]⁺。

[0561] (1s, 4s)-4-氨基-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1s, 4s)-4-(苄基氨基)-1-甲基环己烷甲酰胺(1当量)在MeOH (0.5M) 中的溶液中加入Pd/C (0.015equiv, 10%重量)。在室温下,在氢气(1atm)下搅拌该溶液15小时。经由硅藻土过滤反应混合物,并浓缩,得到呈白色固体的(1s, 4s)-4-氨基-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(100%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.07 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 0.96-1.11 (m, 7H)。MS (ESI) m/z=157.2 [M+H]⁺。

[0562] (1s, 4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1s,

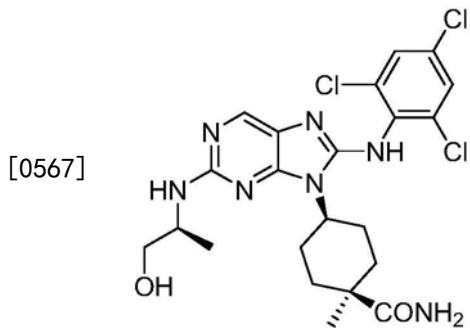
4s)-4-氨基-1-甲基环己烷甲酰胺(1当量)、DIEA(1.5当量)在DCM(0.5M)中的-78℃溶液中滴加2,4-二氯-5-硝基嘧啶(1.0当量)在THF(1.5M)中的悬浮液。在-78℃下,搅拌反应1小时,并经2小时使其升温至室温。在室温下,再搅拌该反应1小时。浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱纯化粗物质。在乙酸乙酯中研磨得到的固体几次,得到呈黄色固体的(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(产率65%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.54 (d, J=8.20Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.98-4.15 (m, 1H), 2.16 (d, J=13.28Hz, 2H), 1.73 (dd, J=12.69, 3.32Hz, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.16-1.28 (m, 2H), 1.06 (s, 3H)。MS (ESI) m/z=314.0 [M+H]⁺。

[0563] (1s,4s)-1-甲基-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺。在室温下,将(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1当量)和四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(1当量)在THF(0.06M)中浆液化。加入DIEA(4当量),并在50℃下搅拌反应过夜。在真空中浓缩反应混合物体积,并直接用于下一步中。

[0564] (1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-1-甲基-4-((5-硝基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(1当量)的MeOH(0.05M)溶液中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。在1atm的H₂下,搅拌该反应过夜。经由硅藻土过滤反应物,并在真空中浓缩滤液,得到(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷甲酰胺(产率91%)。MS (ESI) m/z=349.3 [M+1]⁺。

[0565] (1s,4s)-4-((8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((5-氨基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷甲酰胺(1当量)的DMF(0.15M)溶液中加入5-氯-1,3-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(如本文所述制备的)(1.09当量),得到黄色溶液。在室温下,搅拌该溶液1小时。向反应混合物中加入EDC(1.09当量),并在50℃下加热该混合物1.5小时。标准后处理和纯化方法,得到(1s,4s)-4-((8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺(38%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.59 (s, 1H) 7.43 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.21-7.30 (m, 1H) 7.10-7.21 (m, 1H) 6.67 (d, J=8.20Hz, 1H) 6.49 (d, J=7.03Hz, 1H) 4.17-4.44 (m, 1H) 3.71-3.86 (m, 3H) 3.42-3.62 (m, 2H) 2.49-2.67 (m, 1H) 2.26 (t, J=12.89Hz, 2H) 1.72-1.88 (m, 2H) 1.61 (d, J=10.54Hz, 1H) 1.54 (d, J=10.54Hz, 1H) 1.33-1.47 (m, 2H) 1.11-1.27 (m, 2H) 0.95-1.09 (m, 3H)。MS (ESI) m/z=520.2 [M]⁺。

[0566] 实施例47. (1R,4s)-4-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺

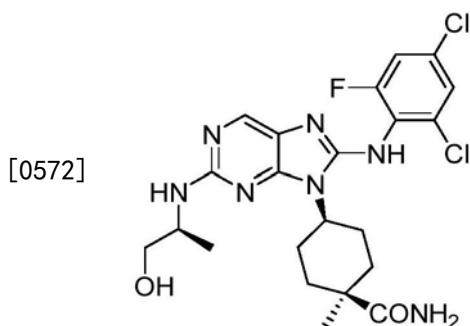


[0568] (1R,4s)-4-((2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。使(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1当量)和(S)-2-氨基丙-1-醇(1.03当量)在THF(0.3M)中浆液化，并加入DIEA(4当量)。在50℃下，搅拌该反应过夜。浓缩反应混合物，并使用而无需进一步纯化。

[0569] (1R,4s)-4-((5-氨基-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1R,4s)-4-((2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1当量)在MeOH(0.1M)中的溶液中加入Pd/C(0.1当量，10%重量Pd)，并在真空中吹扫反应，接着用H₂吹扫。在室温下，在H₂下搅拌该反应。经由硅藻土过滤反应物，并浓缩，得到(1R,4s)-4-((5-氨基-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(99%)。MS (ESI) m/z = 323.4 [M+1]⁺。

[0570] (1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。在室温下，搅拌在DMF(0.15M)中的(1R,4s)-4-((5-氨基-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1当量) and 1,3,5-三氯-2-异硫代氰酸酯基苯(1.1当量)1小时。向该反应中，加入EDC(2当量)，并将该混合物加热至50℃1.5小时。标准后处理和纯化方法，得到(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.51-7.64 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 6.81 (s, 1H), 6.12 (d, J=6.31Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.99Hz, 1H), 4.39 (t, J=3.94Hz, 1H), 3.77-3.93 (m, 1H), 3.42-3.57 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 3H), 2.29 (t, J=10.56Hz, 1H), 1.63 (br. s., 1H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.11-1.19 (m, 2H), 1.09 (s, 2H)。MS (ESI) m/z = 527 [M+H]⁺。

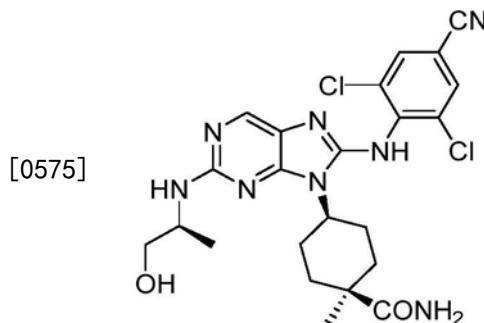
[0571] 实施例48. (1R,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



[0573] (1R,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。在DMF(0.15M)中，搅拌((1R,4s)-4-((5-氨基-2-

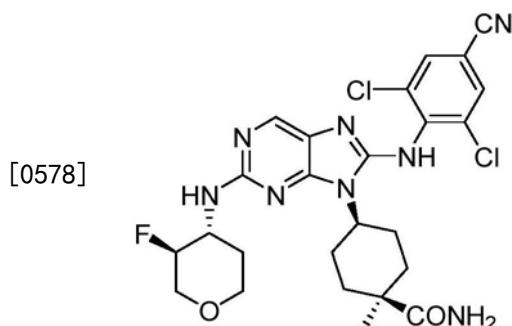
((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺1当量,如本文所述制备的)和1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(如本文所述制备的)(1.1当量)1小时。向反应混合物中加入EDC(2当量),并在50℃下继续搅拌1.5小时。标准后处理和纯化方法,得到(1R,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(22%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δppm:7.52-7.64(m,1H)7.36-7.49(m,1H)7.26(br.s.,1H)6.74-6.93(m,1H)6.12(br.s.,1H)4.67-4.81(m,1H)4.28-4.49(m,1H)3.86(dt,J=12.53,6.50Hz,1H)3.45-3.63(m,1H)3.21-3.28(m,1H)2.72(d,J=17.65Hz,1H)2.56-2.69(m,2H)2.18-2.33(m,1H)1.60(br.s.,2H)1.19-1.32(m,2H)1.07-1.19(m,4H)。MS(ESI)m/z=510.2[M+H]⁺。

[0574] 实施例49. (1R,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



[0576] (1R,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。在DMF(0.15M)中搅拌((1R,4s)-4-((5-氨基-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1当量,如本文所述制备的)和3,5-二氯-4-异硫代氰酸酯基苯腈(1.1当量)。在室温下,搅拌该溶液1小时。向反应混合物中加入EDC(2当量),并在50℃下搅拌反应1.5小时。标准后处理和纯化方法,得到(1R,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(6%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)ppm:8.01(s,1H)7.68(s,1H)7.25(br.s.,1H)6.82(s,1H)6.21(br.s.,1H)4.71(t,J=5.99Hz,1H)4.31-4.48(m,1H)3.77-3.92(m,1H)3.53(dt,J=10.40,4.89Hz,1H)3.20-3.30(m,1H)2.53-2.74(m,3H)2.28(t,J=10.56Hz,1H)1.62(br.s.,1H)1.20-1.34(m,1H)1.10-1.20(m,2H)1.09(s,2H)。MS(ESI)m/z=5172[M+H]⁺。

[0577] 实施例50. (1S,4s)-4-(8-((2,6-二氯-4-氰基苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



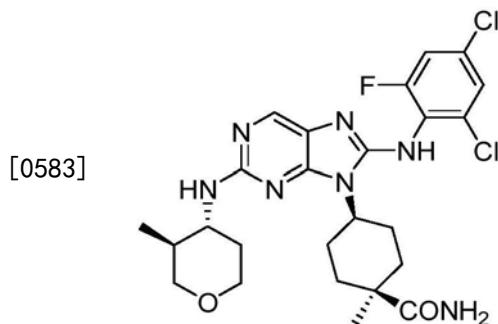
[0579] (1S,4s)-4-((2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)

氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1.00当量)和(3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(1.02当量)在DMF(0.3M)中的混合物中加入DIEA(2.2当量)。在30℃下,搅拌该混合物16小时。用H₂O稀释该混合物,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用饱和的盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色固体的(1S,4s)-4-((2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(产率99%)。使用粗产物而无需进一步纯化。MS (ESI) m/z=397.1[M+H]⁺。

[0580] (1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1S,4s)-4-((2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1.0当量)在MeOH(0.25M)中的溶液中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫几次。在30℃下,在H₂气球(15psi)下搅拌反应2小时。过滤该混合物,并在真空中浓缩,得到呈紫色固体的(1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(90%),将该粗产物直接用于下一步中而无需进一步纯化。MS (ESI) m/z=367.2[M+H]⁺。

[0581] (1S,4s)-4-((8-((2,6-二氯-4-氟基苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1当量)在DMF(0.14M)中的溶液中加入3,5-二氯-4-异硫代氰酸酯基苄腈(1.00当量)(如本文所述的制备的)。在30℃下,搅拌该混合物2小时。加入DIC(2当量),并在30℃下搅拌该混合物16小时。用H₂O稀释该混合物,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用饱和的盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。标准后处理和纯化方法,得到(1S,4s)-4-((8-((2,6-二氯-4-氟基苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(64%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 7.82 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。MS (ESI) m/z=561.1[M+H]⁺。

[0582] 实施例51. (1S,4s)-4-((8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



[0584] (1S,4s)-1-甲基-4-((2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸乙酯。在室温下,在N₂下,向(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)和(3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺盐

酸盐(1.05当量)在DMF(0.4M)中的混合物中一次性加入DIEA(2.3当量)。在室温下,搅拌混合物16小时。用用水稀释反应物,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到(1S,4s)-1-甲基-4-((2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸乙酯(98%)。MS (ESI) m/z 422.2 [M+1]⁺。

[0585] (1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯。在N₂下,向(1S,4s)-1-甲基-4-((2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)在MeOH(0.2M)中的溶液中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫几次。在室温下,在H₂下搅拌该混合物过夜。经由硅藻土垫过滤反应混合物,并浓缩滤液,得到(1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(99%)。

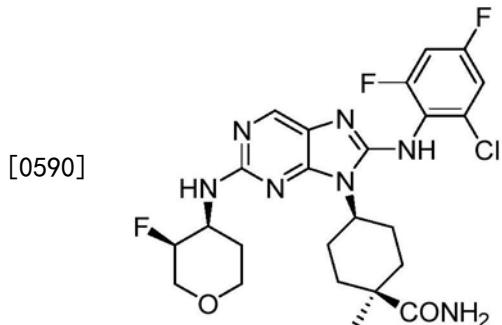
[0586] (1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯。向(1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)在DMF(0.1M)中的混合物中加入1,5-二氯-3-氟-2-异硫代氰酸酯基苯(如本文所述制备的)(1当量)。在15-20℃下,搅拌混合物1.5小时。向反应中一次性加入DIC(2当量)。在室温下,搅拌该混合物16小时。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。经由柱色谱纯化得到的残余物,得到呈黄色固体的(1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(90%)。

[0587] (1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸。向(1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)在MeOH/水(0.2M.4/1)中的溶液中加入NaOH(3equiv)。使反应回流48小时。将反应物浓缩,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用3M HCl酸化水相至=3~5,用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的(1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸(53%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 7.70 (s, 1H), 7.47-7.31 (m, 2H), 4.02-3.75 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.27-2.61 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.94 (d, J=8.0Hz, 3H)。

[0588] (1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。在室温下,向(1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷羧酸(1当量)在DMF(0.19M)中的混合物中一次性加入HATU(1.1当量),TEA(1.1当量)和NH₄Cl(1.1当量)。在室温下,搅拌该混合物24小时。标准后处理和纯化方法,得到(1S,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(37%)。¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ ppm: 7.87 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 2H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H),

3.76–3.70 (m, 2H), 2.80–2.67 (m, 2H), 2.46–2.34 (m, 2H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.61–1.41 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) $m/z=550.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0589] 实施例52. (1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



[0591] (1R,4s)-4-((2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯。向(1s,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量,如本文所述制备的)和(3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-羧酸乙酯盐酸盐(1.1当量,如本文所述制备的)在DMF(0.1M)中的混合物中加入DIEA(3当量),并在室温下搅拌反应16小时。将反应物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机溶剂经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到(1R,4s)-4-((2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(96%)。MS (ESI) $m/z=426.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0592] (1R,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯。在 N_2 气氛下,向(1R,4s)-4-((2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)在MeOH(0.2M)中的溶液中加入Pd/C(0.1当量,10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气,并用 H_2 吹扫几次。在室温下,在 H_2 气球下搅拌反应16小时。经由硅藻土垫过滤反应物,并浓缩,得到呈紫色固体的(1R,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(95%)。MS (ESI) $m/z=396.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

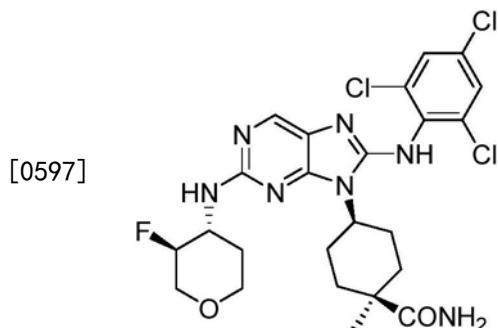
[0593] (1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯。向(1R,4s)-4-((5-氨基-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)在DMF(0.4M)中的溶液中加入1-氯-3,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯(1当量)。在室温下,搅拌溶液90分钟。在室温下,加入DIC(2当量),并搅拌反应混合物18小时。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱纯化得到的残余物,得到呈黄色固体的(1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(86%)。MS (ESI) $m/z=567.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0594] (1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸。向(1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯(1当量)在MeOH/水(0.1M,4/1)中的溶液中加入NaOH(5当量)。使反应回流48小

时。将反应物用水稀释，并用乙酸乙酯萃取。用3M HCl调节水相至=3~5，用DCM萃取，经Na₂SO₄干燥有机层，过滤并浓缩，得到呈黄色固体的(1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸(51%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:7.86(s,1H),7.39-6.92(m,2H),4.84-4.71(m,1H),4.58-4.43(m,1H),4.41-4.25(m,1H),4.20-4.13(m,1H),4.06-3.77(m,3H),2.74-2.67(m,2H),2.46-2.33(m,2H),2.01-1.81(m,4H),1.51-1.44(m,2H),1.30(s,3H)。

[0595] (1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。在室温下，向(1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸(1当量)在DMF(0.1M)中的混合物中一次性加入HATU(1.1当量)、TEA(2当量)和NH₄Cl(2当量)。搅拌该混合物24小时。标准后处理和纯化方法，得到(1R,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(15%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:7.92(s,1H),7.29-7.03(m,2H),4.85-4.60(m,1H),4.50-4.35(m,1H),4.26-4.11(m,2H),4.07-3.70(m,3H),2.85-2.69(m,2H),2.42-2.38(m,2H),2.04-1.91(m,1H),1.86-1.84(m,3H),1.55-1.38(m,2H),1.25(s,3H)。MS(ESI)m/z=538.2[M+H]⁺。

[0596] 实施例53.(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



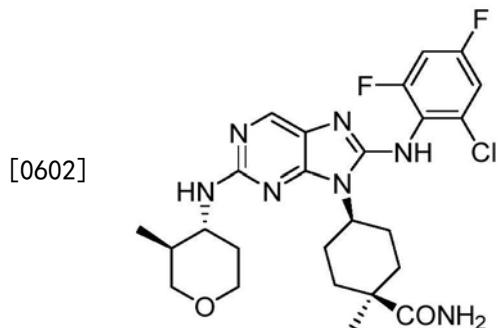
[0598] (1S,4s)-4-((2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1S,4s)-4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1当量，如本文所述制备的)和(3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(1.02当量，如本文所述制备的)在DMF(0.3M)中的混合物中加入DIEA(2.20当量)，并在30℃下搅拌混合物16小时。将该混合物用H₂O稀释，并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用饱和的盐水洗涤，经无水Na₂SO₄干燥，过滤并在真空中浓缩，得到(1S,4s)-4-((2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(99%)。将粗产物用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z=397.1[M+H]⁺。

[0599] (1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向(1S,4s)-4-((2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(1.0当量)在MeOH(0.1M)中的溶液中加入Pd/C(0.1当量，10%重量Pd)。使悬浮液在真空下脱气，并用H₂吹扫几次。在室温下，在H₂下搅拌反应2小时。过滤该混合物，并在真空中浓缩，得到(1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。

(90%)。将该粗产物直接用于下一步中而无需进一步纯化。MS (ESI) $m/z = 367.2 [M+H]^+$ 。

[0600] (1S,4s)-4-((2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。向 (1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺 (1.0当量) 在DMF (0.4M) 中的溶液中加入1,3,5-三氯-2-异硫代氰酸酯基苯 (1.0当量)。在30℃下,搅拌混合物2小时。加入DIC (2.0当量),并在室温下搅拌该反应16小时。用H₂O稀释该混合物,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用饱和的盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。标准后处理和纯化方法,得到 (1S,4s)-4-((2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺 (40%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.02 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 4.63-4.46 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 570.1 [M+H]^+$ 。

[0601] 实施例54. (1S,4s)-4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺



[0603] (1S,4s)-乙基4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷羧酸酯。向 (1S,4s)-4-((5-氨基-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯 (1当量,如本文所述制备的) 在DMF (0.03M) 中的混合物中加入1-氯-3,5-二氟-2-异硫代氰酸酯基苯 (1当量)。在室温下,搅拌该混合物1.5小时。向反应中一次性加入DIC (2当量)。在室温下,搅拌该混合物16小时。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。经由柱色谱纯化得到的残余物,得到呈黄色固体的 (1S,4s)-4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯 (97%)。MS (ESI) $m/z = 563.3 [M+H]^+$ 。

[0604] (1S,4s)-4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸。向 (1S,4s)-4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸乙酯 (1当量) 在MeOH/水 (0.1M, 4/1) 中的溶液中加入NaOH (5当量)。使反应回流48小时。将反应物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用3M HCl调节水相至=3~5,用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的 (1S,4s)-4-((8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸 (51%)。

[0605] (1S,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。在室温下,向(1S,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-羧酸(1当量)在DMF(0.3M)中的溶液中一次性加入HATU(1.2当量)、TEA(3当量)和NH₄Cl(3当量)。在室温下,搅拌该反应24小时。标准后处理和纯化方法,得到(1S,4s)-4-(8-((2-氯-4,6-二氟苯基)氨基)-2-(((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(15%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm:7.98(s,1H),7.34-6.80(m,2H),4.38-4.35(m,1H),4.05-3.89(m,2H),3.71-3.65(m,2H),3.28-3.25(m,1H),2.88-2.75(m,2H),2.462.42(m,2H),2.08-1.96(m,1H),1.95-1.64(m,3H),1.61-1.44(m,1H),1.43-1.32(m,2H),1.23(s,3H),0.91(d,J=6.7Hz,3H)。MS(ESI)m/z=534.2[M+H]⁺。

[0606] 测定

[0607] 细胞测定

[0608] 测定氨基嘌呤化合物的生长抑制作用。在RPMI+10%FBS中维持并测试液态氧-IMVI黑素瘤细胞系(来源:NCI-DCTD,目录No.0507283)。使所述细胞系的接种密度最优化,以确保在384-孔板中的测定线性。

[0609] 经由声学分配器(EDC ATS-100),将递增浓度的氨基嘌呤化合物(0.5nM至10μM)以10点连续稀释方式(3-倍稀释)在所述板中点样到空的384孔板中,一式两份。二甲亚砜(DMSO)的浓度保持恒定,使最终测定浓度为0.2%DMSO。在测试之前,使细胞在培养瓶中生长并扩增以提供足量的起始物质。然后,将细胞稀释成其期望的密度,并直接加入到化合物-点样的384孔板中。使细胞在37℃下于5%CO₂中生长72小时。在将细胞开始暴露于化合物(t₀)时,经由生存力测定(Cell Titer-Glo),通过定量活细胞内存在的腺苷-5'-三磷酸盐()产生的荧光水平评价初始细胞数。在72小时之后,经由Cell Titer-Glo发光细胞生存力测定(Promega Corporation, Madison, WI)评价化合物处理的细胞的细胞生存力,并读取荧光。

[0610] 在72小时之后,将所有数据都标准化,并以DMSO处理的对照细胞的百分比表示。结果表示为IC₅₀值,其为在72小时处理期间抑制未处理的对照细胞50%所需的化合物浓度。

[0611] 使用四参数对数模型(S形剂量-反应模型)测定化合物的IC₅₀。

[0612] $y = (A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D))))$

[0613] 其中:

[0614] A=Y_{Min}

[0615] B=Y_{Max}

[0616] C=EC₅₀

[0617] D=Hill斜率

[0618] IC₅₀为当Y=DMSO对照的50%时的化合物浓度

[0619] Y=发光单位

[0620] 处理所有抑制曲线,并使用XLFit和Activity Base(IDBS)评价。

[0621] 动物模型

[0622] 异种移植物模型.对于异种移植物模型研究,将人类黑素瘤癌细胞系注射到SCID

(严重复合免疫缺陷)小鼠中。在体外培养基中繁殖癌细胞系。通过将精确测定数量的细胞注射到小鼠中产生载有肿瘤的动物。在动物接种之后,使该肿瘤生长至一定尺寸,随后随机分组。将载有介于预定尺寸之间的异种移植物肿瘤的小鼠集中在一起,并随机分到不同处理组中。典型的功效研究设计包括向载有肿瘤的小鼠给药不同剂量水平的一种或多种化合物。另外,类似地给药参照化疗剂(阳性对照)和阴性对照,并维持。在研究期间采集肿瘤测量值和体重。

[0623] 使小鼠吸入异氟烷麻醉,然后使用装有26-标准规格针的无菌1mL注射器,在右后腿上皮下注射0.1mL在PBS中的单细胞悬浮液来接种LOX-IMVI肿瘤细胞。在动物接种之后,使肿瘤生长至约75-125mm³,或者在某些情况下,250-400mm³,随后将小鼠随机分组。测量每只动物的肿瘤,并将具有合适范围内的肿瘤的动物纳入研究中。然后,将研究集的动物随机分布到不同笼中,并将所述笼随机分配成溶媒组、阳性对照组或测试制品组。所有小鼠都在右耳上标有金属耳朵标签。A典型的组由8-10只动物组成。对于典型的异种移植物研究,将载有肿瘤的SCID小鼠随机分组,并采用不同给药剂量方案以例如100mg/kg至0.1mg/kg的范围给药化合物,所述给药剂量方案包括,但不限于qd、q2d、q3d、q5d、q7d和bid。小鼠给药1-4周。每周两次使用卡规测量肿瘤,并使用式 $W^2 \times L/2$ 计算肿瘤体积。

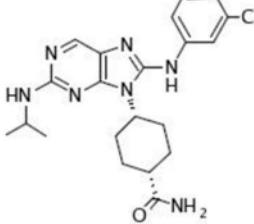
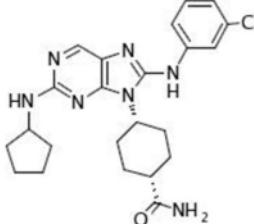
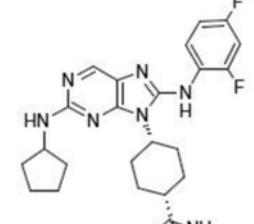
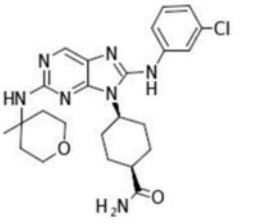
[0624] 在该黑素瘤模型中,氨基嘌呤化合物具有,或预期具有<100mg/kg的ED₅₀值,某些化合物具有<10mg/kg的ED₅₀,且其它具有<1mg/kg的ED₅₀。

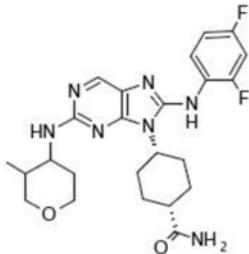
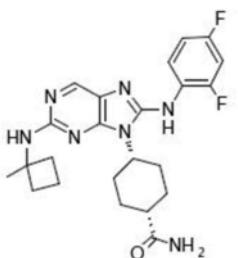
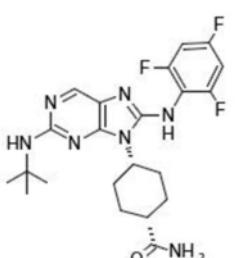
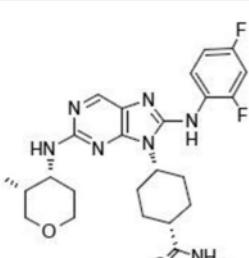
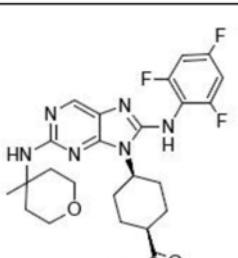
[0625] 活性表

[0626] 在一个或多个测定中测试表1中每种化合物,发现其具有活性,在基于细胞的测定中,所有化合物都具有低于10μM的IC₅₀,一些化合物具有高于1μM的IC₅₀(活性水平A),一些化合物具有在500nM至1μM之间的IC₅₀(活性水平B),一些化合物具有在250nM至500nM之间的IC₅₀(活性水平C),且其它化合物具有低于250nM的IC₅₀(活性水平D)。

[0627] 表1.

[0628]

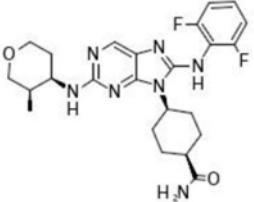
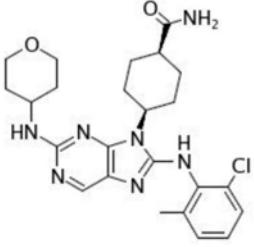
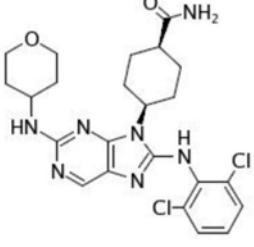
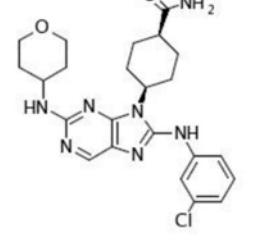
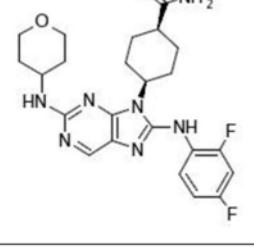
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
1		(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	428.4	A
2		(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	454.4	A
3		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	456.3	A
4		(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	484.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
5		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.5	A
6		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(1-甲基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	456.5	A
7		(1s,4s)-4-(2-(叔丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	462.5	A
8		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.1	A
9		(1s,4s)-4-(2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.1	A

[0629]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
10		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.2	A
11		(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	D
12		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.2	C
13		(1s,4s)-4-(8-(2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	454.2	B
14		(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.3	B

[0630]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性	
[0631]	15		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.3	A
	16		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	484.2	A
	17		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	D
	18		(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	470.2	A
	19		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
20		(1s,4s)-4-(8-(3,4-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A
21		(1s,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.3	A
22		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.1	A
23		(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.2	A
24		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	484.2	A

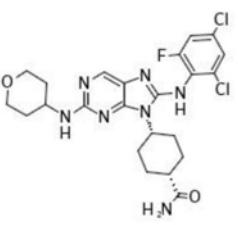
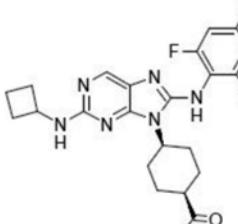
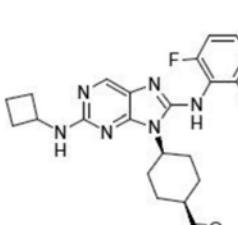
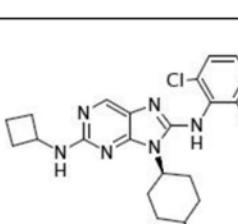
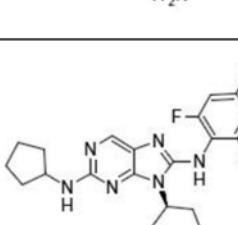
[0632]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
25		(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.1	D
26		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.2	A
27		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A
[0633]				
28		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-5-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.1	A
29		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
30		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	484.4	A
31		(1s,4s)-4-(8-(3-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	468.4	A
32 [0634]		(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	532.1	B
33		(1s,4s)-4-(8-(2-氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	468.2	A
34		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
35		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	486.2	B
36		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.2	C
37		(1s,4s)-4-(8-(4-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	468.4	A
38		(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	B
39		(1s,4s)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	C

[0635]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0636]	40 	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.2	D
	41 	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	460.1	C
	42 	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	442.1	A
	43 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	458.1	B
	44 	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	474.2	C

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
45		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	456.2	B
46		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.2	B
47		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	430.2	A
48		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	446.2	A
49		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	D

[0637]

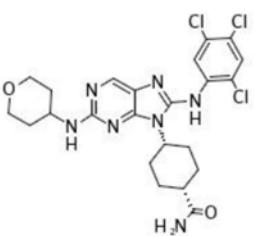
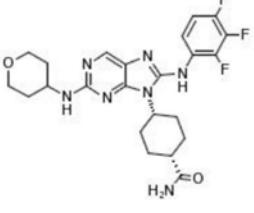
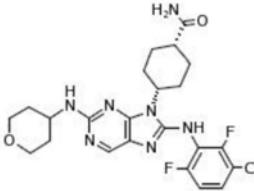
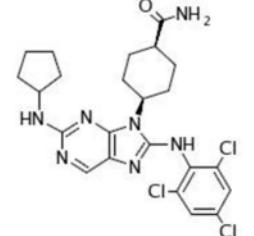
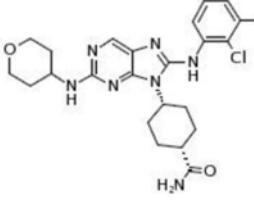
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
50		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	D
51		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	474.1	B
52		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	462.1	A
53		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	D
54		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.2	B

[0638]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
55		(1s,4s)-4-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	462.2	A
56		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	476.1	A
57		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	460.1	A
58		(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,5-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	B
59		(1s,4s)-4-(2-(异丙基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	496.2	B

[0639]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
60		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.1	B
61		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.2	A
62 [0640]		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.1	A
63		(1s,4s)-4-(8-(2-氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	468.2	A
64		(1s,4s)-4-(8-(5-氯-2,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性	
[0641]	65		(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,5-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.1	A
	66		(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	B
	67		(1s,4s)-4-(8-(3-氟-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A
	68		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.1	B
	69		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	484.2	A

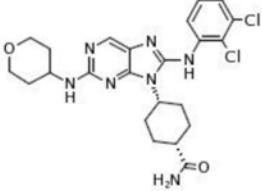
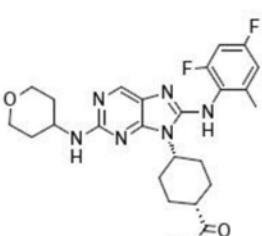
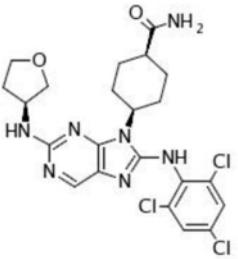
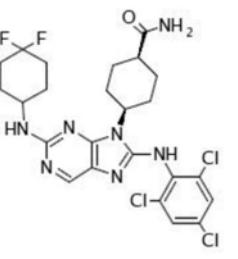
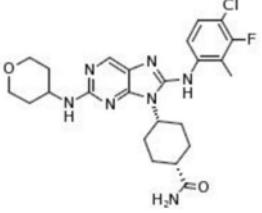
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性	
[0642]	70		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	B
	71		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.2	A
	72		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	C
	73		(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,4-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.1	A
	74		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
75		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.2	A
76		(1S,4s)-4-(2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.2	C
77		(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	566.2	B
78		(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.2	A
79		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-6-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.2	A

[0643]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
80		(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.1	B
81		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522	A
82		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-3-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A
83		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.3	B
84		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3-氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.2	B

[0644]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
85		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.2	A
86		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.3	A
87		(1R,4s)-4-(2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	525.2	B
88		(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	572.1	B
89		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-3-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.1	A

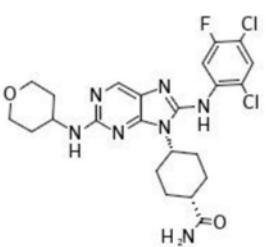
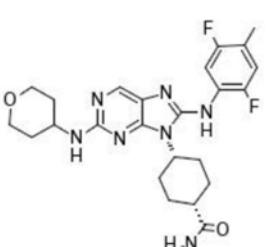
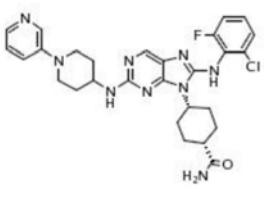
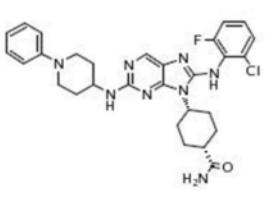
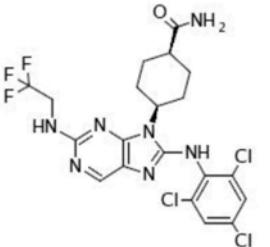
[0645]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性	
[0646]	90		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	C
	91		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.1	A
	92		(1s,4s)-4-(2-((1,1-二氧桥(dioxido)四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺	586	A
	93		(1s,4s)-4-(8-(2-氯苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	545.3	A
	94		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性	
[0647]	95		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.3	A
	96		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	462.2	A
	97		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	446.2	A
	98		(1s,4s)-4-(2-(异丙基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	448.2	A
	99		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	480.1	C

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
100		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
101		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,5-二甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	498.2	A
102		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.1	A
103		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.1	A
104		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	C

[0648]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0649]		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-5-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A
		(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.2	A
		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	564.2	A
		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-苯基哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.2	A
		(1s,4s)-4-(8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-2-(2,2,2-三氟乙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	526.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0650]	110 	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.1	B
	111 	(1S,4s)-4-(2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	539	A
	112 	(1s,4s)-4-(8-(3,4-二氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.2	C
	113 	(1s,4s)-4-(8-(6-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	B
	114 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	565.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
115		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.2	B
116		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.2	A
117		(1s,4s)-4-(8-(2-氟-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	476.2	B
118		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氟-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	B
119		(1s,4s)-4-(8-(2-氟-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.1	C

[0651]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
120		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	C
121		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	B
122		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	C
123		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	480.1	B
124		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	464.1	A

[0652]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
125		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	464.2	B
126		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	510.1	A
127		(3R,4S)-叔丁基 4-(9-((1s,4R)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-羧酸酯	607.2	A
128		(3R,4S)-叔丁基 4-(9-((1s,4R)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-羧酸酯	589.2	A
129		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	476.2	A

[0653]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
130		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A
131		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	496.2	A
132		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	480.2	A
133		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	496.1	B
134		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	480.1	A

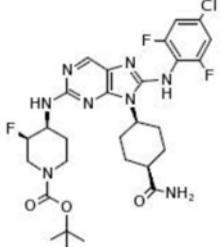
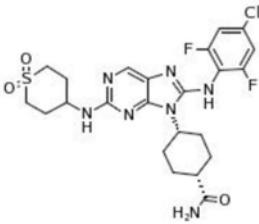
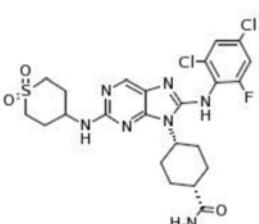
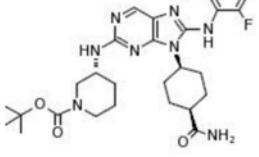
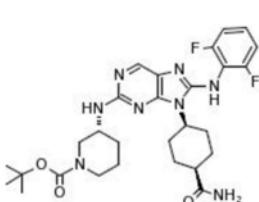
[0654]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0655]	135	(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	496.1	D
	136	(1R,4s)-4-(8-(2-氟-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	480.1	B
	137	(1S,4s)-4-(2-((R)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	526.1	A
	138	(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	555.1	A
	139	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	456.4	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
140		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472	A
141		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	474.1	B
142 [0656]		(1R,4s)-4-(2-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	526.2	A
143		(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	478.4	A
144		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	476.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0657]	145 	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	510.1	A
	146 	(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	494.2	B
	147 	(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	494.1	A
	148 	(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	478.2	A
	149 	(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0658]	150	(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	476.1	A
	151	(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	478.2	A
	152	(1S,4s)-4-(2-((R)-2-羟基丙基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	512.2	A
	153	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A
	154	(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	526	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
155		(3R,4S)-叔丁基 4-((1s,4R)-4-氟基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-羧酸酯	623.2	A
156		(1s,4s)-4-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺	554.1	A
157		(1s,4s)-4-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺	570.1	A
158		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	589.2	A
159		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	571.2	A

[0659]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
160		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	603.2	A
161		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	605.3	A
162		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	605.2	A
163		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	637.2	A
164		(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	464.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
165		(1R,4s)-4-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	512.1	C
166		(1R,4s)-4-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	496.1	B
167		(1R,4s)-4-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	446.1	A
168		(1R,4s)-4-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	479.1	A
169		(1R,4s)-4-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	480.1	B

[0661]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
170		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	478	A
171		(1R,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	462.1	A
172		(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	462.1	A
[0662]		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	484.5	A
		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	516.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0663]	175 	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.4	B
	176 	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.1	A
	177 	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550	C
	178 	(1s,4s)-4-(2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492	A
	179 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
180		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
181		(1s,4s)-4-(2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540	B
182		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.1	A
183		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.1	A
184		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508	A

[0664]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
185		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540.2	D
186		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	556.1	D
187		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
188		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A
189		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A

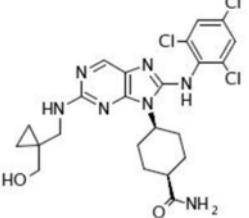
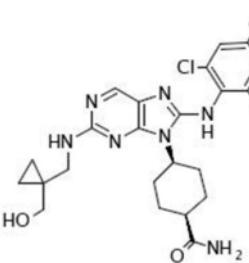
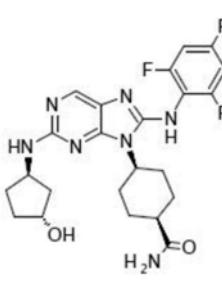
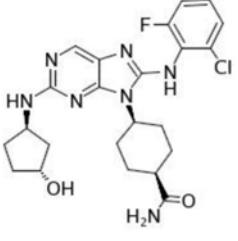
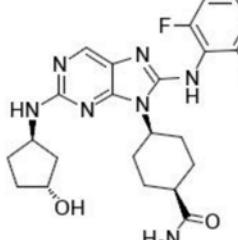
[0665]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
190		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A
191		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A
192		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.1	A
[0666]				
193		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.1	A
194		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
195		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534	C
196		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.2	A
197		(1s,4s)-4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	579.2	A
198		(1s,4s)-4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.2	A
199		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.4	B

[0667]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0668]	200	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540.1	C
	201	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	556.2	C
	202	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A
	203	(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
	204	(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
205		(1s,4s)-4-(2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.2	A
206		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.2	A
207		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490	A
208		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.4	A
209		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.2	A

[0669]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
210		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
211		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A
212		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.1	C
213		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	C
214		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A

[0670]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0671]	215	(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	C
	216	(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A
	217	(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A
	218	(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	A
	219	(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
220		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	A
221		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	B
222		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508	B
223		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.1	C
224		(1S,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	544.1	A

[0672]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0673]	225 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	494.1	A
	226 	(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	496.1	A
	227 	(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	478.2	A
	228 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	512.1	B
	229 	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	512.1	A

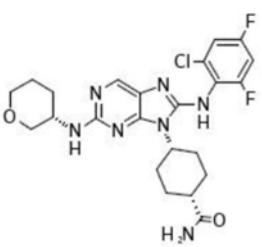
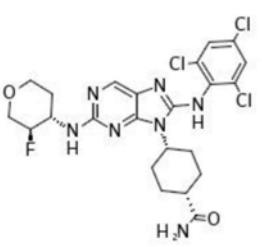
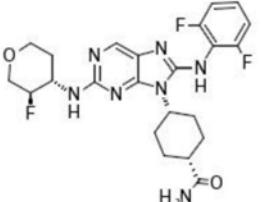
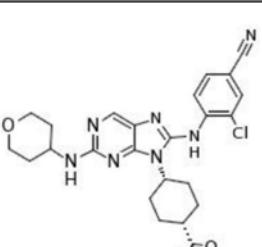
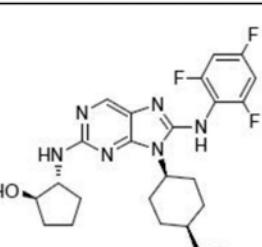
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
230		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	528.1	C
231		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	528.1	A
232		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	512.1	A
233		(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	496.1	B
234		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	512.1	A

[0674]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0675]	235 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	B
	236 	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.1	C
	237 	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A
	238 	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540.2	A
	239 	(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.1	B

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
240		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.2	A
241		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A
242		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	B
243		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.1	B
244		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.1	B

[0676]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
245		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
246		(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	556.1	B
247		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	A
248		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氨基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	495.2	B
249		(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490	A

[0677]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
250		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488	A
251		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472	A
252		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.3	A
253		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	503.3	A
254		(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540	B

[0678]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0679]	255	(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.2	A
	256	(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.1	A
	257	(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	B
	258	(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
	259	(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
260		(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	A
261		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
262 [0680]		(1S,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.1	A
263		(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.1	A
264		(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0681]	265	(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A
	266	(1R,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.3	A
	267	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.2	A
	268	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A
	269	(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
270		(1R,4s)-4-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A
271		(1R,4s)-4-((8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.2	B
272		(1R,4s)-4-((8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	522.2	A
273		(1R,4s)-4-((8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A
274		(1S,4s)-4-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	556.5	D

[0682]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
275		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	C
276		(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.2	D
277		(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.2	A
278		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	529.1	D
279		(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	476.1	A

[0683]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0684]	280	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490	A
	281	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	474.1	A
	282	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A
	283	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A
	284	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
285		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A
286		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A
287		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.1	A
[0685]				
288		(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.1	C
289		(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
290		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540.2	B
291		(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540.2	B
292		(1s,4s)-4-(2-(1-(甲基磺酰基)氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	617.1	B
293		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	581.1	A
294		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	583.2	A

[0686]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
295		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	583.2	A
296		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	599.1	B
297		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	599.1	A
298		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	583.2	A
299		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	581.1	A

[0687]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0688]	300	(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.2	B
	301	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.1	B
	302	(1S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	556.1	B
	303	(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	556.2	D
	304	(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0689]	305 	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	B
	306 	(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.2	C
	307 	(1S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.2	A
	308 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	513.2	D
	309 	(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	497.2	D

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
310		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	494.1	A
311		(1R,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.3	A
312		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.2	A
313		(1R,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540	B
314		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.1	A

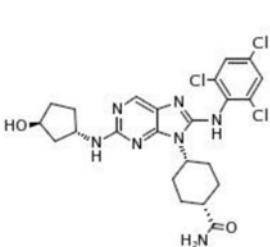
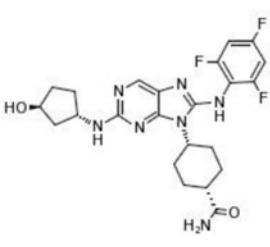
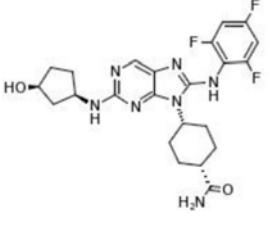
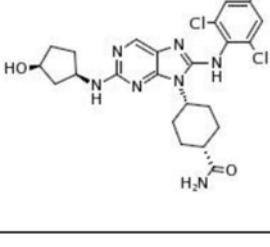
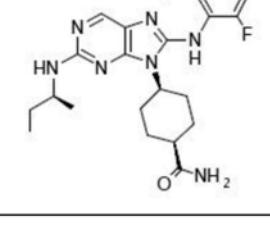
[0690]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
315		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.1	A
316		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508.1	A
317		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508	B
318		(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508	A
319		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.1	A

[0691]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0692]	320	(1R,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490	A
	321	(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508	A
	322	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	492.2	A
	323	(1s,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.2	A
	324	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	508	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0693]	325	(1R,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	488.2	A
	326	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	472.2	A
	327	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.1	B
	328	(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	A
	329	(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	506.2	B

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
		(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.1	B
		(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	A
[0694]		(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	490.2	A
		(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	538.1	B
		(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	462.1	B

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
335		(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	444.2	A
336		(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	476.1	A
337		(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2-氯-6-氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	460.2	A
338		(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2-氟-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	478	B
339		(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	494.1	B

[0695]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
340		(1R,4s)-4-(2-(仲-丁基氨基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	478	A
341		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518	A
342		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	516.2	A
343		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	500	A
344		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534	A

[0696]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
345		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	533.2	A
346		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550.2	C
347		(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A
348		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.2	A
349		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.1	A

[0697]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
350		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.2	B
351		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
352		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	B
353		(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.1	C
354		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	B

[0698]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
355		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550.2	A
356		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.2	A
357		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.3	A
358		(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.3	A
359		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.3	A

[0699]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
360		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
361		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	D
362		(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.1	A
363		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
364		(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A

[0700]

[0701]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
365		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	588.2	D
366		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	503.2	D
367		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	513.2	D
368		(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	467.3	B
369		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	497.3	C

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
370		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.2	A
371		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
372		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
[0702]				
373		(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.1	B
374		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0703]	375	(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
	376	(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	A
	377	(1R,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
	378	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	547.3	C
	379	(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	497.3	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
380		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.3	A
381		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	531.8	A
382		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	513.8	A
383		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	545.7	A
384		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	530	A

[0704]

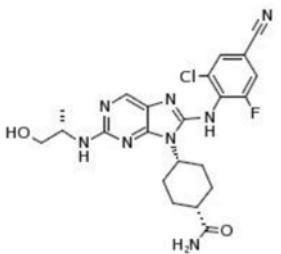
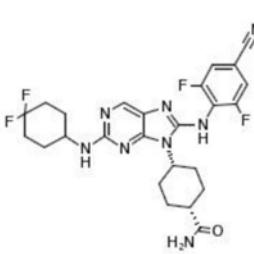
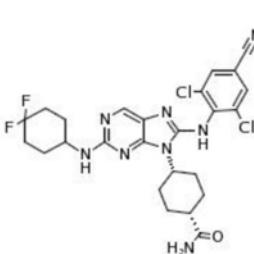
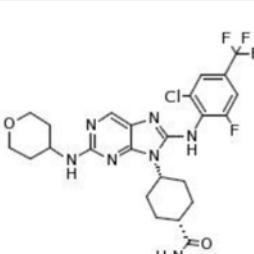
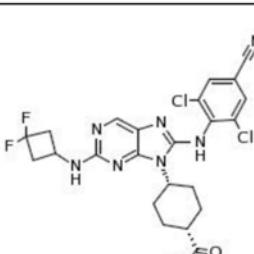
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
385		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	547.7	A
386		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	547.7	A
387		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	579.7	A
388		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.7	A
389		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.7	A

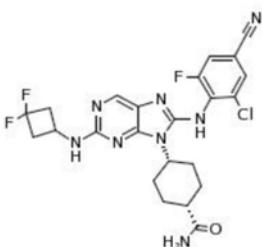
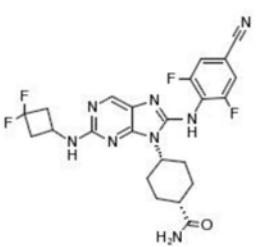
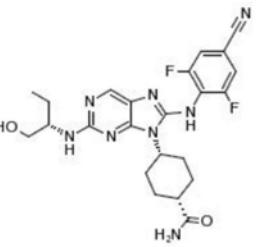
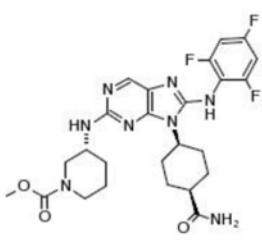
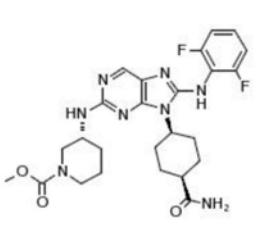
[0705]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
390		(1S,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	547.7	A
391		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	532.2	A
392		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	499.2	D
393		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	483.2	C
394		(1R,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	471.2	A

[0706]

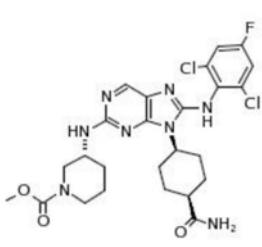
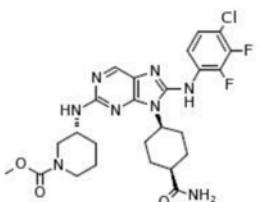
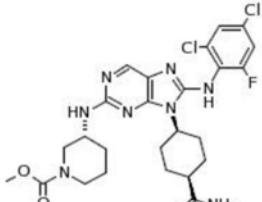
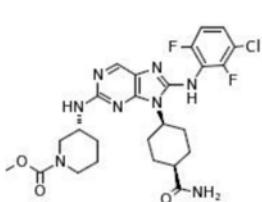
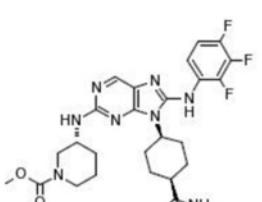
[0707]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
395		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	487.2	A
396		(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	531.3	B
397		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.2	D
398		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	556.2	B
399		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	535.2	C

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0708]		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	519.2	B
		(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	503.2	A
		(1R,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	485.3	A
		(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	547.3	A
		(R)-3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	529.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
405		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	561.2	A
406		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	545.2	A
407		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	563.2	A
408		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	563.2	B
409		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	595.2	B

[0709]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
410		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	579.1	A
411		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	563.2	A
412		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	579.2	C
413		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	563.3	A
414		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯	574.2	A

[0710]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
415		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.1	B
416		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	502.2	A
417		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.1	A
418		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A
419		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	486.2	A

[0711]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
420		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
421		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.1	A
422		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	B
423		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536	B
424		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	532.2	A

[0712]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
425		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.2	A
426		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.2	A
427		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550.2	B
428		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550.2	A
429		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	516.1	A

[0713]

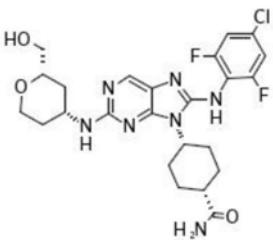
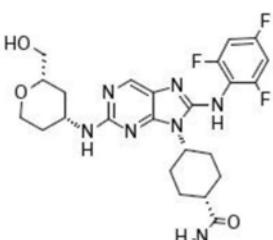
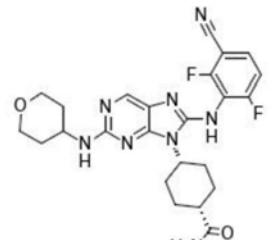
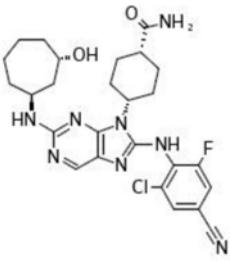
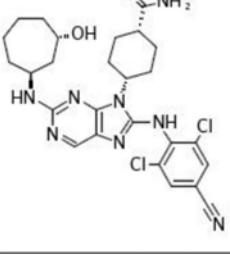
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
430		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	471.2	B
431		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	487.2	B
432		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	517.3	B
433		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	501.2	A
434		(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.2	A

[0714]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0715]	435 	(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	532.2	A
	436 	(1S,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	516.3	A
	437 	(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.2	A
	438 	(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534	A
	439 	(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	566.1	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
440		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.2	A
441		(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	455.3	B
442		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	572.3	C
443		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-3-氯基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	529.2	A
444		(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	566	A

[0716]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
445		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((2S,4R)-2-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.3	C
446		(1S,4s)-4-(2-((2S,4R)-2-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.3	A
447		(1s,4s)-4-(8-(3-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	497.3	A
448		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	541.3	A
449		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	557.3	A

[0717]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
450		(1s,4s)-4-(2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	548.2	A
451		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟-6-氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	532.2	A
452		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	532	A
453		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	516.2	A
454		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	586.2	B

[0718]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
455		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.2	D
456		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	527.3	B
457		(1S,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	511.4	A
458		(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	A
459		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A

[0719]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
460		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
461		(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.1	A
462		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	A
463		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.1	A
464		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	B

[0720]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
465		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
466		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	A
467		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.1	A
468		(1S,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.1	A
469		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	A

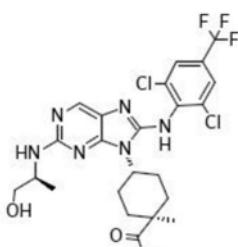
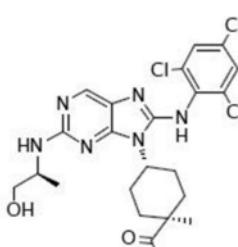
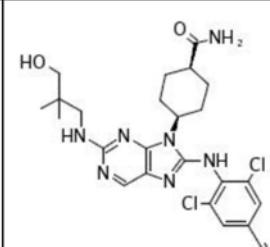
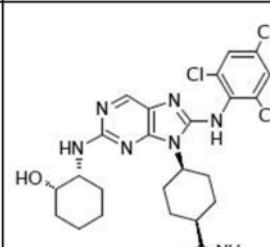
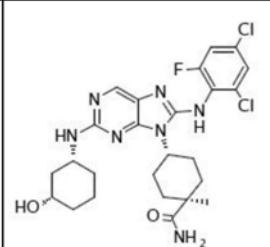
[0721]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
470		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	A
471		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550.2	A
472		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	557.2	A
473		(1r,4r)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.2	A
474		(1r,4r)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.2	A

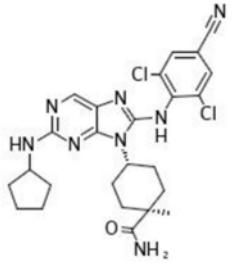
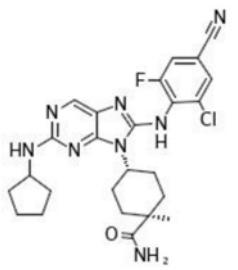
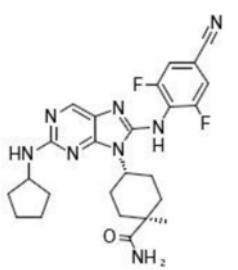
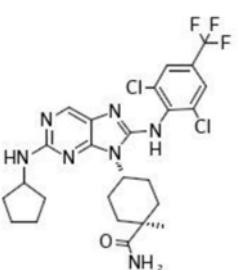
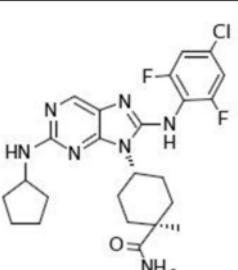
[0722]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
475		(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	543.2	B
476		(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	570.2	A
477		(1r,4r)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	554.2	A
478		(1r,4r)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	570.2	A
479		(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	577.2	A

[0723]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
480		(1S,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	560.2	A
481		(1S,4r)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	526.2	A
482		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	531.2	A
483		(1S,4s)-4-(2-((1R,2S)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.2	A
484		(1R,4r)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.2	A

[0724]

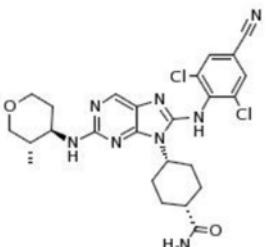
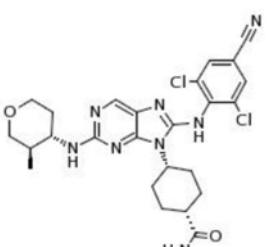
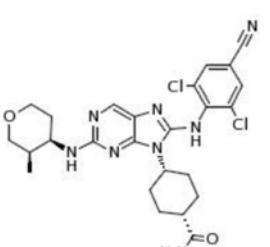
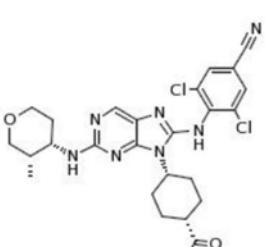
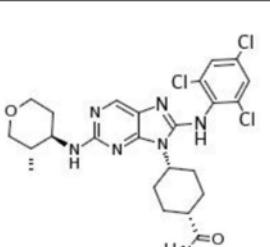
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
485		(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	527.2	B
486		(1r,4r)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	511.3	B
487		(1r,4r)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	495.2	A
488		(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	570.2	A
489		(1r,4r)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	504.2	A

[0725]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
490		(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	536.2	A
491		(1r,4r)-4-(8-(2-氟-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	504.3	A
492		(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.2	B
493		(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.2	A
494		(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	488.3	A

[0726]

[0727]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
495		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.3	D
496		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.2	C
497		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.3	D
498		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.3	C
499		(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.2	D

[0728]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
500		(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.2	B
501		(1S,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.2	C
502		(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.2	C
503		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.2	D
504		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.2	B

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
505		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.2	C
506		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.2	C
507		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.3	A
508		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.3	B
509		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.3	B

[0729]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
510		(1R,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.3	A
511		(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.3	B
512		(1R,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.1	A
513		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	A
514		(1R,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.1	A

[0730]

[0731]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
515		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.1	A
516		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	A
517		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	527.1	A
518		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	515.2	C
519		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.2	A

[0732]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
520		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	499.2	C
521		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.2	D
522		(1s,4s)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	552.1	D
523		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	558.1	A
524		(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	511.2	D

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0733]	525 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	527.1	D
	526 	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	570.1	D
	527 	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	554.1	D
	528 	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	570.1	D
	529 	(1S,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	483	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
530		(1S,4s)-4-(2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	476.2	B
531		(1s,4s)-4-(2-(1-吗啉子基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	581.1	A
532		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.3	C
533		(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.3	D
534		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	577.2	D

[0734]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
535		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	543.2	D
536		(1s,4s)-4-(2-(环己烷-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	504.2	B
537		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(环己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	D
538		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	C
539		(1s,4s)-4-(2-(环己烷-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	554.1	D

[0735]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
540		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	C
541		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	536.1	B
542		(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	511.2	A
543		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	527.2	D
544		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(环氧己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	586.2	A

[0736]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
545		(1S,4s)-4-(2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	510.3	D
546		(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	478.2	C
547		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	510.2	D
548		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	494.2	D
549		(1R,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	526.1	D

[0737]

[0738]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
550		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	494.1	D
551		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	510.2	D
552		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	501.1	D
553		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	517.2	D
554		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	560.1	B

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
555		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(环己烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.2	D
556		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	488.1	D
557		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.1	D
558		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	504.3	D
559		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	504.3	C

[0739]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
560		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.2	C
561		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	527.1	D
562		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	570.1	A
563		(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	518.2	A
564		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.2	D

[0740]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
565		(1S,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	567.1	D
566		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534.2	C
567		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.2	B
568		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	541.2	C
569		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	557.1	D

[0741]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
570		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	584.2	A
571		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	541.2	C
572		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	525.2	B
573		(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基氨基)-8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	509.2	A
574		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	536	C

[0742]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
575		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	511.2	D
576		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534.2	C
577		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	600.1	A
578		(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	510.2	D
579		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	526.2	D

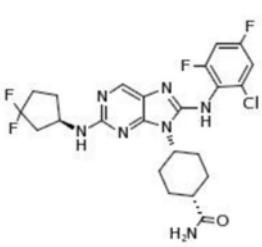
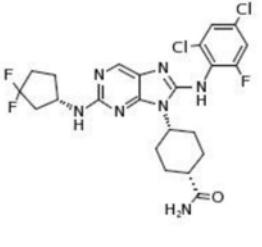
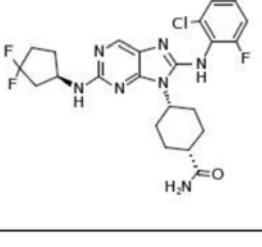
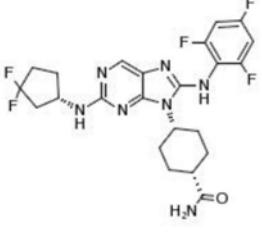
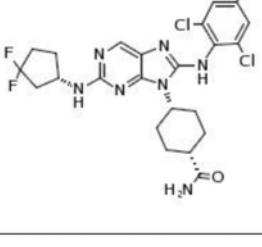
[0743]

[0744]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
580		(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	558.2	C
581		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	526.2	D
582		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	542.2	D
583		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	533.2	D
584		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	592	A

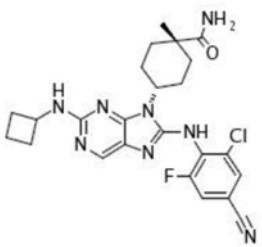
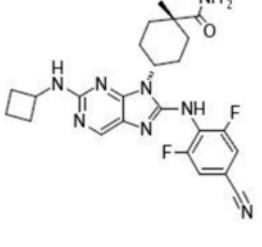
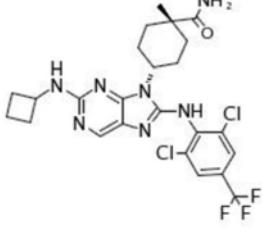
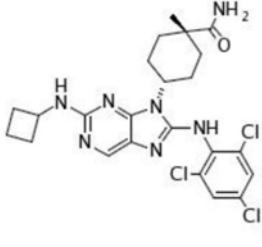
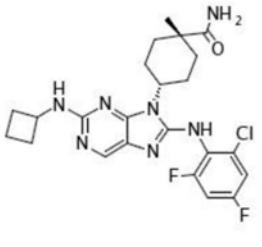
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
585		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	542.2	B
586		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	542.2	D
587		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	526.2	C
588		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	526.2	D
589		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	526.2	C

[0745]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	526.2	D
		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	542.2	C
[0746]		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	542.2	D
		(1R,4s)-4-(2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	510.3	C
		(1R,4s)-4-(2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	560.2	C

[0747]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
595		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	602.1	A
596		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	622.1	A
597		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	572.2	A
598		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	572.2	A
599		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氨基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	513.2	D

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
600		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	497.3	D
601		(1s,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	481.3	D
602		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	556	A
603		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	522.2	D
604		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	490.2	D

[0748]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
605		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	506.2	D
606		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	506.2	D
607		(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	474.2	D
608		(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	490	D
609		(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	518	C

[0749]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
610		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534	C
611		(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	566.2	D
612		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.1	D
613		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.1	D
614		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534.2	D

[0750]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
615		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	541.3	D
616		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	557.2	D
617		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	518.3	A
618		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534.2	B
619		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	566.2	B

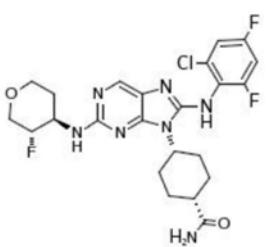
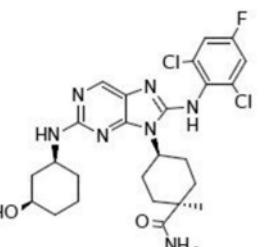
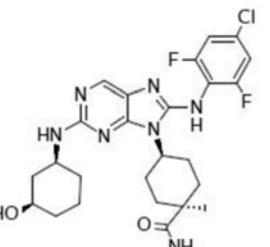
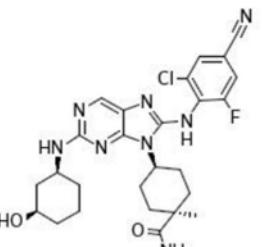
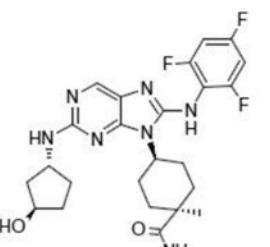
[0751]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
620		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.2	B
621		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.2	A
622		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534.2	B
623		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	541.2	C
624		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	557.2	C

[0752]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
625		(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	518.2	A
626		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534.2	B
627		(1R,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	566.2	D
628		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.2	D
629		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-环己烷甲酰胺	531.2	D

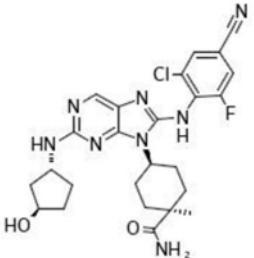
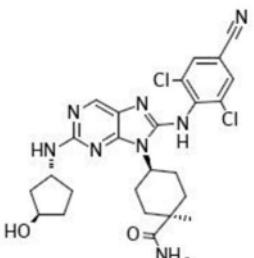
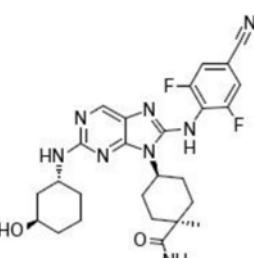
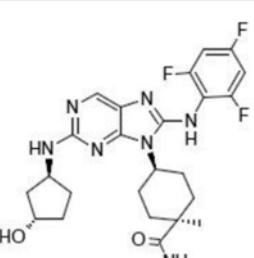
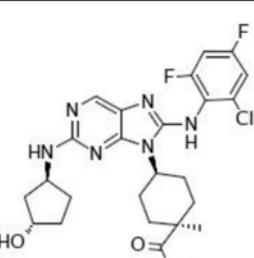
[0753]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
630		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.2	D
631		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.2	B
632		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534.2	B
633		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	541	B
634		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	504	B

[0754]

[0755]

化合物编号	结构式	名称	MH ⁺	活性
635		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520	C
636		(1S,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	552.2	D
637		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	536.2	D
638		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	536.2	D
639		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.2	D

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
640		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	527.2	D
641		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	543.2	D
642		(1S,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	525.2	A
643		(1R,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	504	B
644		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.2	C

[0756]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
645		(1R,4s)-4-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	552.2	B
646		(1R,4s)-4-((8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	536.2	C
647		(1R,4s)-4-((8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	536.2	B
648		(1R,4s)-4-((8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.2	A
649		(1R,4s)-4-((8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	527.2	C

[0757]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
650		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	543.2	C
651		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	542.1	D
652		(1R,4s)-4-(2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	518.3	A
653		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.2	A
654		(1R,4s)-4-(2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	566.2	A

[0758]

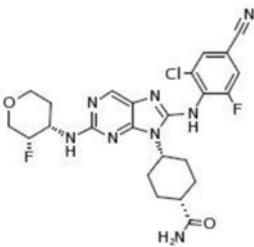
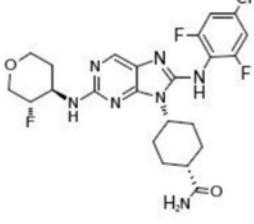
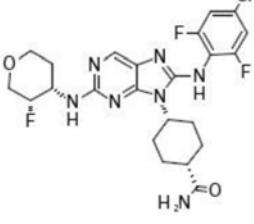
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0759]	655	(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550.2	A
	656	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550.2	A
	657	(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.2	A
	658	(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	541.3	A
	659	(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	557.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
660		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534.2	A
661		(1R,4s)-4-(2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	566.2	A
662		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	550.2	A
663		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	534	A
664		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	541.2	A

[0760]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
665		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	557.2	A
666		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	549.2	D
667		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	617.1	A
668		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(4-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	624.2	A
669		(1R,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	515.2	B

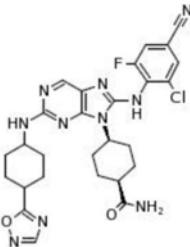
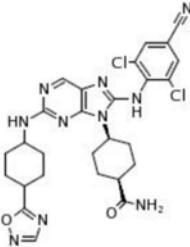
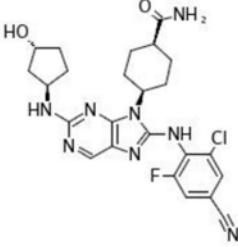
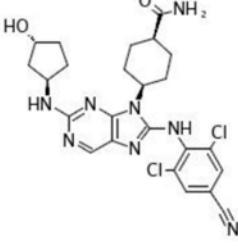
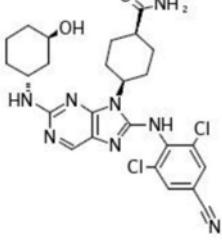
[0761]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
670		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	531.2	D
671		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.2	D
672		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.2	D
673		(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	520.1	D
674		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	536.1	D

[0762]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
675		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	536.1	D
676		(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-恶二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	558.1	A
677		(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-恶二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	572.1	A
678		(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-恶二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	604.1	A
679		(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-恶二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	588.1	A

[0763]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
680		(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	579.2	A
681		(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	595.1	A
682		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	513	D
683		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	529.2	D
684		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.2	B

[0764]

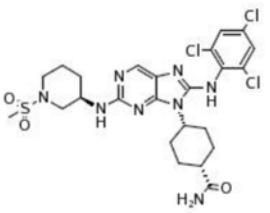
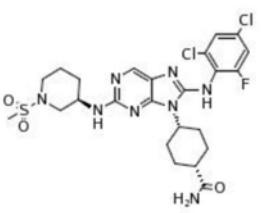
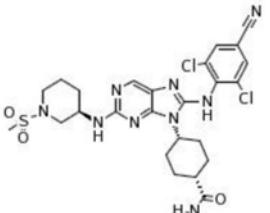
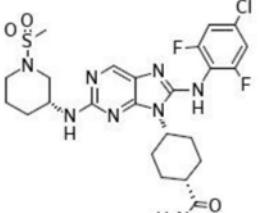
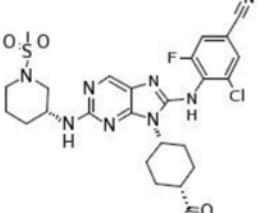
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
685		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	527.1	B
686		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.2	B
687		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	527.1	A
688		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	543.2	C
689		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	527.1	C

[0765]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
690		(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2,6-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	584	D
691		(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2,6-二氯苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	618	B
692 [0766]		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	524.2	D
693		(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	513.2	A
694		(1R,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	503.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
695		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.2	A
696		(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	529.2	B
697		(1S,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	517.2	C
698		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	553.2	D
699		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	549.2	C

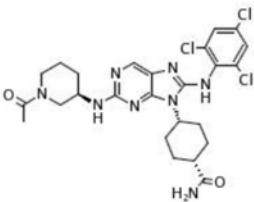
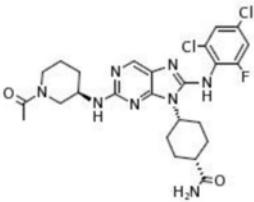
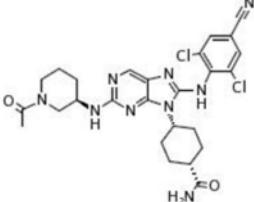
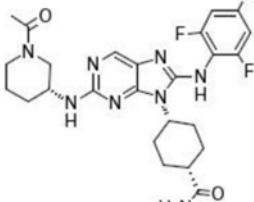
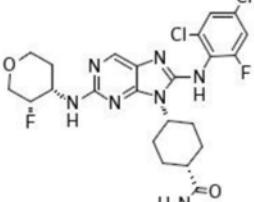
[0767]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
700		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	615.2	B
701		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	599.2	B
702		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	606.2	A
703		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	583.2	A
704		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	590.2	A

[0768]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
705		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺	594.6	A
706		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺	578.2	A
707		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺	585.2	A
708		(R)-甲基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	586.2	C
709		(R)-甲基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	570.2	B

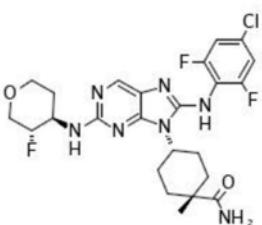
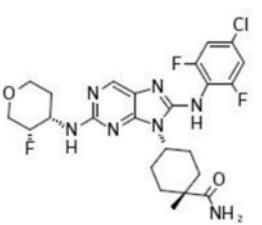
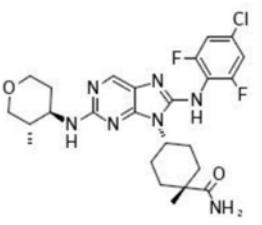
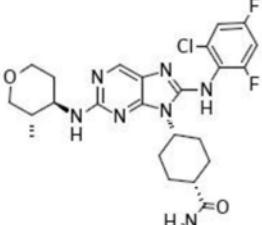
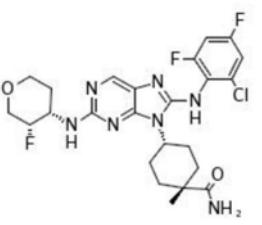
[0769]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
710		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	579.2	A
711		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.2	A
712		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	570.2	A
713		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	547.2	A
714		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540.2	D

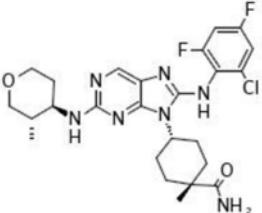
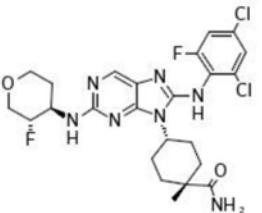
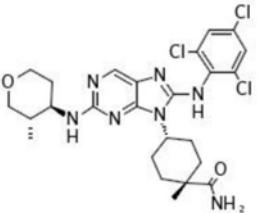
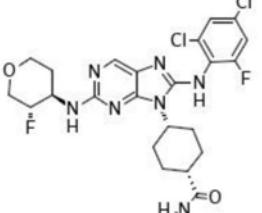
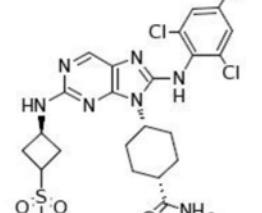
[0770]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
715		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	538.2	D
716		(1R,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	554.2	D
717		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	550.2	D
718		(1S,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	570.1	D
719		(1R,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	570.1	D

[0771]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
720		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	538.2	D
721		(1R,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	538.2	D
722		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	534.2	D
723		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	520.2	D
724		(1R,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	538.2	D

[0772]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
725		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	535.2	D
726		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	554.2	D
727 [0773]		(1S,4s)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	566.2	D
728		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	540.2	D
729		(1s,4s)-4-(2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	586	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
730		(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	577.2	A
731		(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	570.2	A
732 [0774]		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	567.2	A
733		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	556.2	A
734		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	549.2	A

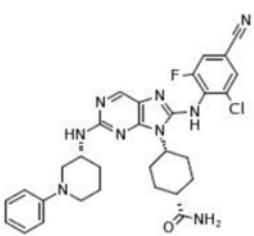
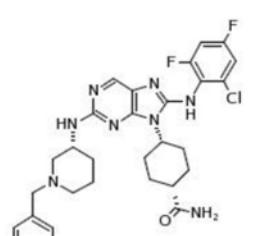
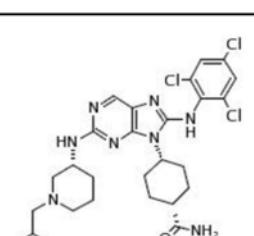
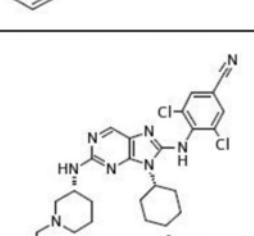
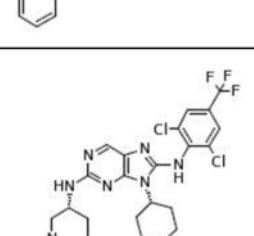
化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
[0775]	735	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	620.2	A
	736	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	554	A
	737	(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	599.2	A
	738	(1S,4s)-4-(2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	579.2	A
	739	(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氟-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	570.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
740		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	547.2	A
741		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.2	A
742		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	581.2	A
743		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	613.2	A
744		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	604.2	A

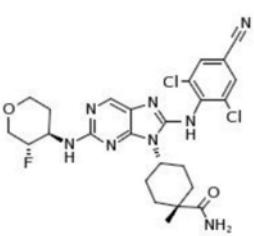
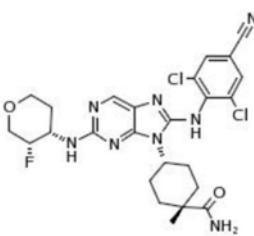
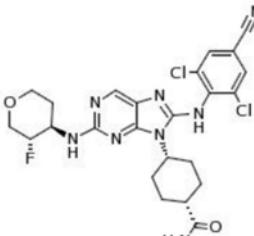
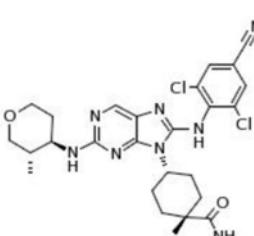
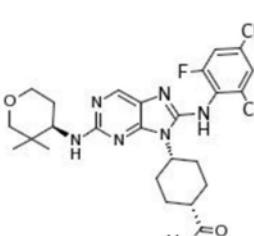
[0776]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
745		(1S,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	572.2	A
746		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	566.2	A
747		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	581.2	A
748		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	597.2	A
749		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	597.2	A

[0777]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性	
[0778]	750		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	588.2	A
	751		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	595.2	A
	752		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	629.2	A
	753		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	618.2	A
	754		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	661.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
755		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	586.4	A
756		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	579.2	A
757 [0779]		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	595.2	A
758		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4-二氟-6-氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	611.2	A
759		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	611.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
760		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	561.2	D
761		(1R,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	561.2	D
762		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	547.2	D
763		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺	557.2	D
764		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	551.2	B

[0780]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
765		(1R,4S)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	548.1	D
766		(1S,4S)-4-(2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	567.2	B
767		(R)-异丙基 3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	591.2	A
768		(R)-异丙基 3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	623.2	B
769		(R)-异丙基 3-(9-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	614.2	B

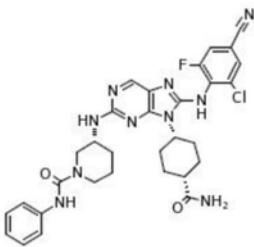
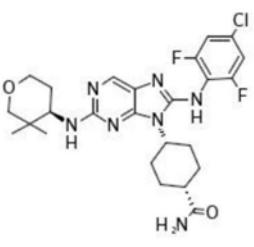
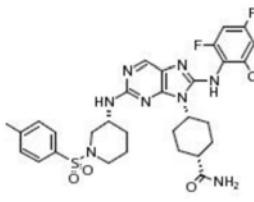
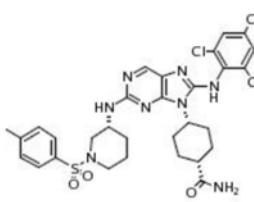
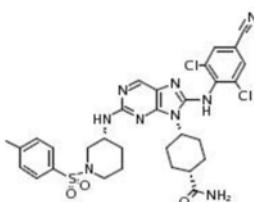
[0781]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
770		(R)-异丙基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	657.2	A
771		(R)-异丙基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	582.2	A
772 [0782]		(R)-异丙基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	575.2	A
773		(R)-异丙基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	591.2	B
774		(R)-异丙基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	607.2	C

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
775		(R)-异丙基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	607.2	A
776		(R)-异丙基 3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-羧酸酯	582.2	B
777 [0783]		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	602.2	A
778		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺	624.2	A
779		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺	656.2	B

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
780		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺	647.2	A
781		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺	608.2	A
782		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺	624.2	A
783		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺	640.2	A
784		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺	640.2	A

[0784]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
785		(R)-3-((1s,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺	631.2	A
786		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	535.2	A
787 [0785]		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	659.2	A
788		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	691.2	A
789		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	682.2	A

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
790		(1S,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	650.2	A
791		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	643.2	A
792		(1S,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	659.2	A
793		(1S,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	675.2	A
794		(1S,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	675.2	A

[0786]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
795		(1S,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	666.2	A
796		(R)-3-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺	628.2	A
797		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	547.2	A
798		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	613.2	A
799		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	563.2	A

[0787]

化 合 物 编 号	结构式	名称	MH ⁺	活性
800		(1S,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	545.2	A
801 [0788]		(1S,4s)-4-(8-(4-氟基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺	515.3	D
802		(1R,4s)-4-(2-(((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺	571.0	D

[0789] 已经引用了许多参考文献,将其公开内容以其全文通过引用结合到本文中。