



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111918863 B

(45) 授权公告日 2024. 01. 05

(21) 申请号 201980022885.6	A61K 31/4433 (2006.01)
(22) 申请日 2019.03.28	A61K 31/4439 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61K 31/444 (2006.01)
申请公布号 CN 111918863 A	A61K 31/4545 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.11.10	A61K 31/496 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 31/497 (2006.01)
2018-063740 2018.03.29 JP	A61K 31/501 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61K 31/506 (2006.01)
2020.09.27	A61K 31/517 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61K 31/5377 (2006.01)
PCT/JP2019/013531 2019.03.28	A61K 31/5383 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61K 31/541 (2006.01)
W02019/189555 JA 2019.10.03	A61K 31/55 (2006.01)
(73) 专利权人 武田药品工业株式会社	A61K 31/551 (2006.01)
地址 日本大阪府	A61K 31/553 (2006.01)
(72) 发明人 小野宏司 伊东昌宏 田中俊雄	A61K 31/554 (2006.01)
浅野壮辉 平山孝治 藤本润	A61P 35/00 (2006.01)
坂内信贵 平田泰启 户井田明宪	A61P 43/00 (2006.01)
森下奈央 小久保裕功 今枝泰宏	C07D 401/12 (2006.01)
前崎博信 D·R·凯利 沟尻亮	C07D 401/14 (2006.01)
长展生 坂野浩 德原秀和	C07D 403/12 (2006.01)
有川泰由	C07D 403/14 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494	C07D 405/12 (2006.01)
专利代理师 封新琴	C07D 405/14 (2006.01)
(51) Int. Cl.	C07D 409/12 (2006.01)
C07D 213/85 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	C07D 413/14 (2006.01) (续)
A61K 31/443 (2006.01)	(56) 对比文件
	CN 105849099 A, 2016.08.10 (续)
	审查员 李小宏
	权利要求书4页 说明书286页 附图1页

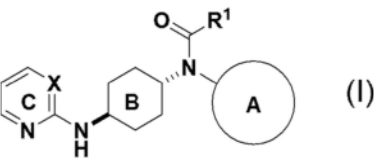
(54) 发明名称

杂环化合物

(57) 摘要

提供了一种化合物,该化合物可以具有优异的CDK12抑制作用,并有望用作癌症等的预防或治疗药物。由下式(I)表示的化合物或其盐,其中

各个符号如说明书中所述。



[接上页]

(51) Int.Cl.

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

(56) 对比文件

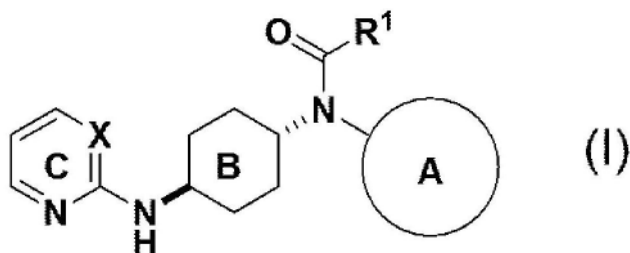
CN 107530329 A, 2018.01.02

EP 1464335 A2, 2004.10.06

WO 2016193939 A1, 2016.08.12

Masahiro Ito等. Discovery of 3-Benzyl-1-(trans-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)cyclohexyl)-1-arylurea Derivatives as Novel and Selective Cyclin-Dependent Kinase 12 (CDK12) Inhibitors.《Journal of Medicinal Chemistry》.2018,第61卷(第17期),全文,尤其是第7713页方案3、方案4,第7714页表2,第7716页表3,第7717页表4.

1. 化合物, 其由式 (I) 表示:



其中

R^1 为 (1) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团和苯氧基基团, (2) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) 羟基基团, (c) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子和氨基基团, (d) 苯基基团, (e) C_{1-6} 烷氧基基团, (f) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基基团, (g) 氮杂环丁烷基或吗啉基基团, 其各自任选地被 1 至 3 个卤素原子取代, 以及 (h) 吡啶基基团, (3) 氮杂环丁烷基、吡咯烷基、或四氢吡喃基基团, 其各自任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、羟基基团、 C_{1-6} 烷基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团和苯基基团, 或 (4) $-NR^2R^3$, 其中 R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团, 且 R^3 为 (i) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) 羟基基团, (c) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子和氨基基团, (d) C_{1-6} 烷氧基基团, (e) 任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的苯基基团, (f) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基基团, (g) 氧杂环丁烷基或四氢吡喃基基团, 以及 (h) 呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基或嘧啶基基团或 (ii) 任选地被 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{3-10} 环烷基基团;

环 A 为苯环或吡啶环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、吡啶并吡啶环, 其各自任选地被进一步被 1 至 5 个取代基取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子, (2) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子和 (b) C_{3-10} 环烷基基团, (3) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) C_{1-6} 烷氧基基团, 以及 (c) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (4) 任选地被经 C_{1-6} 烷氧基基团任选取代的 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (5) 哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡啶并吡啶基或氧杂氮杂螺[3.5]壬基基团和 (6) 噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基, 其各自任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、 C_{3-10} 环烷基基团和吗啉基基团, (c) C_{3-10} 环烷基基团, (d) C_{1-6} 烷氧基基团, (e) 氨基基团, (f) 羧基基团, (g) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团, 以及 (h) 四氢吡喃基基团;

环 B 为未被进一步取代的环己烷环;

环 C 为嘧啶环, 其任选地被进一步被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子, (2) 氰基基团, (3) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被 1 至 3 个卤素原子取代, (4) 苯基基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被 1 至 3 个卤素原子取代, (d) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被 1 至 3 个卤素原子取代, (e) 单-

或双- C_{1-6} 烷基氨基基团, (f) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团, (g) C_{1-6} 烷基-羰基基团, (h) 氨基甲酰基基团, (i) 氨磺酰基基团, 以及 (j) 吗啉基磺酰基基团, (5) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) 氧杂环丁烷基基团, 以及 (c) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代的噁唑基基团, (6) 苯氧基基团, 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团取代, (7) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代的氧杂环丁烷基氧基基团, (8) 氨基基团, 其任选地被取代基单取代或双取代, 所述取代基选自 (a) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (i) 卤素原子, (ii) 羟基基团, (iii) 氰基基团, (iv) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被1至3个羟基基团取代, (v) 苯基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基磺酰基基团和氨磺酰基基团, (vi) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (vii) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团, (viii) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团, (ix) 氨基甲酰基基团, (x) C_{1-6} 烷基磺酰基基团, (xi) 氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基基团, 其各自任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团和 C_{1-6} 烷基基团, 以及 (xii) 噁吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基或噁二唑基基团, 其各自任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{3-10} 环烷基基团和 (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-磺酰基) 氨基基团, (b) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、羟基基团、任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团和任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基基团, 所述 C_{3-10} 环烷基基团还包括具有螺环结构的基团, (c) 苯基基团, 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团取代, (d) C_{3-10} 环烷基-羰基基团, (e) 氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、氧杂双环[2.2.1]庚基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂双环[4.2.0]辛基基团, 其各自任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团、羟基基团和 C_{1-6} 烷基基团和 (f) 吡唑基基团, (9) 氨基甲酰基基团, (10) 氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢吡喃基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹啉基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、噁唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、四氢萘啶基、四氢咪唑并吡嗪基、六氢吡咯并吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基基团, 其各自任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) 卤素原子, (c) 羟基基团, (d) 氰基基团, (e) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团, (f) C_{3-10} 环烷基基团, (g) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (h) C_{1-6} 烷基-羰基基团, (i) 氨基甲酰基基团, (j) C_{1-6} 烷基磺酰基基团, (k) (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-羰基) 氨基基团, (l) 二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基氨基基团, 以及 (m) 甲基亚氨基基团和 (11) 噁吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡唑基、吡啶并吡啶基、苯并

噁唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基基团,其各自任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)羟基基团,(c)氰基基团,(d)卤素原子,(e) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自羟基基团、卤素原子、 C_{3-10} 环烷基基团、苯基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团和氨基甲酰基基团,(f) C_{3-10} 环烷基基团,(g) C_{1-6} 烷氧基基团,(h) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团,(i) C_{1-6} 烷基磺酰基基团,以及(j)四氢吡喃基基团,

或其盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基基团和苯氧基基团,(2) C_{1-6} 烷氧基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,(c)苯基基团,(d)任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基基团和(e)吡啶基基团或(3) $-NR^2R^3$,其中 R^2 为氢原子,且 R^3 为 C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,(c) C_{3-10} 环烷基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,(d)任选地被1至3个卤素原子取代的苯基基团,以及(e)吡啶基基团;

环A为苯环或吡啶环、嘧啶环、哒嗪环或吡嗪环,其各自任选地进一步被1至5个取代基取代,所述取代基选自吡唑基、吡啶基、或嘧啶基基团,其各自任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b) C_{1-6} 烷基基团,以及(c) C_{1-6} 烷氧基基团;

环B为未被进一步取代的环己烷环;和

环C为嘧啶环,其任选地进一步被1至3个取代基取代,所述取代基选自(1)氰基基团,(2) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,(3)氧杂环丁烷基氧基基团,(4)氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团,以及(b)被1至3个 C_{1-6} 烷基基团任选取代的氧杂环丁烷基基团,(5)氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基或氧杂氮杂螺[3.4]辛基基团,其各自任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,以及(c)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团和(6)噁吩基、吡唑基、或吡啶基基团,其各自任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氰基基团,(b)卤素原子,(c) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,以及(d) C_{1-6} 烷基磺酰基基团,

或其盐。

3. 药物,其包含根据权利要求1或2所述的化合物或其盐。

4. 根据权利要求3所述的药物,其中所述药物为CDK12抑制剂。

5. 根据权利要求3所述的药物,其中所述药物为用于癌症的预防或治疗药物。

6. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物为1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲或其盐。

7. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物为1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲或其盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物为N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-

3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺或其盐。

9. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物为1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲或其盐。

10. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物为(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯或其盐。

杂环化合物

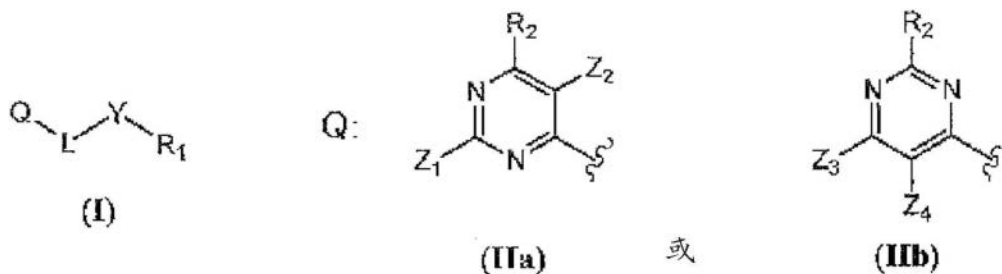
技术领域

[0001] 本申请涉及杂环化合物,其可具有细胞周期素-依赖性激酶12 (CDK12) 抑制作用,并有望用作癌症等的预防或治疗药物。

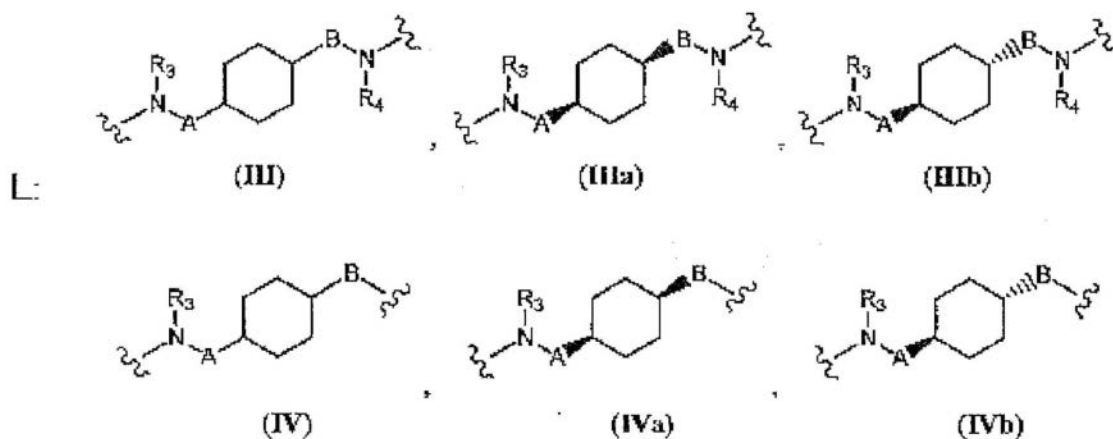
背景技术

[0002] 细胞周期素-依赖性激酶12 (CDK12) 是属于CDK家族的丝氨酸/苏氨酸激酶。它通过与细胞周期素K结合成为活性物质,并向下游传递信号。将DNA的遗传信息复制到信使RNA (mRNA) 的过程称为“转录”。CDK12被认为主要参与该转录反应并调节各种基因的表达水平(非专利文献1)。CDK12通过在RNA聚合酶II的C端区域使第二个丝氨酸 (Ser2) 磷酸化来扩展mRNA的转录反应(非专利文献2)。特别地,CDK12被认为参与具有长基因长度的基因的转录延伸反应,并且影响BRCA1、ATM、FANCD2基因等的表达(非专利文献3)。所有这些基因都是涉及DNA损伤响应 (DDR) 的一组基因,并且主要通过DNA修复机制参与维持基因组DNA的稳定性。抑制CDK12降低DDR相关基因的表达,从而抑制DNA修复反应。由此认为,癌细胞的受损DNA不能被修复,并可抑制癌细胞的生长和存活。特别地,已经显示出对DNA修复中所涉及的PARP和CDK12的抑制都通过合成致死作用完全抑制了DNA修复反应并诱导了癌细胞的细胞死亡(非专利文献4)。综上所述,抑制CDK12的作用对于预防和治疗癌症非常有用。

[0003] 专利文献1公开了以下化合物作为具有MCH受体拮抗作用并可用作治疗焦虑、抑郁、精神分裂症、肥胖等的化合物。



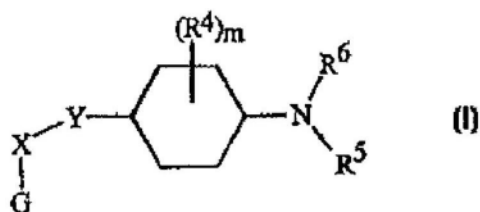
[0004]



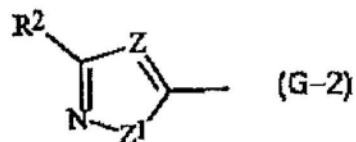
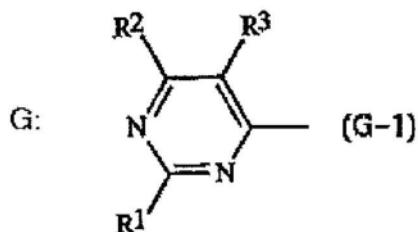
[0005] 其中各个符号如该文献中所定义。

[0006] 专利文献2公开了以下化合物用作节肢动物杀菌剂 (arthropodicide)、杀真菌剂

等的化合物。

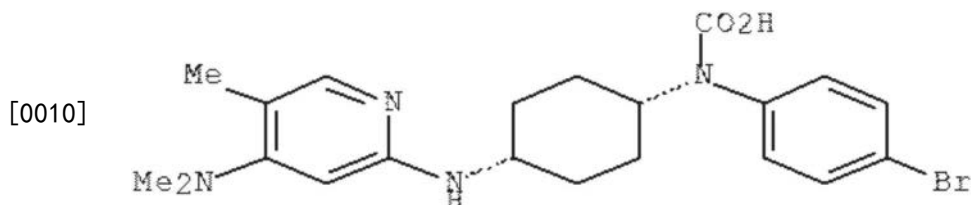


[0007]

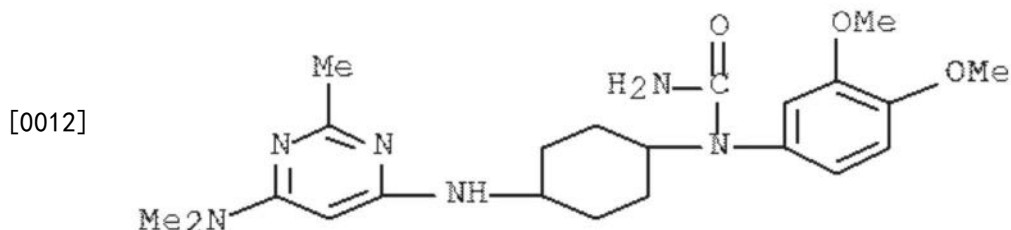


[0008] 其中各个符号如该文献中所定义。

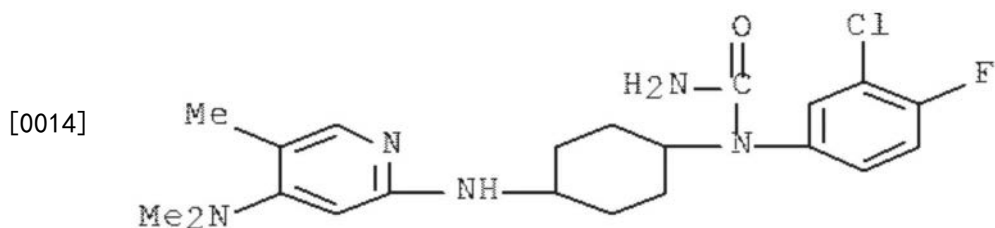
[0009] 非专利文献5公开了以下化合物。



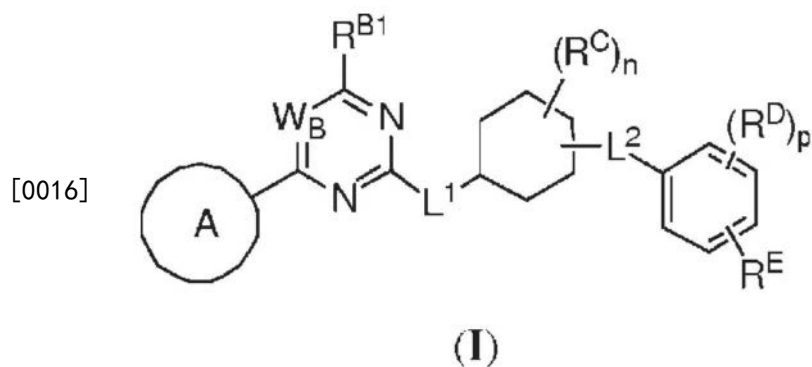
[0011] 非专利文献6公开了以下化合物。



[0013] 非专利文献7公开了以下化合物。

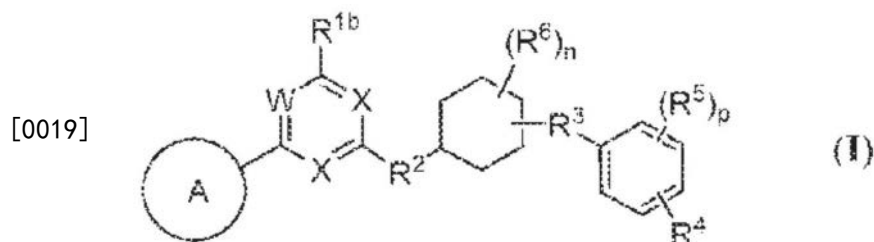


[0015] 专利文献3公开了以下化合物,作为具有CDK7抑制作用(还可选择性抑制CDK7、CDK12和/或CDK13)并可用作治疗癌症、炎性疾病等的化合物。



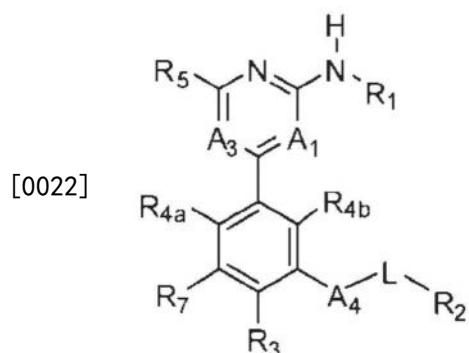
[0017] 其中各个符号如该文献中所定义。

[0018] 专利文献4公开了以下化合物,作为具有CDK7抑制作用(还可选择性抑制CDK7、CDK12和/或CDK13)并可用作治疗癌症、炎性疾病等的化合物。



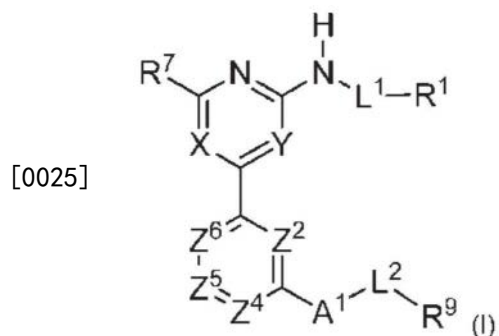
[0020] 其中各个符号如该文献中所定义。

[0021] 专利文献5公开了以下化合物,作为具有CDK9 (CDK1-9) 抑制作用并可用作治疗癌症、炎症、HIV等的化合物。



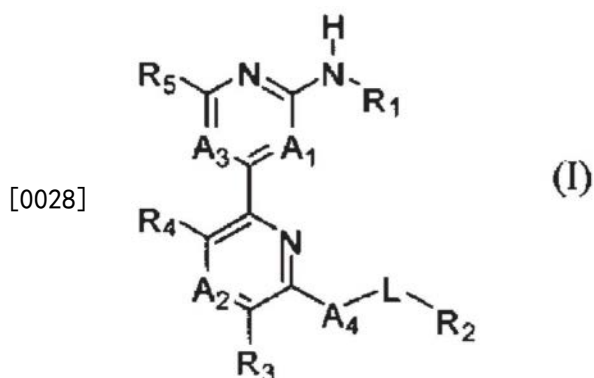
[0023] 其中各个符号如该文献中所定义。

[0024] 专利文献6公开了以下化合物,作为具有CDK9 (CDK1-9) 抑制作用并可用作治疗癌症等的化合物。



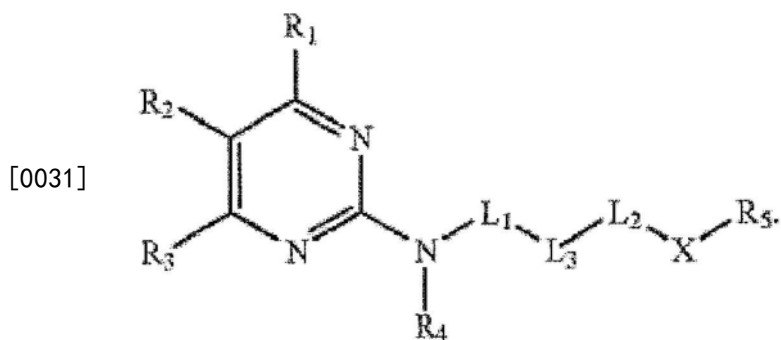
[0026] 其中各个符号如该文献中所定义。

[0027] 专利文献7公开了以下化合物,作为具有CDK9 (CDK1-9) 抑制作用并可用作治疗癌症、炎症、HIV等的化合物。



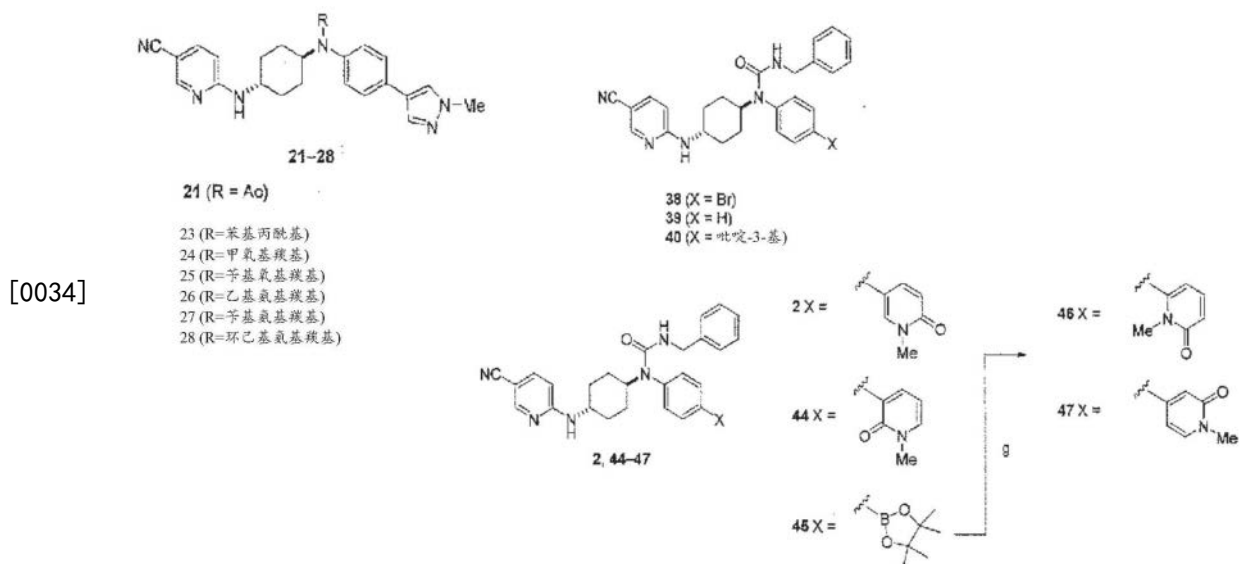
[0029] 其中各个符号如该文献中所定义。

[0030] 专利文献8公开了以下化合物,作为具有趋化因子受体CXCR3、CXCR4抑制作用并可用作治疗癌症、炎症等的化合物。



[0032] 其中各个符号如该文献中所定义。

[0033] 非专利文献8公开了以下化合物作为选择性细胞周期素依赖性激酶12 (CDK12) 抑制剂。



[0035] [文献列表]

[0036] [专利文献]

[0037] 专利文献1:JP2007091649A

- [0038] 专利文献2:WO 99/31072
 [0039] 专利文献3:WO 2015/058140A1
 [0040] 专利文献4:WO 2016/058544A1
 [0041] 专利文献5:WO 2012/066065A1
 [0042] 专利文献6:WO 2012/101065A2
 [0043] 专利文献7:WO 2011/012661A1
 [0044] 专利文献8:US2009/0143302A1
 [0045] [非专利文献]
 [0046] 非专利文献1:Bartkowiak B.et al.,Genes Dev.,2010,24,2303-2316
 [0047] 非专利文献2:Ekumi KM.et al.,Nucleic Acids Res.,2015,43,2575-2589
 [0048] 非专利文献3:Blazek D.et al.,Genes Dev.,2011,25,2158-2172
 [0049] 非专利文献4:Bajrami I.et al.,Cancer Res.,2014,74,287-297
 [0050] 非专利文献5:RN 1348645-64-6 REGISTRY
 [0051] 非专利文献6:RN 1026673-82-4 REGISTRY
 [0052] 非专利文献7:RN 1026426-87-8 REGISTRY
 [0053] 非专利文献8:Ito M.et al.,J.Med.Chem.,2018,61,7710-7728

发明内容

[0054] [技术问题]

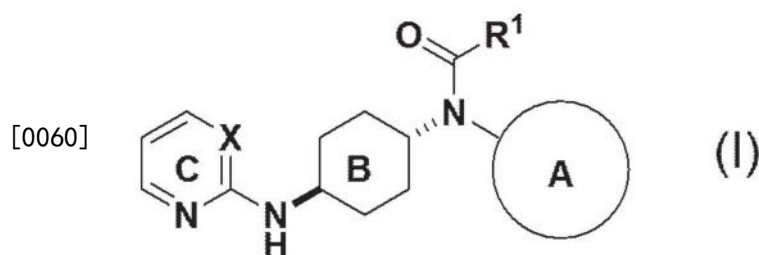
[0055] 本发明旨在提供可具有CDK12抑制作用和有望用作癌症等的预防或治疗药物的新型化合物,以及含有该化合物的药物。

[0056] [问题的解决方案]

[0057] 为了解决上述问题,本发明人进行了深入研究,发现由下式(I)表示的化合物可具有CDK12抑制作用,从而完成了本发明。

[0058] 即,本发明如下所述。

[0059] [1]表示为式(I)的化合物:



[0061] 其中

[0062] X为CH或N;

[0063] R¹为任选取代的C₁₋₆烷基基团、任选取代的C₁₋₆烷氧基基团、任选取代的C₆₋₁₄芳基基团、任选取代的杂环基团或-NR²R³;

[0064] R²为氢原子或取代基;

[0065] R³为取代基;

[0066] 环A为任选被进一步取代的芳族环;

- [0067] 环B为任选被进一步取代的环己烷环;
- [0068] 环C为任选被进一步取代的6元含氮芳族杂环,
- [0069] 或其盐(在本说明书中有时缩写为“化合物(I)”)。
- [0070] [2]根据[1]所述的化合物,其中环C为任选被进一步取代的吡啶环(即,X为CH)。
- [0071] [3]根据[1]所述的化合物,其中环C为任选被进一步取代的嘧啶环(即,X为N)。
- [0072] [4]根据[3]所述的化合物,其中环A为任选被进一步取代的C₆₋₁₄芳族杂环。
- [0073] [5]根据[3]所述的化合物,其中环A为任选被进一步取代的5至14元芳族杂环。
- [0074] [6]根据[1]所述的化合物,其中
- [0075] R¹为(1)C₁₋₆烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的C₆₋₁₄芳基基团、任选取代的C₆₋₁₄芳基氧基基团和任选取代的5至14元芳族杂环基团,(2)C₁₋₆烷氧基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的C₆₋₁₄芳基基团和任选取代的5至14元芳族杂环基团,(3)任选取代的C₆₋₁₄芳基基团,(4)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的C₆₋₁₄芳基基团或(5)-NR²R³[R²为氢原子或C₁₋₆烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的C₆₋₁₄芳基基团,R³为(i)C₁₋₆烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的C₃₋₁₀环烷基基团、任选取代的C₆₋₁₄芳基基团、任选取代的3至14元非芳族杂环基团和任选取代的5至14元芳族杂环基团或(ii)任选取代的C₆₋₁₄芳基基团];
- [0076] 环A为C₆₋₁₄芳族杂环或5至14元芳族杂环,其各自任选地进一步被1至5个取代基取代,所述取代基选自(1)卤素原子,(2)氰基基团,(3)羟基基团,(4)任选取代的C₁₋₆烷基基团,(5)任选取代的C₂₋₆烯基基团,(6)任选取代的C₆₋₁₄芳基基团,(7)任选取代的C₁₋₆烷氧基基团,(8)任选取代的氨基基团,(9)羧基基团,(10)任选取代的氨基甲酰基基团,(11)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团)和(12)任选取代的5至14元芳族杂环基团;
- [0077] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和
- [0078] 环C为吡啶环(即,X为CH)或嘧啶环(即,X为N),其各自任选地进一步被1至3个取代基取代,所述取代基选自(1)卤素原子,(2)氰基基团,(3)任选取代的C₁₋₆烷基基团,(4)任选取代的C₆₋₁₄芳基基团,(5)任选取代的C₁₋₆烷氧基基团,(6)任选取代的C₆₋₁₄芳基氧基基团,(7)任选取代的3至14元非芳族杂环-氧基基团,(8)任选取代的氨基基团,(9)任选取代的氨基甲酰基基团,(10)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团)和(11)任选取代的5至14元芳族杂环基团。
- [0079] [7]根据[1]所述的化合物,其中
- [0080] R¹为(1)C₁₋₆烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自:C₆₋₁₄芳基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代的,以及C₆₋₁₄芳基氧基基团和5至14元芳族杂环基团,(2)C₁₋₆烷氧基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自C₆₋₁₄芳基基团和5至14元芳族杂环基团,(3)C₆₋₁₄芳基基团,(4)被1至3个C₆₋₁₄芳基基团任选取代的3至14元非芳族杂环基团,或(5)-NR²R³[R²为氢原子或被1至3个C₆₋₁₄芳基基团任选取代的C₁₋₆烷基基团,R³为(i)C₁₋₆烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)C₃₋₁₀环烷基基团,(b)C₆₋₁₄芳基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、氰基基

团、 C_{1-6} 烷氧基基团、 C_{1-6} 烷基磺酰基基团和 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基基团, (c) 3至14元非芳族杂环基团, 以及 (d) 5至14元芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团或(ii) C_{6-14} 芳基基团];

[0081] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环或5至14元芳族杂环, 其各自任选地进一步被1至5个取代基取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子, (2) 氰基基团, (3) 羟基基团, (4) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) C_{1-6} 烷氧基基团, 以及 (c) 被1至3个 C_{1-6} 烷基基团任选取代的3至14元非芳族杂环基团, (5) C_{2-6} 烯基基团, (6) C_{6-14} 芳基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷氧基基团, 以及 (d) 氨基甲酰基基团, (7) C_{1-6} 烷氧基基团, (8) 氨基基团, 其任选地被取代基单取代或双取代, 所述取代基选自 (a) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷氧基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团, (b) C_{6-14} 芳基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氰基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团, 以及 (c) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代的5至14元芳族杂环基团, (9) 羧基基团, (10) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (11) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团, (d) C_{1-6} 烷氧基基团, (e) C_{1-6} 烷基-羰基基团, (f) 氨基甲酰基基团, (g) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团, 以及 (h) C_{1-6} 烷基磺酰基基团 (所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团) 和 (12) 5至14元芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自羟基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团、氨基甲酰基基团、3至14元非芳族杂环基团和5至14元芳族杂环基团, (c) C_{1-6} 烷氧基基团, (d) 氨基基团, (e) 羧基基团, (f) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团, (g) 氨基甲酰基基团, 以及 (h) 3至14元非芳族杂环基团;

[0082] 环B为未被进一步取代的环己烷环;

[0083] 环C为吡啶环 (即, X为CH) 或嘧啶环 (即, X为N), 其各自任选地进一步被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子, (2) 氰基基团, (3) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (4) C_{6-14} 芳基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (d) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (e) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团, (f) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团, (g) C_{1-6} 烷基-羰基基团, (h) 氨基甲酰基基团, (i) 氨磺酰基基团, 以及 (j) 3至14元非芳族杂环-磺酰基基团, (5) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子和 (b) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代的5至14元芳族杂环基团, (6) C_{6-14} 芳基氧基基团, 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团取代, (7) 3至14元非芳族杂环-氧基基团, (8) 氨基基团, 其任选地被取代基单取代或双取代, 所述取代基选自 (a) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (i) 卤素原子, (ii) 羟基基团, (iii) 氰基基团, (iv) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被1至3个羟基基团取代, (v) C_{6-14} 芳基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基磺酰基基团和氨磺酰基基团, (vi) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (vii) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团, (viii) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团, (ix) 氨基甲酰基基团, (x) C_{1-6} 烷基磺酰基基团, (xi) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团和 C_{1-6} 烷基基团, 以及 (xii) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自5至14元芳族杂环基团, 其任选地

被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{3-10} 环烷基基团和(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-磺酰基)氨基基团,(b) C_{3-10} 环烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、羟基基团、任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团和任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(所述 C_{3-10} 环烷基基团还包括具有螺环结构的基团),(c) C_{6-14} 芳基基团,其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团取代,(d) C_{3-10} 环烷基-羰基基团,(e)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自氧代基团、羟基基团和 C_{1-6} 烷基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团)和(f)5至14元芳族杂环基团,(9)氨基甲酰基基团,(10)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)卤素原子,(c)羟基基团,(d)氰基基团,(e) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团,(f) C_{3-10} 环烷基基团,(g) C_{1-6} 烷氧基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,(h) C_{1-6} 烷基-羰基基团,(i)氨基甲酰基基团,(j) C_{1-6} 烷基磺酰基基团,(k)(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基基团,(l)二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基氨基基团,以及(m)甲基亚氨基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团)和(11)5至14元芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)羟基基团,(c)氰基基团,(d)卤素原子,(e) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自羟基基团、卤素原子、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团和氨基甲酰基基团,(f) C_{1-6} 烷氧基基团,(g) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团,(h) C_{1-6} 烷基磺酰基基团,以及(i)3至14元非芳族杂环基团。

[0084] [8]根据[1]所述的化合物,其中

[0085] R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{6-14} 芳基基团、 C_{6-14} 芳基氧基基团和5至14元芳族杂环基团,(2) C_{1-6} 烷氧基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{6-14} 芳基基团和5至14元芳族杂环基团或(3)- NR^2R^3 [R^2 为氢原子,且 R^3 为 C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基基团,以及(b)5至14元芳族杂环基团];

[0086] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环或5至14元芳族杂环,其各自任选地进一步被1至5个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b) C_{1-6} 烷基基团,以及(c)5至14元芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷氧基基团;

[0087] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

[0088] 环C为嘧啶环(即,X为N),其任选地进一步被1至3个取代基取代,所述取代基选自(1)氰基基团,(2) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,(3)3至14元非芳族杂环-氧基基团,(4)氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团,以及(b)被1至3个 C_{1-6} 烷基基团任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团),(5)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,以及(c)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团)和(6)5至14元芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氰基基团,(b)卤素原子,(c) C_{1-6} 烷基基团,以及(d) C_{1-6} 烷基磺酰基基团。

[0089] [9]根据[1]所述的化合物,其中

[0090] R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团和任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团,(2) C_{1-6} 烷氧基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、羟基基团、任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团、任选取代的氨基基团、任选取代的3至14元非芳族杂环基团和任选取代的5至14元芳族杂环基团,(3)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团,(4)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、羟基基团、任选取代的 C_{1-6} 烷基基团、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团和任选取代的 C_{6-14} 芳基基团或(5) $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团,且 R^3 为(i) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、羟基基团、任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团、任选取代的氨基基团、任选取代的3至14元非芳族杂环基团和任选取代的5至14元芳族杂环基团,(ii)任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团或(iii)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团];

[0091] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环或5至14元芳族杂环,其各自任选地进一步被1至5个取代基取代,所述取代基选自(1)卤素原子,(2)氰基基团,(3)羟基基团,(4)任选取代的 C_{1-6} 烷基基团,(5)任选取代的 C_{2-6} 烯基基团,(6)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团,(7)任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团,(8)任选取代的氨基基团,(9)羧基基团,(10)任选取代的氨基甲酰基基团,(11)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团)和(12)任选取代的5至14元芳族杂环基团;

[0092] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

[0093] 环C为吡啶环(即,X为CH)或嘧啶环(即,X为N),其各自任选地进一步被1至3个取代基取代,所述取代基选自(1)卤素原子,(2)氰基基团,(3)任选取代的 C_{1-6} 烷基基团,(4)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团,(5)任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团,(6)任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团,(7)任选取代的3至14元非芳族杂环-氧基基团,(8)任选取代的氨基基团,(9)任选取代的氨基甲酰基基团,(10)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团)和(11)任选取代的5至14元芳族杂环基团。

[0094] [10]根据[1]所述的化合物,其中

[0095] R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团和 C_{6-14} 芳基氧基基团,(2) C_{1-6} 烷氧基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,(c) C_{3-10} 环烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子和氨基基团,(d) C_{6-14} 芳基基团,(e) C_{1-6} 烷氧基基团,(f)任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基基团,(g)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,以及(h)5至14元芳族杂环基团,(3)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、羟基基团、 C_{1-6} 烷基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团和 C_{6-14} 芳基基团或(4) $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团,且 R^3 为(i) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,(c) C_{3-10} 环烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子和氨基基团,

(d) C_{1-6} 烷氧基基团, (e) 任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基基团, (f) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基基团, (g) 3至14元非芳族杂环基团, 以及 (h) 5至14元芳族杂环基团或 (ii) 任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{3-10} 环烷基基团];

[0096] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环或5至14元芳族杂环, 其各自任选地进一步被1至5个取代基取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子, (2) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子和 (b) C_{3-10} 环烷基基团, (3) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) C_{1-6} 烷氧基基团, 以及 (c) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (4) 任选地被经 C_{1-6} 烷氧基基团任选取代的 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (5) 3至14元非芳族杂环基团 (所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团) 和 (6) 5至14元芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、 C_{3-10} 环烷基基团和3至14元非芳族杂环基团, (c) C_{3-10} 环烷基基团, (d) C_{1-6} 烷氧基基团, (e) 氨基基团, (f) 羧基基团, (g) C_{1-6} 烷基-羰基基团, 以及 (h) 3至14元非芳族杂环基团;

[0097] 环B为未被进一步取代的环己烷环;

[0098] 环C为嘧啶环 (即, X为N), 其任选地进一步被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子, (2) 氰基基团, (3) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (4) C_{6-14} 芳基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (d) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (e) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团, (f) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团, (g) C_{1-6} 烷基-羰基基团, (h) 氨基甲酰基基团, (i) 氨基磺酰基基团, 以及 (j) 3至14元非芳族杂环-磺酰基基团, (5) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子, (b) 3至14元非芳族杂环基团, 以及 (c) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代的5至14元芳族杂环基团, (6) C_{6-14} 芳基氧基基团, 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团取代, (7) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代的3至14元非芳族杂环-氧基基团, (8) 氨基基团, 其任选地被取代基单取代或双取代, 所述取代基选自 (a) C_{1-6} 烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (i) 卤素原子, (ii) 羟基基团, (iii) 氰基基团, (iv) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被1至3个羟基基团取代, (v) C_{6-14} 芳基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基磺酰基基团和氨基磺酰基基团, (vi) C_{1-6} 烷氧基基团, 其任选地被1至3个卤素原子取代, (vii) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团, (viii) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团, (ix) 氨基甲酰基基团, (x) C_{1-6} 烷基磺酰基基团, (xi) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团和 C_{1-6} 烷基基团, 以及 (xii) 5至14元芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{3-10} 环烷基基团和 (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-磺酰基) 氨基基团, (b) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、羟基基团、任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团和任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基基团 (所述 C_{3-10} 环烷基基团还包括具有螺环结构的基团), (c) C_{6-14} 芳基基团, 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团取代, (d) C_{3-10} 环烷基-羰基基团, (e) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团、羟基基团和 C_{1-6} 烷基基团 (所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基

团)和(f)5至14元芳族杂环基团,(9)氨基甲酰基基团,(10)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)卤素原子,(c)羟基基团,(d)氰基基团,(e) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团,(f) C_{3-10} 环烷基基团,(g) C_{1-6} 烷氧基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,(h) C_{1-6} 烷基-羰基基团,(i)氨基甲酰基基团,(j) C_{1-6} 烷基磺酰基基团,(k)(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基基团,(l)二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基氨基基团,以及(m)甲基亚氨基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团)和(11)5至14元芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)羟基基团,(c)氰基基团,(d)卤素原子,(e) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自羟基基团、卤素原子、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团和氨基甲酰基基团,(f) C_{3-10} 环烷基基团,(g) C_{1-6} 烷氧基基团,(h) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团,(i) C_{1-6} 烷基磺酰基基团,以及(j)3至14元非芳族杂环基团。

[0099] [11]根据[1]所述的化合物,其中

[0100] R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基基团和 C_{6-14} 芳基氧基基团,(2) C_{1-6} 烷氧基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,(c) C_{6-14} 芳基基团,(d)任选地被 C_{1-6} 烷基基团单取代或双取代的氨基基团和(e)5至14元芳族杂环基团或(3)- NR^2R^3 [R^2 为氢原子,且 R^3 为 C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,(c) C_{3-10} 环烷基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,(d)任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{6-14} 芳基基团,以及(e)5至14元芳族杂环基团];

[0101] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环或5至14元芳族杂环,其各自任选地进一步被1至5个取代基取代,所述取代基选自5至14元芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b) C_{1-6} 烷基基团,以及(c) C_{1-6} 烷氧基基团;

[0102] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

[0103] 环C为嘧啶环(即,X为N),其任选地进一步被1至3个取代基取代,所述取代基选自(1)氰基基团,(2) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,(3)3至14元非芳族杂环-氧基基团,(4)氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团,以及(b)被1至3个 C_{1-6} 烷基基团任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团),(5)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子,(b)羟基基团,以及(c)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团)和(6)5至14元芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氰基基团,(b)卤素原子,(c) C_{1-6} 烷基基团,其任选地被1至3个卤素原子取代,以及(d) C_{1-6} 烷基磺酰基基团。

[0104] [12]药物,其包含根据[1]所述的化合物或其盐。

[0105] [13]根据[12]所述的药物,其中所述药物为CDK12抑制剂。

[0106] [14]根据[12]所述的药物,其中所述药物为用于癌症的预防或治疗药物。

[0107] [本发明的有益作用]

[0108] 本发明的化合物可具有CDK12抑制作用,并可用作药物,例如癌症等的预防或治疗

药物。

附图说明

[0109] 图1显示通过TR-FRET将BODIPY-FL-标记的AT-7519与CDK12/CycK蛋白结合。黑色圆圈和白色圆圈分别显示在不存在和存在2 μ M AT-7519的情况下的TR-FRET信号。

具体实施方式

[0110] 下面详细描述本说明书中使用的每个取代基的定义。除非另作说明,否则,每个取代基具有下列定义。

[0111] 在本说明书中,“卤素原子”的实例包括氟、氯、溴和碘。

[0112] 在本说明书中,“C₁₋₆烷基”的实例包括:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。

[0113] 在本说明书中,除上述的“C₁₋₆烷基基团”之外,“C₁₋₁₂烷基基团”的实例包括庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0114] 在本说明书中,“任选卤代的C₁₋₆烷基”包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷基,优选1至5个卤素原子。其具体实例包括:甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、异丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基和6,6,6-三氟己基。

[0115] 在本说明书中,“C₂₋₆烯基”的实例包括:乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基和5-己烯基。

[0116] 在本说明书中,“C₂₋₆炔基”的实例包括:乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基和4-甲基-2-戊炔基。

[0117] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烷基”的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.2.1]辛基和金刚烷基。

[0118] 在本说明书中,“任选卤代的C₃₋₁₀环烷基”的实例包括任选具有1至7个卤素原子的C₃₋₁₀环烷基,优选1至5个卤素原子。其具体实例包括:环丙基、2,2-二氟环丙基、2,3-二氟环丙基、环丁基、二氟环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0119] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烯基”的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0120] 在本说明书中,“C₆₋₁₄芳基”的实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基和9-蒎基。

[0121] 在本说明书中,“C₇₋₁₆芳烷基”的实例包括苄基、苄乙基、萘基甲基和苄丙基。

[0122] 在本说明书中,“C₁₋₆烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0123] 在本说明书中,“任选卤代的C₁₋₆烷氧基”的实例包括任选具有1至7个卤素原子的

C₁₋₆烷氧基,优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0124] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烷基氧基”的实例包括环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基和环辛基氧基。

[0125] 在本说明书中,“C₁₋₆烷硫基”的实例包括:甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0126] 在本说明书中,“任选卤代的C₁₋₆烷硫基”的实例包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷硫基,优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0127] 在本说明书中,“C₁₋₆烷基-羰基”的实例包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、3-甲基丁酰基、2-甲基丁酰基、2,2-二甲基丙酰基、己酰基和庚酰基。

[0128] 在本说明书中,“任选卤代的C₁₋₆烷基-羰基”的实例包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷基-羰基,优选1至5个卤素原子。其具体实例包括乙酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0129] 在本说明书中,“C₁₋₆烷氧基-羰基”的实例包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基和己氧羰基。

[0130] 在本说明书中,“C₆₋₁₄芳基-羰基”的实例包括苯甲酰基、1-萘酰基和2-萘酰基。

[0131] 在本说明书中,“C₇₋₁₆芳烷基-羰基”的实例包括苯乙酰基和苯丙酰基。

[0132] 在本说明书中,“5至14元芳族杂环基羰基”的实例包括烟酰基、异烟酰基、噻吩甲酰基和糠酰基。

[0133] 在本说明书中,“3至14元非芳族杂环基羰基”的实例包括吗啉基羰基、哌啶基羰基和吡咯烷基羰基。

[0134] 在本说明书中,“单-或双-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团”的实例包括甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基和N-乙基-N-甲基氨基甲酰基。

[0135] 在本说明书中,“单-或双-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基基团”的实例包括苄基氨基甲酰基和苯乙基氨基甲酰基。

[0136] 在本说明书中,“C₁₋₆烷基磺酰基基团”的实例包括甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、仲丁磺酰基和叔丁磺酰基。

[0137] 在本说明书中,“任选卤代的C₁₋₆烷基磺酰基基团”的实例包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷基磺酰基,优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲磺酰基、二氟甲磺酰基、三氟甲基磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、4,4,4-三氟丁磺酰基、戊磺酰基和己磺酰基。

[0138] 在本说明书中,“C₆₋₁₄芳基磺酰基基团”的实例包括苯磺酰基、1-萘磺酰基和2-萘磺酰基。

[0139] 在本说明书中,“取代基”的实例包括卤素原子、氰基、硝基、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、酰基基团、任选取代的氨基基团、任选取代的氨基甲酰基基团、任选取代的硫代氨基甲酰基基团、任选取代的氨磺酰基基团、任选取代的羟基基团、任选取代的硫烷基(SH)和任选取代的甲硅烷基基团。

[0140] 在本说明书中“烃基团”(包括“任选取代的烃基团”的“烃基团”)的实例包括 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基和 C_{7-16} 芳烷基。

[0141] 在本说明书中,“任选取代的烃基团”的实例包括任选具有选自下列取代基组A的取代基的烃基团。

[0142] [取代基组A]

[0143] (1) 卤素原子,

[0144] (2) 硝基,

[0145] (3) 氰基,

[0146] (4) 氧代,

[0147] (5) 羟基,

[0148] (6) 任选卤代的 C_{1-6} 烷氧基,

[0149] (7) C_{6-14} 芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基),

[0150] (8) C_{7-16} 芳烷基氧基(例如,苄氧基),

[0151] (9) 5至14元芳族杂环基氧基(例如,吡啶基氧基),

[0152] (10) 3至14元非芳族杂环基氧基(例如,吗啉基氧基、哌啶基氧基),

[0153] (11) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰氧基),

[0154] (12) C_{6-14} 芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基、1-萘甲酰氧基、2-萘甲酰氧基),

[0155] (13) C_{1-6} 烷氧基-羰基氧基(例如,甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基),

[0156] (14) 单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基(例如,甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基、二甲基氨基甲酰氧基、二乙基氨基甲酰氧基),

[0157] (15) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基(例如,苯基氨基甲酰氧基、萘基氨基甲酰氧基),

[0158] (16) 5至14元芳族杂环基羰基氧基(例如,烟酰氧基),

[0159] (17) 3至14元非芳族杂环基羰基氧基(例如,吗啉基羰基氧基、哌啶基羰基氧基),

[0160] (18) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰氧基(例如,甲磺酰氧基、三氟甲基磺酰氧基),

[0161] (19) 任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基磺酰氧基(例如,苯基磺酰基氧基、甲苯磺酰氧基),

[0162] (20) 任选卤代的 C_{1-6} 烷硫基,

[0163] (21) 5至14元芳族杂环基团,

[0164] (22) 3至14元非芳族杂环基团,

[0165] (23) 甲酰基,

[0166] (24) 羧基,

[0167] (25) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基-羰基,

[0168] (26) C_{6-14} 芳基-羰基,

[0169] (27) 5至14元芳族杂杂环基羰基,

[0170] (28) 3至14元非芳族杂环基羰基,

[0171] (29) C_{1-6} 烷氧基-羰基,

[0172] (30) C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如,苯氧羰基、1-萘氧羰基、2-萘氧羰基),

[0173] (31) C_{7-16} 芳烷基氧基-羰基(例如,苄氧羰基、苄乙基氧羰基),

- [0174] (32) 氨基甲酰基,
- [0175] (33) 硫代氨基甲酰基,
- [0176] (34) 单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基,
- [0177] (35) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如,苯氨基甲酰基),
- [0178] (36) 5至14元芳族杂环基氨基甲酰基(例如,吡啶基氨基甲酰基、噻吩基氨基甲酰基),
- [0179] (37) 3至14元非芳族杂环基氨基甲酰基(例如,吗啉基氨基甲酰基、哌啶基氨基甲酰基),
- [0180] (38) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰基,
- [0181] (39) C_{6-14} 芳基磺酰基,
- [0182] (40) 5至14元芳族杂环磺酰基(例如,吡啶基磺酰基、噻吩基磺酰基),
- [0183] (41) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基,
- [0184] (42) C_{6-14} 芳基亚磺酰基(例如,苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基、2-萘亚磺酰基),
- [0185] (43) 5至14元芳族杂环基亚磺酰基(例如,吡啶基亚磺酰基、噻吩基亚磺酰基),
- [0186] (44) 氨基,
- [0187] (45) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基(例如,甲基氨基、乙氨基、丙氨基、异丙胺基、丁氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基),
- [0188] (46) 单-或双- C_{6-14} 芳氨基(例如,苯基氨基),
- [0189] (47) 5至14元芳族杂环基氨基(例如,吡啶氨基),
- [0190] (48) C_{7-16} 芳烷基氨基(例如,苄基氨基),
- [0191] (49) 甲酰氨基,
- [0192] (50) C_{1-6} 烷基-羰基氨基(例如,乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基),
- [0193] (51) (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-羰基)氨基(例如,N-乙酰基-N-甲基氨基),
- [0194] (52) C_{6-14} 芳基-羰基氨基(例如,苯基羰基氨基、萘基羰基氨基),
- [0195] (53) C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基(例如,甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、丙氧羰基氨基、丁氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基),
- [0196] (54) C_{7-16} 芳烷氧基-羰基氨基(例如,苄氧羰基氨基),
- [0197] (55) C_{1-6} 烷基磺酰氨基(例如,甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基),
- [0198] (56) 任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基磺酰氨基(例如,苯磺酰氨基、甲苯磺酰氨基),
- [0199] (57) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基,
- [0200] (58) C_{2-6} 烯基,
- [0201] (59) C_{2-6} 炔基,
- [0202] (60) C_{3-10} 环烷基,
- [0203] (61) C_{3-10} 环烯基,和
- [0204] (62) C_{6-14} 芳基。
- [0205] 在“任选取代的烃基团”中,上述取代基的数目是,例如,1至5个,优选1至3个。当取代基的数目是两个或多个时,相应的取代基可以相同或不同。
- [0206] 在本说明书中,“杂环基团”(包括“任选取代的杂环基团”的“杂环基团”)的实例包

括：(i) 芳族杂环基团，(ii) 非芳族杂环基团，以及 (iii) 7至10元桥接杂环基团，作为构成环的原子，除了碳原子之外，每个含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0207] 在本说明书中，“芳族杂环基团”（包括“5至14元芳族杂环基团”）的实例包括5至14元（优选5至10元）芳族杂环基团，作为构成环的原子，除了碳原子之外，还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0208] “芳族杂环基团”的优选实例包括5或6元单环芳族杂环基团，例如，噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基，等等；和

[0209] 8至14元稠合多环（优选双或三环）芳族杂环基团，例如，苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、萘并[2,3-b]噻吩基、(夹)氧硫蒽基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌琳基、咔唑基、 β -咔啉基、菲啶基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基，等等。

[0210] 在本说明书中，“非芳族杂环基团”（包括“3至14元非芳族杂环基团”）的实例包括3至14元（优选4至10元）非芳族杂环基团，作为构成环的原子，除了碳原子之外，还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0211] “非芳族杂环基团”的优选实例包括3至8元单环非芳族杂环基团，例如，氮丙啶基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢异噻唑基、四氢噁唑基、四氢异噁唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢硫代吡喃基、四氢嘧啶基、四氢哒嗪基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氮杂环庚三烯基、氧杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、二氮杂环辛烷基，等等；和

[0212] 9至14元稠合多环（优选双或三环）非芳族杂环基团，例如，二氢苯并呋喃基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噁唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢萘并[2,3-b]噻吩基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、4H-喹嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氢苯并氮杂卓基、四氢喹喔啉基、四氢菲啶基、六氢吩噻嗪基、六氢吩噁嗪基、四氢酞嗪基、四氢萘啶基、四氢喹唑啉基、四氢噌琳基、四氢咔唑基、四氢- β -咔啉基、四氢吡啶基、四氢吩嗪基、四氢噻吨基、八氢异喹啉基，等等。

[0213] 在本说明书中，“7至10元桥接杂环基团”的优选实例包括奎宁环基和7-氮杂双环[2.2.1]庚基。

[0214] 在本说明书中，“含氮杂环基团”的实例包括含有至少一个氮原子作为环构成原子的“杂环基团”。

[0215] 在本说明书中，“任选取代的杂环基团”的实例包括任选具有选自上述取代基组A的取代基的杂环基团。

[0216] 在“任选取代的杂环基团”中，取代基的数目是，例如，1至3个。当取代基的数目是

两个或多个时,相应的取代基可以相同或不同。

[0217] 在本说明书中,“酰基”的实例包括甲酰基、羧基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、亚磺基、磺基、氨基磺酰基和膦酰基,每个任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5至14元芳族杂环基团和3至14元非芳族杂环基团的取代基,每个任选具有1至3个选自卤素原子、任选卤代的 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氰基、氨基和氨基甲酰基的取代基”。

[0218] “酰基”的实例还包括烃-磺酰基、杂环磺酰基、烃-亚磺酰基和杂环基亚磺酰基。

[0219] 本文中,烃磺酰基是指烃基团键合的磺酰基,杂环磺酰基是指杂环基团键合的磺酰基,烃-亚磺酰基是指烃基团键合的亚磺酰基,杂环基亚磺酰基是指杂环基团键合的亚磺酰基。

[0220] “酰基”的优选实例包括:甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{2-6} 烯基-羰基(例如,巴豆酰基)、 C_{3-10} 环烷基-羰基(例如,环丁羰基、环戊烷羰基、环己羰基、环庚烷羰基)、 C_{3-10} 环烯基-羰基(例如,2-环己烯羰基)、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5至14元芳族杂环基羰基、3至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如,苯氧羰基、萘氧羰基)、 C_{7-16} 芳烷氧基-羰基(例如,苄氧羰基、苄乙基氧羰基)、氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、单-或双- C_{2-6} 烯基-氨基甲酰基(例如,二烯丙基氨基甲酰基)、单-或双- C_{3-10} 环烷基-氨基甲酰基(例如,环丙基氨基甲酰基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如,苯氨基甲酰基)、单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基、5至14元芳族杂环基氨基甲酰基(例如,吡啶基氨基甲酰基)、硫代氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-硫代氨基甲酰基(例如,甲基硫代氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{2-6} 烯基-硫代氨基甲酰基(例如,二烯丙基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{3-10} 环烷基-硫代氨基甲酰基(例如,环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-硫代氨基甲酰基(例如,苯基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{7-16} 芳烷基-硫代氨基甲酰基(例如,苄基硫代氨基甲酰基、苄乙基硫代氨基甲酰基)、5至14元芳族杂环基硫代氨基甲酰基(例如,吡啶基硫代氨基甲酰基)、亚磺基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基)、磺基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{6-14} 芳基磺酰基、膦酰基和单-或双- C_{1-6} 烷基膦酰基(例如,二甲基膦酰基、二乙基膦酰基、二异丙基膦酰基、二丁基膦酰基)。

[0221] 在本说明书中,“任选取代的氨基”的实例包括:任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5至14元芳族杂环基羰基、3至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5至14元芳族杂环-氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团、单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基和 C_{6-14} 芳基磺酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的氨基。

[0222] 任选取代的氨基的优选实例包括:氨基、单-或双-(任选卤代的 C_{1-6} 烷基)氨基(例如,甲基氨基、三氟甲基氨基、二甲基氨基、乙胺基、二乙基氨基、丙氨基、二丁基氨基)、单-或双- C_{2-6} 烯基氨基(例如,二烯丙基氨基)、单-或双- C_{3-10} 环烷基氨基(例如,环丙基氨基、环己基氨基)、单-或双- C_{6-14} 芳氨基(例如,苯基氨基)、单-或双- C_{7-16} 芳烷基氨基(例如,苄基氨基、二苄基氨基)、单-或双-(任选卤代的 C_{1-6} 烷基)-羰基氨基(例如,乙酰氨基、丙酰基氨基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-羰基氨基(例如,苄甲酰氨基)、单-或双- C_{7-16} 芳烷基-羰基氨基(例如,苄基羰基氨基)、单-或双-5至14元芳族杂环基羰基氨基(例如,烟酰氨基、异烟酰氨基)、

单-或双-3至14元非芳族杂环基羰基氨基(例如,哌啶基羰基氨基)、单-或双- C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基(例如,叔丁氧羰基氨基)、5至14元芳族杂环基氨基(例如,吡啶氨基)、氨基甲酰氨基、(单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基)氨基(例如,甲基氨基甲酰氨基)、(单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基)氨基(例如,苄基氨基甲酰氨基)、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基(例如,甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基)、 C_{6-14} 芳基磺酰氨基(例如,苯磺酰氨基)、(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基(例如,N-乙酰基-N-甲基氨基)和(C_{1-6} 烷基)(C_{6-14} 芳基-羰基)氨基(例如,N-苯甲酰基-N-甲基氨基)。

[0223] 在本说明书中,“任选取代的氨基甲酰基”的实例包括:任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5至14元芳族杂环基羰基、3至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5至14元芳族杂环基氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基和单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A”的氨基甲酰基。

[0224] 任选取代的氨基甲酰基的优选实例包括:氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、单-或双- C_{2-6} 烯基-氨基甲酰基(例如,二烯丙基氨基甲酰基)、单-或双- C_{3-10} 环烷基-氨基甲酰基(例如,环丙基氨基甲酰基、环己基氨基甲酰基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如,苯氨基甲酰基)、单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-羰基-氨基甲酰基(例如,乙酰基氨基甲酰基、丙酰基氨基甲酰基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-羰基-氨基甲酰基(例如,苯甲酰基氨基甲酰基)和5至14元芳族杂环基氨基甲酰基(例如,吡啶基氨基甲酰基)。

[0225] 在本说明书中,“任选取代的硫代氨基甲酰基”的实例包括:任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5至14元芳族杂环基羰基、3至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5至14元芳族杂环基团、氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基和单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的硫代氨基甲酰基。

[0226] 任选取代的硫代氨基甲酰基的优选实例包括:硫代氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-硫代氨基甲酰基(例如,甲基硫代氨基甲酰基、乙硫代氨基甲酰基、二甲基硫代氨基甲酰基、二乙基硫代氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{2-6} 烯基-硫代氨基甲酰基(例如,二烯丙基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{3-10} 环烷基-硫代氨基甲酰基(例如,环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-硫代氨基甲酰基(例如,苯基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{7-16} 芳烷基-硫代氨基甲酰基(例如,苯甲基硫代氨基甲酰基、苄基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{1-6} 烷基-羰基-硫代氨基甲酰基(例如,乙酰基硫代氨基甲酰基、丙酰基硫代氨基甲酰基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-羰基-硫代氨基甲酰基(例如,苯甲酰基硫代氨基甲酰基)和5至14元芳族杂环基硫代氨基甲酰基(例如,吡啶基硫代氨基甲酰基)。

[0227] 在本说明书中,“任选取代的氨磺酰基”的实例包括:任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5至14元芳族杂环基羰基、3至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5至14元芳族杂环基团、氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基和单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的氨磺酰基。

[0228] 任选取代的氨磺酰基的优选实例包括:氨磺酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-氨磺酰基(例

如,甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、二甲氨磺酰基、二乙氨磺酰基、N-乙基-N-甲基氨磺酰基)、单-或双- C_{2-6} 烯基-氨磺酰基(例如,二烯丙基氨磺酰基)、单-或双- C_{3-10} 环烷基-氨磺酰基(例如,环丙基氨磺酰基、环己基氨磺酰基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-氨磺酰基(例如,苯氨基磺酰)、单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨磺酰基(例如,苄基氨磺酰基、苄乙基氨磺酰基)、单-或双- C_{1-6} 烷基-羰基-氨磺酰基(例如,乙酰基氨磺酰基、丙酰基氨磺酰基)、单-或双- C_{6-14} 芳基-羰基-氨磺酰基(例如,苯甲酰氨磺酰基)和5至14元芳族杂环基氨磺酰基(例如,吡啶基氨磺酰基)。

[0229] 在本说明书中,“任选取代的羟基”的实例包括:任选具有“选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5至14元芳族杂环基羰基、3至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5至14元芳族杂环基团、氨基甲酰基、单-或双- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、单-或双- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基和 C_{6-14} 芳基磺酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的羟基。

[0230] 任选取代的羟基的优选实例包括:羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基(例如,烯丙氧基、2-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基)、 C_{3-10} 环烷基氧基(例如,环己基氧基)、 C_{6-14} 芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基)、 C_{7-16} 芳烷基氧基(例如,苄氧基、苄乙基氧基)、 C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基)、 C_{6-14} 芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-羰基氧基(例如,苄基羰基氧基)、5至14元芳族杂环基羰基氧基(例如,烟酰氧基)、3至14元非芳族杂环基羰基氧基(例如,哌啶基羰基氧基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基氧基(例如,叔丁氧基羰基氧基)、5至14元芳族杂环基氧基(例如,吡啶基氧基)、氨基甲酰氧基、 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基(例如,甲基氨基甲酰氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰氧基(例如,苄基氨基甲酰氧基)、 C_{1-6} 烷基磺酰氧基(例如,甲磺酰氧基、乙基磺酰基氧基)和 C_{6-14} 芳基磺酰氧基(例如,苯基磺酰基氧基)。

[0231] 在本说明书中,“任选取代的硫烷基基团”的实例包括:任选具有“选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基和5至14元芳族杂环基团的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的硫烷基和卤代的硫烷基。

[0232] 任选取代的硫烷基的优选实例包括:硫烷基(-SH)、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 烯基硫基(例如,烯丙基硫基、2-丁烯基硫基、2-戊烯基硫基、3-己烯基硫基)、 C_{3-10} 环烷基硫基(例如,环己基硫基)、 C_{6-14} 芳硫基(例如,苯硫基、萘硫基)、 C_{7-16} 芳烷基硫基(例如,苯甲硫基、苄乙基硫基)、 C_{1-6} 烷基-羰基硫基(例如,乙酰基硫基、丙酰基硫基、丁酰基硫基、异丁酰基硫基、新戊酰基硫基)、 C_{6-14} 芳基-羰基硫基(例如,苯甲酰基硫基)、5至14元芳族杂环基硫基(例如,吡啶基硫基)和卤代的硫基(例如,五氟硫基)。

[0233] 在本说明书中,“任选取代的甲硅烷基”的实例包括:任选具有“1至3个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基和 C_{7-16} 芳烷基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的甲硅烷基。

[0234] 任选取代的甲硅烷基的优选实例包括:三- C_{1-6} 烷基甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、叔丁基(二甲基)甲硅烷基)。

[0235] 在本说明书中,“烃环”的实例包括 C_{6-14} 芳族烃环、 C_{3-10} 环烷和 C_{3-10} 环烯。

[0236] 在本说明书中,“C₆₋₁₄芳族烃环”的实例包括苯和萘。

[0237] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烷”的实例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷和环辛烷。

[0238] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烯”的实例包括环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯和环辛烯。

[0239] 在本说明书中,“杂环”的实例包括芳族杂环和非芳族杂环,作为构成环的原子,除了碳原子之外,各自还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0240] 在本说明书中,“芳族杂环”的实例包括5至14元(优选5至10元)芳族杂环,作为构成环的原子,除了碳原子之外,还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。“芳族杂环”的优选实例包括5或6元单环芳族杂环,例如,噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、四唑、三嗪,等等;以及

[0241] 8至14元稠合的多环(优选二或三环)芳族杂环,例如,苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并三唑、咪唑并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶、噁唑并吡啶、咪唑并嘧啶、咪唑并嘧啶、噻吩并嘧啶、呋喃并嘧啶、吡咯并嘧啶、吡唑并嘧啶、噁唑并嘧啶、吡唑并嘧啶、吡唑并三嗪、萘并[2,3-b]噻吩、氧硫杂蒽、吲哚、异吲哚、1H-吲唑、嘌呤、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、吡嗪、β-吡啶、菲啶、吡啶、吩嗪、吩噻嗪、吩噻噻等。

[0242] 在本说明书中,“非芳族杂环”的实例包括3至14元(优选4至10元)非芳族杂环,作为构成环的原子,除了碳原子之外,还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。“非芳族杂环”的优选实例包括3至8元单环非芳族杂环,例如,氮丙啶、氧杂环丙烷、硫杂丙环、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、噁唑啉、噁唑烷、二氢吡唑、吡唑烷、噻唑啉、四氢噻唑、四氢异噻唑、四氢噁唑、四氢异噁唑、哌啶、哌嗪、四氢吡啶、二氢吡啶、二氢噻喃、四氢嘧啶、四氢哒嗪、二氢吡喃、四氢吡喃、四氢噻喃、吗啉、硫代吗啉、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、氮杂环庚三烯、氮杂环辛烷、二氮杂环辛烷、氧杂环庚烷,等等;和

[0243] 9至14元稠合的多环(优选二或三环)非芳族杂环,例如,二氢苯并呋喃、二氢苯并咪唑、二氢苯并噁唑、二氢苯并噻唑、二氢苯并异噻唑、二氢萘并[2,3-b]噻吩、四氢异喹啉、四氢喹啉、4H-喹啉、二氢吲哚、异二氢吲哚、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶、四氢苯并氮杂卓、四氢喹喔啉、四氢菲啶、六氢吩噻嗪、六氢吩噻唑、四氢酞嗪、四氢萘啶、四氢喹唑啉、四氢噌啉、四氢吡嗪、四氢-β-吡啶、四氢吡啶、四氢吩嗪、四氢噻吨、八氢异喹啉,等等。

[0244] 在本说明书中,“含氮杂环”的实例包括含有至少一个氮原子作为环构成原子的“杂环”。

[0245] 在本说明书中,“任选地进一步取代的芳族环”的“芳族环”的实例包括上述“C₆₋₁₄芳族烃环”和“芳族杂环”。作为其取代基,可提及上述“取代基”。

[0246] 在本说明书中,“任选进一步取代的6元含氮芳族杂环”的“6元含氮芳族杂环”的实例包括上述“芳族杂环”,其为6元且含有至少一个氮原子作为构成原子。作为其取代基,可提及上述“取代基”。

[0247] 式(I)中的各个符号的定义如下所述。

[0248] R^1 为任选取代的 C_{1-6} 烷基基团、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团、任选取代的杂环基团或 $-NR^2R^3$; R^2 为氢原子或取代基;且 R^3 为取代基。

[0249] 对于 R^1 的“任选取代的 C_{1-6} 烷基基团”的“取代基”的实例包括任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基)和任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基)。

[0250] 对于 R^1 的“任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团”的“取代基”的实例包括任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)和任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基)。

[0251] 对于 R^1 的“任选取代的杂环基团”的“杂环基团”的实例包括3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、四氢吡喃基)。作为其“取代基”,可提及任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)。

[0252] 对于 R^2 的“取代基”的实例包括任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基)。

[0253] 对于 R^3 的“取代基”的实例包括任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、新戊基)和任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)。

[0254] R^1 优选地为

[0255] (1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基)和任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (2) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)和任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (3)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), (4)3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、四氢吡喃基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)或(5) $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), R^3 为(i) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、新戊基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、任选取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基)和任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基)或(ii)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)。

[0256] R^1 更优选地为,

[0257] (1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取地被1至3个卤素原子(例如,氯原子)取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (2) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (3) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), (4)任选取地被1至3个 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、四氢吡喃基)或(5)任选取地被1至3个 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)取代的 $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基), R^3 为(i) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、新戊基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基), (b) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、氰基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)、 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,

甲基磺酰基)和 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基基团(例如,甲基磺酰基氨基), (c) 3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基)和(d) 5至14元芳族杂环基团(例如,呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)或(ii) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)]。

[0258] R^1 进一步优选地为,

[0259] (1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (2) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基)或(3)- NR^2R^3 [R^2 为氢原子,且 R^3 为 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)和(b)5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基)]。

[0260] 环A为任选被进一步取代的芳族环。

[0261] 对于环A的“任选地进一步取代的芳族环”的“芳族环”的实例包括 C_{6-14} 芳族烃环(例如,苯环)和5至14元芳族杂环(例如,吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、吡唑环、吡唑并吡啶环)。

[0262] 对于环A的“任选地进一步取代的芳族环”的“芳族环”任选地被1至5个(优选1至3个,更优选1至2个)取代基在适当的位置上进一步取代。此类取代基的实例包括上述“取代基”。

[0263] 在本发明的一个实施方案中,对于环A的“任选地进一步取代的芳族环”的“芳族环”优选地进一步被在3位或4位上的取代基取代,且键合到氮原子上的位置被 R^1CO 取代为1位。

[0264] 对于环A的“任选地进一步取代的芳族环”的“芳族环”的取代基优选地为

[0265] (1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)氰基基团, (3)羟基基团, (4)任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基), (5)任选取代的 C_{2-6} 烯基基团(例如,乙烯基、2-丙烯基), (6)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), (7)任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (8)任选取代的氨基基团, (9)羧基基团, (10)任选取代的氨基甲酰基基团, (11)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团;例如,哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基)或(12)任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基)。

[0266] 对于环A的“任选地进一步取代的芳族环”的“芳族环”的取代基更优选地为,

[0267] (1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)氰基基团, (3)羟基基团, (4) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子), (b) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(c)3至14元非芳族杂环基团(例如,哌嗪基、哌啶基、吗啉基),其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)取代, (5) C_{2-6} 烯基基团(例如,乙烯基、2-丙烯基), (6) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子), (b)氰基基团, (c) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(d)氨基甲酰基基团, (7) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (8)氨基基团,其任选地被取

代基单取代或双取代,所述取代基选自(a)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,乙基), (b) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自氰基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(c)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)取代的5至14元芳族杂环基团(例如,吡唑基、吡啶基), (9)羧基基团, (10)任选地被 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (11)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团, (b)氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (d) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (e) C_{1-6} 烷基-羰基(例如,甲基羰基), (f)氨基甲酰基基团, (g)单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,二甲基氨基)和(h) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团;例如,哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基)或(12)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基、异丁基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自羟基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)、氨基甲酰基基团、3至14元非芳族杂环基团(例如,吗啉基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (c) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (d)氨基基团, (e)羧基基团, (f) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基), (g)氨基甲酰基基团,以及(h)3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基)。

[0268] 对于环A的“任选地进一步取代的芳族环”的“芳族环”的取代基进一步优选地为,

[0269] 5至14元芳族杂环基团(例如,吡唑基、吡啶基、嘧啶基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(c) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)。

[0270] 环A优选地为

[0271] C_{6-14} 芳族烃环(例如,苯环)或5至14元芳族杂环(例如,吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、吡唑环、吡唑并吡啶环),其各自任选地被1至5个(优选1至3个,更优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)氰基基团, (3)羟基基团, (4)任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基), (5)任选取代的 C_{2-6} 烯基基团(例如,乙烯基、2-丙烯基), (6)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), (7)任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (8)任选取代的氨基基团, (9)羧基基团, (10)任选取代的氨基甲酰基基团, (11)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团;例如,哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基)和(12)任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基)。

[0272] 环A更优选地为,

[0273] C_{6-14} 芳族烃环(例如,苯环)或5至14元芳族杂环(例如,吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、吡唑环、吡唑并吡啶环),其各自任选地被1至5个(优选1至3个,更优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)氰基基团, (3)羟基基团, (4) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取

代基选自 (a) 卤素原子 (例如, 氟原子), (b) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基) 和 (c) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 取代的3至14元非芳族杂环基团 (例如, 哌嗪基、哌啶基、吗啉基), (5) C_{2-6} 烯基基团 (例如, 乙烯基、2-丙烯基), (6) C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子 (例如, 氟原子), (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基) 和 (d) 氨基甲酰基基团, (7) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), (8) 氨基基团, 其任选地被取代基单取代或双取代, 所述取代基选自 (a) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基) 取代的 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 乙基), (b) C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氰基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基) 和 (c) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 取代的5至14元芳族杂环基团 (例如, 吡唑基、吡啶基), (9) 羧基基团, (10) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (11) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基), (d) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), (e) C_{1-6} 烷基-羰基基团 (例如, 甲基羰基), (f) 氨基甲酰基基团, (g) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团 (例如, 二甲基氨基) 和 (h) C_{1-6} 烷基磺酰基基团 (例如, 甲基磺酰基) (所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团; 例如, 哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基) 和 (12) 5至14元芳族杂环基团 (例如, 噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基、异丙基、异丁基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自羟基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基)、氨基甲酰基基团、3至14元非芳族杂环基团 (例如, 吗啉基) 以及5至14元芳族杂环基团 (例如, 吡啶基), (c) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), (d) 氨基基团, (e) 羧基基团, (f) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团 (例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基), (g) 氨基甲酰基基团, 以及 (h) 3至14元非芳族杂环基团 (例如, 四氢吡喃基)。

[0274] 环A进一步优选地为,

[0275] C_{6-14} 芳族杂环 (例如, 苯环) 或5至14元芳族杂环 (例如, 吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环), 其各自任选地被1至5个 (优选1至3个, 更优选1至2个) 取代基进一步取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 和 (c) 5至14元芳族杂环基团 (例如, 吡唑基、吡啶基、嘧啶基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基)。

[0276] 环B为任选被进一步取代的环己烷环。

[0277] 对于环B的“任选地进一步取代的环己烷环”的“环己烷环”任选地被1至5个 (优选1至3个, 更优选1至2个) 取代基在适当的位置上进一步取代。此类取代基的实例包括上述“取代基”。

[0278] 环B优选地为未被进一步取代的环己烷环。

[0279] X为CH或N, 且环C为任选被进一步取代的6元含氮芳族杂环。

[0280] 对于环C的“任选进一步取代的6元含氮芳族杂环”的“6元含氮芳族杂环”为吡啶环 (即, X为CH) 或嘧啶环 (即, X为N)。

[0281] 对于环C的“任选进一步取代的6元含氮芳族杂环”的“6元含氮芳族杂环”任选地被1至3个 (优选1至2个) 取代基在适当的位置进一步取代 (当X为CH时, CH为未取代的)。此类取

代基的实例包括上述“取代基”。

[0282] 在本发明的一个实施方案中,对于环C的“任选进一步取代的6元含氮芳族杂环”的“6元含氮芳族杂环”优选地进一步被在4位和/或5位的取代基取代,进一步优选地在4位和5位两个位置的取代基取代。

[0283] 对于环C的“任选进一步取代的6元含氮芳族杂环”的“6元含氮芳族杂环”的取代基优选地为

[0284] (1) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子), (2) 氰基基团, (3) 任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (4) 任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), (5) 任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (6) 任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基), (7) 任选取代的3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基), (8) 任选取代的氨基基团, (9) 任选取代的氨基甲酰基基团, (10) 任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹唑啉基、二氢吡啶并噻嗪基、二氢吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、噻唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基(thiadianyl)、六氢吡咯并吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)或(11)任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、吡唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基)。

[0285] 对于环C的“任选进一步取代的6元含氮芳族杂环”的“6元含氮芳族杂环”的取代基更优选地为

[0286] (1) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子), (2) 氰基基团, (3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代, (4) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子、氯原子), (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代, (d) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代, (e) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,二甲基氨基), (f) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基), (g) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基), (h) 氨基甲酰基基团, (i) 氨基磺酰基基团,以及(j) 3至14元非芳族杂环-磺酰基基团(例如,吗啉基磺酰基), (5) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子)和(b)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,叔丁基)取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噻唑基), (6) C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基),其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、异丙基磺酰基)取代, (7) 3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基), (8) 氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲

基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、1,2-二甲基丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(i)卤素原子(例如,氟原子),(ii)羟基基团,(iii)氰基基团,(iv) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基),其任选地被1至3个羟基基团取代,(v) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)和氨磺酰基基团,(vi)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(vii)单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,二甲基氨基),(viii) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基),(ix)氨基甲酰基基团,(x) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基),(xi)3至14元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自氧代基团和 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(xii)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁二唑基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、叔丁基)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)和(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-磺酰基)氨基基团(例如,N-甲基磺酰基-N-甲基氨基),(b) C_{3-10} 环烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团、任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)(所述 C_{3-10} 环烷基基团还包括具有螺环结构的基团;例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基、螺[2.2]戊基),(c) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、异丙基磺酰基)取代,(d) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基),(e)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自氧代基团、羟基基团和 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、氧杂双环[2.2.1]庚基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂双环[4.2.0]辛基)和(f)5至14元芳族杂环基团(例如,吡唑基),(9)氨基甲酰基基团,(10)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)卤素原子(例如,氟原子),(c)羟基基团,(d)氰基基团,(e) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(f) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基),(g) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(h) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基),(i)氨基甲酰基基团,(j) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、乙基磺酰基),(k)(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基基团(例如,N-乙酰基-N-乙基氨基),(l)二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基氨基基团,以及(m)甲基亚氨基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹啉基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢吡啶并咪唑基、二氢三唑并吡嗪基、噁唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、六氢吡咯并吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂

螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)或(11)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)羟基基团,(c)氰基基团,(d)卤素原子(例如,氯原子),(e) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自羟基基团、卤素原子(例如,氟原子)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)、 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和氨基甲酰基基团,(f) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(g) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基),(h) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)和(i)3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基)。

[0287] 对于环C的“任选进一步取代的6元含氮芳族杂环”的“6元含氮芳族杂环”的取代基进一步优选地为,

[0288] (1) 氰基基团,(2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(3)3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基),(4)氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a) C_{1-6} 烷基基团(例如,正丙基),其任选地被1至3个羟基基团取代,和(b)被1至3个 C_{1-6} 烷基基团任选取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,甲基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氧杂环丁烷基),(5)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子),(b)羟基基团,以及(c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个羟基基团取代(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基)或(6)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、吡啶基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氰基基团,(b)卤素原子(例如,氯原子),(c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(d) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)。

[0289] 环C优选地为

[0290] 吡啶环(即,X为CH)或嘧啶环(即,X为N),其各自任选地被1至3个(优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),(2)氰基基团,(3)任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(4)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),(5)任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(6)任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基),(7)任选取代的3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基),(8)任选取代的氨基基团,(9)任选取代的氨基甲酰基基团,(10)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹唑啉基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢吡啶并咪唑基、二氢三唑并吡嗪基、噁唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、六氢吡咯并吡咯

基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)和(11)任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基)。

[0291] 环C更优选地为,

[0292] 吡啶环(即,X为CH)或嘧啶环(即,X为N),其各自任选地被1至3个(优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),(2)氰基基团,(3)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(4)C₆₋₁₄芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),(b)氰基基团,(c)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(d)C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(e)单-或双-C₁₋₆烷基氨基基团(例如,二甲基氨基),(f)C₁₋₆烷基-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基),(g)C₁₋₆烷基-羰基基团(例如,甲基羰基),(h)氨基甲酰基基团,(i)氨磺酰基基团,以及(j)3至14元非芳族杂环-磺酰基基团(例如,吗啉基磺酰基),(5)C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子)和(b)任选地被1至3个C₁₋₆烷基基团(例如,叔丁基)取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噁唑基),(6)C₆₋₁₄芳基氧基基团(例如,苯氧基),其任选地被1至3个C₁₋₆烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、异丙基磺酰基)取代,(7)3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基),(8)氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、1,2-二甲基丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(i)卤素原子(例如,氟原子),(ii)羟基基团,(iii)氰基基团,(iv)C₃₋₁₀环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基),其任选地被1至3个羟基基团取代,(v)C₆₋₁₄芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自C₁₋₆烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)和氨磺酰基基团,(vi)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(vii)单-或双-C₁₋₆烷基氨基基团(例如,二甲基氨基),(viii)C₁₋₆烷基-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基),(ix)氨基甲酰基基团,(x)C₁₋₆烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基),(xi)3至14元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自氧代基团和C₁₋₆烷基基团(例如,甲基)和(xii)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁二唑基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自C₁₋₆烷基基团(例如,甲基、叔丁基)、C₃₋₁₀环烷基基团(例如,环丙基)和(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基-磺酰基)氨基基团(例如,N-甲基磺酰基-N-甲基氨基)(b)C₃₋₁₀环烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基

基团、任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)(所述 C_{3-10} 环烷基基团还包括具有螺环结构的基团;例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基、螺[2.2]戊基), (c) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、异丙基磺酰基)取代, (d) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基), (e) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团、羟基基团和 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如, 氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、四氢吡喃基、氧杂双环[2.2.1]庚基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂双环[4.2.0]辛基)和(f) 5至14元芳族杂环基团(例如, 吡啶基), (9) 氨基甲酰基基团, (10) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自(a) 氧代基团, (b) 卤素原子(例如, 氟原子), (c) 羟基基团, (d) 氰基基团, (e) C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基、乙基、异丙基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子(例如, 氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基), (f) C_{3-10} 环烷基基团(例如, 环丙基), (g) C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基), 其任选地被1至3个卤素原子(例如, 氟原子)取代, (h) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如, 甲基羰基), (i) 氨基甲酰基基团, (j) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如, 甲基磺酰基、乙基磺酰基), (k) (C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基基团(例如, N-乙酰基-N-乙基氨基), (l) 二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基氨基基团, 以及(m) 甲基亚氨基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如, 氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹啉基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、噁唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、六氢吡咯并吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)和(11) 5至14元芳族杂环基团(例如, 噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自(a) 氧代基团, (b) 羟基基团, (c) 氰基基团, (d) 卤素原子(例如, 氯原子), (e) C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基、乙基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自羟基基团、卤素原子(例如, 氟原子)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如, 环丙基)、 C_{6-14} 芳基基团(例如, 苯基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如, 乙氧基羰基)和氨基甲酰基基团, (f) C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基), (g) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如, 甲氧基羰基), (h) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如, 甲基磺酰基)和(i) 3至14元非芳族杂环基团(例如, 四氢吡喃基)。

[0293] 环C进一步优选地为,

[0294] 嘧啶环(即, X为N), 其任选地进一步被1至3个(优选1至2个)取代基取代, 所述取代

基选自 (1) 氰基基团, (2) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基), 其任选地被 1 至 3 个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代, (3) 3 至 14 元非芳族杂环-氧基基团 (例如, 氧杂环丁烷基氧基), (4) 氨基基团, 其任选地被取代基单取代或双取代, 所述取代基选自 (a) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 正丙基), 其任选地被 1 至 3 个羟基基团取代, 和 (b) 被 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基基团任选取代的 3 至 14 元非芳族杂环基团 (例如, 甲基) (所述 3 至 14 元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团; 例如, 氧杂环丁烷基), (5) 3 至 14 元非芳族杂环基团, 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子 (例如, 氟原子), (b) 羟基基团, 以及 (c) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基), 其任选地被 1 至 3 个羟基基团取代 (所述 3 至 14 元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团; 例如, 氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺 [3.4] 辛基) 和 (6) 5 至 14 元芳族杂环基团 (例如, 噻吩基、吡唑基、吡啶基), 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氰基基团, (b) 卤素原子 (例如, 氯原子), (c) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 和 (d) C_{1-6} 烷基磺酰基基团 (例如, 甲基磺酰基)。

[0295] 在本发明的一个优选实施方案中, 环 C 至少在相对于基团 $-NH-$ 环 B $-N(C(=O)R^1)-$ 环 A 的键合位置的对位处具有除卤素原子以外的取代基。作为此类取代基, 可列举出上述环 C 的优选的取代基 (除卤素原子外)。

[0296] 化合物 (I) 的优选实施例包括以下化合物。

[0297] [化合物 I-1]

[0298] 化合物 (I), 其中 R^1 为 (1) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基、异丙基), 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基)、任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团 (例如, 苯氧基) 和任选取代的 5 至 14 元芳族杂环基团 (例如, 吡啶基), (2) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基) 和任选取代的 5 至 14 元芳族杂环基团 (例如, 吡啶基), (3) 任选取代的 C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基), (4) 3 至 14 元非芳族杂环基团 (例如, 氮杂环丁烷基、四氢吡喃基), 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基) 或 (5) $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基), 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基), R^3 为 (i) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基、新戊基), 其任选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团 (例如, 环丙基、环己基)、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基)、任选取代的 3 至 14 元非芳族杂环基团 (例如, 四氢吡喃基) 和任选取代的 5 至 14 元芳族杂环基团 (例如, 呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基) 或 (ii) 任选取代的 C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基);

[0299] 环 A 为 C_{6-14} 芳族烃环 (例如, 苯环) 或 5 至 14 元芳族杂环 (例如, 吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、吡唑并吡啶环), 其各自任选地被 1 至 5 个 (优选 1 至 3 个, 更优选 1 至 2 个) 取代基进一步取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子 (例如, 氟原子、氯原子、溴原子), (2) 氰基基团, (3) 羟基基团, (4) 任选取代的 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基), (5) 任选取代的 C_{2-6} 烯基基团 (例如, 乙烯基、2-丙烯基), (6) 任选取代的 C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基), (7) 任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), (8) 任选取代的氨基基团, (9) 羧基基团, (10) 任选取代的氨基甲酰基基团, (11) 任选取代的 3 至 14 元非芳族杂环基团 (所述 3 至 14 元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团; 例如, 哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺 [3.5] 壬基) 和 (12) 任选取代的 5 至 14 元

芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基);

[0300] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

[0301] 环C为吡啶环(即,X为CH)或嘧啶环(即,X为N),其各自任选地被1至3个(优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),(2)氰基基团,(3)任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),(4)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),(5)任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(6)任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基),(7)任选取代的3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基),(8)任选取代的氨基基团,(9)任选取代的氨基甲酰基基团,(10)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹唑啉基、二氢吡啶并噁唑基、二氢吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、噁唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、六氢吡咯并吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)和(11)任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基)。

[0302] [化合物I-2]

[0303] 化合物(I),其中 R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选地被1至3个卤素原子(例如,氯原子)取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(2) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(3) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),(4)任选地被1至3个 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、四氢吡喃基)或(5)任选地被1至3个 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)取代的 $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基), R^3 为(i) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、新戊基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基),(b) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、氰基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)、 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)和 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基基团(例如,甲基磺酰基氨基),(c)3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基)和(d)5至14元芳族杂环基团(例如,呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)或(ii) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)];

[0304] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环(例如,苯环)或5至14元芳族杂环(例如,吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、呋唑环、吡唑并吡啶环),其各自任选地被1至5个(优选1至3个,更优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子), (2)氰基基团, (3)羟基基团, (4) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子), (b) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(c)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,哌嗪基、哌啶基、吗啉基), (5) C_{2-6} 烯基基团(例如,乙烯基、2-丙烯基), (6) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子), (b)氰基基团, (c) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(d)氨基甲酰基基团, (7) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (8)氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,乙基), (b) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自氰基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(c)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)取代的5至14元芳族杂环基团(例如,吡唑基、吡啶基), (9)羧基基团, (10)任选地被 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (11)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团, (b)氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (d) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (e) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基), (f)氨基甲酰基基团, (g)单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,二甲基氨基)和(h) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团;例如,哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基)和(12)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基、异丁基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自羟基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)、氨基甲酰基基团、3至14元非芳族杂环基团(例如,吗啉基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (c) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (d)氨基基团, (e)羧基基团, (f) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基), (g)氨基甲酰基基团,以及(h)3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基);

[0305] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

[0306] 环C为吡啶环(即,X为CH)或嘧啶环(即,X为N),其各自任选地被1至3个(优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子), (2)氰基基团, (3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代, (4) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子、氯原子), (b)氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代, (d) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代, (e)单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,二甲基氨基), (f) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基), (g) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基), (h)氨基甲酰基基团, (i)氨磺酰基基团,以及(j)3至14元非芳族杂环-磺酰基基团(例如,吗啉基磺酰基), (5) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子)和(b)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,叔丁基)取代的5至14元芳

族杂环基团(例如,噁唑基), (6) C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基), 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、异丙基磺酰基)取代, (7) 3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基), (8) 氨基基团, 其任选地被取代基单取代或双取代, 所述取代基选自 (a) C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、1,2-二甲基丙基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (i) 卤素原子(例如, 氟原子), (ii) 羟基基团, (iii) 氰基基团, (iv) C_{3-10} 环烷基基团(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基), 其任选地被1至3个羟基基团取代, (v) C_{6-14} 芳基基团(例如, 苯基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如, 甲基磺酰基)和氨基磺酰基基团, (vi) 任选地被1至3个卤素原子(例如, 氟原子)取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基、乙氧基), (vii) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如, 二甲基氨基), (viii) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团(例如, 乙酰基氨基), (ix) 氨基甲酰基基团, (x) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如, 甲基磺酰基), (xi) 3至14元非芳族杂环基团(例如, 氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团和 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)和(xii) 5至14元芳族杂环基团(例如, 噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁二唑基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基、叔丁基)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如, 环丙基)和(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-磺酰基)氨基基团(例如, N-甲基磺酰基-N-甲基氨基), (b) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子(例如, 氟原子)、羟基基团、任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)和任选地被1至3个卤素原子(例如, 氟原子)取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基)(所述 C_{3-10} 环烷基基团还包括具有螺环结构的基团; 例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基、螺-[2.2]戊基), (c) C_{6-14} 芳基基团(例如, 苯基), 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如, 甲基磺酰基、异丙基磺酰基)取代, (d) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如, 环丙基羰基), (e) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团、羟基基团和 C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团; 例如, 氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、氧杂双环[2.2.1]庚基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂双环[4.2.0]辛基)和(f) 5至14元芳族杂环基团(例如, 吡唑基), (9) 氨基甲酰基基团, (10) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) 卤素原子(例如, 氟原子), (c) 羟基基团, (d) 氰基基团, (e) C_{1-6} 烷基基团(例如, 甲基、乙基、异丙基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子(例如, 氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基), (f) C_{3-10} 环烷基基团(例如, 环丙基), (g) C_{1-6} 烷氧基基团(例如, 甲氧基), 其任选地被1至3个卤素原子(例如, 氟原子)取代, (h) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如, 甲基羰基), (i) 氨基甲酰基基团, (j) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如, 甲基磺酰基、乙基磺酰基), (k) (C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基基团(例如, N-乙酰基-N-乙基氨基), (l) 二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基氨基基团, 以及 (m) 甲基亚氨基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团; 例如, 氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二

氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹唑啉基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、噁唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、六氢吡咯并吡啶基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)和(11)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡啶并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)羟基基团,(c)氰基基团,(d)卤素原子(例如,氯原子),(e) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自羟基基团、卤素原子(例如,氟原子)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)、 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和氨基甲酰基基团,(f) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(g) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基),(h) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)和(i)3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基)。

[0307] [化合物I-3]

[0308] 化合物(I),其中 R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(2) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)以及5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基),或(3)- NR^2R^3 [R^2 为氢原子, R^3 为 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)和(b)5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基);

[0309] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环(例如,苯环)或5至14元芳族杂环(例如,吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环),其各自任选地被1至5个(优选1至3个,更优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(c)5至14元芳族杂环基团(例如,吡唑基、吡啶基、嘧啶基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基);

[0310] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

[0311] 环C为嘧啶环(即,X为N),其任选地进一步被1至3个(优选1至2个)取代基取代,所述取代基选自(1)氰基基团,(2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(3)3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基),(4)氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a) C_{1-6} 烷基基团(例如,正丙基),其任选地被1至3个羟基基团取代,和(b)被1至3个 C_{1-6} 烷基基团任选取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,甲基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氧杂环丁烷基),(5)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子),(b)羟基基团,以及(c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个羟基基团取代(所述3至14元非芳族杂环基团还包括

具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基)和(6)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、吡啶基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氰基基团,(b)卤素原子(例如,氯原子),(c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(d) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)。

[0312] [化合物I-4]

[0313] 化合物(I),其中 R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基)、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)和任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基),(2) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团、任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)、任选取代的氨基基团、任选取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吗啉基)和任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(3)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),(4)3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡喃基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团、任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)或(5) $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、 R^3 、(i) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、新戊基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团、任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基)、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)、任选取代的氨基基团、任选取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢吡喃基)和任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基),(ii)任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基)或(iii)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)];

[0314] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环(例如,苯环)或5至14元芳族杂环(例如,吡唑环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、吡啶并吡啶环),其各自任选地被1至5个(优选1至3个,更优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2)氰基基团,(3)羟基基团,(4)任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),(5)任选取代的 C_{2-6} 烯基基团(例如,乙烯基、2-丙烯基),(6)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),(7)任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),(8)任选取代的氨基基团,(9)羧基基团,(10)任选取代的氨基甲酰基基团,(11)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团;例如,哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基)和(12)任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基);

[0315] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

[0316] 环C为吡啶环(即,X为CH)或嘧啶环(即,X为N),其各自任选地被1至3个(优选1至2

个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子), (2)氰基基团, (3)任选取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基), (4)任选取代的 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), (5)任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (6)任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基), (7)任选取代的3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基), (8)任选取代的氨基基团, (9)任选取代的氨基甲酰基基团, (10)任选取代的3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢吡喃基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹啉基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、噁唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、四氢萘啶基、四氢咪唑并吡嗪基、六氢吡咯并吡啶基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)和(11)任选取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基)。

[0317] [化合物I-5]

[0318] 化合物(I), 其中 R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基)和 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基), (2) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子), (b)羟基基团, (c) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)和氨基基团, (d) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), (e) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (f)任选地被 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)单取代或双取代的氨基基团, (g)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吗啉基)和(h)5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基), (3)3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡喃基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团、 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)或(4) $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基), 且 R^3 为(i) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、新戊基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子), (b)羟基基团, (c) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)和氨基基团, (d) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (e) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基), 其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代, (f)任选地被 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)单取代或双取代的氨基基团, (g)3至14元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢吡喃基)和

(h) 5至14元芳族杂环基团 (例如, 呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基) 或 (ii) C_{3-10} 环烷基基团 (例如, 环丙基、环丁基), 其任选地被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代];

[0319] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环 (例如, 苯环) 或5至14元芳族杂环 (例如, 吡啶环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、吡唑环、吡唑并吡啶环), 其各自任选地被1至5个 (优选1至3个, 更优选1至2个) 取代基进一步取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子 (例如, 氟原子、氯原子、溴原子), (2) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子 (例如, 氟原子) 和 (b) C_{3-10} 环烷基基团 (例如, 环丙基), (3) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基、乙氧基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子 (例如, 氟原子), (b) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基) 和 (c) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 单取代或双取代的氨基甲酰基基团, (4) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基) 单取代或双取代的氨基甲酰基基团, 所述烷基基团任选地被 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基) 取代, (5) 3至14元非芳族杂环基团 (所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团; 例如, 哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基) 和 (6) 5至14元芳族杂环基团 (例如, 噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基、异丙基、异丁基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子 (例如, 氟原子)、 C_{3-10} 环烷基基团 (例如, 环丙基) 和3至14元非芳族杂环基团 (例如, 吗啉基), (c) C_{3-10} 环烷基基团 (例如, 环丙基), (d) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), (e) 氨基基团, (f) 羧基基团, (g) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团 (例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基) 和 (h) 3至14元非芳族杂环基团 (例如, 四氢吡喃基);

[0320] 环B为未被进一步取代的环己烷环; 和

[0321] 环C为嘧啶环 (即, X为N), 其任选地进一步被1至3个 (优选1至2个) 取代基取代, 所述取代基选自 (1) 卤素原子 (例如, 氟原子、氯原子), (2) 氰基基团, (3) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基), 其任选地被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代, (4) C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子 (例如, 氟原子、氯原子), (b) 氰基基团, (c) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基), 其任选地被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代, (d) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), 其任选地被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代, (e) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团 (例如, 二甲基氨基), (f) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团 (例如, 乙酰基氨基), (g) C_{1-6} 烷基-羰基基团 (例如, 甲基羰基), (h) 氨基甲酰基基团, (i) 氨基磺酰基基团, 以及 (j) 3至14元非芳族杂环-磺酰基基团 (例如, 吗啉基磺酰基), (5) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 卤素原子 (例如, 氟原子), (b) 3至14元非芳族杂环基团 (例如, 氧杂环丁烷基) 和 (c) 任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 叔丁基) 取代的5至14元芳族杂环基团 (例如, 噁唑基), (6) C_{6-14} 芳基氧基基团 (例如, 苯氧基), 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团 (例如, 甲基磺酰基、异丙基磺酰基) 取代, (7) 3至14元非芳族杂环-氧基基团 (例如, 氧杂环丁烷基氧基), 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 取代, (8) 氨基基团, 其任选地被取代基单取代或双取代, 所述取代基选自 (a) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、1,2-二甲基丙基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (i) 卤素原子 (例如, 氟原子), (ii) 羟基基团, (iii) 氰基基团, (iv) C_{3-10} 环烷基基团 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基),

其任选地被1至3个羟基基团取代, (v) C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基磺酰基基团 (例如, 甲基磺酰基) 和氨磺酰基基团, (vi) 任选地被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基、乙氧基), (vii) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团 (例如, 二甲基氨基), (viii) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团 (例如, 乙酰基氨基), (ix) 氨基甲酰基基团, (x) C_{1-6} 烷基磺酰基基团 (例如, 甲基磺酰基), (xi) 3至14元非芳族杂环基团 (例如, 氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团和 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 和 (xii) 5至14元芳族杂环基团 (例如, 噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁二唑基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、叔丁基)、 C_{3-10} 环烷基基团 (例如, 环丙基) 和 (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-磺酰基) 氨基基团 (例如, N-甲基磺酰基-N-甲基氨基), (b) C_{3-10} 环烷基基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子 (例如, 氟原子)、羟基基团、任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) 和任选地被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基) (所述 C_{3-10} 环烷基基团还包括具有螺环结构的基团; 例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基、螺[2.2]戊基), (c) C_{6-14} 芳基基团 (例如, 苯基), 其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团 (例如, 甲基磺酰基、异丙基磺酰基) 取代, (d) C_{3-10} 环烷基-羰基基团 (例如, 环丙基羰基), (e) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自氧代基团、羟基基团和 C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基) (所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团; 例如, 氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、氧杂双环[2.2.1]庚基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂双环[4.2.0]辛基) 和 (f) 5至14元芳族杂环基团 (例如, 吡唑基), (9) 氨基甲酰基基团, (10) 3至14元非芳族杂环基团, 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自 (a) 氧代基团, (b) 卤素原子 (例如, 氟原子), (c) 羟基基团, (d) 氰基基团, (e) C_{1-6} 烷基基团 (例如, 甲基、乙基、异丙基), 其任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基选自卤素原子 (例如, 氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), (f) C_{3-10} 环烷基基团 (例如, 环丙基), (g) C_{1-6} 烷氧基基团 (例如, 甲氧基), 其任选地被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代, (h) C_{1-6} 烷基-羰基基团 (例如, 甲基羰基), (i) 氨基甲酰基基团, (j) C_{1-6} 烷基磺酰基基团 (例如, 甲基磺酰基、乙基磺酰基), (k) (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-羰基) 氨基基团 (例如, N-乙酰基-N-乙基氨基), (l) 二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基氨基基团, 以及 (m) 甲基亚氨基基团 (所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团; 例如, 氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢吡喃基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹唑啉基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢吡啶并吡嗪基、二氢三唑并吡嗪基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、四氢萘啶基、四氢咪唑并吡嗪基、六氢吡咯并吡嗪基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂

氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)和(11)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)羟基基团,(c)氰基基团,(d)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(e)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自羟基基团、卤素原子(例如,氟原子)、C₃₋₁₀环烷基基团(例如,环丙基)、C₆₋₁₄芳基基团(例如,苯基)、C₁₋₆烷氧基-羰基基团(例如,乙氧基羰基)和氨基甲酰基基团,(f)C₃₋₁₀环烷基基团(例如,环丙基),(g)C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基),(h)C₁₋₆烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基),(i)C₁₋₆烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)和(j)3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基)。

[0322] [化合物I-6]

[0323] 化合物(I),其中R¹为(1)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、C₁₋₆烷氧基基团(例如,乙氧基)和C₆₋₁₄芳基氧基基团(例如,苯氧基),(2)C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基、异丁氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子),(b)羟基基团,(c)C₆₋₁₄芳基基团(例如,苯基),(d)任选地被C₁₋₆烷基基团(例如,甲基)单取代或双取代的氨基基团和(e)5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基)或(3)-NR²R³[R²为氢原子,且R³为C₁₋₆烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丁基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子),(b)羟基基团,(c)C₃₋₁₀环烷基基团(例如,环丙基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(d)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C₆₋₁₄芳基基团(例如,苯基)和(e)5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基)];

[0324] 环A为C₆₋₁₄芳族烃环(例如,苯环)或5至14元芳族杂环(例如,吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环),其各自任选地被1至5个(优选1至3个,更优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基)和(c)5至14元芳族杂环基团(例如,吡唑基、吡啶基、嘧啶基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基);

[0325] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

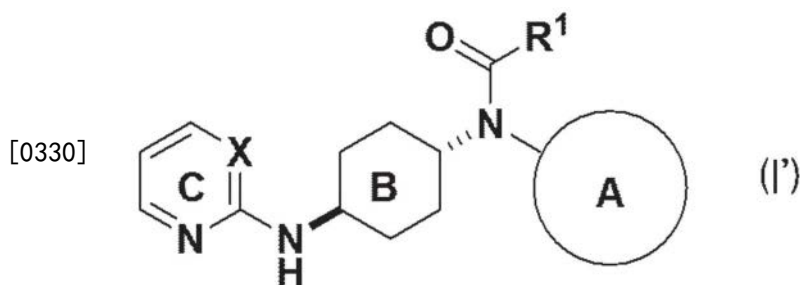
[0326] 环C为嘧啶环(即,X为N),其任选地进一步被1至3个(优选1至2个)取代基取代,所述取代基选自(1)氰基基团,(2)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(3)3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基),(4)氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a)C₁₋₆烷基基团(例如,正丙基),其任选地被1至3个羟基基团取代,和(b)被1至3个C₁₋₆烷基基团任选取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,甲基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氧杂环丁烷基),(5)3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子),(b)羟基基团,以及(c)C₁₋₆烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个羟基基团取代(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基)和(6)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、吡啶基),其任选地

被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氰基基团,(b)卤素原子(例如,氯原子),(c)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(d) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)。

[0327] 化合物(I)的具体实施例包括例如实施例1-19、21-187、191-483、485-633和634-858的化合物。

[0328] 本发明还涵盖以下化合物。

[0329] 化合物,其表示为式(I'):



[0331] 其中

[0332] X为N;

[0333] R^1 为任选取代的 C_{1-6} 烷基基团、任选取代的 C_{3-10} 环烷基基团、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团、任选取代的 C_{3-10} 环烷基氧基基团、任选取代的 C_{6-14} 芳基基团、任选取代的杂环基团或- NR^2R^3 ;

[0334] R^2 为氢原子或取代基;

[0335] R^3 为氢原子或取代基;

[0336] 环A为任选被进一步取代的芳族环;

[0337] 环B为任选被进一步取代的环己烷环;和

[0338] 环C为任选被进一步取代的6元含氮芳族杂环,

[0339] 或其盐(在本说明书中,有时缩写为“化合物(I')”)。

[0340] 化合物(I')的优选实施例包括以下化合物。

[0341] [化合物I' -1]

[0342] 化合物(I'),其中X为N;

[0343] R^1 为(1) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基)和 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基),(2) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子),(b)羟基基团,(c) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)和氨基基团,(d) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),(e) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(f)任选地被 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)单取代或双取代的氨基基团,(g)任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吗啉基)和(h)5至14元芳族杂环基团(例如,吡啶基),(4) C_{3-10} 环烷基氧基基团(例如,环丙基氧基、环丁基氧基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(5)3至14元非芳族杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡喃基),其任选地被1至3个取代基取

代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团、 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和 C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基)或(6) $-NR^2R^3$ [R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),且 R^3 为(i)氢原子,(ii) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、新戊基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子),(b)羟基基团,(c) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环己基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)和氨基基团,(d) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(e) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(f)任选地被 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)单取代或双取代的氨基基团,(g)3至14元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、四氢吡喃基)和(h)5至14元芳族杂环基团(例如,呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基)或(iii) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代];

[0344] 环A为 C_{6-14} 芳族烃环(例如,苯环)或5至14元芳族杂环(例如,吡唑环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、吡啶并吡啶环),其各自任选地被1至5个(优选1至3个,更优选1至2个)取代基进一步取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子),(2) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子)和(b) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基),(3) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子),(b) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)和(c)任选地被 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)单取代或双取代的氨基甲酰基基团,(4)任选地被 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基)单取代或双取代的氨基甲酰基基团,所述烷基基团任选地被 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)取代,(5)3至14元非芳族杂环基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有螺环结构的基团;例如,哌嗪基、哌啶基、吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢吡唑并吡啶基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基)和(6)5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)氧代基团,(b) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基、异丁基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)和3至14元非芳族杂环基团(例如,吗啉基),(c) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基),(d) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),(e)氨基基团,(f)羧基基团,(g) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基)和(h)3至14元非芳族杂环基团(例如,四氢吡喃基);

[0345] 环B为未被进一步取代的环己烷环;和

[0346] 环C为嘧啶环,其任选地被进一步被1至3个(优选1至2个)取代基取代,所述取代基选自(1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),(2)氰基基团,(3) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(4) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),(b)氰基基团,(c) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(d) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,(e)单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,二甲基氨基),(f) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基),(g) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基),(h)氨基甲酰基基团,(i)氨基磺酰基基团,以及(j)3至14元非芳族杂环-磺酰基基团(例如,吗啉基磺酰基),(5) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地

被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a)卤素原子(例如,氟原子), (b) 3至14元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基)和(c)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,叔丁基)取代的5至14元芳族杂环基团(例如,噁唑基), (6) C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基),其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、异丙基磺酰基)取代, (7) 3至14元非芳族杂环-氧基基团(例如,氧杂环丁烷基氧基),其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)取代, (8) 氨基基团,其任选地被取代基单取代或双取代,所述取代基选自(a) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、1,2-二甲基丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(i) 卤素原子(例如,氟原子), (ii) 羟基基团, (iii) 氰基基团, (iv) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基),其任选地被1至3个羟基基团取代, (v) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基)和氨磺酰基基团, (vi) 任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基), (vii) 单-或双- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,二甲基氨基), (viii) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基), (ix) 氨基甲酰基基团, (x) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基), (xi) 3至14元非芳族杂环基团(例如,氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自氧代基团和 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和(xii) 5至14元芳族杂环基团(例如,噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁二唑基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、叔丁基)、 C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基)和(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-磺酰基)氨基基团(例如,N-甲基磺酰基-N-甲基氨基), (b) C_{3-10} 环烷基基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团、任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)和任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基)(所述 C_{3-10} 环烷基基团还包括具有螺环结构的基团;例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基、螺-[2.2]戊基), (c) C_{6-14} 芳基基团(例如,苯基),其任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、异丙基磺酰基)取代, (d) C_{3-10} 环烷基-羰基基团(例如,环丙基羰基), (e) 3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自氧代基团、羟基基团和 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基)(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或螺环结构的基团;例如,氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、氧杂双环[2.2.1]庚基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂双环[4.2.0]辛基)和(f) 5至14元芳族杂环基团(例如,吡唑基), (9) 氨基甲酰基基团, (10) 3至14元非芳族杂环基团,其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自(a) 氧代基团, (b) 卤素原子(例如,氟原子), (c) 羟基基团, (d) 氰基基团, (e) C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、异丙基),其任选地被1至3个取代基取代,所述取代基选自卤素原子(例如,氟原子)、羟基基团和 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基), (f) C_{3-10} 环烷基基团(例如,环丙基), (g) C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基),其任选地被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代, (h) C_{1-6} 烷基-羰基基团(例如,甲基羰基), (i) 氨基甲酰基基团, (j) C_{1-6} 烷基磺酰基基团(例如,甲基磺酰基、乙基磺酰基), (k) (C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基基团(例如,N-乙酰基-N-乙基氨基), (l) 二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基氨基基团,以及 (m) 甲基亚氨基基团(所述3至14元非芳族杂环基团还包括具有双环环结构、桥接环结构或

螺环结构的基团；例如，氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、二氢吡喃基、二氢咪唑并吡嗪基、二氢噻唑并吡啶基、二氢三唑并吡嗪基、二氢苯并咪唑基、二氢萘啶基、二氢喹唑啉基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢吲哚基、二氢三唑并吡嗪基、噁唑烷基、二氢吡咯并吡啶基、噻二烷基、四氢萘啶基、四氢咪唑并吡嗪基、六氢吡咯并吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.1.0]己基、氧杂氮杂螺[3.5]壬基、二氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[3.5]壬基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸基、二氮杂螺[4.4]壬基、二氮杂螺[3.4]辛基、氮杂螺[2.4]庚基、氧杂氮杂螺[3.4]辛基、硫杂氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[4.4]壬基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、二氧杂氮杂螺[3.5]壬基、氧杂二氮杂螺[4.5]癸烯基、氧杂二氮杂螺[4.6]十一烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛基、氧杂二氮杂螺[4.4]壬烯基、氧杂二氮杂螺[3.4]辛烯基)和(11)5至14元芳族杂环基团(例如，噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吲唑基、吲哚基、吡唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁二唑基)，其任选地被1至3个取代基取代，所述取代基选自(a)氧代基团，(b)羟基基团，(c)氰基基团，(d)卤素原子(例如，氯原子、溴原子)，(e)C₁₋₆烷基基团(例如，甲基、乙基)，其任选地被1至3个取代基取代，所述取代基选自羟基基团、卤素原子(例如，氟原子)、C₃₋₁₀环烷基基团(例如，环丙基)、C₆₋₁₄芳基基团(例如，苯基)、C₁₋₆烷氧基-羰基基团(例如，乙氧基羰基)和氨基甲酰基基团，(f)C₃₋₁₀环烷基基团(例如，环丙基)，(g)C₁₋₆烷氧基基团(例如，甲氧基)，(h)C₁₋₆烷氧基-羰基基团(例如，甲氧基羰基)，(i)C₁₋₆烷基磺酰基基团(例如，甲基磺酰基)和(j)3至14元非芳族杂环基团(例如，四氢吡喃基)。

[0347] 作为表示为式(I)的化合物的盐，优选药理学上可接受的盐，且此类盐的实例包括与无机碱的盐、与有机碱的盐、与无机酸的盐、与有机酸的盐和与碱性或酸性氨基酸的盐。

[0348] 与无机碱的盐的优选实例包括碱金属盐例如钠盐、钾盐等，碱土金属盐例如钙盐、镁盐等，铝盐和铵盐。

[0349] 与有机碱的盐的优选实例包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、皮考啉、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇[三(羟基甲基)甲基胺]、叔丁基胺、环己基胺、苄基胺、二环己基胺和N,N-二苄基亚乙基二胺的盐。

[0350] 与无机酸的盐的优选实例包括与氯化氢、溴化氢、硝酸、硫酸和磷酸的盐。

[0351] 与有机酸的盐的优选实例包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸的盐。

[0352] 与碱性氨基的盐的优选实例包括与精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸的盐。

[0353] 与酸性氨基的盐的优选实例包括与天冬氨酸和谷氨酸的盐。

[0354] 以下阐述本发明的化合物的制备方法。

[0355] 下面给出了制备方法中的每个步骤使用的起始原料和试剂，并且所获得的化合物可各自形成盐。盐的实例包括与本发明化合物的上述盐类似的盐等等。

[0356] 当每个步骤所获得的化合物是游离化合物时，可按照本身已知的方法，将其转变为所需的盐。相反，当每个步骤所获得的化合物是盐时，可以按照本身已知的方法，将其转变为游离形式或所需的另一种类型。

[0357] 每个步骤所获得的化合物也可将其作为反应混合物或在获得其粗产物之后用于

下一步反应。或者,可按照常规方法,利用分离方法,例如,浓缩、结晶、重结晶、蒸馏、溶剂提取、分馏、色谱等,将每个步骤所获得的化合物从反应混合物中分离和/或纯化。

[0358] 当每个步骤的起始原料和试剂化合物是可商购的时,可以直接使用可商购的产品。

[0359] 在每个步骤的反应中,虽然反应时间根据所使用的试剂和溶剂而变化,但是除非另外说明,否则通常为1分钟至48小时,优选为10分钟至8小时。

[0360] 在每个步骤的反应中,虽然反应温度根据所使用的试剂和溶剂而变化,但除非另有说明,否则通常为-78℃至300℃,优选地为-78℃至150℃。

[0361] 在每个步骤的反应中,虽然压力根据所使用的试剂和溶剂而变化,但除非另有说明,否则通常为1atm至20atm,优选地为1atm至3atm。

[0362] 在每个步骤的反应中,例如,有时使用诸如Biotage等制造的Initiator之类的微波合成器。虽然反应温度根据所使用的试剂和溶剂而变化,除非另有说明,否则通常为室温至300℃,优选地为50℃至250℃。虽然反应时间根据所使用的试剂和溶剂而变化,除非另有说明,否则通常为1分钟至48小时,优选地为1分钟至8小时。

[0363] 在每个步骤的反应中,除非另有说明,否则相对于底物,试剂的用量为0.5当量至20当量,优选地为0.8当量至5当量。当试剂用作催化剂时,相对于底物,试剂的用量为0.001当量至1当量,优选地为0.01当量至0.2当量。当试剂也是反应溶剂时,试剂以溶剂量使用。

[0364] 在每个步骤的反应中,除非另有说明,否则它是在没有溶剂的情况下进行的,或者通过溶解或悬浮在适当的溶剂中进行的。特定的溶剂的实例包括在实施例和以下描述中的那些。

[0365] 醇:甲醇、乙醇、叔丁醇、2-甲氧基乙醇,等等;

[0366] 醚:乙醚、二苯醚、二异丙基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷,等等;

[0367] 芳族烃:氯苯、甲苯、二甲苯,等等;

[0368] 饱和烃:环己烷、己烷,等等;

[0369] 酰胺:N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮,等等;

[0370] 卤代烃:二氯甲烷、四氯化碳,等等;

[0371] 腈:乙腈,等等;

[0372] 亚砷:二甲亚砷,等等;

[0373] 芳族有机碱:吡啶,等等;

[0374] 酸酐:乙酸酐,等等;

[0375] 有机酸:甲酸、乙酸、三氟乙酸,等等;

[0376] 无机酸:盐酸、硫酸,等等;

[0377] 酯:乙酸乙酯,等等;

[0378] 酮:丙酮、甲基乙基酮,等等;和

[0379] 水。

[0380] 上述溶剂的两种或多种可以以适合比例的混合使用。

[0381] 在每个步骤的反应使用碱的情况下,例如,使用下示的碱或实施例中所描述的那些:

[0382] 无机碱:氢氧化钠、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钠,等等;

[0383] 有机碱:三乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲苯胺、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、咪唑、哌啶,等等;

[0384] 金属醇化物:乙醇钠、叔丁醇钾,等等;

[0385] 碱金属氢化物:氢化钠,等等;

[0386] 金属酰胺:酰胺钠、二异丙基酰胺锂、六甲基二氮硅化锂,等等;和

[0387] 有机锂:正丁基锂,等等。

[0388] 在每个步骤的反应使用酸或酸性催化剂的情况下,例如,使用下示的酸或酸性催化剂或实施例中所描述的那些:

[0389] 无机酸:盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、磷酸,等等;

[0390] 有机酸:乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、对甲苯磺酸、10-樟脑磺酸,等等;知

[0391] 路易斯酸:三氟化硼-乙醚复合物、碘化锌、无水氯化铝、无水氯化锌、无水氯化铁,等等。

[0392] 除非另有说明,否则每个步骤的反应均根据本身已知的方法进行,例如以下描述的方法:Jikken Kagaku Kouza 5th edition,vol.13-vol.19(The Chemical Society of Japan ed.);Shinikken Kagaku Kouza(Courses in Experimental Chemistry),vol.14-vol.15(The Chemical Society of Japan ed.);Fine Organic Chemistry rev.2nd edition(L.F.Tietze,Th.Eicher,NANKODO);rev.Organic Name Reactions,Their Mechanism and Essence(Hideo Togo,Kodansha);ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII(John Wiley&Sons Inc);Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li,OXFORD UNIVERSITY);Comprehensive Heterocyclic Chemistry III,Vol.1-Vol.14(Elsevier Japan KK);Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translation supervisor Kiyoshi Tomioka,KAGAKUDOJIN);Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.),1989等,或实施例中描述的方法。

[0393] 在每个步骤中,官能团的保护或脱保护反应通过本身已知的方法进行,例如以下描述的方法:“Protective Groups in Organic Synthesis,4th Ed.”(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts)Wiley-Interscience,2007;“Protecting Groups 3rd Ed.”(P.J.Kocienski)Thieme,2004等,或实施例中描述的方法。

[0394] 醇等的羟基基团和苯酚的羟基基团的保护基团的实例包括醚保护基团,例如甲氧基甲基醚、苄基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、四氢吡喃基醚等;羧酸酯保护基团,例如乙酸酯等;磺酸酯保护基团,例如甲磺酸酯等;碳酸酯保护基团,例如叔丁基碳酸酯等,等等。

[0395] 醛的羰基基团的保护基团的实例包括乙缩醛保护基团,例如二甲基乙缩醛等;环乙缩醛保护基团,例如1,3-二噁烷等,等等。

[0396] 酮的羰基基团的保护基团的实例包括缩酮保护基团,例如二甲基缩酮等;环缩酮保护基团,例如1,3-二噁烷等;肟保护基团,例如O-甲基肟等;脞保护基团,例如N,N-二甲基脞等,等等。

[0397] 羧基保护基团的实例包括酯保护基团,例如甲基酯等;酰胺保护基团,例如N,N-二甲基酰胺等,等等。

[0398] 硫醇保护基团的实例包括醚保护基团,例如苄基硫基醚等;酯保护基团,例如硫代

乙酸酯、硫代碳酸酯、硫代氨基甲酸酯等,等等。

[0399] 氨基基团和诸如咪唑、吡咯、吡啶等的芳族杂环的保护基团的实例包括氨基甲酸酯保护基团,例如苄基氨基甲酸酯等;酰胺保护基团,例如乙酰胺等;烷基胺保护基团,例如N-三苯基甲基胺等,磺酰胺保护基团,例如甲磺酰胺等,等等。

[0400] 可以通过本身已知的方法除去保护基团,例如,使用酸、碱、紫外线、肼、苯肼、N-甲基二硫代氨基甲酸钠、四丁基氟化铵、乙酸钡或三烷基甲硅烷基卤化物(例如,三甲基甲硅烷基碘、三甲基甲硅烷基溴))的方法或还原法。

[0401] 在每个步骤进行还原反应时,待使用的还原剂的实例包括:金属氢化物,例如,氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、二异丁基氢化铝(DIBAL-H)、硼氢化钠、四甲基三乙酰氧基硼氢化铵,等等;硼烷,例如,硼烷-四氢呋喃配合物,等等;Raney镍;Raney钴;氢气;甲酸;三乙硅烷,等等。在还原碳-碳双键或三键的情况下,可采用使用催化剂的方法,所述催化剂例如钯-碳、Lindlar's催化剂,等等。

[0402] 在每个步骤进行氧化反应时,待使用的氧化剂的实例包括:过酸,例如,间-氯过氧苯甲酸(mCPBA)、过氧化氢、叔丁基过氧化氢,等等;高氯酸盐,例如,四丁基高氯酸铵,等等;氯酸盐,例如,氯酸钠,等等;亚氯酸盐,例如,亚氯酸钠,等等;高碘酸,例如,高碘酸钠,等等;高价碘试剂,例如,亚碘酰苯,等等;含锰的试剂,例如,二氧化锰、高锰酸钾,等等;铅化合物,例如,四乙酸铅,等等;含铬的试剂,例如,氯铬酸吡啶(PCC)、重铬酸吡啶(PDC)、琼斯试剂,等等;卤素化合物,例如,N-溴代琥珀酰亚胺(NBS),等等;氧;臭氧;三氧化硫-吡啶配合物;四氧化钨;二氧化硒;2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ);等等。

[0403] 在每个步骤进行自由基环化反应时,待使用的自由基引发剂的实例包括:偶氮化合物,例如,偶氮二异丁腈(AIBN),等等;水溶性的自由基引发剂,例如,4-4'-氮杂双-4-氰基戊酸(ACPA),等等;在空气或氧气存在下的三乙基硼;过氧苯甲酰;等等。此外,所使用的自由基反应试剂的实例包括:三丁基锡烷、三(三甲基甲硅烷基)硅烷、1,1,2,2-四苯基二硅烷、二苯基硅烷、碘化钆,等等。

[0404] 在每个步骤进行Wittig反应时,待使用的Wittig试剂的实例包括亚烷基膦烷等。可利用本身已知的方法制备亚烷基膦烷,例如,通过在膦盐和强碱的反应。

[0405] 在每个步骤进行Homer-Emmons反应时,待使用的试剂的实例包括:膦酰乙酸酯,例如,二甲基膦酰基乙酸甲基酯、二乙基膦酰基乙酸乙基酯,等等;以及碱,例如,碱金属氢化物、有机锂,等等。

[0406] 在每个步骤进行Friedel-Crafts反应时,待使用的试剂的实例包括:路易斯酸和酰氯的组合物,以及路易斯酸和烷基化剂(例如,卤化烃、醇、烯烃,等等)的组合物。或者,还可使用有机酸和无机酸来代替路易斯酸,还可以使用酸酐(例如,乙酸酐,等等)来代替酰氯。

[0407] 在每个步骤进行芳香亲核取代反应时,亲核试剂(例如,胺、咪唑,等等)和碱(例如,碱式盐、有机碱,等等)用作试剂。

[0408] 在每个步骤中进行使用碳负离子的亲核加成反应、使用碳负离子的亲核1,4-加成反应(迈克尔加成反应)或使用碳负离子的亲核取代反应时,产生碳负离子所使用的碱的实例包括有机锂、金属醇化物、无机碱、有机碱,等等。

[0409] 在每个步骤进行Grignard反应时,Grignard试剂的实例包括芳基卤化镁,例如,苯

基溴化镁,等等;以及烷基卤化镁,例如,甲基溴化镁,等等。可以按照本领域本来已知的方法制备Grignard试剂,例如,在作为溶剂的醚或四氢呋喃中,通过烷基卤或芳基卤与金属镁的反应来制备。

[0410] 在每个步骤进行Knoevenagel缩合反应时,夹在两个吸电子基团中间的活性亚甲基化合物(例如,丙二酸、丙二酸二乙酯、丙二腈,等等)和碱(例如,有机碱、金属醇化物、无机碱)用作试剂。

[0411] 在每个步骤进行Vilsmeier-Haack反应时,磷酰氯和酰胺衍生物(例如,N,N-二甲基甲酰胺,等等)用作试剂。

[0412] 在每个步骤进行醇、卤化烃或磺酸酯的叠氮化反应时,使用的叠氮化试剂的实例包括二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)、三甲基甲硅烷基叠氮化物、叠氮化钠,等等。例如,在醇的叠氮化的情况下,可采用使用二苯基磷酰基叠氮化物和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)的方法、使用三甲基甲硅烷基叠氮化物和路易斯酸的方法,等等。

[0413] 在每个步骤进行还原胺化反应时,待使用的还原剂的实例包括:三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢气、甲酸,等等。当底物是胺化合物时,除低聚甲醛外,所使用的羰基化合物的实例包括醛,例如,乙醛等,以及酮,例如,环己酮等。当底物是羰基化合物时,所使用的胺的实例包括伯胺,例如,氨、甲胺等;仲胺,例如,二甲胺等。

[0414] 在每个步骤进行Mitsunobu反应时,偶氮二羧酸酯(例如,偶氮羧酸二乙基酯(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙基酯(DIAD)等)和三苯基膦用作试剂。

[0415] 在每个步骤进行酯化反应、酰胺化反应或脲化反应时,待使用的试剂的实例包括卤代酰形式,例如,酰氯、酰溴,等等;以及活化的羧酸,例如,酸酐、活性酯形式、硫酸酯形式和异氰酸酯。羧酸的活化剂的实例包括碳二亚胺缩合剂,例如,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(WSCD),等等;三嗪缩合剂,例如,4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐-n-水合物(DMT-MM),等等;碳酸酯缩合剂,例如,1,1-羰基二咪唑(CDI),等等;二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA);苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)膦盐(BOP试剂);2-氯-1-甲基-吡啶鎓碘化物(Mukaiyama试剂);亚硫酰氯;卤代甲酸低级烷基酯,例如,氯甲酸乙酯,等等;O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU);硫酸;及其组合等。在使用碳二亚胺缩合剂的情况下,可将添加剂进一步加入到反应中,例如,1-羟基苯并三唑(HOBt)、N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)、二甲基氨基吡啶(DMAP),等等。

[0416] 在每个步骤进行偶合反应时,使用的金属催化剂的实例包括钯化合物,例如,乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、二氯双(三乙膦)钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)、乙酸钯(II),等等;镍化合物,例如,四(三苯基膦)镍(0),等等;铑化合物,例如,三(三苯基膦)氯化铑(III)等等;钴化合物;铜化合物,例如,氧化铜、碘化铜(I),等等;铂化合物等。反应中可以进一步加入碱,且这种碱的实例包括无机碱等。

[0417] 在每个步骤进行硫代羰基化反应时,五硫化二磷代表性地用作硫代羰基化试剂。除五硫化二磷外,还可使用具有1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物结构的试剂,例如,2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物(Lawesson试剂)等。

[0418] 在每个步骤进行Wohl-Ziegler反应时,待使用的卤化剂的例子包括N-碘代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)、溴、硫酰氯等。此外,此外,可以通过在反应中加入热、光、自由基引发剂如苯甲氧基过氧化物、偶氮二异丁腈等来加速反应。

[0419] 在每个步骤进行羟基的卤化反应时,待使用的卤化剂的例子包括氢卤酸和无机酸的酰卤化物;具体地说,对于氯化反应,使用盐酸、亚硫酰氯、三氯氧磷,等等,对于溴化反应,使用48%氢溴酸,等等。此外,可以使用通过三苯基膦和四氯化碳或四溴化碳等的反应由醇获得烷基卤化物形式的方法。或者,可使用通过2个步骤反应的合成烷基卤化物形式的方法,其包括使醇转变为磺酸酯,并将其与溴化锂、氯化锂或碘化钠反应。

[0420] 在每个步骤进行Arbuzov反应时,待使用的试剂的实例包括烷基卤化物,例如溴乙酸乙基酯等;以及亚磷酸酯,例如,亚磷酸三乙基酯、三(异丙基)亚磷酸酯,等等。

[0421] 在每个步骤进行磺酸酯化反应时,待使用的磺酰化试剂的实例包括:甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、甲磺酸酐、对甲苯磺酸酐,等等。

[0422] 在每个步骤进行水解反应时,酸或碱用作试剂。此外,在进行叔丁基酯的酸水解反应时,为了还原捕获副产物叔丁基阳离子,有时添加甲酸、三乙基硅烷,等等。

[0423] 在每个步骤进行脱水反应时,待使用的脱水剂的实例包括硫酸、五氧化二磷、三氯氧磷、N,N'-二环己基碳二亚胺、氧化铝、多磷酸,等等。

[0424] 在每个步骤进行酰化反应时,待使用的试剂的实例包括卤代酰基形式,例如酰氯、酰溴等;以及活化的羧酸,例如活性酯形式,酯形式,硫酸酯形式等。羧酸活化剂的实例包括酸酐(例如乙酸酐)、碳二亚胺缩合剂、例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(WSCD)等;三嗪缩合剂,例如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物-n-水合物(DMT-MM)等;碳酸酯缩合剂,例如1,1-羰基二咪唑(CDI)等;二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA);苯并三唑-1-基氧基-三二甲基氨基磷盐(BOP试剂);2-氯-1-甲基-吡啶鎓碘化物(Mukaiyama试剂);亚硫酰氯;卤甲酸低级烷基酯,例如氯甲酸乙酯等;0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU);硫酸;其组合等。当使用碳二亚胺缩合剂时,可将诸如1-羟基苯并三唑(HOBt)、N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)、二甲基氨基吡啶(DMAP)等的添加剂进一步添加到反应中。

[0425] 在每个步骤进行偶联反应时,可在反应体系中添加配体。配体的实例包括膦配体[例如,三苯基膦、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基、2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基、2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基、2-(二叔丁基膦基)联苯基、2-(二环己基膦基)联苯基、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基、2-(二环己基膦基)-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯基、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、三叔丁基膦、三环己基膦、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲氧基杂蒽]、胺配体(N,N'-二甲基亚乙基二胺、反式-1,2-二氨基环己烷、反式-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺、1,10-菲咯啉、4,7-二甲氧基-1,10-菲咯啉、3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉等)、酮配体(2-乙酰基环己酮、2-异丁酰基己酮、2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烷二酮,等等)、水杨醛肟和脯氨酸。

[0426] 在每个步骤中使用的离去基团的实例包括卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)、C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基等)、C₆₋₁₄芳基氧基基团(例如,苯氧基等)、任选

取代的酰基氧基基团(例如,乙酰基氧基、苯甲酰基氧基等)、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基磺酰基氧基基团(例如,甲氧基磺酰基氧基等)、任选卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰基氧基基团[例如,甲磺酰基氧基、乙磺酰基氧基、三氯甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基(三氟甲磺酸酯)等]、任选取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基氧基基团[例如 C_{6-14} 芳基磺酰基氧基基团,其任选地具有1至3个取代基,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、己氧基等)和硝基基团等。具体实例包括苯磺酰基氧基、间硝基苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基、萘基磺酰基氧基等]等。

[0427] 在每个步骤进行芳族亲核取代反应时,醇、硫醇及其盐也可以用作亲核试剂。

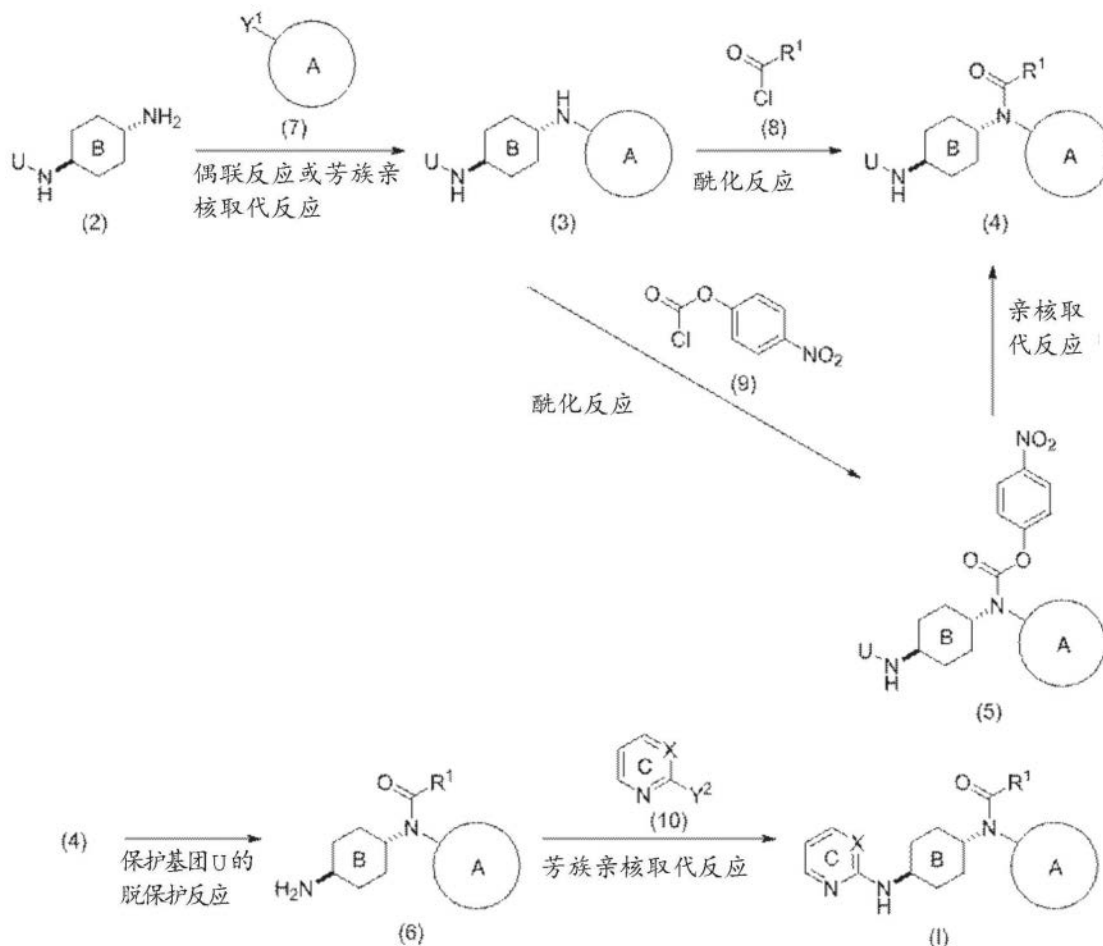
[0428] 在下文中,阐述化合物(I)的制备方法。

[0429] 除非另有说明,否则以下反应方案中的每个符号如上所定义。

[0430] 除非另有说明,否则在以下各种制备方法中使用的起始化合物可以通过本身已知的方法生产。

[0431] [制备方法A-1]

[0432] 通过以下方法或与其类似的方法,化合物(I)可从化合物(2)制备。



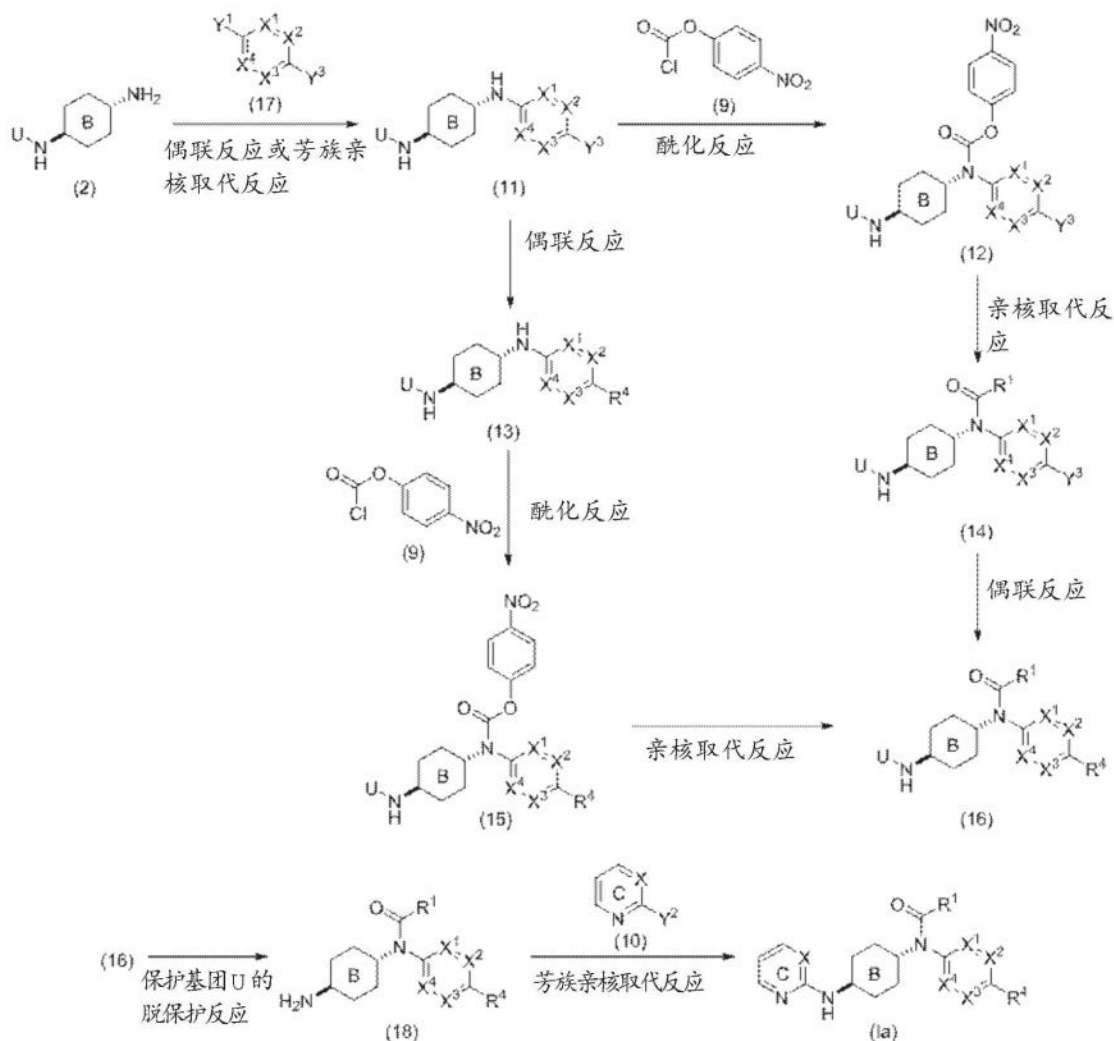
[0434] 其中 Y^1 和 Y^2 为相同或不同,且各自为离去基团, U 为氨基-保护基团,且其它符号如上所定义。

[0435] [制备方法A-2]

[0436] 通过以下反应方案所示的方法或与其类似的方法,包括在化合物(I)中的化合物

(Ia) 可从化合物 (2) 制备。

[0437]

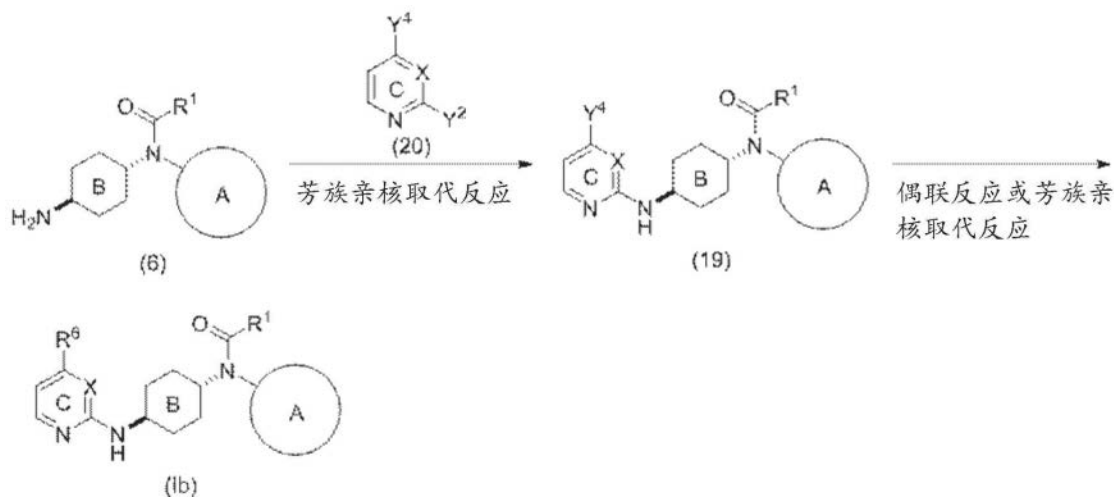


[0438] 其中 R^4 为任选取代的芳族环基团, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 为相同或不同的 CR^5 或氮原子, R^5 为氢原子、卤素原子或任选取代的 C_{1-6} 烷基基团, Y^3 为离去基团,且其它符号如上所定义。

[0439] [制备方法A-3]

[0440] 通过以下反应方案所示的方法或与其类似的方法,包括在化合物(I)中的化合物(Ib)可从化合物(6)制备。

[0441]

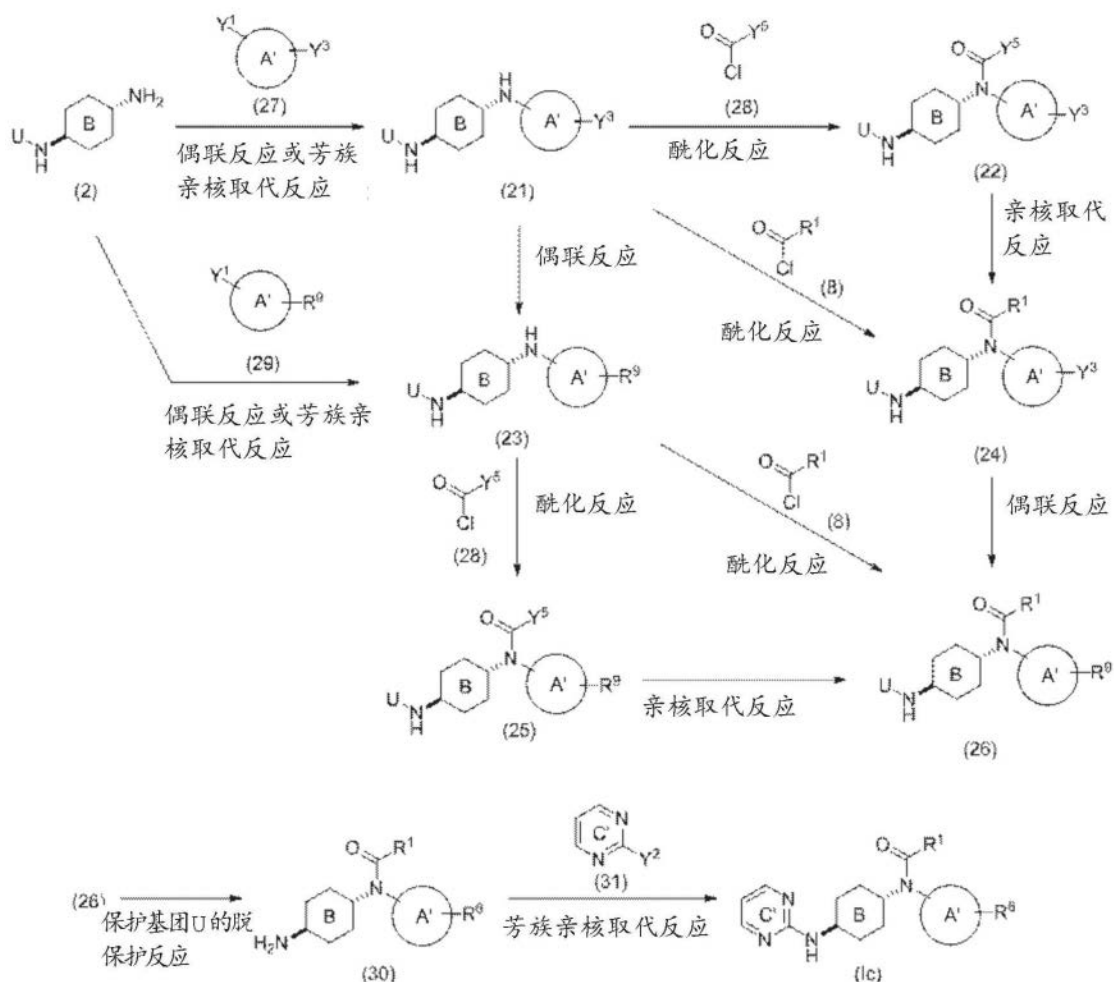


[0442] 其中 R^6 为任选取代的芳族环基团、 NR^7R^8 、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基基团(例如,甲氧基等)、任选取代的 C_{3-7} 环烷氧基基团或任选取代的 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基等), R^7 为氢原子或取代基,且 R^8 为取代基。 R^7 和 R^8 可形成环。 Y^4 为离去基团,且其它符号如上所定义。

[0443] [制备方法A-4]

[0444] 通过以下反应方案所示的方法或与其类似的方法,包括在化合物(I)中的化合物(Ic)可从化合物(2)制备。

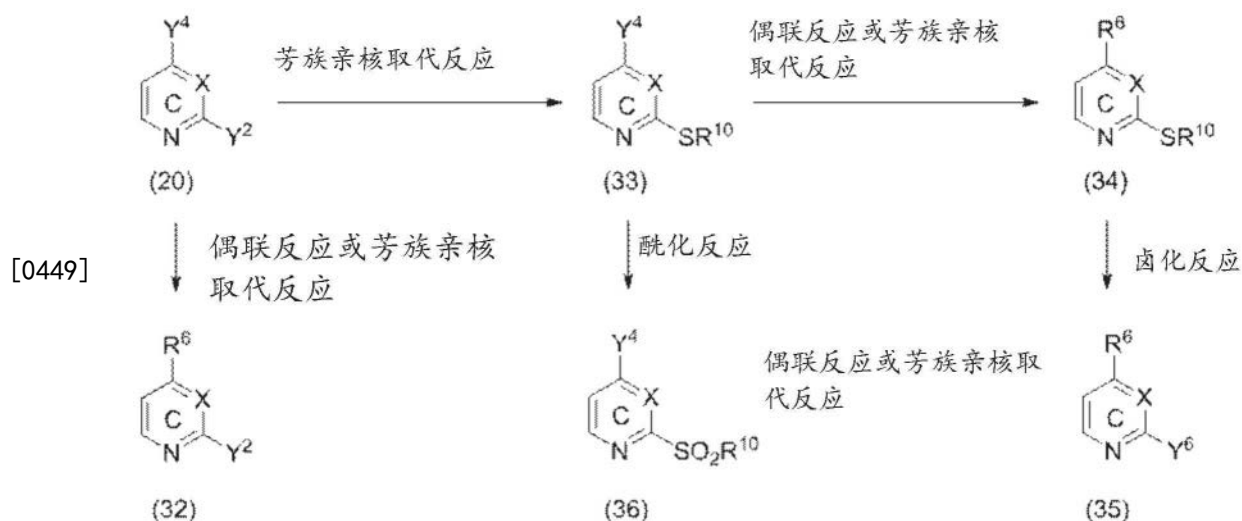
[0445]



[0446] 其中 A' 为任选取代的吡啶环、嘧啶环、吡嗪环、哒嗪环或吡唑环, R^9 为任选取代的芳族环基团、烷基基团、烷氧基基团、烷基氨基羰基基团或杂环基团, Y^5 为离去基团, C' 为任选取代的嘧啶环,且其它符号如上所定义。

[0447] [制备方法A-5]

[0448] 通过以下反应方案所示的方法或与其类似的方法,包括在化合物(10)中的化合物(32)和(35)以及包括在前述反应中的化合物(31)可从化合物(20)制备。



[0450] 其中 R^{10} 为烷基基团, Y^6 为离去基团,且其它符号如上所定义。

[0451] 通过应用本身已知的方法,将由此获得的化合物(I)的取代基转化(即,取代基的引入或官能团的转化),以产生化合物(I)所涵盖的另一种化合物或其盐。

[0452] 作为引入取代基或使官能团转化的方法,使用通常已知的方法。例如,可提及卤素原子(例如,氟、氯、溴或碘)、任选卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰基氧基基团[例如,甲磺酰基氧基、乙磺酰基氧基、三氯甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基(三氟甲磺酸酯)]转化为甲基基团、环丙基基团、乙烯基基团、氰基基团、甲酰基基团、羰基基团、羧基基团、羟基基团、氨基基团、硼烷基基团等;通过Seyferth-Gilbert同系化反应,将甲酰基基团转化为乙炔基基团,通过水解将酯转化为羧基基团,通过酰胺化将羧基基团转化为氨基甲酰基基团,通过还原将羧基基团转化为羟基甲基基团,通过还原或烷基化将羰基基团转化为醇形式,羰基基团的还原胺化,羰基基团的肟化,氨基基团的酰化,氨基基团的脒形成,氨基基团的磺酰化,氨基基团的烷基化,活性卤素被胺取代或胺化;羟基基团的烷基化;羟基基团的取代或胺化。

[0453] 在取代基的引入和官能团的转化中,当存在可能引起除所需反应以外的反应的反应位点时,通过本身已知的方法,事先将保护基团根据需要预先引入反应位点。进行反应,然后也通过本身已知的方法除去保护基团,从而也可制备本发明范围内的化合物。

[0454] 当起始化合物和中间体具有氨基基团、羧基基团或羟基基团作为取代基时,这些基团可被肽化学等中通常使用的保护基团保护。在这种情况下,可以通过在反应后根据需要进行去除保护基团来获得目标化合物。

[0455] 通过上述制备方法获得的化合物(I)可通过已知方法分离和提纯,例如溶剂萃取、溶液的pH变化、相转移、结晶、重结晶、色谱法等。

[0456] 当化合物(I)具有旋光异构体、立体异构体、区域异构体或旋转异构体时,它们也包含在化合物(I)中,并且可根据本身已知的合成和分离方法作为单一产物获得。例如,当化合物(I)包含旋光异构体时,由该化合物拆分的旋光异构体也包含在化合物(I)中。

[0457] 旋光异构体可以根据本身已知的方法制备。

[0458] 化合物(I)可为晶体。

[0459] 化合物(I)的晶体(以下有时简称为本发明的晶体)可通过使用本身已知的结晶方法进行结晶来制备。

[0460] 本发明的晶体在物理化学性质(例如,熔点、溶解性、稳定性)和生物学性质(例如,

药代动力学(吸收性、分布、代谢、排泄)、功效)方面是优异的,且有望用作药物。

[0461] 化合物(I)可为药学上可接受的共晶体或共晶体盐。在本文中,共晶体或共晶体盐是指由两种或更多种特定物质组成的结晶物质,这些物质是在室温各自具有不同物理性质(例如,结构、熔点、熔化热、吸湿性、溶解性、稳定性等)的固体。共结晶和共结晶盐可通过本身已知的共结晶方法制备。

[0462] 化合物(I)可以是水合物、非水合物、非溶剂合物或溶剂合物。

[0463] 此外,化合物(I)还包括氘转化形式,其中 ^1H 转化为 $^2\text{H}(\text{D})$ 。

[0464] 化合物(I)可被同位素(例如, ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I)等标记。被同位素标记或取代的化合物(I)可用作例如,用于正电子发射断层扫描(PET)的示踪剂(PET示踪剂),且可在医学诊断等领域中有用。

[0465] 化合物(I)可用作前药。

[0466] 化合物(I)的前药是指在生物体内生理条件下,通过酶、胃酸等的反应而转化为化合物(I)的化合物,即,通过酶促氧化、还原、水解等被转化为化合物(I)的化合物;由于胃酸通过水解等而转化为化合物(I)的化合物,等等。

[0467] 化合物(I)的前药的实例包括通过使化合物(I)的氨基基团进行酰化、烷基化或磷酸化得到的化合物(例如,通过使化合物(I)的氨基基团进行二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氢呋喃基化、吡咯烷基甲基化、新戊酰基氧基甲基化、叔丁基化得到的化合物);通过使化合物(I)的羟基基团进行酰化、烷基化、磷酸化或硼化得到的化合物(例如,通过使化合物(I)的羟基基团进行乙酰基化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、反丁烯二酰化、丙氨酰化或二甲基氨基甲基羰基化得到的化合物);通过使化合物(I)的羧基基团进行酯化或酰胺化得到的化合物(例如,通过使化合物(I)的羧基基团进行乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、邻苯二甲酸基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、环己基氧基羰基乙基酯化或甲基酰胺化得到的化合物)等。根据本身已知的方法,此类化合物可由化合物(I)制备。

[0468] 化合物(I)的前药也可以是在如由HIROKAWA SHOTEN(1990)出版的“*IYAKUHIN no KAIHATSU(Development of Pharmaceuticals)*”,Vol.7,Design ofMolecules,p.163-198中描述的生理学条件下转化为化合物(I)的前药。

[0469] 在本说明书中,前药可形成盐。这类盐的实例包括作为由式(I)表示的上述化合物的盐示例的那些。

[0470] 化合物(I)或其前药(以下有时简称为本发明的化合物)在生物体中可具有优异的CDK12抑制活性,且可用作癌症的预防或治疗药物、癌症增殖抑制剂或癌症转移抑制剂。

[0471] 本发明的化合物表现出CDK12抑制活性,且本发明的化合物在功效表达、药代动力学(例如,吸收性、分布、代谢、排泄)、溶解度(例如,水溶性)以及与其它药用产品的相互作用(例如,药物代谢酶的抑制作用)、稳定性(例如,化学稳定性、对酶的稳定性)的方面也有望表现优异,因此该化合物可用作药物。

[0472] 本发明的化合物可预期具有低毒性(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、生殖毒性、心脏毒性、致癌性、中枢神经系统毒性),且可用于向哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、绵羊、猴子、人)给药。

[0473] 本发明的化合物可用作CDK12引起的病理或疾病的预防或治疗药剂。此外,本发明的化合物在抑制CDK亚家族中的CDK12的选择性方面可为优越的,并且预期具有低毒性。

[0474] 本发明的化合物有望用于预防或治疗例如癌症[例如,直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、肛门癌、家族性直肠癌、遗传性非息肉病性直肠癌、胃肠道间质瘤)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮细胞瘤)、间皮细胞瘤、胰腺癌(例如,胰管癌、胰腺内分泌肿瘤)、咽癌、喉癌、食道癌、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液性腺癌、腺鳞癌)、十二指肠癌、小肠癌、乳腺癌(例如,浸润性导管癌、原位导管癌、炎症性乳腺癌)、卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、性腺外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低恶性潜在肿瘤)、睾丸癌、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌)、肝癌(例如,肝细胞瘤、原发性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,透明细胞型肾细胞癌)、肾盂和输尿管中的移行细胞癌)、子宫癌(例如,子宫颈癌、子宫体癌、子宫肉瘤)、妊娠绒毛膜癌、脑肿瘤(例如,成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、松果体星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、垂体腺瘤)、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、皮肤癌(例如,基底肉瘤、恶性黑色素瘤(黑素瘤))、肉瘤(例如,横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、梭形细胞肉瘤、骨肉瘤)、恶性骨肿瘤、膀胱癌、血液癌(例如,多发性骨髓瘤、白血病(例如,急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病)、恶性淋巴瘤、霍奇金病、慢性骨髓增殖性疾病)、原发性未知的癌症]、抑制癌症的扩散、抑制转移、促进细胞凋亡或预防或治疗癌前病变(例如,骨髓增生异常综合征)。此外,预期本发明的化合物可用于预防或治疗硬皮病、肝硬化、特发性肺纤维化、炎性肠病或肌营养不良。

[0475] 本发明的化合物可以原样或作为与药物理学上可接受的载体混合的药物经口服或经肠道外向哺乳动物(优选人)给药。

[0476] 下面详细描述包含本发明的化合物的药物(有时简称为“本发明的药物”)。本发明的药物的剂型的实例包括口服制剂,例如片剂(例如,糖衣片、薄膜衣片、舌下片、口含片、口服速溶片)、丸剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂(例如,软胶囊、微胶囊)、糖浆、乳剂、悬浮液、薄膜(例如,口腔崩解膜、口腔粘膜贴膜)等。另外,本发明药物的剂型的实例包括注射剂、滴注剂、透皮剂(例如,离子电渗疗法透皮制剂)、栓剂、软膏剂、鼻制剂、肺制剂、滴眼剂等肠道外药剂。本发明的药物可以是控释制剂,如速释制剂、缓释制剂(例如,缓释微胶囊)等。

[0477] 本发明的药物可以通过制备制剂技术领域通常使用的公知的制造方法(例如日本药典中记载的方法)来制备。本发明的药物在必要时可包含适当量的通常用于制药领域的添加剂,例如赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、表面活性剂、悬浮剂、乳化剂、着色剂、防腐剂、芳香剂、矫味剂、稳定剂、增稠剂等。

[0478] 这些添加剂可以作为前述的药理学上可接受的载体。

[0479] 例如,片剂可以使用赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等制备,且丸剂和颗粒剂可以使用赋形剂、粘合剂、崩解剂制备。另外,可以使用赋形剂等来制备粉末和胶囊,可以使用甜味剂等来制备糖浆,并且可以使用悬浮剂、表面活性剂、乳化剂等来制备乳液和悬浮液。

[0480] 赋形剂的实例包括:乳糖、蔗糖、葡萄糖、淀粉、蔗糖、微晶纤维素、粉末状的甘草、甘露糖醇、碳酸氢钠、磷酸钙和硫酸钙。

[0481] 粘合剂的实例包括5-10wt%的淀粉液体糊剂、10-20wt%的阿拉伯胶溶液或明胶溶液、1-5wt%的黄芪胶溶液、羧甲基纤维素溶液、海藻酸钠溶液和甘油。

[0482] 崩解剂的实例包括淀粉和碳酸钙。

[0483] 润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙和净化滑石粉。

[0484] 甜味剂的实例包括葡萄糖、果糖、转化糖、山梨糖醇、木糖醇、丙三醇和净糖浆。

[0485] 表面活性剂的实例包括月桂基磺酸钠、聚山梨酸酯80、脱水山梨糖醇单脂肪酸性酯和聚氧烷基40硬脂酸酯。

[0486] 悬浮剂的实例包括阿拉伯胶、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素和膨润土。

[0487] 乳化剂的实例包括阿拉伯胶、黄芪胶、凝胶和聚山梨酸酯80。

[0488] 例如,当本发明的药物是片剂时,可按照本身已知的方法,如下制备片剂:向本发明的化合物中加入赋形剂(例如,乳糖、蔗糖、淀粉)、崩解剂(例如,淀粉、碳酸钙)、粘合剂(例如,淀粉、阿拉伯胶、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素)或润滑剂(例如,滑石粉、硬脂酸镁、聚乙二醇6000),将该混合物压缩模制,而后若需要的话,为了掩盖味道、实现肠溶性或缓释,通过本身已知的包衣方法施用包衣。例如,羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚氧乙二醇、Tween 80、Pluronic F68、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、Eudragit (Rohm, Germany 生产,甲基丙烯酸-丙烯酸共聚物)和染料(例如,红氧化铁、二氧化钛)可以用作包衣的包衣剂。

[0489] 上述注射剂包括静脉注射、皮下注射、皮内注射、肌肉注射、腹膜内注射、滴注注射等。

[0490] 可利用本身已知的方法制备这种注射剂,即,将本发明的化合物溶解、悬浮或乳化在无菌的水溶液或油溶液中。水溶液的实例包括盐水、含有葡萄糖和其它助剂等的等渗溶液(例如,D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、氯化钠)。水溶液可以含有适合的增溶剂,例如,醇(例如,乙醇)、多元醇(例如,丙二醇、聚乙二醇)、非离子型表面活性剂(例如,聚山梨酸酯80、HCO-50)。油溶液的实例包括芝麻油、大豆油,等等。油溶液可以含有适合的增溶剂。增溶剂的实例包括苯甲酸苄酯、苯甲醇,等等。注射剂可含缓冲剂(例如,磷酸盐缓冲液、乙酸钠缓冲液)、安抚剂(例如,苯扎氯铵、盐酸普鲁卡因)、稳定剂(例如,人血清白蛋白、聚乙二醇)、防腐剂(例如,苯甲醇、苯酚)等。如此制备的注射剂通常可填充在安瓿中。

[0491] 虽然本发明的药物中本发明的化合物的含量根据制剂形式而变化,但通常为相对于整个制剂的约0.01至约100wt%,优选地为约2至约85wt%,进一步优选为约5至约70wt%。

[0492] 尽管本发明药物中添加剂的含量根据制剂形式而变化,但通常为相对于整个制剂的约1至约99.9wt%、优选约10至约90wt%。

[0493] 本发明的化合物稳定且低毒性,可安全地使用。本发明化合物的每日剂量根据患者的病情和体重、化合物的种类、给药途径等而不同,例如,在对患者进行口服以治疗癌症时,其对于成人(体重约60公斤)的每日剂量约为1至约1000mg,优选地为约3至约300mg,更优选为约10至200mg的本发明的化合物,可以单次给药或每天分2或3份给药。

[0494] 当经肠道外给药本发明的化合物时,通常以液体形式(例如注射剂)给药。尽管本发明化合物的剂量根据给药受试者、靶器官、症状、给药方法等而变化,但是,所述剂量例如相对于1公斤体重为约0.01mg至约100mg,优选地为约0.01至约50mg,更优选约0.01至约20mg的本发明化合物,优选地通过静脉注射给予。

[0495] 本发明的化合物可与其它药物同时使用。具体而言,本发明的化合物可以与诸如激素治疗剂、化学治疗剂、免疫治疗剂、抑制细胞生长因子或细胞生长因子受体的作用的药物等药物一起使用。在下文中,可与本发明的化合物组合使用的药物简称为伴用药物。

[0496] 作为“激素治疗剂”,可使用例如磷雌酚、己烯雌酚、氯烯雌醚、乙酸甲羟孕酮、甲地孕酮、氯地孕酮、乙酸赛普龙、达那唑、烯丙雌醇、孕三烯酮(gestrinone)、美帕曲星、雷诺昔酚、奥美昔芬(ormeloxifene)、左美洛昔芬、抗雌激素(例如,柠檬酸它莫西芬、柠檬酸托瑞米芬)、丸剂、高雄烷、睾内酯(testrolactone)、氨鲁米特、LH-RH激动剂(例如,乙酸性瑞林、布舍瑞林、乙酸亮丙瑞林)、屈洛昔芬、环硫雄醇、乙炔雌二醇磺酸酯、芳族酶抑制剂(例如,盐酸法屈唑、阿那曲唑、Retrozole、依西美坦、伏氯唑、福美坦)、抗雄激素(例如,氟他胺、Bicartamide、尼鲁米特、恩杂鲁胺(enzalutamide))、 5α -还原酶抑制剂(例如,非那雄胺、依立雄胺、度他雄胺(dutasteride))、肾上腺皮质激素药物(例如,地塞米松、泼尼松龙(predonisolone)、倍他米松、氟羟脱氢皮醇)、雄激素合成抑制剂(例如,阿比特龙)、类视黄醇和延迟类视黄醇代谢的药物(例如,利阿唑)、甲状腺激素及其DDS(药物递送体系)制剂。

[0497] 作为“化学治疗剂”,可以使用烷基化剂、抗代谢物、抗癌抗生素和植物-衍生的抗癌剂。

[0498] 作为“烷基化剂”,可使用例如氮芥、氮芥-N-氧化物盐酸盐、Chlorambutyl、环磷酰胺、异环磷酰胺、硫替派、卡波醌、对甲苯磺酸英丙舒凡(Improsulfan)、白消安、盐酸嘧啶亚硝脒、二溴甘露醇、苯丙氨酸氮芥、达卡巴嗪、雷莫司汀(Ranimustine)、雌莫司汀磷酸钠、曲他胺、卡莫司汀、环己亚硝脒、链脲霉素、双溴丙基哌嗪、依托格鲁、卡铂、顺铂、米铂、奈达铂、奥沙利铂、六甲蜜胺、氨莫司汀、二溴螺氯铵(dibrospidium hydrochloride)、福莫司汀、松龙苯芥、嘧啶替派(Pumitepa)、苯达莫司汀(Ribomustine)、替莫唑胺、曲奥舒凡(treosulfan)、氯乙环磷酰胺、净司他丁斯酯、阿多来新、半胱胺亚硝脒(cystemustine)、比折来新(bizelesin)及其DDS制剂。

[0499] 作为“抗代谢物”,可使用例如巯基嘌呤、6-巯基嘌呤核糖核苷、硫肌苷、氨甲喋呤、培美曲唑(Pemetrexed)、依诺他滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、安西他滨盐酸盐、5-FU药物(例如,氟尿嘧啶、替加氟、UFT、去氧氟尿苷、卡莫氟、Gallocitabine、乙嘧替氟、卡培他滨)、氨基蝶呤、奈拉滨(nelzarabine)、亚叶酸钙、Tabloid、甘氨酸嘌呤(butocine)、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、克拉屈滨、乙嘧替氟、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、喷司他丁、吡曲克辛、碘苷、丙脒脲、噻唑呋啉、氨莫司汀、苯达莫司汀及其DDS制剂。

[0500] 作为“抗肿瘤抗生素”,可使用例如放线菌素D、放线菌素C、丝裂霉素C、色霉素A3、盐酸博来霉素、硫酸博来霉素、硫酸培洛霉素、盐酸柔红霉素、盐酸多柔比星、盐酸阿柔比星、盐酸吡柔比星、盐酸表柔比星、新制癌菌素、光神霉素、肉瘤霉素、嗜癌霉素、米托坦、盐酸佐柔比星、盐酸米托蒽醌、盐酸伊达比星及其DDS制剂(例如,包封多柔比星的PEG核糖体)。

[0501] 作为“植物-衍生的抗肿瘤药剂”,可使用例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、硫酸长春碱、硫酸醛基长春碱、硫酸去乙酰长春酰胺、表鬼臼毒噻吩糖苷、太平洋紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛(cabazitaxel)、长春瑞宾以及其DDS制剂。

[0502] 作为“免疫治疗剂”,可使用例如溶链菌制剂(picibanil)、云芝多糖K(krestin)、裂褶菌素、蘑菇多糖、乌苯美司、干扰素、白介素、巨噬细胞菌落-刺激因子、粒细胞菌落-刺

激因子、红细胞生成素、淋巴细胞毒素、BCG疫苗、小棒状杆菌、左旋四咪唑、多醣K、苯咪唑丙酸(procodazol)、抗CTLA4抗体(例如,易普利姆玛(ipilimumab)、tremelimumab)、抗PD-1抗体(例如,纳武单抗、派姆单抗)和抗PD-L1抗体。

[0503] “抑制细胞生长因子及其受体的作用的药物”中的“细胞生长因子”可以是任何能促进细胞增殖的物质,其通常是分子量不超过20,000的肽,并能够通过受体结合而在低浓度表达活性,且具体地可使用

[0504] (1) EGF(表皮生长因子)或具有与EGF基本相同活性的物质(例如,TGF α);

[0505] (2) 胰岛素或具有与胰岛素基本相同活性的物质(例如,胰岛素、IGF(胰岛素样生长因子)-1、IGF-2),

[0506] (3) FGF(成纤维细胞生长因子)或具有与FGF基本相同活性的物质(例如,酸性FGF、碱性FGF、KGF(角质形成细胞生长因子)、FGF-10)和

[0507] (4) 其它细胞生长因子(例如,CSF(克隆刺激因子)、EPO(红细胞生成素)、IL-2(白细胞介素-2)、NGF(神经生长因子)、PDGF(血小板生长因子)、TGF β (转化生长因子 β)、HGF(肝细胞生长因子)、VEGF(血管内皮生长因子)、调节蛋白、血管生成素)。

[0508] “细胞生长因子受体”可为能够与上述任何细胞生长因子结合的任何受体,并且具体可使用:EGF受体、heregulin受体(例如,HER3)、胰岛素受体、IGF受体-1、IGF受体-2、FGF受体-1或FGF受体-2、VEGF受体、血管生成素(angiotensin)受体(例如,Tie2)、PDGF受体等。

[0509] 作为“抑制细胞生长因子及其受体的作用的药物”,例如,可使用EGF抑制剂、TGF α 抑制剂、调节蛋白抑制剂、胰岛素抑制剂、IGF抑制剂、FGF抑制剂、KGF抑制剂、CSF抑制剂、EPO抑制剂、IL-2抑制剂、NGF抑制剂、PDGF抑制剂、TGF β 抑制剂、HGF抑制剂、VEGF抑制剂、血管生成素抑制剂、EGF受体抑制剂、HER2抑制剂、HER4抑制剂、胰岛素受体抑制剂、IGF-1受体抑制剂、IGF-2受体抑制剂、FGF受体-1抑制剂、FGF受体-2抑制剂、FGF受体-3抑制剂、FGF受体-4抑制剂、VEGF受体抑制剂、Tie-2抑制剂、PDGF受体抑制剂、Ab1抑制剂、Raf抑制剂、FLT3抑制剂、c-Kit抑制剂、Src抑制剂、PKC抑制剂、Smo抑制剂、ALK抑制剂、ROR1抑制剂、Trk抑制剂、Ret抑制剂、mTOR抑制剂、Aurora抑制剂、PLK抑制剂、MEK(MEK1/2)抑制剂、MET抑制剂、CDK抑制剂、Akt抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂等。更具体地,可使用抗VEGF抗体(例如,贝伐单抗(Bevacizumab)、雷莫芦单抗(Ramucirumab))、抗HER2抗体(例如,曲妥珠单抗(Trastuzumab)、帕妥珠单抗(Pertuzumab))、抗EGFR抗体(例如,西妥昔单抗(Cetuximab)、帕尼单抗(Panitumumab)、马妥珠单抗(Matuzumab)、尼妥珠单抗(Nimotuzumab))、抗HGF抗体、伊马替尼(Imatinib)、埃洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)、达沙替尼(Dasatinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、瓦他拉尼(Vatalanib)、依鲁替尼(Ibrutinib)、博舒替尼(Bosutinib)、卡博替尼(Cabozantinib)、克唑替尼(Crizotinib)、阿雷替尼(Alectinib)、维莫德吉(Vismodegib)、阿西替尼(Axitinib)、莫特塞尼(Motesanib)、尼洛替尼(Nilotinib)、6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-D]嘧啶-4-胺(AEE-788)、凡德他尼(Vandetanib)、西罗莫司(Temsirolimus)、依维莫司(Everolimus)、Enzastaurin、陶扎色替(Tozasertib)、磷酸2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)氨基甲酰基甲基]-1H-吡唑-3-基氨基]喹唑啉-7-基氧基]丙基]-N-乙基氨基]乙基酯(AZD-1152)、4-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-

5H-嘧啶并[5,4-D][2]苯并氮杂~~草~~-2-基氨基]苯甲酸、N-[2-甲氧基-5-[(E)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烯基磺酰基甲基]苯基]甘氨酸钠盐(ON-1910Na)、Volasertib、司美替尼(Selumetinib)、曲美替尼(Trametinib)、N-[2(R),3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)苯甲酰胺(PD-0325901)、博舒替尼(Bosutinib)、瑞戈非尼(Regorafenib)、阿法替尼(Afatinib)、Idelalisib、Ceritinib、达拉非尼(Dabrafenib)等。

[0510] 除上述药物之外,还可使用天冬酰胺酶、醋葡萄糖内酯、盐酸甲基苄肼、原卟啉-钴络合盐、汞血卟啉-钠、拓扑异构酶I抑制剂(例如,依立替康、托泊替康、Indotecan、Indimitecan)、拓扑异构酶II抑制剂(例如,索布佐生)、分化诱导性银子(例如,类视黄醇、维生素D)、其它血管生成抑制剂(例如,烟曲霉素、鲨鱼提取物、COX-2抑制剂)、 α -阻断剂(例如,盐酸坦洛新)、二膦酸(例如,帕米膦酸盐、唑来膦酸盐)、沙利度胺、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(Pomalidomide)、5-氮胞苷、地西他滨、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(Bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、ixazomib)、NEDD8抑制剂(例如,pevonedistat)、UAE抑制剂、PARP抑制剂(例如,奥拉帕尼(Olaparib)、尼拉帕尼(Niraparib)、维利帕尼(Veliparib)、卢卡帕尼(Rucaparib))、抗肿瘤抗体,例如,抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗、Obinutuzumab)、抗CCR4抗体(例如,Mogamulizumab)等、抗体-药物配合物(例如,曲妥珠单抗-美坦新(trastuzumab emtansine)、brentuximab vedotin)等作为伴用药物。

[0511] 通过本发明的化合物和伴用药物的组合,可达到例如以下的优异的效果:(1)与单次给药本发明的化合物或伴用药物相比,剂量可降低;(2)与本发明的化合物组合使用的药物可根据患者的情况(轻度病例、重度病例等)进行选择,(3)可设定更长的治疗期限,(4)可设计出持续的治疗效果,(5)组合使用本发明化合物和伴用药物可以产生协同作用等。

[0512] 在下文中,组合使用的本发明化合物和伴用药物称为“本发明的组合药剂”。

[0513] 当给药本发明的组合药剂时,给药期不受限制,并且本发明的化合物和伴用药物可同时给药,或者可以以一定时间间隔向给药对象给药。当以一定时间间隔给药时,该间隔根据有效成分、剂型和给药方法而变化,且例如,当首先给药伴用药物时,示例的方法为在给药伴用药物后的1分钟至3天、优选地10分钟至1天、更优选15分钟至1小时的时间范围内给药本发明化合物。当首先给药本发明的化合物时,示例的方法为在给本发明的化合物后的1分钟至1天、优选地10分钟至6小时、更优选15分钟至1小时的时间范围内给药伴用药物。伴用药物的剂量可根据临床使用的剂量确定,并且可以根据给药受试者、给药途径、疾病、组合等适当选择。

[0514] 作为本发明的化合物及伴用药物的给药方式,可提及以下方法:(1)同时配制本发明的化合物和伴用药物,制成给药的单一制剂。(2)分别配制本发明的化合物和伴用药物,制成两种制剂,以相同的给药途径将其同时给药。(3)分别配制本发明的化合物和伴用药物,得到两种制剂,以相同的给药途径、以交错的时间给药。(4)分别配制本发明的化合物和伴用药物,得到两种制剂,通过不同的给药途径同时给药。(5)分别配制本发明的化合物和伴用药物,得到两种制剂,分别以不同的给药途径、以交错的时间给药(例如,本发明的化合物和并用药物按此顺序或相反的顺序给药)等。

[0515] 基于临床上使用的剂量,可恰当地选择伴用药物的剂量。按照受试者、给药途径、靶向疾病、症状、组合等,恰当地选择本发明化合物和伴用药物的混合比率。例如,当受试者

是人时,相对于1重量份数的本发明的化合物,可使用0.01至100重量份数的伴用药物。

[0516] 本发明的化合物或本发明的组合药剂可进一步与非药物治疗法组合使用。具体而言,本发明的化合物或本发明的组合药剂可与非药物治疗法组合使用,例如,(1)手术,(2)使用血管紧张素II等诱导的加压化学治疗,(3)基因治疗,(4)热疗,(5)冷疗,(6)激光烧灼,(7)放疗。

[0517] 例如,在进行上述手术等之前或之后,或在将两种或三种以上的药物组合治疗之前或之后,使用本发明的化合物或本发明的组合药剂,可达到如预防耐药性表达、延长疾病等、延长无疾病期(无疾病生存期)、抑制癌症转移或复发、延长寿命等效果。

[0518] 此外,本发明的化合物或本发明的组合药剂可与以下支持性的疗法组合:(i)给药多种抗生素(例如, β -内酰胺类如头孢替安(Pansporin)等,大环内酯类如克拉霉素等)以治疗传染病的组合,(ii)静脉内给药静脉输入营养液、氨基酸制剂、一般维生素制剂用于改善营养不良,(iii)给药吗啡以减轻疼痛,(iv)给药可改善副作用的药物,所述副作用例如恶心、呕吐、厌食、腹泻、白细胞减少症、血小板减少症、血红蛋白浓度降低、脱发、肝病、肾病、DIC、发热等(v)给药抑制癌症对多种药物耐药性的药物。

[0519] 实施例

[0520] 通过参考以下实施例、实验实施例和制剂实施例进一步详细解释本发明,所述实施例、实验实施例和制剂实施例不限制本发明且可以在不脱离本发明范围的情况下进行改变。

[0521] 以下实施例中的“室温”表示通常为约10℃至约35℃的范围。除非另有说明,否则混合溶剂的比率为体积混合比,且%表示重量%。

[0522] 除非特别指出,否则实施例中的柱色谱的洗脱是在通过TLC(薄层色谱)观察下进行的。对于TLC观察,将Merck制造的60F₂₅₄用作TLC板,并将用作柱色谱的洗脱溶剂的溶剂用作展开剂。此外,为了检测,采用了UV检测器。在硅胶柱色谱中,NH的指示是指使用氨基丙基硅烷-键合的硅胶。在制备型HPLC(高效液相色谱)中,C18的指示表示使用十八烷基-键合硅胶。除非另有说明,否则显示的洗脱溶剂比率为体积混合比率。

[0523] 为了进行¹H NMR分析,使用ACD/SpecManager(商品名)软件等。有时不描述羟基基团、氨基基团等质子的非常轻微的峰。

[0524] MS通过LC/MS测量。作为电离法,使用ESI法或APCI法。数据表示测量值。通常,可观察到分子离子峰;然而,其可被观察为碎片离子。在盐的情况下,通常观察到游离形式的分子离子峰或碎片离子峰。

[0525] 在以下实施例中,使用以下缩写。

[0526] mp:熔点

[0527] MS:质谱

[0528] M:摩尔浓度

[0529] N:当量浓度

[0530] CDCl₃:氘代氯仿

[0531] DMSO-d₆:氘代二甲基亚砜

[0532] ¹H NMR:质子核磁共振

[0533] LC/MS:液相色谱质谱

- [0534] ESI:电喷雾电离
- [0535] APCI:大气压化学电离
- [0536] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$:三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
- [0537] XANTPHOS:(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)
- [0538] TFA:三氟乙酸
- [0539] DIPEA:N,N-二异丙基乙基胺
- [0540] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$:二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)
- [0541] $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$:二氯双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)钯(II)
- [0542] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:四三苯基膦钯(0)
- [0543] DMA:N,N-二甲基乙酰胺
- [0544] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0545] THF:四氢呋喃
- [0546] DME:1,2-二甲氧基乙烷
- [0547] MeOH:甲醇
- [0548] DMSO:二甲基亚砜
- [0549] AcOH:乙酸
- [0550] NMP:N-甲基吡咯烷酮
- [0551] TEA:三乙胺
- [0552] DMAP:4-二甲基氨基吡啶
- [0553] 实施例199
- [0554] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-羟基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲
- [0555] A) (反式-4-((4-溴苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯
- [0556] 将(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.5g)、1-溴-4-碘苯(1.98g)、XANTPHOS(0.486g)、2-甲基丙烷-2-酸钠(1.01g)和甲苯(30mL)的混合物脱气并用氩气取代。在室温,向混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.385g),并将混合物在氩气气氛中、在80℃搅拌过夜。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(硅胶,乙酸乙酯/己烷和NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.16g)。
- [0557] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.1, 371.1。
- [0558] B) (反式-4-((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯
- [0559] 将(反式-4-((4-溴苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.67g)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.411g)、碳酸铯(2.95g)、DMF(30mL)和水(3mL)的混合物脱气,并用氩气取代。在室温,向混合物中添加 $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (0.304g),并将混合物在氩气气氛中、在100℃搅拌过夜。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.41g)。
- [0560] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.2。
- [0561] C) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)环己基)

氨基甲酸叔丁基酯

[0562] 在室温,向(反式-4-((4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg)、TEA(0.563mL)和THF(12mL)的混合物中添加异氰酸苄基酯(0.500mL),并将混合物搅拌过夜。在室温,将反应混合物添加至水中,并通过过滤收集沉淀。将所得固体通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(610mg)。

[0563] MS: $[M+H]^+$ 504.3。

[0564] D) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲盐酸盐

[0565] 在室温,向(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(610mg)和THF(15mL)的混合物中添加4M盐酸乙酸乙酯溶液(30.3mL),并将混合物在室温搅拌3小时。将混合物减压浓缩,得到标题化合物(533mg)。

[0566] MS: $[M+H]^+$ 404.2。

[0567] E) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-羟基丙基)氨基)-嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲

[0568] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲盐酸盐(207mg)、DIPEA(0.334mL)、2-氯-4-((3-羟基丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(100mg)和DMF(5mL)的混合物在室温搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),并将所得固体用乙酸乙酯/庚烷洗涤并结晶,得到标题化合物(34.4mg)。

[0569] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 0.99-1.20(2H, m), 1.37(2H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 1.55-1.72(2H, m), 1.72-1.98(4H, m), 3.25-3.51(5H, m), 3.87(3H, s), 4.15(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.18-4.31(1H, m), 4.38-4.52(1H, m), 5.70-5.91(1H, m), 7.11-7.52(9H, m), 7.62(2H, dd, $J=8.3, 2.7\text{Hz}$), 7.89(1H, s), 8.06-8.12(1H, m), 8.17(1H, s)。

[0570] 实施例319

[0571] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲

[0572] A) (反式-4-((5-溴吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0573] 将(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(14.53mL)、5-溴-2-氟吡啶(22.8g)、DIPEA(30.5g)和NMP(250mL)的混合物在180℃搅拌4小时。在0℃,向反应混合物中添加水,并将混合物在室温搅拌1小时。将所得固体通过过滤收集并从乙酸乙酯/庚烷中结晶,得到标题化合物(11.62g)。

[0574] MS: $[M+H]^+$ 370.1。

[0575] B) (5-溴吡啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸4-硝基苯基酯

[0576] 将(反式-4-((5-溴吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(50.96g)、DIPEA(73.3g)、氯甲酸4-硝基苯基酯(56.6g)和THF(600mL)的混合物在室温搅拌4小时。向反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液在室温,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用碳酸氢钠饱和水溶液和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物从乙酸乙

酯/己烷中结晶,得到标题化合物(62.26g)。

[0577] MS: $[M+H-Boc]^+ 435.1$ 。

[0578] C) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-溴吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0579] 将(5-溴吡啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(66.54g)、1-苄基甲胺(40.4g)和NMP(500mL)的混合物在70℃搅拌过夜。向反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液在室温,并将混合物在室温搅拌1小时。通过过滤收集所得沉淀,用水洗涤,并从乙酸乙酯/己烷中结晶,得到标题化合物(50.19g)。

[0580] MS: $[M+H]^+ 503.2$ 。

[0581] D) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0582] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-溴吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(50.19g)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(27.8g)、 $PdCl_2(dppf)$ 二氯甲烷加合物(4.15g)、2M碳酸铯水溶液(100mL)和DMF(500mL)的混合物在氩气气氛中、在100℃搅拌3小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所得固体从乙酸乙酯/己烷中结晶,得到标题化合物(42.37g)。

[0583] MS: $[M+H]^+ 505.3$ 。

[0584] E) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒盐酸盐

[0585] 在室温,向(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(42.37g)和THF(700mL)的混合物中添加4M盐酸乙酸乙酯溶液(70mL)。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌9小时。通过过滤收集沉淀,得到标题化合物(40.23g)。

[0586] MS: $[M+H]^+ 405.2$ 。

[0587] F) 3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒

[0588] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒盐酸盐(10.01g)、2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(4.34g)、DIPEA(8.8g)和DMA(250mL)的混合物在室温搅拌3小时。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(3.59g)。

[0589] MS: $[M+H]^+ 542.2$ 。

[0590] G) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒

[0591] 在室温,向3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒(150mg)和NMP(3mL)的混合物中添加氧杂环丁烷-3-胺(40.5mg)和DIPEA(0.147mL)。将反应混合物在氮气气氛中、在60℃搅拌3小时。在室温,向

反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,甲醇/乙酸乙酯)并从乙酸乙酯/庚烷中结晶,得到标题化合物(113mg)。

[0592] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.21-1.57 (4H, m), 1.67-1.94 (4H, m), 3.34-3.64 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.09-4.27 (3H, m), 4.53-4.72 (4H, m), 4.74-5.03 (1H, m), 6.45-6.54 (1H, m), 7.15-7.33 (6H, m), 7.36-7.64 (1H, m), 7.93-8.08 (3H, m), 8.13-8.21 (1H, m), 8.23-8.31 (1H, m), 8.73-8.81 (1H, m)。

[0593] 实施例440

[0594] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒

[0595] 将3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒(100mg)、5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)硼酸(55.6mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (12.41mg)、2M碳酸铯水溶液(0.184mL)和NMP(3mL)的混合物在微波辐射中、在100℃搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)稀释,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯)。将残余物通过HPLC提纯(L-柱20DS,流动相:水/乙腈(5mM乙酸铵-基))。向所得级分添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,经无水硫酸镁干燥,减压浓缩,从DMSO和水中结晶,得到标题化合物(30.3mg)。

[0596] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.57 (4H, m), 1.75-2.06 (4H, m), 3.34-3.41 (3H, m), 3.59-3.77 (1H, m), 3.84-3.94 (3H, m), 4.09-4.32 (3H, m), 6.44-6.59 (1H, m), 7.14-7.35 (6H, m), 7.94-8.03 (2H, m), 8.22-8.29 (1H, m), 8.49-8.67 (1H, m), 8.70-8.78 (2H, m), 8.78-8.87 (1H, m), 9.22-9.27 (1H, m), 9.29-9.37 (1H, m)。

[0597] 实施例469

[0598] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒

[0599] A) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒

[0600] 将3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒(168.7mg)、3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(100mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (22.04mg)、2M碳酸钠水溶液(0.311mL)、DME(1.2mL)和DMF(0.6mL)的混合物在微波辐射中、在100℃搅拌1小时。滤去不溶材料,并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(210mg)。

[0601] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 672.5。

[0602] B) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒

[0603] 将3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒(210mg)、2M

盐酸甲醇溶液(0.469mL)和甲醇(3mL)的混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(43.2mg)。

[0604] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.32-1.59 (4H, m), 1.75-2.03 (4H, m), 2.29 (3H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 3.55-3.73 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.20 (3H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.49-6.60 (2H, m), 7.15-7.34 (6H, m), 7.94-8.16 (3H, m), 8.24-8.31 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 8.73-8.82 (1H, m), 13.11-13.22 (1H, m)。

[0605] 实施例482

[0606] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒

[0607] 将3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(22.91mg)、DIPEA(0.097mL)、3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒(75mg)和DMF(5mL)的混合物在室温搅拌。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(48mg)。

[0608] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (7H, s), 1.79 (3H, brs), 1.92 (1H, brs), 3.36-3.73 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.19 (7H, d, $J=5.95\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=13.79\text{Hz}$), 6.45-6.55 (1H, m), 7.16-7.31 (6H, m), 7.51 (1H, dd, $J=18.32, 7.84\text{Hz}$), 7.95-8.02 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=16.63\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=3.31\text{Hz}$), 8.76 (1H, dd, $J=3.76\text{Hz}$)。

[0609] 实施例483

[0610] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脒

[0611] A) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0612] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-溴苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(2.5g)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(1.755g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 二氯甲烷加合物(0.406g)、碳酸铯(3.24g)、水(5mL)和DMF(50mL)的混合物在氩气气氛中、在90℃搅拌2小时。向反应混合物中添加饱和盐水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(2.09g)。

[0613] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 531.3$ 。

[0614] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脒盐酸盐

[0615] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(2.09g)、4M盐酸乙酸乙酯溶液(50mL)和MeOH(90mL)的混合物在室温搅拌18小时。减压蒸发溶剂,并将沉淀物悬浮于乙酸乙酯和二异丙基醚中,并通过过滤收集,得到标题化合物(1.67g)。

[0616] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 431.2$ 。

[0617] C) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脒

[0618] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲盐酸盐(107.1mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(58.4mg)、DIPEA(148mg)和NMP(2mL)的混合物在室温搅拌16小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH₂,乙酸乙酯/甲醇)并从乙醇和己烷中结晶,得到标题化合物(17.1mg)。

[0619] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ0.99-1.21(2H,m),1.26-1.49(2H,m),1.73-1.96(4H,m),3.37-3.48(1H,m),3.52(3H,s),4.16(2H,d,J=5.7Hz),4.19-4.37(1H,m),4.49-4.70(4H,m),4.71-5.05(1H,m),5.72-5.94(1H,m),6.41-6.58(1H,m),7.12-7.43(7H,m),7.53-7.92(4H,m),7.93-8.09(1H,m),8.10-8.31(2H,m)。

[0620] 实施例485

[0621] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲

[0622] A) 2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲腈

[0623] 向氢化钠(60%油分散体,25.3mg)和THF(8mL)的混合物中添加氧杂环丁烷-3-醇(46.8mg)并将混合物在0℃搅拌10分钟。在0℃,向混合物中添加2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(100mg)并将混合物搅拌1小时。向反应混合物添加饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(58mg)。

[0624] MS:[M+H]⁺212.0。

[0625] B) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲

[0626] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲盐酸盐(101mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲腈(58mg)、DIPEA(0.14mL)和DMF(5mL)的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(59mg)。

[0627] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ1.30-1.56(4H,m),1.73-1.91(4H,m),3.60(1H,dt,J=12.18,6.09Hz),3.34-3.49(1H,m),3.89(3H,s),4.13-4.23(3H,m),4.56-4.64(2H,m),4.72-4.78(1H,m),4.80-4.91(1H,m),5.53-5.62(1H,m),6.45-6.52(1H,m),7.16-7.32(6H,m),7.97-8.07(2H,m),8.21-8.32(1H,m),8.47-8.51(1H,m),8.76(1H,dd,J=4.18Hz)。

[0628] 实施例495

[0629] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲

[0630] A) (反式-4-((5-溴吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0631] 向(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(20g)和1-丁醇(100mL)的混合物中添加2,5-二溴吡啶(26.6g)和DIPEA(24.1g),并将混合物搅拌回流过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层通过无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(22.8g)。

[0632] MS:[M+H-tBu]⁺315.1。

[0633] B) (反式-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0634] 将(反式-4-((5-溴吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.1g)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(936mg)、PdCl₂(dppf)(220mg)、碳酸铯(2g)、水和二噁烷(1:10)(10mL)的混合物在氮气气氛中、在110℃搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,并通过无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(810mg)。

[0635] MS: [M+H]⁺373.3。

[0636] C) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯

[0637] 向(反式-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(9g)的THF(80mL)溶液中添加氯甲酸4-硝基苯基酯(7.3g)和DIPEA(6.2g),并将混合物在室温搅拌过夜。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(10.2g)。

[0638] MS: [M+H-tBu] 482.2。

[0639] D) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0640] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(10g)、1-苄基甲胺(12g)和DMF(20mL)的混合物在70℃搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(3.7g)。

[0641] MS: [M+H]⁺506.3。

[0642] E) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲三氟乙酸盐

[0643] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(3.70g)、TFA(5mL)和二氯甲烷(10mL)的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物减压蒸发,得到标题化合物(3.7g)。

[0644] MS: [M+H]⁺406.4。

[0645] F) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲

[0646] 将2-氯-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-5-甲腈(45.6mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲三氟乙酸盐(80mg)、DIPEA(0.134mL)和DMF(3mL)的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(25mg)。

[0647] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ1.36-1.55(4H,m),1.80-1.93(3H,m),1.93-2.04(1H,m),3.52-3.78(1H,m),3.92(3H,s),4.16-4.30(3H,m),6.79-6.87(1H,m),7.18-7.33(5H,m),8.07-8.18(3H,m),8.39-8.53(3H,m),8.78(1H,d,J=10.20Hz),8.91(1H,dd,J=11.38,

1.37Hz)。

[0648] 实施例527

[0649] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲

[0650] A) 2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈

[0651] 在0℃,向2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(2.36g)和THF(50mL)的混合物中添加氧杂环丁烷-3-胺(0.991g)。将反应混合物在氮气气氛中、在0℃搅拌1小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(753.2mg)。

[0652] MS: $[M+H]^+$ 211.0。

[0653] B) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲

[0654] 在室温,向2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(54.8mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲盐酸盐(104.3mg)和NMP(2mL)的混合物中添加DIPEA(153mg)。将反应混合物在室温搅拌16小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷)并从乙醇和己烷中结晶,得到标题化合物(37mg)。

[0655] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.06-1.20 (2H, m), 1.28-1.49 (2H, m), 1.69-1.97 (4H, m), 3.44 (1H, qd, $J=7.0, 5.1\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.24 (1H, t, $J=11.6\text{Hz}$), 4.32-4.70 (4H, m), 4.72-5.04 (1H, m), 5.70-5.89 (1H, m), 7.09-7.21 (5H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.33-7.69 (3H, m), 7.84-7.92 (1H, m), 7.93-8.06 (1H, m), 8.11-8.22 (2H, m)。

[0656] 实施例530

[0657] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲

[0658] A) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0659] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-溴苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(6.2g)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(2.8g)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.72g)、碳酸钾(2.6g)、二噁烷(40mL)和水(10mL)的混合物在氮气气氛中、在100℃搅拌2小时。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(二氯甲烷/甲醇),得到标题化合物(4.2g)。

[0660] MS: $[M+H]^+$ 531.1。

[0661] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲盐酸盐

[0662] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(4.2g)和4M盐酸二噁烷溶液(30mL)的混合物在室温搅拌4小时。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(3.1g)。

[0663] MS: $[M+H]^+$ 431.3。

[0664] C) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲

[0665] 在室温,向2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(53.6mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲盐酸盐(111.2mg)和NMP(2mL)的混合物中添加DIPEA(0.207mL)。将反应混合物在室温搅拌16小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇)并从乙酸乙酯和己烷中结晶。将所得粗制结晶通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇)并从乙醇和己烷中结晶,得到标题化合物(29.1mg)。

[0666] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.06-1.23 (2H, m), 1.26-1.48 (2H, m), 1.73-1.96 (4H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.46 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.20-4.31 (1H, m), 4.47-4.61 (3H, m), 4.68 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.73-5.03 (1H, m), 5.88-6.03 (1H, m), 6.56-6.67 (1H, m), 6.69-6.80 (1H, m), 7.10-7.66 (8H, m), 7.74-7.89 (3H, m), 7.92-8.07 (1H, m), 8.13-8.21 (1H, m)。

[0667] 实施例532

[0668] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲

[0669] A) (反式-4-((6-溴哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0670] 将(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(20g)、3,6-二溴哒嗪(26.6g)、DIPEA(24.1g)和1-丁醇(100mL)的混合物搅拌加热回流过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(26.4g)。

[0671] MS: $[M+H]^+$ 371.1。

[0672] B) (6-溴哒嗪-3-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸4-硝基苯基酯

[0673] 在室温,向(反式-4-((6-溴哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(20g)和THF(100mL)的混合物中添加氯甲酸4-硝基苯基酯(13g)和DIPEA(13.9g)。将反应混合物在室温搅拌过夜。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(28.9g)。MS: $[M+H-tBu]^+$ 480.1。

[0674] C) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(6-溴哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0675] 将(6-溴哒嗪-3-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(28.9g)、1-苄基甲胺(6.9g)和THF(100mL)的混合物在50℃搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(7.2g)。

[0676] MS: $[M+H]^+$ 504.3。

[0677] D) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0678] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(6-溴哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基

酯(343mg)、PdCl₂(dppf)(50mg)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(211mg)、碳酸铯(443mg)、二噁烷和水(10:1)(10mL)的混合物在氮气气氛中、在110℃搅拌过夜。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(220mg)。

[0679] MS: [M+H]⁺506.4。

[0680] E) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲盐酸盐

[0681] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(2.8g)和4M盐酸二噁烷溶液(10mL)的混合物在室温搅拌2小时。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(2.3g)。

[0682] MS: [M+H-tBu]⁺406.3。

[0683] F) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲

[0684] 在室温,向2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(49.6mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲盐酸盐(99mg)和NMP(2mL)的混合物中添加DIPEA(0.195mL)。将反应混合物在室温搅拌16小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇)并从乙醇和己烷中结晶,得到标题化合物(40.6mg)。

[0685] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ1.25-1.59(4H,m),1.85(4H,d,J=12.9Hz),3.37-3.69(1H,m),3.93(3H,s),4.14-4.36(3H,m),4.49-4.72(4H,m),4.76-5.07(1H,m),6.87(1H,t,J=5.8Hz),7.11-7.36(5H,m),7.38-7.69(2H,m),7.88-8.11(2H,m),8.11-8.24(2H,m),8.40-8.57(1H,m)。

[0686] 实施例536

[0687] 3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-5-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲

[0688] A) 2-(甲基硫烷基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-5-甲腈

[0689] 将4-氯-2-(甲基硫烷基)嘧啶-5-甲腈(0.98g)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.615g)、PdCl₂(Amphos)₂(0.374g)、2M碳酸钠水溶液(5.28mL)和DME(13mL)的混合物在微波辐射中、在100℃搅拌1小时。滤去不溶材料,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(0.9g)。

[0690] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ1.43-1.57(3H,m),1.92-2.05(2H,m),2.22-2.39(1H,m),2.64(3H,s),3.43-3.55(1H,m),3.74-3.85(1H,m),6.02(1H,dd,J=9.3,2.0Hz),7.11(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,d,J=2.0Hz),9.18(1H,s)。

[0691] B) 2-(甲基硫烷基)-4-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-5-甲腈

[0692] 将2-(甲基硫烷基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-5-甲腈(0.8g)、6M盐酸水溶液(1.327mL)和MeOH(10mL)的混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己

烷),得到标题化合物(0.33g)。

[0693] MS: $[M+H]^+$ 218.1。

[0694] C) 2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-5-基)嘧啶-5-甲腈

[0695] 在0℃,向2-(甲基硫烷基)-4-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-5-甲腈(49mg)和乙腈(5mL)的混合物中添加磺酰二氯(152mg)。将反应混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,得到标题化合物(22.6mg)。

[0696] MS: $[M+H]^+$ 240.0。

[0697] D) 3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-5-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲

[0698] 将2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-5-基)嘧啶-5-甲腈(22.6mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲(41.4mg)、碳酸钾(26mg)和DMF(1mL)的混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(13mg)。

[0699] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.53 (4H, m), 1.75-2.03 (4H, m), 3.58-3.77 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.15-4.30 (3H, m), 6.47-6.57 (1H, m), 7.15-7.36 (6H, m), 7.96-8.03 (2H, m), 8.14-8.19 (1H, m), 8.23-8.31 (2H, m), 8.62-8.79 (2H, m), 13.72-13.84 (1H, m)。

[0700] 实施例538

[0701] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲

[0702] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲盐酸盐(40.7mg)、2-氯-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-5-甲腈(25mg)、DIPEA(0.08mL)和DMF(3mL)的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(23.8mg)。

[0703] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.60 (4H, m), 1.81-2.22 (4H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.19-4.34 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=4.89\text{Hz}$), 7.18-7.33 (5H, m), 7.53 (1H, t, $J=8.56\text{Hz}$), 7.97 (1H, t, $J=8.64\text{Hz}$), 8.09 (1H, t, $J=4.20\text{Hz}$), 8.16 (2H, t, $J=4.67\text{Hz}$), 8.45-8.54 (2H, m), 8.78 (1H, d, $J=8.31\text{Hz}$)。

[0704] 实施例539

[0705] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲

[0706] 在室温,向2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(30.5mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲三氟乙酸盐(72.1mg)和NMP(1.5mL)的混合物中添加DIPEA(0.121mL)。将反应混合物在室温搅拌3天。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(21.9mg)。

[0707] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.26-1.46 (4H, m), 1.73-1.93 (4H, m), 3.36-3.64 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.20 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.52-5.06 (5H, m), 6.73-6.87 (1H, m), 7.11-7.65

(6H,m), 7.91-8.22 (3H,m), 8.35-8.46 (2H,m), 8.82-8.95 (1H,m)。

[0708] 实施例542

[0709] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲

[0710] A) 3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲

[0711] 将2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(0.368g)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲盐酸盐(0.85g)、DIPEA(1.243g)和DMA(15mL)的混合物在室温搅拌3小时。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(223.8mg)。

[0712] MS: [M+H]⁺543.2。

[0713] B) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲

[0714] 将3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲(78mg)、3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(46.2mg)、PdCl₂(Amphos)₂(10.17mg)、2M碳酸钠水溶液(0.144mL)、DME(1mL)和DMF(0.5mL)的混合物在微波辐射中、在100℃搅拌1小时。滤去不溶材料并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(86mg)。

[0715] MS: [M+H]⁺673.3。

[0716] C) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲

[0717] 将3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲(86mg)和TFA(1mL)的混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(27.8mg)。

[0718] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ1.35-1.62(4H,m), 1.78-2.04(4H,m), 2.23-2.32(3H,m), 3.60-3.75(1H,m), 3.93(3H,s), 4.17-4.35(3H,m), 6.54-6.61(1H,m), 6.84-6.94(1H,m), 7.16-7.36(5H,m), 7.52(1H,dd, J=9.0, 4.7Hz), 7.92-8.02(1H,m), 8.05-8.22(2H,m), 8.47(1H,d, J=1.4Hz), 8.59(1H,d, J=10.8Hz), 13.11-13.23(1H,m)。

[0719] 实施例552

[0720] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲

[0721] A) 3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲

[0722] 将2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(236mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲三氟乙酸盐(641.2mg)、DIPEA(1.078mL)和DMA(10mL)的混

合物在室温搅拌3小时。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(192.9mg)。

[0723] MS: $[M+H]^+$ 543.2。

[0724] B) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲

[0725] 将3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲(64.9mg)、3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(38.4mg)、 $PdCl_2$ (Amphos) $_2$ (8.46mg)、2M碳酸钠水溶液(0.12mL)、THF(0.5mL)和DMF(0.25mL)的混合物在微波辐射中、在100℃搅拌1小时。滤去不溶材料并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(61.1mg)。

[0726] MS: $[M-H]^-$ 671.3。

[0727] C) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲

[0728] 将3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲(61.1mg)和TFA(1mL)的混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(9.4mg)。

[0729] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.55(4H, m), 1.80-2.01(4H, m), 2.24-2.32(3H, m), 3.58-3.76(1H, m), 3.92(3H, s), 4.16-4.32(3H, m), 6.58(1H, d, $J=4.3$ Hz), 6.76-6.87(1H, m), 7.15-7.35(5H, m), 8.04-8.16(2H, m), 8.39-8.45(2H, m), 8.59(1H, d, $J=13.0$ Hz), 8.87-8.94(1H, m), 13.11-13.21(1H, m)。

[0730] 实施例553

[0731] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0732] A) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0733] 将(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(1.376g)、(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-溴吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(3g)、 $PdCl_2$ (Amphos) $_2$ (0.401g)、2M碳酸铯水溶液(5.96mL)和DMF(60mL)的混合物在80℃搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,得到标题化合物(2.62g)。MS: $[M+H]^+$ 533.3。

[0734] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0735] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(2.12g)和TFA(50mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物

(1.722g)。

[0736] MS: $[M+H]^+$ 433.3。

[0737] C) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0738] 将2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(35mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲(41.4mg)、DIPEA(0.067mL)和NMP(3mL)的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/己烷)和HPLC(L-柱20DS, 流动相:水/乙腈(5mM碳酸氢铵-基))。将所得级分减压浓缩,并将所得固体用乙酸乙酯和二异丙基醚处理,得到标题化合物(18.2mg)。

[0739] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.46(2H, m), 1.46-1.66(2H, m), 1.75-1.93(4H, m), 3.38-3.65(1H, m), 3.98(3H, s), 4.15-4.29(3H, m), 4.55-5.06(5H, m), 6.75-6.88(1H, m), 7.18-7.41(6H, m), 7.63(1H, d, $J=7.13\text{Hz}$), 7.95-8.09(1H, m), 8.15-8.24(2H, m), 8.88-8.92(1H, m), 9.04(2H, s)。

[0740] 实施例566

[0741] 3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0742] A) 3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲

[0743] 在氮气气氛中、在0℃,向2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1.48g)、二氯乙烷和叔丁醇(1:1)(15mL)的混合物中添加1M氯化锌四氢呋喃溶液(13.6mL)。将混合物搅拌1小时,并在相同的温度添加1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲盐酸盐(600mg)和TEA(275mg)。将反应混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用二氯甲烷萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过HPLC提纯(L-柱20DS, 流动相:水/乙腈(0.1%三氟乙酸-基)),得到标题化合物(140mg)。

[0744] MS: $[M+H]^+$ 585.2。

[0745] B) 3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0746] 将3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲(60mg)、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷(12.8mg)、DIPEA(40.1mg)和DMF(2mL)的混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物通过HPLC提纯(L-柱20DS, 流动相:水/乙腈(0.1%三氟乙酸-基)),得到标题化合物(25.2mg)。

[0747] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.43(4H, m), 1.79-1.81(3H, m), 1.94-1.97(1H, m), 2.13-2.15(2H, m), 3.49(3H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.70(2H, s), 3.89(3H, s), 4.18-4.20(3H, m), 4.48-4.51(4H, m), 6.49-6.51(1H, m), 7.17-7.23(5H, m), 7.27-7.31(2H, m), 7.99-8.02(2H, m), 8.10-8.15(1H, m), 8.27(1H, s), 8.76-8.78(1H, m)。

[0748] 实施例574

[0749] 3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0750] 将3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲(55.0mg)、氧杂环丁烷-3-胺(7.56mg)和DMF(2mL)的混合物在60℃搅拌4小时。将反应混合物通过HPLC提纯(L-柱20DS,流动相:水/乙腈(0.1%三氟乙酸-基)),得到标题化合物(21.6mg)。

[0751] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 1.31-1.41(4H,m),1.79-1.90(4H,m),3.31-3.53(1H,m),3.89(3H,s),4.14-4.20(3H,m),4.56-4.71(4H,m),4.76-4.97(1H,m),6.49-6.54(1H,m),7.06-7.37(8H,m),7.98-8.06(3H,m),8.26-8.28(1H,m),8.76-8.78(1H,m)。

[0752] 实施例575

[0753] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲

[0754] A) (反式-4-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0755] 将(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁基酯(28.3g)、5-溴-2-氯嘧啶(25g)、DIPEA(56mL)和1-丁醇(150mL)的混合物在110℃搅拌16小时。减压蒸发溶剂。在室温向残余物中添加乙醇(100mL)和水(100mL),并将混合物搅拌30分钟。将所得固体通过过滤收集,并用水和2-丙醇洗涤,得到标题化合物(41.5g)。

[0756] MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+315.0$ 。

[0757] B) (5-溴嘧啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸4-硝基苯基酯

[0758] 在室温,向(反式-4-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(9.17g)、DIPEA(17.25mL)和THF(120mL)的混合物中添加氯甲酸4-硝基苯基酯(15.96g)。将反应混合物在室温搅拌16小时。滤去不溶材料,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(13.02g)。MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+480.0$ 。

[0759] C) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-溴嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0760] 在室温,向(5-溴嘧啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(13.02g)和NMP(150mL)的混合物中添加1-苯基甲胺(7.8g)。将反应混合物在氮气气氛中、在70℃搅拌2小时。向反应混合物中添加水,通过过滤收集所得固体,并用水和二异丙基醚洗涤,得到标题化合物(8.1g)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+504.1$ 。

[0761] D) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0762] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-溴嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.7g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (310mg)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.7g)、2M碳酸钠水溶液(3.37mL)和DME(50mL)的混合物在氮气气氛中、在80℃搅拌6小时。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷)和硅胶柱色谱(NH,乙酸乙酯/己烷)提纯,得到标题化合物(1.435g)。

[0763] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+506.3$ 。

[0764] E) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲盐酸盐

[0765] 在室温,向(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)

氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(112.5mg)和THF(1mL)的混合物中添加4M盐酸乙酸乙酯溶液(3mL)。将反应混合物在室温搅拌16小时,并减压蒸发溶剂,得到标题化合物(92.3mg)。

[0766] MS: $[M+H]^+$ 406.1。

[0767] F) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲

[0768] 在室温,向2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(36.1mg)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲盐酸盐(46.1mg)和NMP(2mL)的混合物中添加DIPEA(0.091mL)。将反应混合物在室温搅拌16小时,并添加2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(17.1mg)。将反应混合物在70℃搅拌2小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物用乙酸乙酯和乙醇洗涤,得到标题化合物(31.7mg)。

[0769] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.27-1.49(2H, m), 1.62-2.01(4H, m), 2.07-2.28(2H, m), 3.51-3.83(1H, m), 3.88(3H, s), 4.32-4.74(7H, m), 4.76-5.06(1H, m), 7.16-7.38(5H, m), 7.40-7.73(1H, m), 7.95(1H, s), 7.97-8.14(1H, m), 8.15-8.32(2H, m), 8.78-8.91(2H, m), 9.03(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$)。

[0770] 实施例577

[0771] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0772] A) 4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基硫烷基)嘧啶-5-甲腈

[0773] 将4-氯-2-(甲基硫烷基)嘧啶-5-甲腈(966mg)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁基酯(3.22g)、 $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (193.8mg)、2M碳酸钠水溶液(5.2mL)和DME(30mL)的混合物在氮气气氛中、在80℃搅拌16小时。滤去不溶材料,将1M盐酸水溶液添加至滤液中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷)并用二异丙基醚处理,得到标题化合物(629.9mg)。

[0774] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.57(3H, s), 2.60(3H, s), 8.37(1H, brs), 8.95(1H, s), 13.36(1H, brs)。

[0775] B) 2-氯-4-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲腈

[0776] 在室温,向4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(甲基硫烷基)嘧啶-5-甲腈(164.5mg)和乙酸(10mL)的混合物中添加磺酰二氯(0.288mL)。将反应混合物在室温搅拌5分钟。减压蒸发溶剂。将残余物用二异丙基醚洗涤,得到标题化合物(103.9mg)。

[0777] MS: $[M+H]^+$ 220.1。

[0778] C) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0779] 将DIPEA(0.12mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲(74mg)、2-氯-4-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-5-甲腈(37.6mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(12.8mg)。

[0780] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.68 (4H, m), 1.77-2.06 (4H, m), 2.16-2.80 (3H, m), 3.54-3.74 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.17-4.31 (3H, m), 6.70-6.93 (1H, m), 7.18-7.36 (6H, m), 7.87-8.48 (3H, m), 8.54-8.61 (1H, m), 8.90 (1H, t, $J=3.36\text{Hz}$), 9.02-9.07 (2H, m), 12.94-13.23 (1H, m)。

[0781] 实施例581

[0782] (反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0783] A) (5-溴吡啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸苄基酯

[0784] 向(反式-4-((5-溴吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(5.08g)和THF(70mL)的混合物中添加DIPEA(7.31mL)和氯甲酸苄基酯(3.09mL)在室温。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌过夜。进一步添加DIPEA(7.31mL)和氯甲酸苄基酯(3.09mL),并将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌6小时。在室温,向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(5.2g)。

[0785] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+504.2$ 。

[0786] B) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0787] 将(5-溴吡啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸苄基酯(5g)、(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(2.289g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.725g)、碳酸铯(6.46g)和DMF(100mL)的混合物在110℃搅拌3小时。向反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(3.83g)。

[0788] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+534.2$ 。

[0789] C) (反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0790] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(200mg)和TFA(4mL)的混合物在室温搅拌2小时,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(34mg)。

[0791] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+434.2$ 。

[0792] D) (反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0793] 将DIPEA(0.055mL)、(反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(34mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(18.17mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(7.2mg)。

[0794] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.44 (2H, m), 1.48-1.73 (2H, m), 1.80-1.99 (4H, m), 3.35-3.67 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.08 (1H, brs), 4.55-4.98 (5H, m), 5.12 (2H, s), 7.17-7.65 (7H, m), 7.90-8.26 (3H, m), 8.84-8.92 (1H, m), 9.04 (2H, s)。

[0795] 实施例582

[0796] 1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-氟苄基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0797] A) (反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0798] 在正常压力下的氢气气氛中,在室温将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(3.48g)、10%钨碳(1.5g)和MeOH(400mL)的混合物搅拌1小时。滤去催化剂,并将滤液减压浓缩,得到标题化合物(2.599g)。

[0799] MS: $[M+H]^+$ 400.3。

[0800] B) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯

[0801] 在0℃,向(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.05g)、DIPEA(2mL)和THF(25mL)的混合物中添加氯甲酸4-硝基苯基酯(1.59g)。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌过夜。滤去不溶材料并将滤液减压蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.44g)。

[0802] MS: $[M+H]^+$ 565.3。

[0803] C) (反式-4-(((2-氟苄基)氨基甲酰基)-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0804] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-环己基)-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(185mg)、1-(2-氟-苄基)甲胺(123mg)和NMP(10mL)的混合物在70℃搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(180mg)。

[0805] MS: $[M+H]^+$ 551.1。

[0806] D) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2-氟苄基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0807] 将(反式-4-(((2-氟苄基)氨基甲酰基)-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(180mg)和TFA(4mL)的混合物在室温搅拌3小时。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(60mg)。

[0808] MS: $[M+H]^+$ 451.3。

[0809] E) 1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-氟苄基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0810] 将DIPEA(0.093mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2-氟苄基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲(60mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(30.9mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(20.8mg)。

[0811] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.44(2H, m), 1.44-1.65(2H, m), 1.75-1.93(4H, m), 3.36-3.64(1H, m), 3.98(3H, s), 4.13-4.30(3H, m), 4.54-4.72(4H, m), 4.74-5.01(1H, m), 6.72-6.84(1H, m), 7.01-7.72(6H, m), 7.84-8.09(1H, m), 8.15-8.26(2H, m), 8.89-8.94(1H, m), 9.05(2H, s)。

[0812] 实施例587

[0813] N-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺

[0814] A) (反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)(苯氧基乙酰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0815] 在室温,向(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg)、DIPEA(0.7mL)和THF(10mL)的混合物中添加苯氧基乙酰基氯化物(0.35mL)。将反应混合物在室温搅拌1小时。在室温向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(660mg)。

[0816] MS: $[M+H]^+$ 534.3。

[0817] B) N-(反式-4-氨基环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺

[0818] 在室温,向(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)(苯氧基乙酰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(655mg)和乙腈(3mL)的混合物中添加TFA(1.5mL)。将反应混合物在室温搅拌1小时,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(520mg)。

[0819] MS: $[M+H]^+$ 434.2。

[0820] C) N-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺

[0821] 将DIPEA(0.063mL)、N-(反式-4-氨基环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺(39mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(20.84mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(14.7mg)。

[0822] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.29-1.55(4H, m), 1.79-2.01(4H, m), 3.38-3.65(1H, m), 3.99(3H, s), 4.24-4.46(3H, m), 4.54-4.72(4H, m), 4.74-5.03(1H, m), 6.75(2H, d, $J=7.84\text{Hz}$), 6.91(1H, t, $J=7.25\text{Hz}$), 7.24(2H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 7.35-7.72(2H, m), 7.91-8.09(1H, m), 8.13-8.21(1H, m), 8.30-8.39(1H, m), 8.94-9.03(1H, m), 9.04-9.13(2H, m)。

[0823] 实施例588

[0824] 3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脒

[0825] A) 2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[0826] 在0℃,向氧杂环丁烷-3-醇(1.88g)和THF(100mL)的混合物中添加氢化钠(60%油分散体,1.133g)。将混合物在氮气气氛中、在0℃搅拌30分钟,并在0℃添加至2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(5.23g)和THF(10mL)的混合物中。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液在室温,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(782.7mg)。

[0827] MS: $[M+H]^+$ 255.0。

[0828] B) 3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0829] 将DIPEA (0.081mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲 (50mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶 (32.4mg) 和DMF (2mL) 的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯 (NH, 乙酸乙酯/己烷/甲醇), 得到标题化合物 (7.1mg)。

[0830] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.32-1.49 (2H, m), 1.49-1.72 (2H, m), 1.76-1.95 (4H, m), 3.30 (1H, s), 3.98 (3H, s), 4.14-4.28 (3H, m), 4.50-4.64 (2H, m), 4.74-4.93 (2H, m), 5.51-5.65 (1H, m), 6.50-6.95 (1H, m), 7.11-7.44 (6H, m), 7.71-8.03 (1H, m), 8.15-8.27 (1H, m), 8.28-8.37 (1H, m), 8.88-8.95 (1H, m), 9.05 (2H, d, $J=2.08\text{Hz}$)。

[0831] 实施例589

[0832] 3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0833] A) 2-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺

[0834] 在0°C, 向2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (4.8g)、DIPEA (7.7mL) 和THF (100mL) 的混合物中添加氧杂环丁烷-3-胺 (1.552mL)。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌7小时。在室温, 向反应混合物中添加水, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 用饱和盐水洗涤, 并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯 (乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物 (2.3g)。

[0835] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 254.0$ 。

[0836] B) 3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0837] 将DIPEA (0.162mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲 (100mg)、2-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺 (64.5mg) 和DMF (2mL) 的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯 (NH, 乙酸乙酯/己烷/甲醇), 得到标题化合物 (16.6mg)。

[0838] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.24-1.42 (2H, m), 1.42-1.69 (2H, m), 1.76-1.94 (4H, m), 3.37-3.68 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.15-4.27 (3H, m), 4.54-4.72 (4H, m), 4.75-5.00 (1H, m), 6.64-6.89 (1H, m), 7.08-7.37 (8H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.22 (1H, dd, $J=8.31, 2.64\text{Hz}$), 8.90 (1H, s), 9.04 (2H, s)。

[0839] 实施例592

[0840] 3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0841] A) 1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-4-醇

[0842] 在室温, 向氮杂环庚烷-4-醇盐酸盐 (680mg)、DIPEA (2.39mL) 和THF (30mL) 的混合物中添加2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (993mg) 和THF (10mL) 的混合物。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌2天。在室温, 向反应混合物中添加水, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 用饱和盐水洗涤, 并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯 (乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物 (201.5mg)。

[0843] MS: $[M+H]^+$ 296.2。

[0844] B) 3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0845] 将DIPEA (0.081mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲 (50mg)、1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-4-醇 (37.6mg) 和DMF (2mL) 的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯 (NH, 乙酸乙酯/己烷/甲醇) 和HPLC (L-柱20DS, 流动相: 水/乙腈 (5mM碳酸氢铵-基)), 得到标题化合物 (6mg)。

[0846] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.27-2.04 (14H, m), 3.38-3.73 (6H, m), 3.98 (3H, s), 4.15-4.28 (3H, m), 4.51 (1H, d, $J=3.97\text{Hz}$), 6.65-7.09 (1H, m), 7.18-7.34 (7H, m), 8.11-8.23 (2H, m), 8.89 (1H, d, $J=1.89\text{Hz}$), 9.04 (2H, s)。

[0847] 实施例595

[0848] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0849] 将DIPEA (0.07mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲 (50mg)、2-氯-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-5-甲腈 (35mg) 和DMF (1mL) 的混合物在室温搅拌过夜。在室温, 向反应混合物中添加水, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 用饱和盐水洗涤, 并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯 (NH, 乙酸乙酯/己烷) 并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶, 得到标题化合物 (34.8mg)。

[0850] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.72 (8H, m), 1.74-2.01 (6H, m), 3.40-3.82 (6H, m), 3.98 (3H, s), 4.22 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.73-7.59 (8H, m), 8.12-8.25 (2H, m), 8.89 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.04 (2H, s)。

[0851] 实施例596

[0852] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲

[0853] A) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0854] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-溴嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯 (2g), (2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (1.221g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.29g)、2M碳酸钠水溶液 (3.96mL) 和DME (20mL) 的混合物在氮气气氛中、在80℃搅拌2小时。将反应混合物的溶剂减压蒸发, 在室温添加水, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 用水和饱和盐水洗涤, 并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯 (NH, 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物 (1.86g)。

[0855] MS: $[M+H]^+$ 534.3。

[0856] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲

[0857] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯 (1.86g) 和TFA (10mL) 的混合物在室温搅拌20分钟。将反应混合物的溶剂减压蒸发, 并将残余物通过硅胶柱色谱提纯 (NH, 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物 (1.26g)。

[0858] MS: $[M+H]^+$ 434.2。

[0859] C) 2-氯-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-5-甲腈

[0860] 在0℃,向2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(2.22g)、DIPEA(6.7mL)和THF(30mL)的混合物中添加氮杂环庚烷-4-醇盐酸盐(1.93g)和DMF(10mL)的混合物。将反应混合物在0℃搅拌40分钟,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,并将结晶滤去。将所得滤液浓缩,并将残余物通过HPLC提纯(L-柱20DS,流动相:水/乙腈(5mM乙酸铵-基))。将所得级分减压浓缩,将水添加至残余物,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到标题化合物(971mg)。

[0861] MS: $[M+H]^+$ 253.1。

[0862] D) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲

[0863] 将DIPEA(0.07mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲(50mg)、2-氯-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(35mg)和DMF(1mL)的混合物在室温搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯中结晶,得到标题化合物(71mg)。

[0864] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-2.17(14H, m), 3.53-3.85(6H, m), 3.97(3H, s), 4.40(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.47-4.64(2H, m), 7.19-7.63(6H, m), 8.13-8.30(1H, m), 8.93-9.03(4H, m), 9.05-9.17(1H, m)。

[0865] 实施例599

[0866] (反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0867] 将DIPEA(0.081mL)、(反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(50mg)、2-氯-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(32.1mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(29.1mg)。

[0868] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.48(2H, m), 1.48-1.70(6H, m), 1.80-2.00(6H, m), 3.38-3.79(6H, m), 3.98(3H, s), 4.01-4.20(1H, m), 4.57(1H, d, $J=3.87\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 7.25-7.61(7H, m), 8.14-8.25(2H, m), 8.88(1H, d, $J=3.59\text{Hz}$), 9.04(2H, s)。

[0869] 实施例600

[0870] (反式-4-((4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0871] A) (1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲醇

[0872] 在室温,向(3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲醇(500mg)、DIPEA(1.69mL)和THF(30mL)的混合物中添加2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1.053g)和乙腈(30mL)的混合物。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通

过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(371mg)。

[0873] MS: $[M+H]^+$ 286.0。

[0874] B) (反式-4-((4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0875] 将DIPEA(0.09mL)、(反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(55.6mg)、(1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲醇(36.6mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(18mg)。

[0876] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.27-1.47(2H, m), 1.49-1.67(2H, m), 1.80-2.04(4H, m), 3.46-3.75(3H, m), 3.98(3H, s), 4.00-4.13(3H, m), 4.24(2H, dd, $J=19.17, 10.76\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 5.30-5.37(1H, m), 7.22-7.48(7H, m), 8.06-8.16(1H, m), 8.23(1H, d, $J=5.67\text{Hz}$) 8.86-8.91(1H, m), 9.05(2H, s)。

[0877] 实施例603

[0878] (反式-4-((5-氰基-4-(3-氟-3-(羟基甲基)-氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0879] A) 2-氯-4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈

[0880] 在室温,向(3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲醇(500mg)、DIPEA(1.69mL)和THF(10mL)的混合物中添加2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(845mg)和乙腈(30mL)的混合物。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(187mg)。

[0881] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 3.75(2H, dd, $J=21.1, 6.0\text{Hz}$), 4.12-4.88(4H, m), 5.39(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 8.63(1H, s)。

[0882] B) (反式-4-((5-氰基-4-(3-氟-3-(羟基甲基)-氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0883] 将DIPEA(0.084mL)、(反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(52mg)、2-氯-4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(29.1mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(24.5mg)。

[0884] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.22-1.45(2H, m), 1.45-1.69(2H, m), 1.78-2.00(4H, m), 3.44-3.77(3H, m), 3.98(3H, s), 4.03-4.40(5H, m), 5.11(2H, s), 5.31-5.37(1H, m), 7.25-7.38(5H, m), 7.45(1H, dd, $J=8.26, 6.09\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=17.99, 7.70\text{Hz}$), 8.18-8.26(2H, m), 8.88(1H, dd, $J=6.99, 2.45\text{Hz}$), 9.04(2H, d, $J=3.21\text{Hz}$)。

[0885] 实施例605

[0886] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒

[0887] 将DIPEA(0.071mL)、3-苄基-1-(反式-4-((4-氯-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脒(73.1mg)、3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(14.1mg)和DMF(1mL)的混合物在室温搅拌过夜,并在60℃搅拌3小时。向反应混合物中添加

水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(62.1mg)。

[0888] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.22-1.50 (4H, m), 1.52-1.60 (3H, m), 1.74-1.91 (4H, m), 3.21-3.42 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.10-4.33 (5H, m), 4.58-4.72 (2H, m), 6.43-6.58 (1H, m), 7.14-7.63 (7H, m), 7.69-7.90 (1H, m), 7.96-8.04 (2H, m), 8.12-8.19 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[0889] 实施例606

[0890] 3-苄基-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脒

[0891] A) 2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[0892] 在0℃向氧杂环丁烷-3-醇(1.88g)和THF(100mL)的混合物中添加氢化钠(60%油分散体,1.133g)。将混合物在氮气气氛中、在0℃搅拌30分钟,并在0℃添加至2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(5.23g)和THF(10mL)的混合物中。将反应混合物在氮气气氛中、在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加饱和氯化铵水溶液在室温,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(782.7mg)。

[0893] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.0。

[0894] B) 3-苄基-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脒

[0895] 将DIPEA(0.161mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脒(100mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶(58.7mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(45.8mg)。

[0896] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.50 (2H, m), 1.77-2.01 (4H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 3.43-3.88 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.41 (2H, d, $J=5.85\text{Hz}$), 4.50-4.67 (3H, m), 4.82-4.91 (2H, m), 5.64 (1H, dt, $J=18.55, 5.83\text{Hz}$), 7.15-7.43 (5H, m), 7.72-8.09 (1H, m), 8.34-8.47 (1H, m), 8.95-9.05 (4H, m), 9.06-9.17 (1H, m)。

[0897] 实施例608

[0898] (反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0899] A) (5-溴嘧啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸苄基酯

[0900] 将(5-溴嘧啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸4-硝基苄基酯(22.7g)、苯基甲醇(18.3g)、碳酸钾(20.4g)和DMF(80mL)的混合物在氮气气氛中、在90℃搅拌7小时。滤去不溶材料,添加水至滤液中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),并用二异丙基醚处理,得到标题化合物(16.2g)。

[0901] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505.1。

[0902] B) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基

甲酸苄基酯

[0903] 将(5-溴嘧啶-2-基)(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸苄基酯(8g)、(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(4.87g)、PdCl₂(dppf)(1.15g)、2M碳酸钠水溶液(30mL)和DME(100mL)的混合物在氮气气氛中、在90℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯和二异丙基醚处理,得到标题化合物(5.47g)。

[0904] MS: [M+H]⁺535.1。

[0905] C)(反式-4-氨基环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0906] 在0℃,向(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(5.2g)和乙腈(10mL)的混合物中逐滴添加TFA(10mL)。将反应混合物在室温搅拌1小时,并减压蒸发溶剂。向残余物添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯和THF萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(1.51g)。

[0907] MS: [M+H]⁺435.3。

[0908] D)(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0909] 将DIPEA(0.07mL)、(反式-4-氨基环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(50mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲腈(35mg)和DMF(1mL)的混合物在室温搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯中结晶,得到标题化合物(59.1mg)。

[0910] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ1.28-1.48(2H,m),1.56-1.78(2H,m),1.81-1.97(4H,m),3.41-3.73(1H,m),3.99(3H,s),4.08-4.20(1H,m),4.55-4.72(4H,m),4.77-5.02(1H,m),5.15(2H,s),7.24-7.68(6H,m),7.96-8.12(1H,m),8.14-8.26(1H,m),9.08-9.14(2H,m),9.20-9.29(2H,m)。

[0911] 实施例609

[0912] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[0913] 将DIPEA(0.162mL)、(反式-4-氨基环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(100mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲腈(48.9mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(21.2mg)。

[0914] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ1.34-1.50(2H,m),1.50-1.67(2H,m),1.76-1.93(4H,m),3.39-3.71(1H,m),3.98(3H,s),4.15-4.29(3H,m),4.55-4.66(2H,m),4.72-4.89(2H,m),5.53-5.63(1H,m),6.81(1H,dt,J=18.81,5.98Hz),7.18-7.36(6H,m),8.00-8.37(2H,m),8.48-8.53(1H,m),8.90(1H,dd,J=3.60Hz),9.04(2H,d,J=2.74Hz)。

[0915] 实施例610

[0916] 1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧

基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲

[0917] A) (反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)((吡啶-2-基甲基)氨基甲酰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0918] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(720mg)、1-(吡啶-2-基)甲胺(414mg)和NMP(15mL)的混合物在70℃搅拌过夜。向反应混合物中添加饱和盐水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水洗涤,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,己烷/乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(681mg)。

[0919] MS: $[M+H]^+$ 534.3。

[0920] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲

[0921] 将(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)((吡啶-2-基甲基)氨基甲酰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(681mg)和TFA(10mL)的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,己烷/乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(486mg)。

[0922] MS: $[M+H]^+$ 434.2。

[0923] C) 1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲

[0924] 将DIPEA(0.135mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲(84mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶(52.4mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(75.4mg)。

[0925] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.70(4H, m), 1.80-1.95(4H, m), 3.40-3.75(1H, m), 3.99(3H, s), 4.16-4.36(3H, m), 4.51-4.61(2H, m), 4.75-4.89(2H, m), 5.54-5.64(1H, m), 6.82-6.92(1H, m), 7.22(1H, t, $J=6.23\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=7.93\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=8.31, 5.67\text{Hz}$), 7.73-8.08(2H, m), 8.25(1H, td, $J=7.60, 2.55\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J=4.91\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=4.91\text{Hz}$), 8.93(1H, dd, $J=5.29, 2.55\text{Hz}$), 9.06(2H, d, $J=2.36\text{Hz}$)。

[0926] 实施例611

[0927] (反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0928] 将DIPEA(0.07mL)、(反式-4-氨基环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(50mg)、2-氯-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(32mg)和DMF(1mL)的混合物在室温搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,得到标题化合物(29.2mg)。

[0929] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.40(2H, brs), 1.64(5H, brs), 1.80-1.99(6H, m), 3.44-3.84(7H, m), 3.99(3H, s), 4.13(1H, brs), 4.58(1H, brs), 5.15(2H, brs), 7.25-7.58(6H, m), 8.11-8.25(1H, m), 9.11(2H, s), 9.24(2H, brs)。

[0930] 实施例612

[0931] 3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0932] A) (反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0933] 将(反式-4-((5-溴吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.5g)、(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(0.933g)、PdCl₂(dppf)(0.302g)、2M碳酸铯水溶液(5.05mL)和DME(20mL)的混合物在氮气气氛中、在90℃搅拌2小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯和THF萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.41g)。

[0934] MS: [M+H]⁺401.2。

[0935] B) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯

[0936] 将(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(500mg)、氯甲酸4-硝基苯基酯(755mg)、DIPEA(1.308mL)和THF(50mL)的混合物在70℃搅拌5小时。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(412mg)。

[0937] MS: [M+H]⁺566.2。

[0938] C) (反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[0939] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(420mg)、1-苄基甲胺(0.244mL)和NMP(10mL)的混合物在70℃搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(340mg)。

[0940] MS: [M+H]⁺534.3。

[0941] D) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[0942] 将(反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(340mg)和TFA(10mL)的混合物在室温搅拌3小时,并减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(220mg)。

[0943] MS: [M+H]⁺434.2。

[0944] E) 3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0945] 将DIPEA(0.101mL)、1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲(50mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶(32.3mg)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌2小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(10mg)。

[0946] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ1.32-1.47(2H,m),1.47-1.66(2H,m),1.78-1.98(4H,

m), 3.22-3.70 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.20-4.33 (3H, m), 4.51-4.62 (2H, m), 4.76-4.90 (2H, m), 5.54-5.64 (1H, m), 7.11-7.35 (6H, m), 7.70-8.06 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=5.10Hz), 8.58 (1H, dd, J=7.18, 1.32Hz), 9.22 (1H, d, J=6.83Hz), 9.32 (2H, d, J=5.29Hz)。

[0947] 实施例614

[0948] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脒

[0949] A) 2-氯-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈

[0950] 将2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(0.54g)、3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(0.422g)、DIPEA(1.084mL)和THF(10mL)的混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(0.32g)。

[0951] MS: [M+H]⁺225.1。

[0952] B) 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脒

[0953] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脒(64.4mg)、2-氯-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(36.7mg)、DIPEA(0.13mL)和DMF(1mL)的混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(41.1mg)。

[0954] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.29-1.50 (5H, m), 1.71-2.24 (6H, m), 3.55-3.88 (1H, m), 3.93-4.18 (7H, m), 4.40 (2H, d, J=5.9Hz), 4.46-4.61 (1H, m), 5.71 (1H, d, J=2.0Hz), 7.20-7.45 (5H, m), 7.49-7.65 (1H, m), 8.13-8.30 (1H, m), 8.95-9.01 (4H, m), 9.05-9.18 (1H, m)。

[0955] 实施例617

[0956] 3-苄基-1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脒

[0957] A) 1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇

[0958] 在室温,向2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(843mg)、DIPEA(2.5mL)、DMF(5mL)和THF(5mL)的混合物中添加3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(480mg)。将反应混合物在室温搅拌2小时,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(722mg)。

[0959] MS: [M+H]⁺268.1。

[0960] B) 3-苄基-1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脒

[0961] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脒(48.4mg)、1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(32.9mg)、DIPEA(0.097mL)和DMF(1mL)的混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发

溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(14.8mg)。

[0962] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.65 (7H, m), 1.75-2.04 (4H, m), 3.40-3.70 (1H, m), 3.93 (4H, s), 4.01 (3H, s), 4.19-4.34 (3H, m), 5.58-5.66 (1H, m), 7.10-7.38 (7H, m), 8.01-8.11 (1H, m), 8.57 (1H, s), 9.18-9.26 (1H, m), 9.32 (2H, s)。

[0963] 实施例618

[0964] 3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲

[0965] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲三氟乙酸盐(60.5mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶(32.6mg)、DIPEA(0.102mL)和DMF(1mL)的混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(18.1mg)。

[0966] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.32-1.47 (4H, m), 1.76-1.97 (4H, m), 3.34-3.69 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.15-4.29 (3H, m), 4.50-4.63 (2H, m), 4.71-4.91 (2H, m), 5.52-5.64 (1H, m), 6.76-6.85 (1H, m), 7.16-7.35 (5H, m), 7.69-8.03 (1H, m), 8.08-8.15 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.38-8.45 (2H, m), 8.85-8.94 (1H, m)。

[0967] 实施例619

[0968] (反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯

[0969] 将(反式-4-氨基环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯(80mg)、2-氯-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(50mg)、DIPEA(0.15mL)和DMF(1.5mL)的混合物在室温搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯中结晶,得到标题化合物(96mg)。

[0970] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.46 (5H, m), 1.67 (2H, brs), 1.79-1.99 (4H, m), 3.45-3.73 (1H, m), 3.89-4.20 (8H, m), 5.15 (2H, s), 5.69 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.26-7.39 (5H, m), 7.47-7.62 (1H, m), 8.11-8.26 (1H, m), 9.11 (2H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 9.24 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$)。

[0971] 实施例620

[0972] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[0973] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲(66.3mg)、2-氯-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(37.8mg)、DIPEA(0.134mL)和DMF(1mL)的混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(65.5mg)。

[0974] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.64 (7H, m), 1.72-2.00 (4H, m), 3.41-3.72 (1H, m), 3.88-4.15 (7H, m), 4.18-4.33 (3H, m), 5.68 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08-7.36 (6H, m), 7.56 (1H, dd, $J=19.0, 7.9\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=19.9\text{Hz}$), 8.57 (1H, dd, $J=3.9, 1.4\text{Hz}$), 9.21 (1H, dd, $J=7.1, 1.3\text{Hz}$), 9.31 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$)。

[0975] 实施例623

[0976] N-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺

[0977] 将N-(反式-4-氨基环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺(50mg)、1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(37mg)、DIPEA(0.1mL)和DMF(1mL)的混合物在70℃搅拌4小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,得到标题化合物(21.1mg)。

[0978] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.29-1.48(7H,m),1.79-2.03(4H,m),3.41-3.64(1H,m),3.92(4H,brs),3.99(3H,s),4.26-4.51(3H,m),5.61(1H,d,J=7.6Hz),6.75(2H,d,J=8.1Hz),6.91(1H,t,J=7.2Hz),7.09-7.31(3H,m),7.57-7.70(1H,m),8.06(1H,d,J=7.5Hz),8.28-8.40(1H,m),8.94-9.03(1H,m),9.08(2H,brs)。

[0979] 实施例625

[0980] 3-苄基-1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脒

[0981] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脒(60mg)、1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(37.1mg)、DIPEA(71.7mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)和HPLC(L-柱20DS,流动相:水/乙腈(5mM碳酸氢铵-基)),得到标题化合物(11.5mg)。

[0982] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.32-1.44(5H,m),1.45-1.61(2H,m),1.75-1.89(3H,m),1.91-2.00(1H,m),3.42-3.66(1H,m),3.90-3.93(4H,m),3.98(3H,s),4.17-4.26(3H,m),5.62(1H,d,J=5.38Hz),6.80(1H,s),7.13-7.35(7H,m),8.07(1H,d,J=13.88Hz),8.20(1H,brs),8.90(1H,brs),9.05(2H,s)。

[0983] 实施例626

[0984] 3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脒

[0985] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脒(60mg)、2-氯-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(31.2mg)、DIPEA(71.7mg)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(13.53mg)。

[0986] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.23-1.61(7H,m),1.72-1.86(3H,m),1.86-1.98(1H,m),3.37-3.67(1H,m),3.91-4.27(10H,m),5.68(1H,d,J=8.69Hz),6.75-6.83(1H,m),7.17-7.34(6H,m),7.54(1H,dd,J=18.65,7.98Hz),8.13-8.24(2H,m),8.89(1H,dd,J=6.80,2.27Hz),9.04(2H,d,J=3.87Hz)。

[0987] 实施例627

[0988] N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-N-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-苯氧基乙酰胺

[0989] 将N-(反式-4-氨基环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺(100mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶(70.5mg)、DIPEA(0.2mL)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌4小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,得到标题化合物(84.9mg)。

[0990] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.29-1.56(4H,m),1.77-1.98(4H,m),3.36-3.68(1H,m),3.99(3H,s),4.26-4.48(3H,m),4.49-4.63(2H,m),4.72-4.91(2H,m),5.52-5.64(1H,m),6.75(2H,d,J=8.1Hz),6.91(1H,t,J=7.3Hz),7.24(2H,t,J=7.9Hz),7.57-7.69(1H,m),7.72-8.04(1H,m),8.28-8.42(2H,m),8.99(1H,dd,J=10.5,2.2Hz),9.06-9.11(2H,m)。

[0991] 实施例628

[0992] (反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯

[0993] A) (反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯

[0994] 在室温,向(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯(655mg)和乙腈(3mL)的混合物中添加TFA(1.5mL),并将混合物在室温搅拌1小时。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇)并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,得到标题化合物(487mg)。

[0995] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.2。

[0996] B) (反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯

[0997] 将(反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯(100mg)、1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(73.9mg)、DIPEA(0.2mL)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌4小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,得到标题化合物(86.6mg)。

[0998] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.28-1.47(5H,m),1.50-1.72(2H,m),1.80-2.06(4H,m),3.42-3.70(1H,m),3.93(4H,s),3.97-4.14(4H,m),5.17(2H,s),5.62(1H,brs),7.08-7.36(3H,m),7.48-7.60(1H,m),7.80(1H,t,J=6.9Hz),8.07(1H,d,J=15.0Hz),8.19-8.30(1H,m),8.53(1H,d,J=4.2Hz),8.85-8.96(1H,m),9.06(2H,s)。

[0999] 实施例629

[1000] (5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯

[1001] 将(反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯(100mg)、2-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶(70.3mg)、DIPEA(0.2mL)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌4小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。

将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)并从乙酸乙酯和二异丙基醚中结晶,得到标题化合物(122mg)。

[1002] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.50 (2H, m), 1.51-1.77 (2H, m), 1.85-2.02 (4H, m), 3.38-3.70 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.04-4.22 (1H, m), 4.49-4.64 (2H, m), 4.73-4.92 (2H, m), 5.17 (2H, s), 5.52-5.65 (1H, m), 7.22-7.36 (2H, m), 7.50-7.61 (1H, m), 7.72-8.04 (2H, m), 8.25 (1H, td, $J=8.1, 2.5\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 8.91 (1H, dd, $J=8.1, 2.5\text{Hz}$), 9.01-9.10 (2H, m)。

[1003] 实施例630

[1004] 1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲

[1005] 将1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲(114mg)、1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(84.2mg)、DIPEA(0.183mL)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌过夜。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(77mg)。

[1006] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.44 (5H, m), 1.46-1.63 (2H, m), 1.84 (3H, brs), 1.89-2.02 (1H, m), 3.40-3.67 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.99 (3H, s), 4.23 (1H, brs), 4.31 (2H, d, $J=5.38\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J=4.15\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=5.74\text{Hz}$), 7.03-7.31 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J=4.36\text{Hz}$), 7.76 (1H, t, $J=7.78\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=14.35\text{Hz}$), 8.24 (1H, brs), 8.45 (1H, d, $J=4.76\text{Hz}$), 8.93 (1H, brs), 9.06 (2H, s)。

[1007] 实施例631

[1008] 1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1R)-1-苯基乙基)脲

[1009] A) (反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)((1R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1010] 将(1R)-1-苯基乙烷胺(455mg)、(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(706mg)和NMP(25mL)的混合物在70℃搅拌18小时,并在100℃搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(617mg)。

[1011] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 547.3$ 。

[1012] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1R)-1-苯基乙基)脲

[1013] 将TFA(5mL)和(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)((1R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(617mg)的混合物在室温搅拌2小时。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(480mg)。

[1014] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 447.2$ 。

[1015] C) 1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1R)-1-苯基乙基)脲

[1016] 将1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1R)-1-苯基乙基)脲(116mg)、1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(76mg)、DIPEA(0.181mL)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷)和HPLC(水/乙腈(5mM碳酸氢铵-基)),得到标题化合物(60.3mg)。

[1017] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.27-1.44(8H,m),1.49-1.71(2H,m),1.71-2.00(4H,m),3.40-3.69(1H,m),3.93(4H,s),3.98(3H,s),4.22(1H,brs),4.91(1H,t,J=7.55Hz),5.62(1H,brs)6.87-7.04(1H,m),7.08-7.33(7H,m),8.03-8.20(2H,m),8.86(1H,d,J=2.36Hz),9.04(2H,s)。

[1018] 实施例633

[1019] 1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1S)-1-苯基乙基)脲

[1020] A) (反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)((1S)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1021] 将(1S)-1-苯基乙烷胺(455mg)、(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(706mg)和NMP(25mL)的混合物在70℃搅拌18小时,并在100℃搅拌过夜。向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(617mg)。

[1022] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547.3。

[1023] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1S)-1-苯基乙基)脲

[1024] 将TFA(5mL)和(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)((1S)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(617mg)的混合物在室温搅拌2小时。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(484mg)。

[1025] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.2。

[1026] C) 1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1S)-1-苯基乙基)脲

[1027] 将1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1S)-1-苯基乙基)脲(118mg)、1-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(78mg)、DIPEA(0.185mL)和DMF(2mL)的混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物通过硅胶柱色谱(NH,乙酸乙酯/己烷)和HPLC(L-柱20DS,流动相:水/乙腈(5mM碳酸氢铵-基))提纯,得到标题化合物(50.3mg)。

[1028] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.28-1.43(8H,m),1.51-2.02(6H,m),3.41-3.66(1H,m),3.93(4H,s),3.98(3H,s),4.23(1H,brs),4.86-4.96(1H,m),5.62(1H,brs),6.87-7.02(1H,m),7.11-7.34(7H,m),8.07(1H,d,J=16.24Hz),8.17(1H,d,J=4.38Hz),8.86(1H,s),9.04(2H,s)。

[1029] 实施例693

[1030] 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[1031] A) (反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1032] 在氮气气氛中,将(反式-4-((5-溴吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(5.0g), (2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(2.5g)、PdCl₂(dppf)(0.494g)、2M碳酸钠水溶液(13.5mL)和DME(52mL)的混合物搅拌加热回流2.5小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物用异丙醇/乙酸乙酯提纯,得到标题化合物(3.23g)。

[1033] MS: [M+H]⁺400.2。

[1034] B) (反式-4-(3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1035] 将(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.36g)、三光气(505mg)、DIPEA(1.3g)和THF(25mL)的混合物在70℃搅拌30分钟。将2,2-二氟乙烷-1-胺(1.4g)添加至反应混合物中,并将混合物在70℃搅拌2小时。将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.42g)。

[1036] MS: [M+H]⁺507.3。

[1037] C) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[1038] 将(反式-4-(3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.429g)和TFA(4.3mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(1.07g)。

[1039] MS: [M+H]⁺407.3。

[1040] D) 4-氯-2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1041] 在0℃,向2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(7.52g)的THF(110mL)溶液中逐滴添加2M氯化锌·2-甲基四氢呋喃溶液(20.8mL),并将混合物搅拌同时回复至室温2小时。向反应混合物中添加甲硫醇钠(2.7g),并将混合物在室温搅拌16小时。在0℃,向反应混合物中添加2M盐酸,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(5.25g)。MS: [M+H]⁺229.0。

[1042] E) 2-(甲基硫基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1043] 将4-氯-2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)-嘧啶(7.44g)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(10.9g)、PdCl₂(Amphos)₂(1.6g)、3M碳酸钠(21mL)和DME(84mL)的混合物在氮气气氛中、在100℃搅拌1.5小时。在室温,将混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并

经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(8.6g)。

[1044] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.52 (2H, m), 1.54-1.66 (1H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 2.21-2.35 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.33-3.41 (1H, m), 3.62 (1H, dt, $J=11.1, 3.7\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=2.0, 1.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.12 (1H, s)。

[1045] F) 2-(甲基硫基)-4-(1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1046] 将2-(甲基硫基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(7.03g)、6M盐酸水溶液(10mL)和MeOH(70mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物在0℃搅拌30分钟,并通过过滤收集沉淀的固体,并用冷的甲醇洗涤,得到标题化合物(4.55g)。

[1047] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 261.1$ 。

[1048] G) 2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1049] 在0℃,向2-(甲基硫基)-4-(1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(5.24g)的乙腈(150mL)溶液中添加硫酰氯(8.1mL),并将混合物在室温搅拌1.5小时。在室温,将反应混合物添加至碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用碳酸氢钠饱和水溶液和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(4.3g)。

[1050] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 283.0$ 。

[1051] H) 2-氯-4-(4-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1052] 将2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(1.00g)、3,4-二氢-2H-吡喃(0.48mL)、TFA(0.27mL)和甲苯(20mL)的混合物在80℃搅拌30分钟。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.295g)。

[1053] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 367.0$ 。

[1054] I) 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[1055] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲(70mg)、2-氯-4-(4-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(97mg)、DIPEA(0.15mL)和乙腈(2mL)的混合物在80℃搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物溶于MeOH(2mL),并在室温添加6M盐酸水溶液(0.20mL)。将混合物在60℃搅拌2小时。将反应混合物添加至碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯和己烷处理,得到标题化合物(59mg)。

[1056] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.68 (4H, m), 1.73-2.08 (4H, m), 3.25-3.50 (2H, m), 3.51-3.79 (1H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 4.12-4.33 (1H, m), 5.71-6.24 (1H, m), 6.46-6.69 (1H, m), 7.23-7.43 (1H, m), 8.00-8.18 (2H, m), 8.18-8.28 (1H, m), 8.58-8.69 (1H, m), 8.86-8.94 (1H, m), 9.01-9.10 (2H, m), 13.33-13.66 (1H, m)。

[1057] 实施例729

[1058] 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲

[1059] A) (反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1060] 在室温,向(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.6g)和DIPEA(2.1mL)在THF(50mL)中的混合物中添加三光气(594mg)。将反应混合物在60℃搅拌3小时。在室温,向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.75g)。

[1061] MS: $[M+H-tBu]^+$ 406.1。

[1062] B) (反式-4-(1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1063] 将(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg)、2,2,2-三氟乙烷-1-胺(64mg)、TEA(0.091mL)和THF(2mL)的混合物在微波辐射中、在70℃搅拌2小时。将反应混合物添加至碳酸氢钠饱和水溶液中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(112mg)。

[1064] MS: $[M+H]^+$ 525.3。

[1065] C) 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲

[1066] 在室温,将(反式-4-(1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg)溶于TFA(1mL)。在室温搅拌30分钟后,将反应混合物减压浓缩。将残余物溶于乙腈(3mL),并在室温添加2-氯-4-(4-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(108mg)和DIPEA(0.33mL)。将混合物在80℃搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物溶于MeOH(2mL),并在室温添加6M盐酸水溶液(0.20mL)。将混合物在60℃搅拌2小时。将反应混合物添加至碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯和己烷处理,得到标题化合物(55mg)。

[1067] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.65(4H, m), 1.71-2.07(4H, m), 3.52-3.89(3H, m), 3.92-4.05(3H, m), 4.14-4.33(1H, m), 6.68-6.85(1H, m), 7.24-7.38(1H, m), 8.01-8.18(2H, m), 8.19-8.31(1H, m), 8.57-8.69(1H, m), 8.86-8.98(1H, m), 9.00-9.12(2H, m), 13.35-13.63(1H, m)。

[1068] 实施例740

[1069] 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲

[1070] A) (反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1071] 在室温,向(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(3.0g)和DIPEA(2.9g)在THF(50mL)中的混合物中添加三光气(1.1g)。将反应混合物在60℃搅拌1小时。向反应混合物添加DIPEA(2.9g)和三光气(778mg),并将混合物在75

℃搅拌1小时。将反应混合物添加至冰水中,添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(3.1g)。

[1072] MS: $[M+H-tBu]^+$ 407.2。

[1073] B) (反式-4-(3-(2,2-二氟丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1074] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(400mg)和2,2-二氟丙烷-1-胺盐酸盐(182mg)在THF(5mL)中的混合物中添加DIPEA(391mg)。将反应混合物在75℃搅拌1小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将所得固体用二异丙基醚洗涤,得到标题化合物(370mg)。

[1075] MS: $[M+H]^+$ 522.3。

[1076] C) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2,2-二氟丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1077] 将(反式-4-(3-(2,2-二氟丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(388mg)和TFA(5mL)的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(300mg)。

[1078] MS: $[M+H]^+$ 422.3。

[1079] D) 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1080] 在室温,向1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2,2-二氟丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲(50mg)和2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(50mg)的DMF(2.0mL)溶液中添加DIPEA(0.06mL)。将反应混合物在70℃搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过HPLC提纯(YMCTriartC18,流动相:水/乙腈(10mM碳酸氢铵-基)),得到标题化合物(22mg)。

[1081] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.68(7H, m), 1.74-1.88(2H, m), 1.90-2.04(2H, m), 3.38-3.57(2H, m), 3.57-3.81(1H, m), 4.01(3H, d, $J=2.3$ Hz), 4.21-4.37(1H, m), 6.98-7.11(1H, m), 7.97-8.26(2H, m), 8.49-8.58(1H, m), 8.59-8.70(1H, m), 9.21(1H, dd, $J=4.9, 1.1$ Hz), 9.32(2H, d, $J=6.0$ Hz), 13.48(1H, br d, $J=4.2$ Hz)。

[1082] 实施例742

[1083] 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-((1-氟环丙基)甲基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1084] A) (反式-4-(3-((1-氟环丙基)甲基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1085] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(50mg)和(1-氟环丙基)甲胺盐酸盐(16mg)在THF(2.0mL)中的混合物中添加DIPEA(0.056mL),并将反应混合物在室温搅拌2小时。在室温,向反应混合物中添加

水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(48mg)。

[1086] MS: $[M+H]^+$ 516.3。

[1087] B) 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-((1-氟环丙基)甲基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1088] 在室温,将(反式-4-(3-((1-氟环丙基)甲基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(48mg)溶于TFA(3.0mL),并将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物溶于DMF(3.0mL),并在室温添加2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(40mg)和DIPEA(0.32mL)。将反应混合物在70℃搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇)和HPLC(YMCTriartC18,流动相:水/乙腈(10mM碳酸氢铵-基))提纯,得到标题化合物(12mg)。

[1089] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 0.62-0.80(2H,m), 0.85-1.04(2H,m), 1.33-1.72(4H,m), 1.72-1.87(2H,m), 1.89-2.05(2H,m), 3.41-3.56(2H,m), 3.58-3.80(1H,m), 4.01(3H,d, $J=2.3\text{Hz}$), 4.20-4.39(1H,m), 6.98-7.15(1H,m), 7.98-8.23(2H,m), 8.48-8.56(1H,m), 8.59-8.71(1H,m), 9.13-9.23(1H,m), 9.30(2H,d, $J=6.0\text{Hz}$), 13.48(1H,br s)。

[1090] 实施例743

[1091] 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲

[1092] A) (反式-4-(1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1093] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(394mg)和DIPEA(385mg)在THF(5.0mL)中的混合物中添加2,2,2-三氟乙烷-1-胺盐酸盐(184mg),并将反应混合物在70℃搅拌1小时。将反应混合物添加至冰水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。通过过滤收集沉淀的固体,并将所得固体用二异丙基醚洗涤,得到标题化合物(395mg)。

[1094] MS: $[M+H]^+$ 526.4。

[1095] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲

[1096] 将(反式-4-(1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(388mg)和TFA(4.0mL)的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(320mg)。

[1097] MS: $[M+H]^+$ 426.2。

[1098] C) 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲

[1099] 将1-(反式-4-氨基环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-

三氟乙基)脲(40mg)、2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(40mg)、DIPEA(0.03mL)和DMF(1mL)的混合物在70℃搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(12mg)。

[1100] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.63 (4H, m), 1.77-2.06 (4H, m), 3.65 (1H, br s), 3.73-3.91 (2H, m), 4.02 (3H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 4.18-4.35 (1H, m), 7.07-7.19 (1H, m), 8.03-8.20 (2H, m), 8.55 (1H, dd, $J=5.7, 1.1\text{Hz}$), 8.59-8.70 (1H, m), 9.25 (1H, dd, $J=5.1, 1.3\text{Hz}$), 9.33 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 13.48 (1H, br s)。

[1101] 实施例744

[1102] 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1103] A) (反式-4-(3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1104] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(400mg)和2,2-二氟乙烷-1-胺(112mg)在THF(5.0mL)中的混合物中添加DIPEA(0.223mg),并将反应混合物在75℃搅拌1小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。通过过滤收集沉淀的固体,得到标题化合物(392mg)。

[1105] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1106] 将(反式-4-(3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(388mg)和TFA(4.7mL)的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(311mg)。

[1107] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 408.2$ 。

[1108] C) 1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1109] 在室温,向1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲(100mg)和2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(139mg)的DMF(2.0mL)溶液中添加DIPEA(0.13mL)。将反应混合物通过HPLC提纯(YMC Triart C18,流动相:水/乙腈(10mM碳酸氢铵-基)),得到标题化合物(33mg)。

[1110] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.63 (4H, m), 1.73-2.06 (4H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.56-3.80 (1H, m), 4.02 (3H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 4.17-4.36 (1H, m), 5.78-6.25 (1H, m), 6.89-7.05 (1H, m), 7.99-8.26 (2H, m), 8.57 (1H, dd, $J=5.5, 1.3\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 9.23 (1H, dd, $J=4.9, 1.1\text{Hz}$), 9.32 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 13.49 (1H, br s)。

[1111] 实施例764

[1112] 1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲

[1113] A) (反式-4-((氯羰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1114] 在室温,向(反式-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1.8g)和DIPEA(1.9g)在THF(40mL)中的混合物中添加三光气(717mg)。将反应混合物在70℃搅拌1小时。将反应混合物添加至冰水中,添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.82g)。

[1115] MS: $[M+H-tBu]^+$ 379.2。

[1116] B) (反式-4-(3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1117] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg)和DIPEA(356mg)在THF(5.0mL)中的混合物中添加乙胺盐酸盐(79mg),并将反应混合物在70℃搅拌3小时。在室温向反应混合物中添加水和乙酸乙酯,并通过过滤收集沉淀的固体,得到标题化合物(250mg)。

[1118] MS: $[M+H]^+$ 444.3。

[1119] C) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲

[1120] 将(反式-4-(3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(294mg)和TFA(4.0mL)的混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH₂,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(214mg)。

[1121] MS: $[M+H]^+$ 344.2。

[1122] D) 1-(二氟甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1123] 将3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(5g)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(4.71g)、18-冠-6(1.36g)和乙腈(120mL)的混合物在80℃搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,并将残余物添加至水中在室温,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物用二异丙基醚/己烷洗涤,得到标题化合物(2.2g)。

[1124] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (12H, s), 6.73 (1H, d, J=2.6Hz), 7.87 (1H, t, J=59.1Hz), 8.28 (1H, d, J=2.6Hz)。

[1125] E) 4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1126] 将4-氯-2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶(1.5g)、1-(二氟甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.76g)、PdCl₂(Amphos)₂(465mg)、2M碳酸钠水溶液(6.6mL)和DME(30mL)的混合物在氩气气氛中、在100℃搅拌4小时。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.51g)。

[1127] MS: $[M+H]^+$ 311.0。

[1128] F) 4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1129] 将4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶(1g)、间-氯过氧苯甲酸(1.99g)和乙酸乙酯(30mL)的混合物在室温搅拌过夜。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无

水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(825mg)。

[1130] MS: $[M+H]^+$ 343.0。

[1131] G) 1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲

[1132] 将1-(反式-4-氨基环己基)-3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲(141mg)、4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶(155mg)、DIPEA(0.21mL)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌3小时。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(硅胶,乙酸乙酯/己烷和NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(80mg)。

[1133] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.33-1.54 (4H, m), 1.73-1.98 (4H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.64 (1H, br s), 3.92 (3H, s), 4.21 (1H, br s), 6.25-6.37 (1H, m), 6.87 (1H, dd, $J=10.0, 2.8\text{Hz}$), 7.64-8.07 (1H, m), 8.02-8.18 (2H, m), 8.30-8.36 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$)。

[1134] 实施例766

[1135] (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯

[1136] A) (反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯

[1137] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg)、2,2-二氟乙烷-1-醇(160mg)和DIPEA(0.34mL)在THF(4.0mL)中的混合物中添加DMAP(95mg),并将混合物在60℃搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯(308mg)。将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯(308mg)溶于TFA(3.0mL),并将混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物的溶剂减压蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(212mg)。

[1138] MS: $[M+H]^+$ 409.2。

[1139] B) 4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1140] 将4-氯-2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶(1.0g)、3-(甲磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(1.3g)、 $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (310mg)、2M碳酸钠水溶液(4.4mL)和DME(10mL)的混合物在微波辐射中、在100℃搅拌1小时。将类似的反应重复6次,在室温向合并的反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(7.1g)。

[1141] MS: $[M+H]^+$ 350.0。

[1142] C) 2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶

[1143] 在0℃,向4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-2-(甲基磺基)-5-(三氟甲基)嘧啶(7.1g)的乙酸乙酯(200mL)溶液中添加间-氯过氧苯甲酸(11.0g)。在室温搅拌5小时后,减压蒸发反应溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(5.7g)。

[1144] MS: $[M+H]^+$ 382.0。

[1145] D) (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯

[1146] 在室温,向(反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯(81mg)和2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(76mg)的DMF(1.0mL)溶液中添加DIPEA(0.1mL),并将反应混合物在70℃搅拌3小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷和硅胶,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(64mg)。

[1147] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.80(4H, m), 1.85-2.09(4H, m), 3.34-3.43(3H, m), 3.56-3.86(1H, m), 3.96-4.05(3H, m), 4.08-4.23(1H, m), 4.27-4.53(2H, m), 5.93-6.51(1H, m), 8.23(1H, br d, $J=3.4\text{Hz}$), 8.38-8.50(1H, m), 8.67-8.78(2H, m), 9.01(1H, s), 9.17-9.26(2H, m), 9.27-9.34(2H, m)。

[1148] 实施例767

[1149] (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯

[1150] A) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯

[1151] 将(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg)、2-(二甲基氨基)乙醇(0.22mL)、DMAP(63.3mg)、TEA(0.18mL)和THF(5mL)的混合物在70℃搅拌8小时。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(142mg)。

[1152] MS: $[M+H]^+$ 516.4。

[1153] B) (反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯

[1154] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯(142mg)和TFA(2mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(105mg)。

[1155] MS: $[M+H]^+$ 416.2。

[1156] C) (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯

[1157] 在室温,向(反式-4-氨基环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸

2-(二甲基氨基)乙基酯(41mg)和2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(38mg)的DMF(2.0mL)溶液中添加DIPEA(0.05mL),并将混合物在70℃搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(26mg)。

[1158] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.52(2H, m), 1.56-1.82(2H, m), 1.83-2.03(4H, m), 2.07-2.13(6H, m), 2.37-2.46(2H, m), 3.35-3.43(3H, m), 3.60-3.85(1H, m), 3.96-4.04(3H, m), 4.09-4.21(3H, m), 8.21-8.36(1H, m), 8.39-8.51(1H, m), 8.65-8.76(2H, m), 8.98-9.04(1H, m), 9.14-9.22(2H, m), 9.26-9.33(2H, m)。

[1159] 实施例798

[1160] N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺

[1161] A) (反式-4-(1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁基酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1162] 在室温,向(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1g)、DMAP(275mg)和DMA(30mL)的混合物中缓慢添加丁酰氯(1.3mL)。将混合物在70℃搅拌4小时,并在100℃搅拌2小时。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(214mg)。

[1163] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.3。

[1164] B) N-(反式-4-氨基环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁基酰胺

[1165] 将(反式-4-(1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁基酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(214mg)和TFA(2mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(144mg)。

[1166] C) N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺

[1167] 将N-(反式-4-氨基环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁基酰胺(144mg)、2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(163mg)、DIPEA(0.2mL)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌3小时。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷和NH, 乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(66mg)。

[1168] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 0.73-0.82(3H, m), 1.20-1.57(6H, m), 1.79-2.02(6H, m), 3.32-3.42(3H, m), 3.66(1H, br s), 3.98-4.07(3H, m), 4.43(1H, br s), 8.19-8.48(2H, m), 8.68-8.78(2H, m), 8.96-9.02(1H, m), 9.15-9.22(1H, m), 9.25-9.39(3H, m)。

[1169] 实施例799

[1170] 3-乙基-1-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1171] A) (反式-4-(3-乙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基

甲酸叔丁基酯

[1172] 将(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg)和2M乙胺THF溶液(2.6mL)的混合物在70℃搅拌2小时。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物用乙酸乙酯/己烷洗涤,得到标题化合物(237mg)。

[1173] MS: $[M+H]^+$ 472.3。

[1174] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-乙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1175] 将(反式-4-(3-乙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(237mg)和TFA(2mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(158mg)。

[1176] MS: $[M+H]^+$ 372.2。

[1177] C) 3-乙基-1-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1178] 在室温,向1-(反式-4-氨基环己基)-3-乙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲(44mg)和2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(50mg)的DMF(1.0mL)溶液中添加DIPEA(0.04mL)。将反应混合物在70℃搅拌3小时。在室温,向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(29mg)。

[1179] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.00(3H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 1.34-1.73(4H, m), 1.74-2.03(4H, m), 2.98-3.14(2H, m), 3.35-3.42(3H, m), 3.55-3.82(1H, m), 3.97-4.05(3H, m), 4.16-4.36(1H, m), 6.64-6.81(1H, m), 8.25-8.39(1H, m), 8.39-8.53(2H, m), 8.68-8.77(1H, m), 9.01(1H, s), 9.09-9.22(2H, m), 9.24-9.34(2H, m)。

[1180] 实施例804

[1181] 1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1182] A) (反式-4-(3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1183] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg)和1-氨基-2-甲基丙-2-醇(46mg)在THF(5.0mL)中的混合物中添加DIPEA(0.23mL),并将混合物在室温搅拌3小时。在室温,向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(221mg)。

[1184] MS: $[M+H]^+$ 516.3。

[1185] B) 1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1186] 将(反式-4-(3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(221mg)和TFA(3mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并与甲苯共沸蒸馏。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(171mg)。

[1187] MS: $[M+H]^+$ 416.3。

[1188] C) 1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲

[1189] 在室温,向1-(反式-4-氨基环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲(85mg)和4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶(70mg)的DMF(1.0mL)溶液中添加DIPEA(0.11mL)。将反应混合物在70℃搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(66mg)。

[1190] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.05(6H, s), 1.35-1.54(2H, m), 1.59-2.05(6H, m), 3.06(2H, br d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.59-3.82(1H, m), 4.01(3H, s), 4.22(1H, s), 4.41-4.47(1H, m), 6.60-6.74(1H, m), 6.87(1H, dd, $J=11.7, 2.6\text{Hz}$), 7.65-8.07(1H, m), 8.07-8.21(1H, m), 8.33-8.38(1H, m), 8.58(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 9.17(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 9.30(2H, s)。

[1191] 实施例820

[1192] (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯

[1193] A) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯

[1194] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg)、DMAP(93mg)、DIPEA(268mg)和2,2-二氟乙烷-1-醇(1.5mL)的混合物在70℃搅拌2小时。将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(320mg)。

[1195] MS: $[M+H-t\text{Bu}+H]^+$ 425.2。

[1196] B) (反式-4-氨基环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯

[1197] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯(320mg)和TFA(4.08mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(244mg)。

[1198] MS: $[M+H]^+$ 381.2。

[1199] C) (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯

[1200] 将(反式-4-氨基环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2,2-二氟乙基酯(30mg)、2-(甲磺酰基)-4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶

(30mg)、DIPEA (0.69mL) 和乙腈 (2mL) 的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物添加至碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷/甲醇),并用乙酸乙酯和己烷处理,得到标题化合物 (23mg)。

[1201] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.72 (4H, m), 1.82-2.07 (4H, m), 3.34-3.41 (3H, m), 3.57-3.81 (1H, m), 3.86-3.98 (3H, m), 4.00-4.18 (1H, m), 4.24-4.45 (2H, m), 5.96-6.43 (1H, m), 8.04-8.16 (1H, m), 8.21-8.56 (4H, m), 8.67-8.78 (1H, m), 8.81-8.93 (1H, m), 8.97-9.05 (1H, m), 9.17-9.24 (1H, m)。

[1202] 实施例826

[1203] 4,4-二氟-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺

[1204] A) (反式-4-(4,4-二氟-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁烷酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1205] 将4,4-二氟丁酸 (1.35g)、草酰氯 (1.4mL)、DMF (0.01mL) 和乙醚 (20mL) 的混合物在室温搅拌2小时。减压蒸发溶剂,得到4,4-二氟丁酰氯 (1.43g)。将(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯 (400mg)、4,4-二氟丁酰氯 (712mg)、DMAP (122mg) 和DMA (10mL) 的混合物在70℃搅拌6小时。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物 (80mg)。

[1206] MS: $[M+Na]^+$ 529.3。

[1207] B) 4,4-二氟-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺

[1208] 将(反式-4-(4,4-二氟-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯 (80mg) 和TFA (1mL) 的混合物在室温搅拌1小时。减压蒸发溶剂。将残余物、2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶 (78mg)、DIPEA (0.08mL) 和DMF (1mL) 的混合物在70℃搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物 (3.8mg)。

[1209] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.21-1.57 (4H, m), 1.80-2.22 (8H, m), 3.33-3.40 (3H, m), 3.52-3.78 (1H, m), 4.02 (3H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 4.42 (1H, br s), 5.81-6.26 (1H, m), 8.21-8.36 (1H, m), 8.36-8.48 (1H, m), 8.70 (1H, s), 8.73-8.82 (1H, m), 8.96-9.01 (1H, m), 9.16-9.22 (1H, m), 9.27-9.38 (3H, m)。

[1210] 实施例827

[1211] 2-乙氧基-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰胺

[1212] A) (反式-4-(2-乙氧基-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1213] 向2-乙氧基乙酸 (1.82mL)、DMF (0.01mL) 和乙醚 (20mL) 的混合物中缓慢添加草酰氯 (2.5mL),并将混合物在室温搅拌2小时。减压蒸发溶剂,得到2-乙氧基乙酰基氯化物

(2.4g)。在室温,向(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(600mg)、DMAP(183mg)和DMA(15mL)的混合物中添加2-乙氧基乙酰基氯化物(918mg),并将混合物在70℃搅拌过夜。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(99mg)。

[1214] MS: $[M+Na]^+$ 509.3。

[1215] B) 2-乙氧基-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰胺

[1216] 将(反式-4-(2-乙氧基-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(99mg)、2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(101mg)、DIPEA(0.11mL)和DMF(1mL)的混合物在70℃搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(6mg)。

[1217] ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91(3H, td, $J=7.0, 4.2\text{Hz}$), 1.32-1.55(4H, m), 1.91(4H, br d, $J=22.3\text{Hz}$), 3.22-3.29(2H, m), 3.33-3.40(3H, m), 3.62-3.77(1H, m), 3.85-3.94(2H, m), 3.99-4.05(3H, m), 4.39(1H, br s), 8.23-8.36(1H, m), 8.37-8.48(1H, m), 8.70(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.76(1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 9.00(1H, s), 9.17-9.22(1H, m), 9.22-9.29(1H, m), 9.30-9.37(2H, m)。

[1218] 实施例831

[1219] 2-乙氧基-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)乙酰胺

[1220] A) (反式-4-(2-乙氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)乙酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1221] 将2-乙氧基乙酸(0.30mL)、三光气(319mg)、DMF(0.01mL)和THF(3mL)的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩至不大于一半的体积,并添加至(反式-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg)的吡啶(3mL)溶液中。将混合物在60℃搅拌4小时。将反应混合物添加至碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷)和硅胶柱色谱(NH, 乙酸乙酯/己烷)提纯,得到标题化合物(117mg)。

[1222] MS: $[M+H]^+$ 459.3。

[1223] B) 2-乙氧基-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)乙酰胺

[1224] 在室温,将(反式-4-(2-乙氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)乙酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(50mg)溶于TFA(1mL)。在室温搅拌30分钟后,将反应混合物减压浓缩。将残余物溶于THF(2mL)中,并在室温添加2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(50mg)和DIPEA(0.19mL)。将混合物在60℃搅拌1小时。将反应混合物添加至碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),并用乙酸乙酯和己烷处理,得到标题化合物(43mg)。

[1225] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.87-0.98 (3H, m), 1.21-1.56 (4H, m), 1.76-2.06 (4H, m), 3.21-3.43 (5H, m), 3.53-3.77 (1H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.88-3.97 (3H, m), 4.27-4.44 (1H, m), 8.06-8.17 (1H, m), 8.20-8.36 (1H, m), 8.36-8.49 (2H, m), 8.50-8.61 (1H, m), 8.66-8.74 (1H, m), 8.84-8.96 (1H, m), 8.96-9.03 (1H, m), 9.16-9.23 (1H, m)。

[1226] 实施例836

[1227] (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯

[1228] A) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯

[1229] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg)、DIPEA(0.08mL)和2-甲基丙烷-1,2-二醇(97mg)在THF(2mL)中的混合物中添加DMAP(26mg)。将反应混合物在70℃搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(91mg)。

[1230] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517.3。

[1231] B) (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯

[1232] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯(91mg)和TFA(3.0mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物与甲苯共沸蒸馏。将残余物溶于DMF(1.0mL),并在室温添加2-(甲磺酰基)-4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(67mg)和DIPEA(0.31mL)。将反应混合物在70℃搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷/甲醇),得到标题化合物(53mg)。

[1233] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.94-1.05 (6H, m), 1.33-1.53 (2H, m), 1.56-1.82 (2H, m), 1.84-2.08 (4H, m), 3.33-3.40 (3H, m), 3.57-3.79 (1H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 3.98-4.04 (3H, m), 4.10-4.26 (1H, m), 4.49-4.61 (1H, m), 8.23-8.36 (1H, m), 8.37-8.50 (1H, m), 8.68-8.78 (2H, m), 8.98-9.07 (1H, m), 9.16-9.23 (2H, m), 9.25-9.35 (2H, m)。

[1234] 实施例838

[1235] (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯

[1236] A) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯

[1237] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(150mg)、DIPEA(0.12mL)和2-甲基丙烷-1,2-二醇(93mg)在THF(2mL)中的混合物中添加DMAP(42mg)。将反应混合物在70℃搅拌2天。在室温,向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/甲醇),得到

标题化合物(157mg)。

[1238] MS: $[M+H]^+$ 489.3。

[1239] B) (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯

[1240] 将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯(82mg)和TFA(3.0mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物与甲苯共沸蒸馏。将残余物溶于DMF(1.0mL),在室温添加2-(甲磺酰基)-4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(64mg)和DIPEA(0.29mL)。将反应混合物在70℃搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(42mg)。

[1241] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 0.89-1.03(6H, m), 1.34-1.70(4H, m), 1.81-2.02(4H, m), 3.35-3.41(3H, m), 3.56-3.77(1H, m), 3.78-3.83(2H, m), 3.89-3.96(3H, m), 4.03-4.21(1H, m), 4.45-4.58(1H, m), 8.03-8.13(1H, m), 8.21-8.35(1H, m), 8.36-8.53(3H, m), 8.72(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.81-8.91(1H, m), 8.98-9.06(1H, m), 9.11-9.29(1H, m)。

[1242] 实施例841

[1243] (反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯

[1244] 在室温将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙基酯(91mg)溶于TFA(3.0mL),并将混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物与甲苯共沸蒸馏。将残余物溶于DMF(1.0mL),并在室温添加2-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(100mg)和DIPEA(0.31mL)。将反应混合物在70℃搅拌过夜。将反应混合物通过HPLC提纯(YMC Triart C18, 流动相:水/乙腈(10mM碳酸氢铵-基)),得到标题化合物(17mg)。

[1245] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 1.01(6H, s), 1.33-1.54(2H, m), 1.55-1.78(2H, m), 1.85(4H, br d, $J=3.8\text{Hz}$), 3.56-3.77(1H, m), 3.86(2H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 4.01(3H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 4.09-4.26(1H, m), 4.56(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.98-8.20(2H, m), 8.58-8.68(1H, m), 8.71-8.76(1H, m), 9.15-9.26(1H, m), 9.31(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 13.35-13.66(1H, m)。

[1246] 实施例848

[1247] (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯

[1248] A) (反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯

[1249] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg)、DIPEA(0.08mL)、2-(二甲基氨基)乙烷-1-醇(96mg)和THF(3mL)的混合物中添加DMAP(26mg)。将混合物在70℃搅拌过夜。将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(61mg)。

[1250] MS: $[M+H]^+$ 515.4。

[1251] B) (反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯

[1252] 在室温,将(反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙基酯(60mg)溶于TFA(1mL)。在室温搅拌30分钟后,将反应混合物减压浓缩。将残余物溶于THF(2mL),并在室温添加2-(甲磺酰基)-4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(53mg)和DIPEA(0.20mL)。将混合物在60℃搅拌1小时。将反应混合物添加至碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷/甲醇),并用乙酸乙酯和二异丙基醚处理,得到标题化合物(35mg)。

[1253] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.30-1.80(4H,m),1.81-2.04(4H,m),2.05-2.16(6H,m),2.34-2.46(2H,m),3.34-3.42(3H,m),3.54-3.83(1H,m),3.94-4.03(3H,m),4.03-4.19(3H,m),7.35-7.49(1H,m),8.13-8.36(2H,m),8.38-8.50(1H,m),8.67-8.77(1H,m),8.78-8.90(1H,m),8.98-9.08(3H,m),9.20(1H,d,J=1.9Hz)。

[1254] 实施例849

[1255] 1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脒

[1256] 在室温,向(反式-4-((氯羰基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg)和1-氨基-2-甲基丙-2-醇(23mg)在THF(3.0 mL)中的混合物中添加DIPEA(0.075mL),并将混合物在室温搅拌过夜。在室温,向反应混合物中添加碳酸氢钠饱和水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物溶于TFA(3.0mL)中,并将混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物的溶剂减压蒸发,并将残余物与甲苯共沸蒸馏。将残余物溶于DMF(1.0mL),并在室温添加4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-(甲磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶(74mg)和DIPEA(0.38mL)。将反应混合物在70℃搅拌3小时。在室温,向反应混合物中添加水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(51mg)。

[1257] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.02(6H,s),1.35-1.53(2H,m),1.55-1.75(2H,m),1.75-1.88(2H,m),1.88-2.05(2H,m),3.03(2H,br d,J=5.3Hz),3.60-3.78(1H,m),3.99(3H,s),4.15-4.34(1H,m),4.41-4.49(1H,m),6.08-6.24(1H,m),6.87(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),7.36(1H,d,J=8.3Hz),7.63-8.07(1H,m),8.06-8.18(1H,m),8.22(1H,dd,J=8.7,2.6Hz),8.29-8.42(1H,m),8.65(1H,d,J=11.0Hz),8.88(1H,d,J=2.3Hz),8.98-9.10(2H,m)。

[1258] 实施例858

[1259] N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)丁酰胺

[1260] A) (反式-4-(N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)丁基酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯

[1261] 将(反式-4-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(1g)、DMAP(306mg)、丁酰氯(1.25mL)和DMA(15mL)的混合物在70℃搅拌过夜。在室温,将

反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(400mg)。

[1262] MS: $[M+H]^+$ 470.3。

[1263] B) N-(反式-4-氨基环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)丁基酰胺

[1264] 将(反式-4-(N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)丁基酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯(149mg)和TFA(2mL)的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(NH, 甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(111mg)。

[1265] MS: $[M+H]^+$ 370.2。

[1266] C) N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)丁基酰胺

[1267] 将N-(反式-4-氨基环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)丁基酰胺(111mg)、2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(172mg)、DIPEA(0.16mL)和DMF(2mL)的混合物在70℃搅拌3小时。添加2-(甲基磺酰基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(92mg)和DIPEA(0.16mL),并将混合物在70℃搅拌2小时。在室温,将反应混合物添加至水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,用水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷和NH, 乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(47.6mg)。

[1268] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 0.70-0.81(3H, m), 1.21-1.56(6H, m), 1.78-2.02(6H, m), 3.34-3.40(3H, m), 3.63(1H, br d, $J=2.6\text{Hz}$), 3.96-4.01(3H, m), 4.41(1H, br d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.42-7.54(1H, m), 8.21-8.36(2H, m), 8.36-8.48(1H, m), 8.70(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.89-9.02(2H, m), 9.03-9.11(2H, m), 9.16-9.23(1H, m)。

[1269] 下表中示出了实施例化合物。在表中,MS显示测量值。根据上述实施例中所示的方法或与之类似的方法制备下表中的实施例1-19、21-187、191-198、200-318、320-439、441-468、470-481、486-494、496-526、528、529、531、533-535、537、540、541、543-551、554-565、567-573、576、578-580、583-586、590、591、593、594、597、598、601、602、604、607、613、615、616、621、622、624、632、634-692、694-728、730-739、741、745-763、765、768-797、800-803、805-819、821-825、828-830、832-835、837、839、840、842-847、850-857和参考实施例1-10的化合物。

[1270] [表1-1]

[1271]

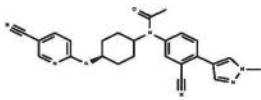
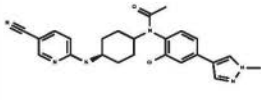
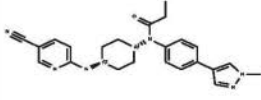
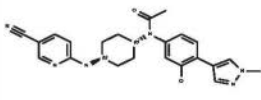
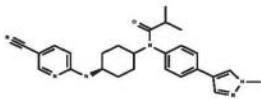
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
1	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			413.1
2	N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(反式-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺			458.2

[1272]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
3	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			429.3
4	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			433.1
5	N-(2-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺			440.2

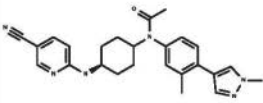
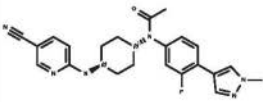
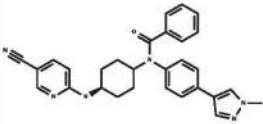
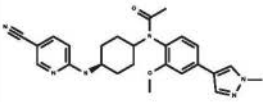
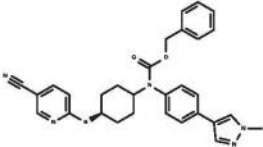
[1273] [表1-2]

[1274]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
6	N-(3-氰基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺			440.2
7	N-(2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺			449.1
8	N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙酰胺			429.2
9	N-(3-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺			449.1
10	N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-2-甲基-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙酰胺			443.3

[1275] [表1-3]

[1276]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
11	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			429.2
12	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			433.1
13	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)苯甲酰胺			477.3
14	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			445.2
15	(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基甲酸苄酯			507.3

[1277] [表1-4]

[1278]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
16	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺			485.3
17	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			506.2
18	(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基甲酸甲基酯			431.1
19	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			444.3
21	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(3-呋喃基)苯基)脲			492.3

[1279] [表1-5]

[1280]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
22	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)乙酰胺			483.2
23	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			445.2
24	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙酰胺			447.1
25	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙酰胺			457.1
26	N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(2,6-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			483.1

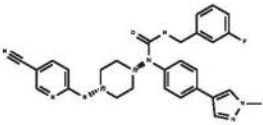
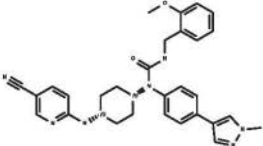
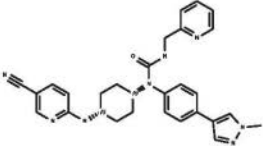
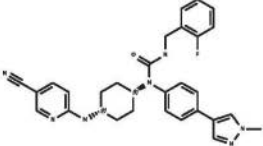
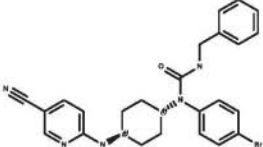
[1281] [表1-6]

[1282]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
27	N-(3-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(环己基)丙酰胺			461.2
28	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(环己基甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			512.2
29	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(3-甲氧基苄基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			536.3
30	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(4-甲氧基苄基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			536.3
31	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(4-氟苄基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			524.3

[1283] [表1-7]

[1284]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
32	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(3-氟苄基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			524.3
33	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-甲氧基苄基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			536.3
34	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲			507.3
35	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-氟苄基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			524.3
36	3-苄基-1-(4-溴-苯基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			504.1

[1285] [表1-8]

[1286]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
37	N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-苯氧基乙酰胺			507.3
38	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)脲			507.3
39	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲			507.3
40	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-呋喃基甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			496.2
41	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲			507.3

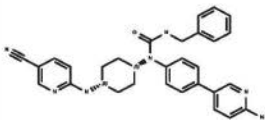
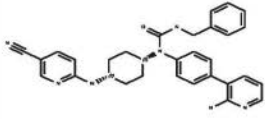
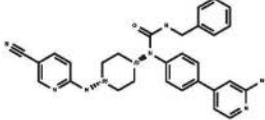
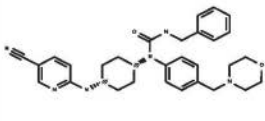
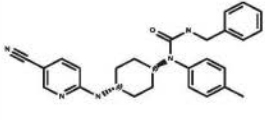
[1287] [表1-9]

[1288]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
42	N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-苯基乙酰胺			491.3
43	2-(4-溴苯基)-N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酰胺			569.2
44	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯基)脲			521.2
45	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-氰基嘧啶-5-基)苯基)脲			529.3
46	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-呋喃基)苯基)脲			492.3

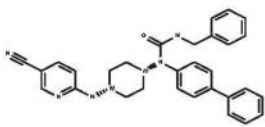
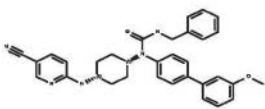
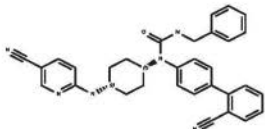
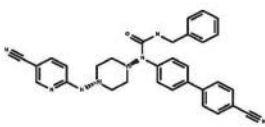
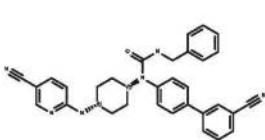
[1289] [表1-10]

[1290]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
47	1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)-3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			518.3
48	1-(4-(2-氨基吡啶-3-基)苯基)-3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			518.3
49	1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)苯基)-3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			518.3
50	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(4-(吗啉-4-基甲基)苯基)脲			525.4
51	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(4-甲基苯基)脲			440.2

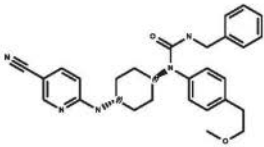
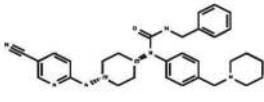
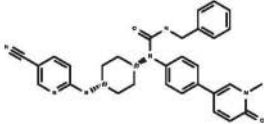
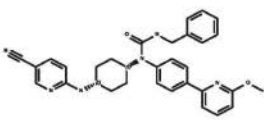
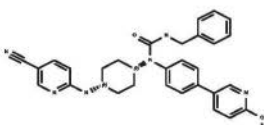
[1291] [表1-11]

[1292]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
52	3-苄基-1-联苯基-4-基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			502.3
53	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(3'-甲氧基联苯基-4-基)脲			532.2
54	3-苄基-1-(2'-氟基联苯基-4-基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			527.2
55	3-苄基-1-(4'-氟基联苯基-4-基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			527.2
56	3-苄基-1-(3'-氟基联苯基-4-基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			527.3

[1293] [表1-12]

[1294]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
57	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)脲			484.3
58	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)脲			523.4
59	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			533.3
60	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)脲			533.3
61	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)脲			533.3

[1295] [表1-13]

[1296]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
62	2-(4-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺			549.3
63	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			564.3
64	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-(2-(吗啉-4-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			605.4
65	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			520.3
66	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			534.3

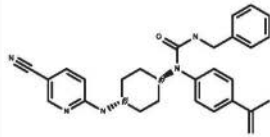
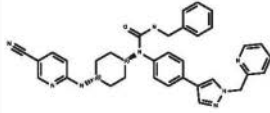
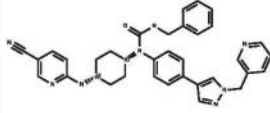
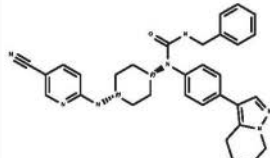
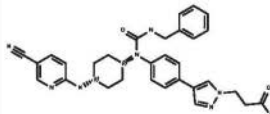
[1297] [表1-14]

[1298]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
67	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基)脲			533.3
68	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)脲			470.3
69	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基)脲			508.3
70	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)脲			521.3
71	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-乙烯基苯基)脲			452.2

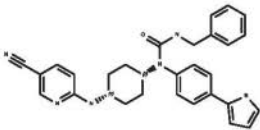
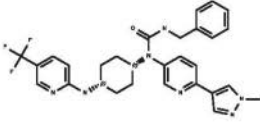
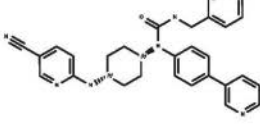
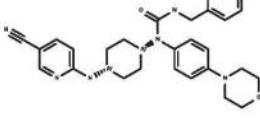
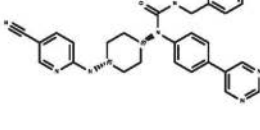
[1299] [表1-15]

[1300]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
72	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(丙-1-烯-2-基)苯基)脲			466.2
73	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			583.3
74	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			583.3
75	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)脲			546.3
76	3-(4-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺			563.3

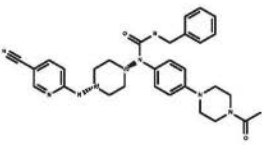
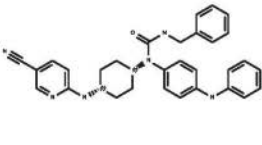
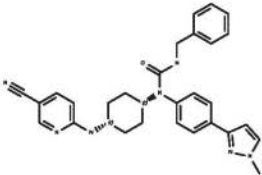
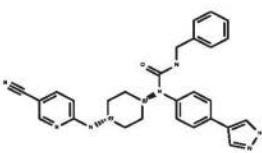
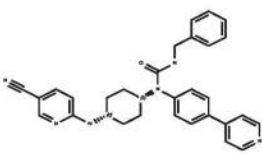
[1301] [表1-16]

[1302]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
77	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-噻吩基)苯基)脲			508.3
78	3-苄基-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			550.2
79	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)脲			503.3
80	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吗啉-4-基)苯基)脲			511.2
81	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(嘧啶-5-基)苯基)脲			504.2

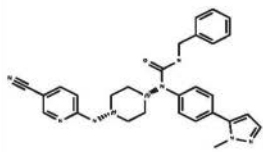
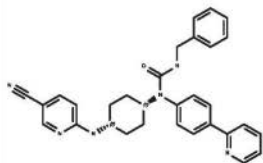
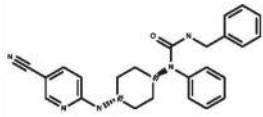
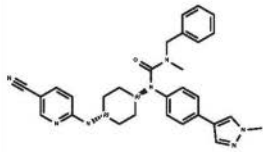
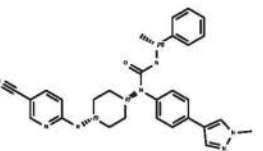
[1303] [表1-17]

[1304]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
82	1-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)-3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			552.4
83	1-(4-苯氨基苯基)-3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			517.2
84	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)脲			506.2
85	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)脲			492.3
86	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)脲			503.2

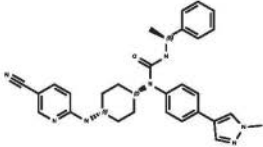
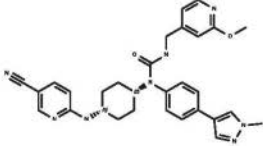
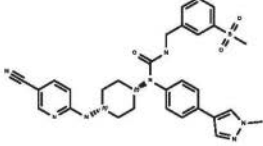
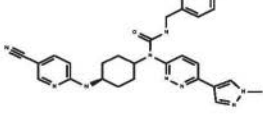
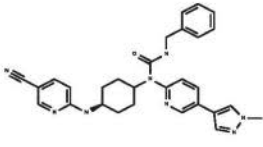
[1305] [表1-18]

[1306]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
87	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)脲			506.3
88	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)脲			503.2
89	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-苯基脲			426.2
90	1-苄基-3-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-甲基-3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			520.3
91	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-((1R)-1-苯基乙基)脲			520.3

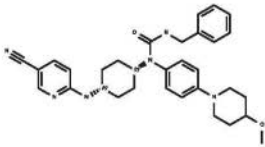
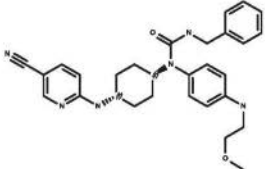
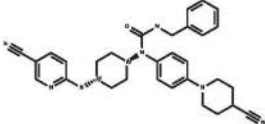
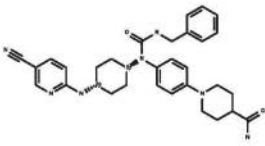
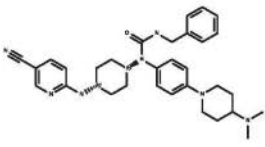
[1307] [表1-19]

[1308]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
92	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-((1S)-1-苯基乙基)脲			520.3
93	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-((2-甲氧基吡啶-4-基)-甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			537.2
94	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(甲基磺酰基)苄基)脲			584.2
95	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲			508.4
96	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			507.3

[1309] [表1-20]

[1310]

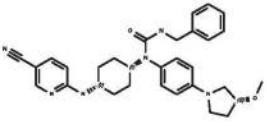
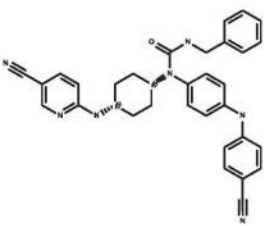
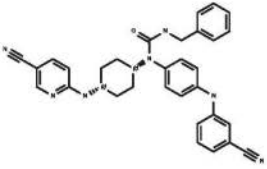
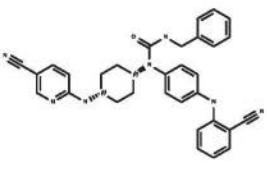
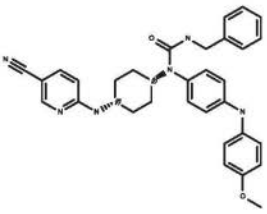
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
97	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基)脲			539.3
98	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-苯基)脲			499.3
99	3-苄基-1-(4-(4-氟基哌啶-1-基)苯基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			534.3
100	1-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-苯基)哌啶-4-甲酰胺			552.3
101	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)脲			552.4

[1311] [表1-21]

[1312]

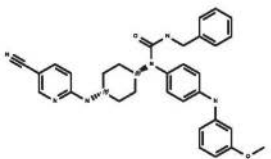
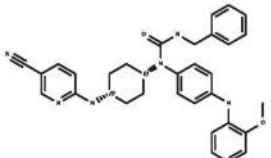
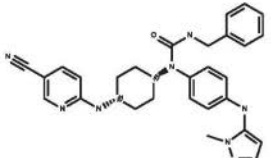
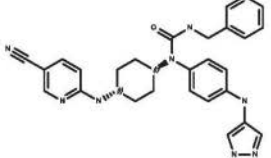
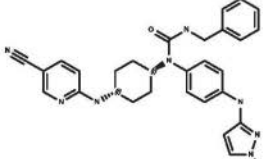
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
102	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯基)脲			551.3
103	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)苯基)脲			551.4
104	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1,1-二氧化物-硫代吗啉-4-基)苯基)脲			559.3
105	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)脲			524.3
106	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)脲			588.3

[1313] [表1-22]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
107	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯基)脲			525.4
108	3-苄基-1-(4-((4-氟基苯基)氨基)苯基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			542.3
109	3-苄基-1-(4-((3-氟基苯基)氨基)苯基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			542.3
110	3-苄基-1-(4-((2-氟基苯基)氨基)苯基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			542.3
111	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((4-甲氧基苯基)氨基)苯基)脲			547.3

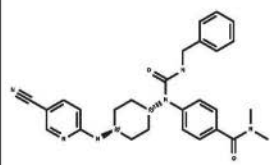
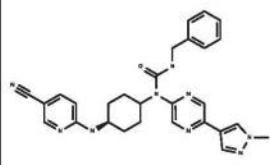
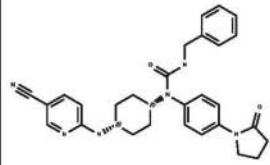
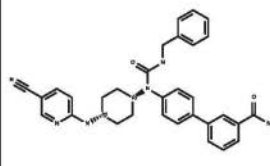
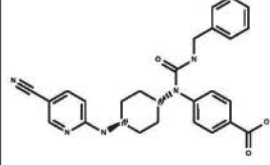
[1314] [表1-23]

[1316]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
112	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((3-甲氧基苯基)氨基)苯基)脲			547.3
113	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((2-甲氧基苯基)氨基)苯基)脲			547.3
114	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)苯基)脲			521.3
115	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯基)脲			521.3
116	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)苯基)脲			521.3

[1317] [表1-24]

[1318]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
117	4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰氨基			497.3
118	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			508.3
119	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)脲			509.3
120	4'-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)联苯基-3-甲酰胺			545.3
121	4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯甲酸			470.2

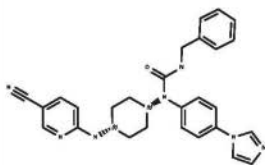
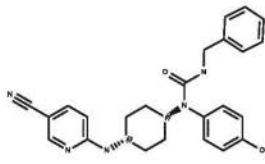
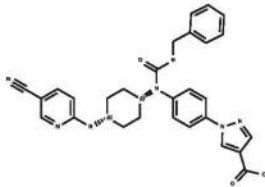
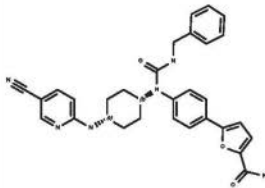
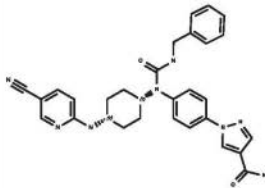
[1319] [表1-25]

[1320]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
122	4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯甲酰胺			469.3
123	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡嗪-2-基)苯基)脲			504.2
124	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)脲			492.3
125	1-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯			564.3
126	5-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-2-糠酸甲基酯			550.2

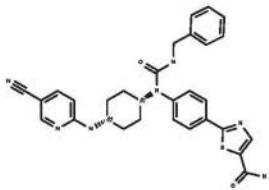
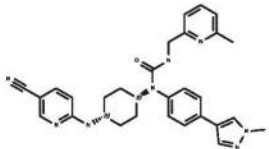
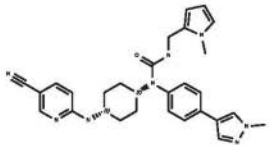
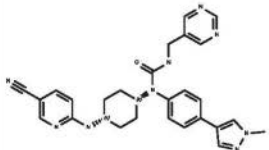
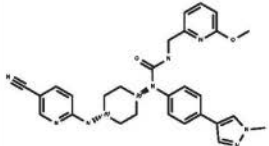
[1321] [表1-26]

[1322]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
127	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)脲			492.3
128	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-羟基苯基)脲			442.2
129	1-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-1H-吡唑-4-羧酸			536.3
130	5-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-2-糠酰胺			535.2
131	1-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺			535.3

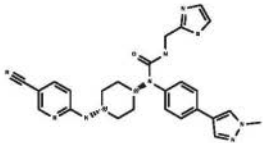
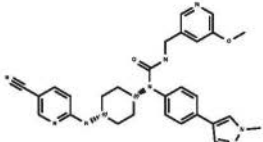
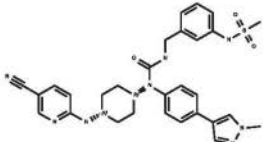
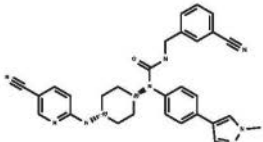
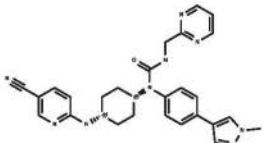
[1323] [表1-27]

[1324]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
132	2-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺			552.2
133	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)脲			521.3
134	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)脲			509.3
135	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基甲基)脲			508.3
136	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			537.3

[1325] [表1-28]

[1326]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
137	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲			513.2
138	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			537.3
139	N-(3-(((反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基甲酰基)氨基)甲基)苯基)-甲磺酰胺			599.3
140	3-(3-氟基苄基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			531.3
141	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(嘧啶-2-基甲基)脲			508.3

[1327] [表1-29]

[1328]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
142	4'-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)联苯基-4-甲酰胺			545.3
143	3-苄基-1-(3,3'-联吡啶-6-基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			504.2
144	3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			551.3
145	3-苄基-1-(2,3'-联吡啶-5-基)-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			504.2
146	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(3-甲氧基苄基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)脲			537.2

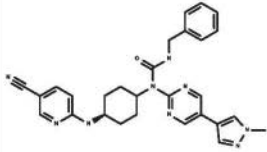
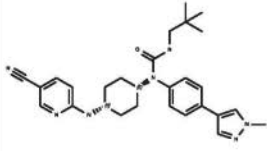
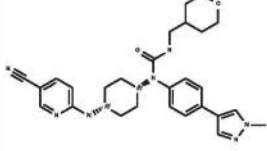
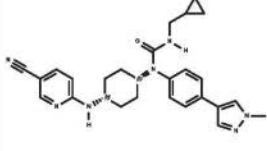
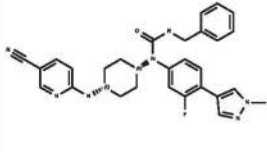
[1329] [表1-30]

[1330]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
147	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)脲盐酸盐		HCl	503.3
148	3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			550.3
149	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6'-氧代-1',6'-二氢-2,3'-联吡啶-5-基)脲			520.2
150	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6'-氧代-1',6'-二氢-3,3'-联吡啶-6-基)脲			520.2
151	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-哒嗪-3-基)脲			521.3

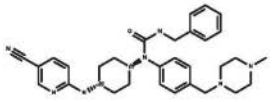
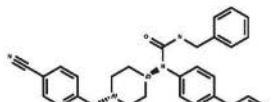
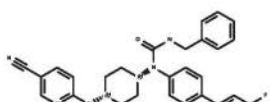
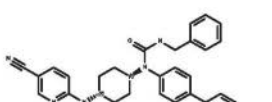
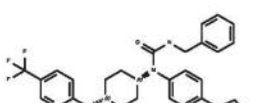
[1331] [表1-31]

[1332]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
152	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲			508.4
153	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二甲基丙基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			486.3
154	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)脲			514.3
155	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-3-(环丙基甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			470.3
156	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			524.3

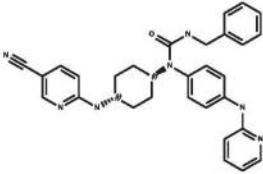
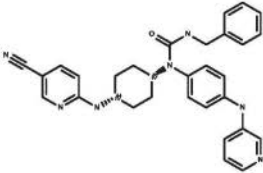
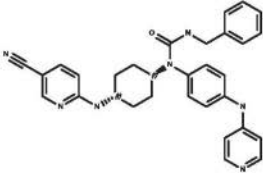
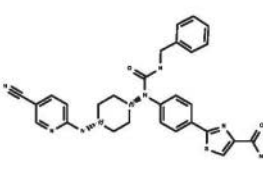
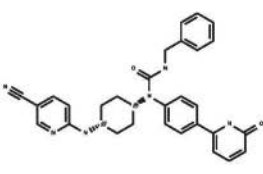
[1333] [表1-32]

[1334]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
157	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)脲			538.4
158	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-氟联苯基-4-基)脲			520.3
159	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(3'-氟联苯基-4-基)脲			520.2
160	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4'-甲氧基联苯基-4-基)脲			532.2
161	3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(反式-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			549.3

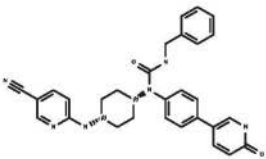
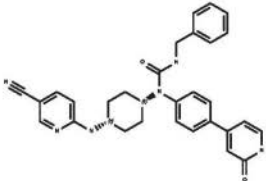
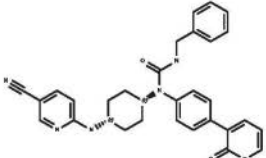
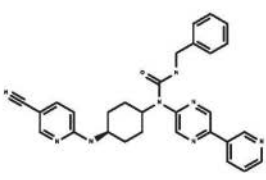
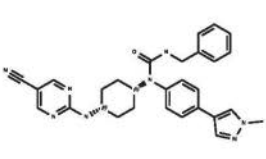
[1335] [表1-33]

[1336]

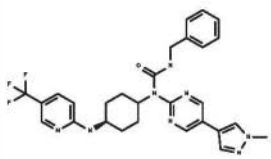
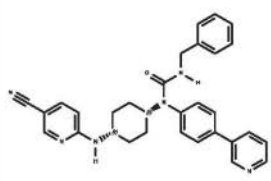
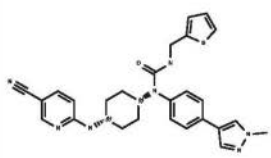
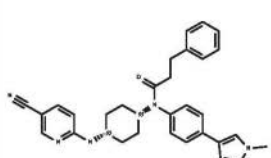
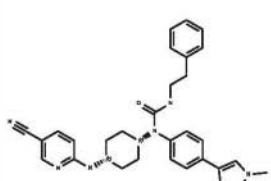
实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
162	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡啶-2-基氨基)苯基)脲			518.3
163	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡啶-3-基氨基)苯基)脲			518.3
164	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)脲			518.3
165	2-(4-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺			552.3
166	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)苯基)脲			519.2

[1337] [表1-34]

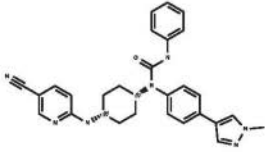
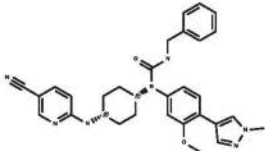
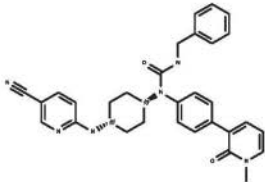
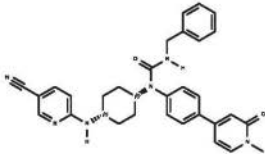
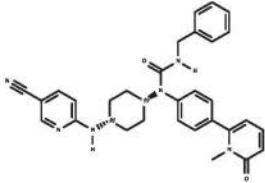
[1338]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
167	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			519.3
168	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲			519.2
169	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			519.2
170	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(吡啶-3-基)-吡嗪-2-基)脲			505.3
171	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			507.3

[1339] [表1-35]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
172	3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)-1-(反式-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			551.3
173	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)脲甲磺酸盐		MsOH	503.3
[1340] 174	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-噻吩基甲基)脲			512.3
175	N-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苯基丙酰胺			505.3
176	1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-苯基乙基)脲			520.2

[1341] [表1-36]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
177	1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苄基脲			492.3
178	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			536.3
[1342] 179	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			533.3
180	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲			533.3
181	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)苯基)脲			533.3

[1343] [表1-37]

[1344]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
182	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1'-甲基-6'-氧代-1',6'-二氢-2,3'-联吡啶-5-基)脲			534.3
183	3-苄基-1-苯基-1-(反式-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			469.2
184	3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(反式-4-(吡啶-2-基氨基)环己基)脲			481.3
185	3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(反式-4-(嘧啶-2-基氨基)环己基)脲			482.3
186	2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺			525.3

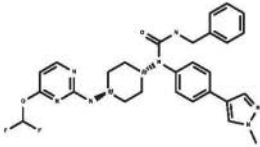
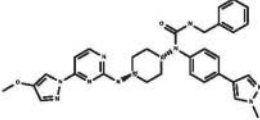
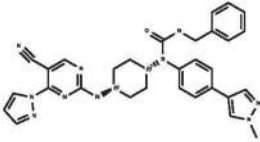
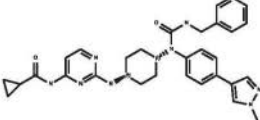
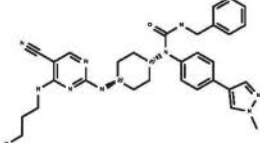
[1345] [表1-38]

[1346]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
187	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)脲			519.3
191	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			500.3
192	3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(反式-4-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			550.3
193	3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(反式-4-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			559.4
194	3-苄基-1-(反式-4-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			548.3

[1347] [表1-39]

[1348]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
195	3-苄基-1-(反式-4-((4-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			548.3
196	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			578.3
197	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			571.3
198	N-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)-环丙烷甲酰胺			565.4
199	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-羟基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			580.4

[1349] [表1-40]

[1350]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
200	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			651.3
201	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲盐酸盐		HCl	573.5
202	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			587.4
203	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			601.4
204	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(2-(甲基磺酰基)苯氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			686.4

[1351] [表1-41]

[1352]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
205	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			637.6
206	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(2-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			685.4
207	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			
208	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			574.5
209	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			574.5

[1353] [表1-42]

[1354]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
210	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			588.5
211	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			588.5
212	N ³ -(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)-β-丙氨酸酰胺			594.4
213	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2,3-二羟基丙基)-氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			597.4
214	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-氟基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			574.3

[1355] [表1-43]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
215	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-((2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			617.4
216	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(2-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
217	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			660.5
218	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			662.5
219	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			660.5

[1357] [表1-44]

[1358]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
220	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1,3-二氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			674.5
221	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧代-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			660.5
222	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧代-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			646.5
223	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基)嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			646.5
224	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((1H-咪唑-2-基甲基)氨基)-嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			603.5

[1359] [表1-45]

[1360]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
225	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			617.4
226	3-苄基-1-(反式-4-((4-(苄基氨基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			613.5
227	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			614.5
228	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			614.4
229	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((吡啶-4-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			614.5

[1361] [表1-46]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
230	N-(3-(((2-((反式-4-(苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺			719.4
231	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((吡嗪-2-基甲基)氨基)-嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
[1362] 232	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((5-氧代吡咯烷-2-基甲基)-氨基)-嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			620.5
233	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((四氢呋喃-2-基甲基)-氨基)-嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.5
234	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((四氢呋喃-3-基甲基)-氨基)-嘧啶-2-基)氨基)-环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.5

[1363] [表1-47]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
235	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(((1-甲基吡咯烷-2-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			620.6
236	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			634.5
[1364] 237	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(四氢呋喃-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4
238	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3,3,3-三氟-2-羟基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			635.5
239	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			581.4

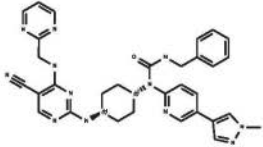
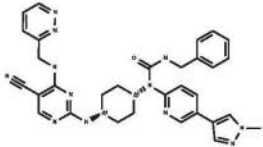
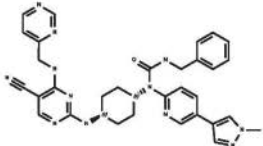
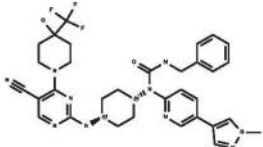
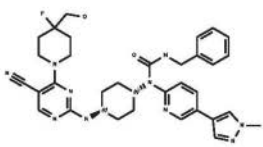
[1365] [表1-48]

[1366]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
240	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((1-(羟基甲基)环丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4
241	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((2-羟基环己基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
242	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((2-呋喃基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			603.4
243	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			594.4
244	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((2-(吗啉-4-基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			636.6

[1367] [表1-49]

[1368]

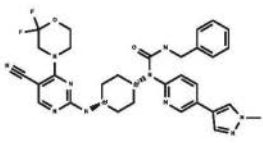
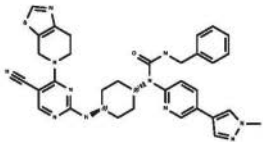
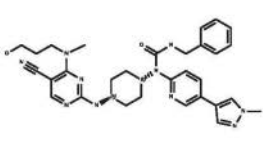
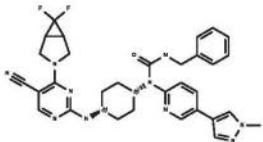
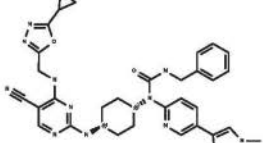
实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
245	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((嘧啶-2-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
246	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((哒嗪-3-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
247	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((嘧啶-4-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
248	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			675.4
249	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			639.5

[1369] [表1-50]

[1370]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
250	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-(三氟甲氧基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			635.5
251	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			641.4
252	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5
253	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4,4-二氟吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			627.4
254	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			630.4

[1371] [表1-51]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
255	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2,2-二氟吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			629.4
256	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(6,7-二氢[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			646.4
257	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			595.4
258	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			625.5
259	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			645.5

[1373] [表1-52]

[1374]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
260	3-苄基-1-(反式-4-((4-(((3-叔丁基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			659.5
261	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-(甲基磺酰基)苄基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			691.4
262	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-(甲基磺酰基)丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			643.4
263	3-苄基-1-(反式-4-((4-(丁基氨基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			579.5
264	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((吡咯烷-3-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲三氟乙酸盐		CF ₃ COOH	606.5

[1375] [表1-53]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
265	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(吡咯烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲三氟乙酸盐		CF ₃ C OOH	592.5
266	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5
[1376] 267	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(9-氧杂-2-氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			661.6
268	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			647.6
269	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			660.5

[1377] [表1-54]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
270	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((二环丙基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			617.4
271	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			613.4
272	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-(二氟甲氧基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			643.5
273	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((4-(二氟甲氧基)环己基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			671.5
274	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4,5'-联嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			586.3

[1378] [表1-55]

[1380]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
275	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-羟基丁-2-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			595.4
276	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			652.5
277	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			639.4
278	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			587.4
279	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			587.4

[1381] [表1-56]

[1382]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
280	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			573.4
281	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-甲氧基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			594.4
282	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((2-羟基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			566.4
283	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-羟基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			581.5
284	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			573.5

[1383] [表1-57]

[1384]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
285	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲甲酸盐		甲酸	585.2
286	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(二甲基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			559.4
287	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(1,1-二氧化物硫代吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			649.3
288	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(2-(异丙基磺酰基)苯氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			714.4
289	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(甲基(2-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			699.5

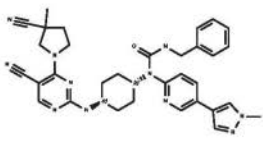
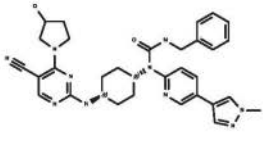
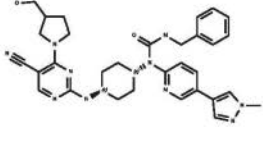
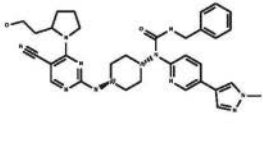
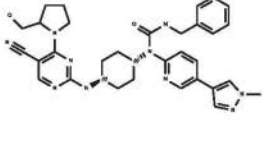
[1385] [表1-58]

[1386]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
290	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			637.5
291	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			623.5
292	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
293	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(((1-羟基环丙基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4
294	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			579.4

[1387] [表1-59]

[1388]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
295	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-氰基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			616.4
296	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4
297	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.5
298	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(2-(2-羟基乙基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
299	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.4

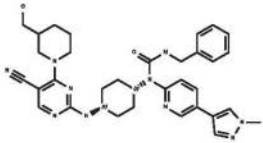
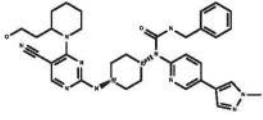
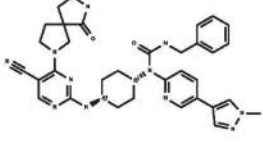
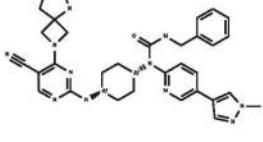
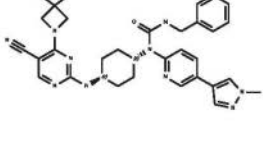
[1389] [表1-60]

[1390]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
300	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			606.5
301	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1,1-二氧化物硫代吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			641.4
302	1-(反式-4-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			634.5
303	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-羟基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.4
304	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.4

[1391] [表1-61]

[1392]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
305	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
306	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(2-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			635.5
307	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			646.5
308	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(6-氧代-2,5-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			632.5
309	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(6-氧代-7-氧杂-2,5-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			634.5

[1393] [表1-62]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
310	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5
311	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5
[1394] 312	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			647.5
313	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			647.5
314	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-氟-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			665.5

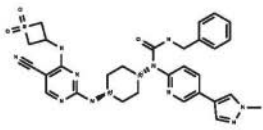
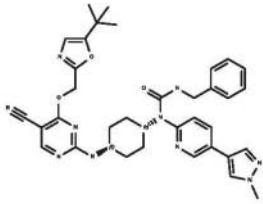
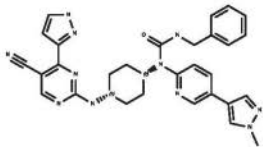
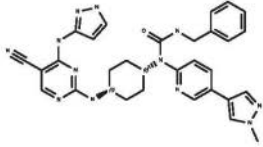
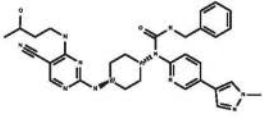
[1395] [表1-63]

[1396]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
315	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3,3-二氟-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			683.5
316	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			629.4
317	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			629.5
318	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			606.5
319	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			579.4

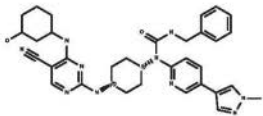
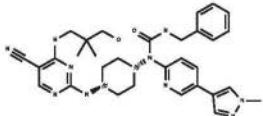
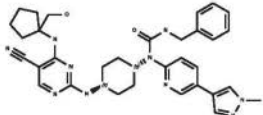
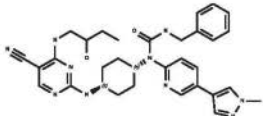
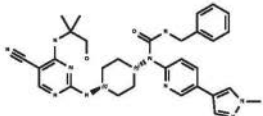
[1397] [表1-64]

[1398]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
320	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((1,1-二氧化物-硫杂环丁烷-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			625.2
321	3-苄基-1-(反式-4-((4-((5-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)甲氧基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			661.5
322	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			574.3
323	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1H-吡唑-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			589.5
324	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-羟基丁基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			595.4

[1399] [表1-65]

[1400]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
325	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-羟基环己基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
326	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.5
327	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((1-(羟基甲基)环戊基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
328	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-羟基丁基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			595.4
329	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			595.4

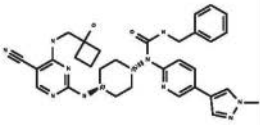
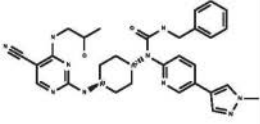
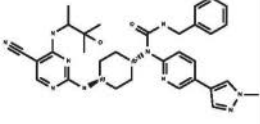
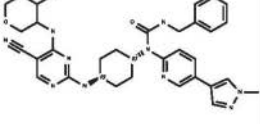
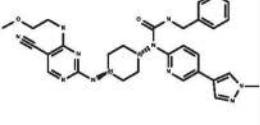
[1401] [表1-66]

[1402]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
330	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(((1-羟基环戊基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
331	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((2-羟基环戊基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.4
332	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			595.4
333	1,5-脱水-3-((2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-2,3-二脱氧基戊糖醇			623.5
334	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(((1-羟基环己基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			635.5

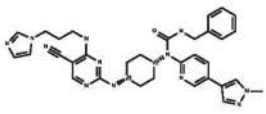
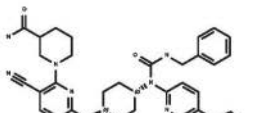
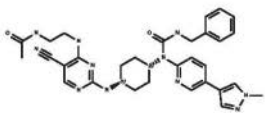
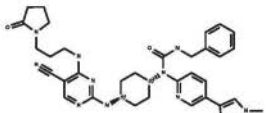
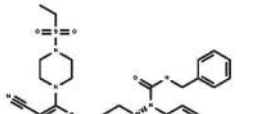
[1403] [表1-67]

[1404]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
335	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((1-羟基环丁基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.4
336	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-羟基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			581.4
337	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-羟基-3-甲基丁-2-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.5
338	1,5-脱水-2-((2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)氨基)-2,4-二脱氧基戊糖醇			623.5
339	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			581.5

[1405] [表1-68]

[1406]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
340	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-(1H-咪唑-1-基)丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			631.5
341	1-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氰基嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺			634.5
342	N-(2-((2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)乙酰胺			
343	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-(2-氧代吡咯烷-1-基)-丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			648.5
344	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-(乙基磺酰基)-哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			

[1407] [表1-69]

[1408]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
345	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			595.4
346	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-(吡咯烷-1-基)-乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			620.6
347	4-(((2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺			692.4
348	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
349	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-噻吩基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			619.4

[1409] [表1-70]

[1410]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
350	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			620.5
351	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			655.5
352	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			629.4
353	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			618.4
354	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			631.5

[1411] [表1-71]

[1412]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
355	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(((2,5-二甲基-3-咪唑基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			631.5
356	1,5-脱水-2-((2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氨基嘧啶-4-基)氨基)-2,4-二脱氧基-D-苏式-戊糖醇			623.5
357	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-((3-氟-丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			583.4
358	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			611.4
359	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(3-氟-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			625.5

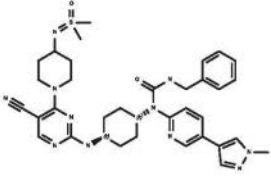
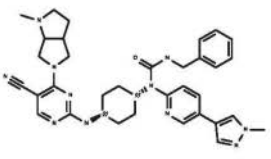
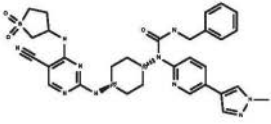
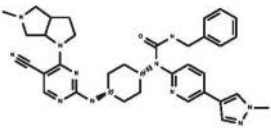
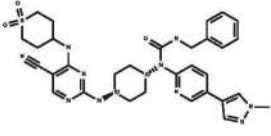
[1413] [表1-72]

[1414]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
360	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-((二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基)氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			668.5
361	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			606.5
362	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-(甲基亚氨基)-1-氧化物-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			654.5
363	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚-7-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			632.5
364	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-((二甲基(氧化物)- λ^6 -亚硫烷基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			654.5

[1415] [表1-73]

[1416]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
365	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(4-((二甲基(氧化物)-λ ⁶ -亚硫烷基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			682.5
366	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(1-甲基六氢吡咯并-[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			632.6
367	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-((1,1-二氧化物四氢噻吩-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			641.4
368	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(5-甲基六氢吡咯并-[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			632.5
369	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-((1,1-二氧化物四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			653.4

[1417] [表1-74]

[1418]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
370	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(1,1-二氧化物-1,4-硫杂氮杂环庚烷-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			655.5
371	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(2-氧杂双环-[4.2.0]辛-7-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5
372	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.4
373	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			646.5
374	3-苄基-1-(反式-4-((5-氨基-4-(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4

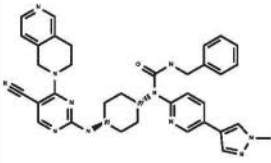
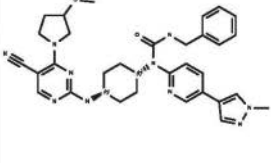
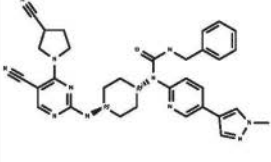
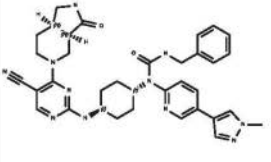
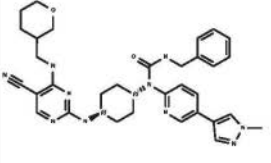
[1419] [表1-75]

[1420]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
375	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			659.5
376	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3,3-二氟环丁基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			611.2
377	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1-氧化物硫代吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			625.4
378	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			639.5
379	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			640.5

[1421] [表1-76]

[1422]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
380	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3,4-二氢-2,6-萘啶-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			640.4
381	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.5
382	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-氟基吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4
383	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3aR,7aR)-3-氧代八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			646.5
384	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((四氢-2H-吡喃-3-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5

[1423] [表1-77]

[1424]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
385	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((四氢-2H-吡喃-2-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.6
386	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
387	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(硫代吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.4
388	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			607.5
389	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5

[1425] [表1-78]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
390	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			621.5
391	N-(1-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-乙酰乙酰胺			662.6
[1426] 392	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			620.6
393	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-乙氧基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.5
394	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((硫杂环丁烷-3-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.4

[1427] [表1-79]

[1428]

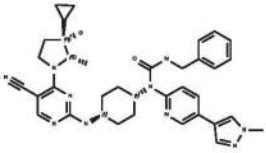
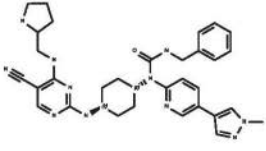
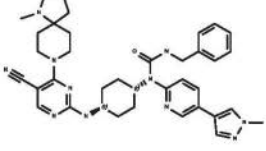
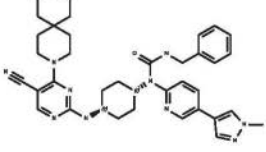
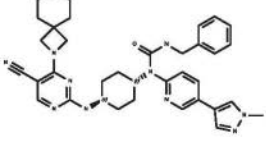
实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
395	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.5
396	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3-甲氧基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.5
397	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2S,3S)-3-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			649.6
398	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2R,3R)-3-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			649.6
399	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2S,3S)-3-羟基-2-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			675.4

[1429] [表1-80]

[1430]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
-------	----------	-----	---	----

[1431]

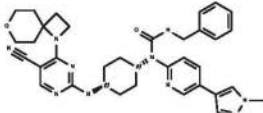
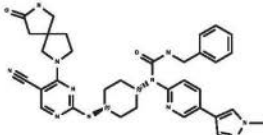
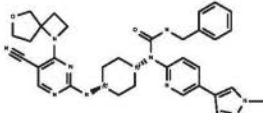
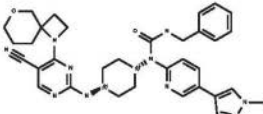
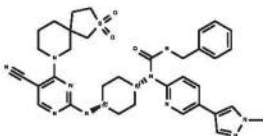
400	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2S,3R)-3-环丙基-3-羟基-2-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			647.6
401	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(吡咯烷-2-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲三氟乙酸盐		CF ₃ COOH	606.5
402	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			660.5
403	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			661.5
404	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5

[1432] [表1-81]

[1433]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
-----------	----------	-----	---	----

[1434]

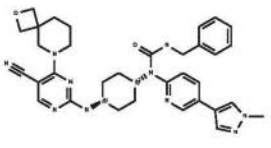
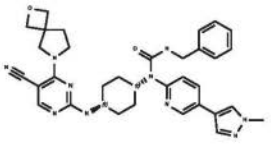
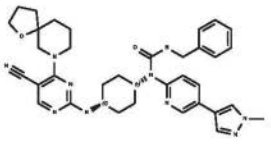
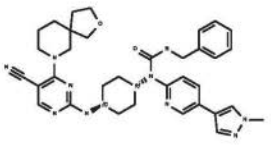
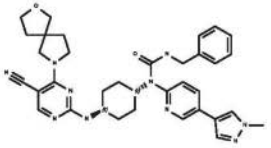
405	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(7-氧杂-1-氮杂螺[3.5]壬-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5
406	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(8-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			646.5
407	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(6-氧杂-1-氮杂螺[3.4]辛-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			619.4
408	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(6-氧杂-1-氮杂螺[3.5]壬-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5
409	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2,2-二氧化物-2-thia-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			695.5

[1435] [表1-82]

[1436]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
-------	----------	-----	---	----

[1437]

410	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5
411	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			619.5
412	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			647.6
413	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			647.5
414	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.5

[1438] [表1-83]

[1439]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
-----------	----------	-----	---	----

[1440]

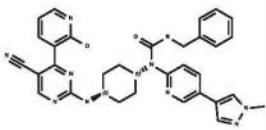
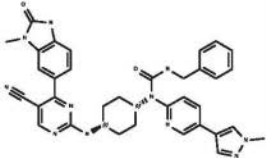
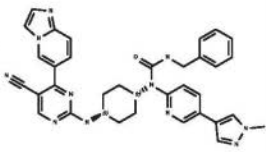
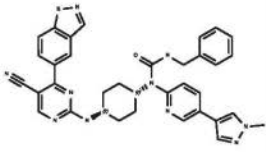
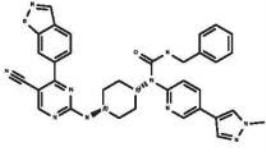
415	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			605.5
416	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2,5-二氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			635.5
417	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			605.5
418	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			632.5
419	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(6-羟基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			601.4

[1441] [表1-84]

[1442]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
-----------	----------	-----	---	----

[1443]

420	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-羟基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲		601.4
421	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲		654.5
422	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲		624.4
423	1-(反式-4-((4-(1,2-苯并噻唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲		641.4
424	1-(反式-4-((4-(1,2-苯并噻唑-6-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲		641.4

[1444] [表1-85]

[1445]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
425	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			650.3
426	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-苯基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			584.4
427	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4
428	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.4
429	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			668.4

[1446] [表1-86]

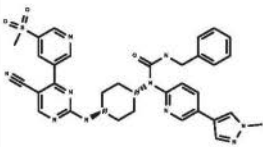
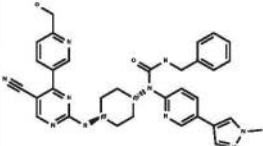
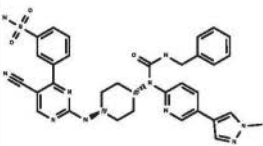
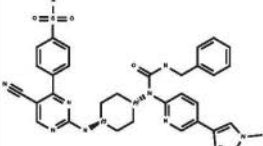
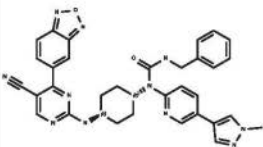
[1447]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
430	N-(3-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)苯基)乙酰胺			641.4
431	4-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)苯甲酰胺			627.4
432	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-(二甲基氨基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			627.4
433	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			585.4
434	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯苯基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			618.4

[1448] [表1-87]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
435	1-(反式-4-((4-(4-乙酰基苯基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			626.4
436	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
[1449] 437	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-氟-苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4
438	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氟-苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4
439	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-氟基苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			609.4

[1450] [表1-88]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
440	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			663.3
441	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(6-(羟基甲基)吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
[1451] 442	3-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氰基嘧啶-4-基)苯磺酰胺			663.4
443	4-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氰基嘧啶-4-基)苯磺酰胺			661.3
444	1-(反式-4-((4-(2,1,3-苯并-噁二唑-5-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			626.4

[1452] [表1-89]

[1453]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
445	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并-[3,2-b][1,4]噻嗪-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			656.4
446	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-(羟基甲基)吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
447	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			640.4
448	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4
449	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			628.4

[1454] [表1-90]

[1455]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
450	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			656.4
451	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4
452	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			616.4
453	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			619.4
454	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			639.4

[1456] [表1-91]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
455	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			667.5
456	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
[1457] 457	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			603.4
458	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.4
459	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4

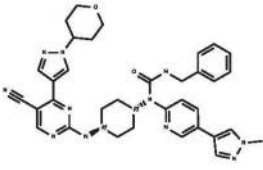
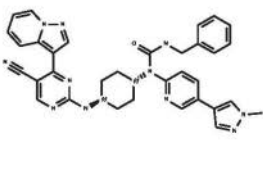
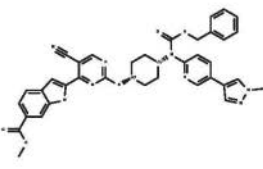
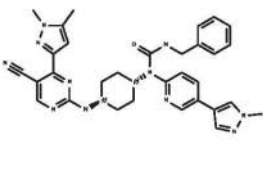
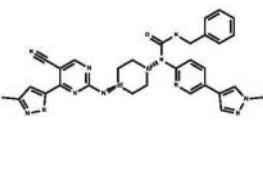
[1458] [表1-92]

[1459]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
460	(4-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙基酯			660.4
461	3-(4-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺			645.5
462	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			624.4
463	3-苄基-1-(反式-4-((4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			664.5
464	2-(4-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺			631.4

[1460] [表1-93]

[1461]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
465	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			658.5
466	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			624.4
467	2-(2-((反式-4-((苄基氨基甲酰基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-5-氟基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-6-羧酸甲基酯			681.4
468	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4
469	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			588.4

[1462] [表1-94]

[1463]

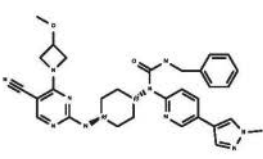
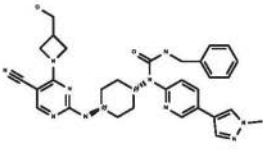
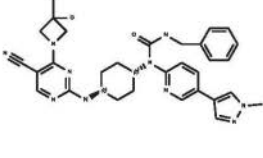
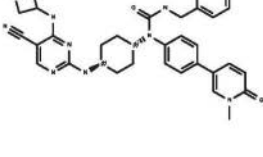
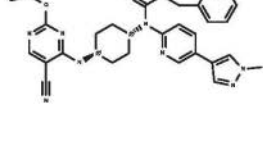
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
470	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			640.4
471	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			638.5
472	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			588.5
473	3-苄基-1-(4-((5-氟基-4-(1H-咪唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			574.4
474	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			585.4

[1464] [表1-95]

[1465]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
475	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			585.4
476	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			600.4
477	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			656.4
478	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((3S)-3-氟基-3-环丙基-2-氧代吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			656.5
479	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			658.4

[1466] [表1-96]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
480	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4
481	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4
[1467] 482	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4
483	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			603.2
484	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			580.4

[1468] [表1-97]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
485	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			580.4
486	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			645.4
[1469] 487	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			618.4
488	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲			620.5
489	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			629.4

[1470] [表1-98]

[1471]

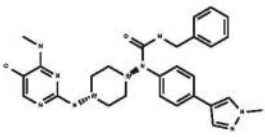
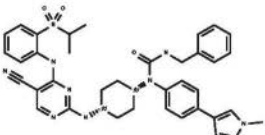
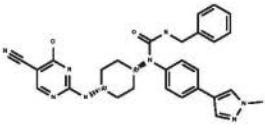
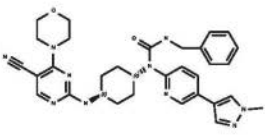
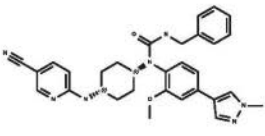
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
490	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲			645.4
491	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢-2,4'-联吡啶-5-基)脲			646.4
492	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-氟基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢-2,4'-联吡啶-5-基)脲			642.3
493	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-氟基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			639.4
494	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-氟基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			614.3

[1472] [表1-99]

[1473]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
495	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			616.3
496	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲			641.3
497	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-((2-(异丙基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			713.4
498	1-(反式-4-((4-(1,3-苯并噻唑-5-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			640.4
499	1-(反式-4-((4-(1,3-苯并噻唑-6-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-苄基-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			640.4

[1474] [表1-100]

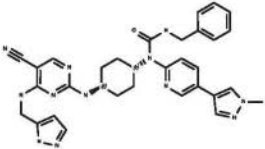
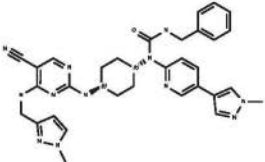
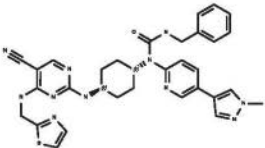
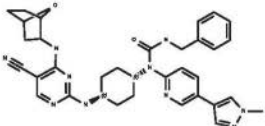
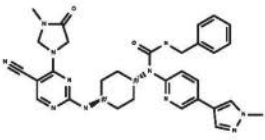
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
500	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(甲基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			545.4
501	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((2-(异丙基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			702.4
502	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			541.4
503	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.4
504	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			536.3

[1475] [表1-101]

[1477]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
505	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基吡啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			524.3
506	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			630.5
507	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			698.5
508	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			626.4
509	3-苄基-1-(反式-4-((4-(((5-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)甲基)氨基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			660.5

[1478] [表1-102]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
510	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((1H-吡唑-5-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			603.5
511	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			617.4
[1479] 512	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-((1,3-噻唑-2-基甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			620.5
513	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(7-氧杂双环-[2.2.1]庚-2-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			619.4
514	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-4-氧代-咪唑烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			606.5

[1480] [表1-103]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
515	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1,3-噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			579.4
516	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(((3,3-二氟环丁基)甲基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			627.4
[1481] 517	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(螺[2.2]戊-1-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			589.5
518	1-(反式-4-((4-(金刚烷-1-基氨基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			657.5
519	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(甲基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			537.4

[1482] [表1-104]

[1483]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
520	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			615.3
521	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			625.4
522	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(2-甲基-2H-呋唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			638.5
523	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-(吗啉-4-基-磺酰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			733.5
524	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			602.4

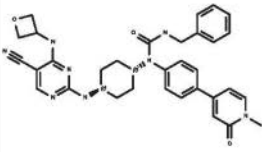
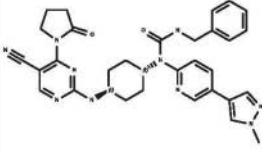
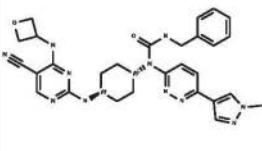
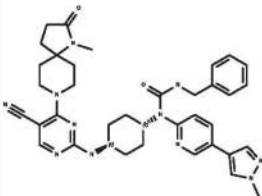
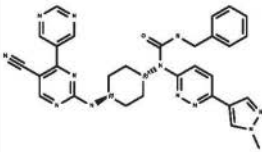
[1484] [表1-105]

[1485]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
525	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			640.4
526	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			588.4
527	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			576.1
528	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4,5'-联嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			610.3
529	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			591.5

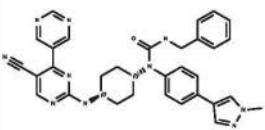
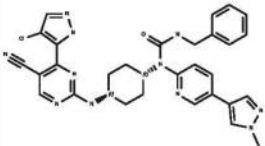
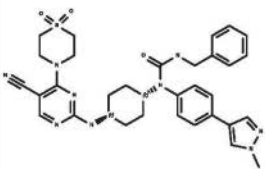
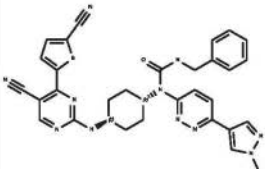
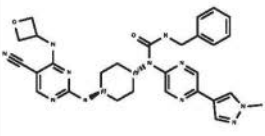
[1486] [表1-106]

[1487]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
530	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲			605.4
531	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			591.4
532	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲			580.4
533	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			674.4
534	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4,5'-联嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲			587.3

[1488] [表1-107]

[1489]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
535	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4,5'-联嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			585.3
536	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-5-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			608.2
537	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1,1-二氧化物-硫代吗啉-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			640.4
538	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲			616.3
539	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			578.3

[1490] [表1-108]

[1491]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
540	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)脲			587.4
541	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			620.4
542	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲			589.4
543	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1'-(1-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢-2,4'-联吡啶-5-基)脲			606.3
544	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-基)脲			575.3

[1492] [表1-109]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
545	1-苄基-3-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-甲基-3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			633.4
546	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			689.3
[1493] 547	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-甲基-5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			634.4
548	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢-2,4'-联吡啶-5-基)脲			690.3
549	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			614.4

[1494] [表1-110]

[1495]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
550	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)脲			600.3
551	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			575.3
552	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			589.4
553	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			607.3
554	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			647.3

[1496] [表1-111]

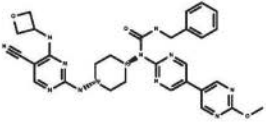
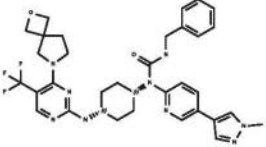
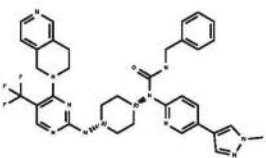
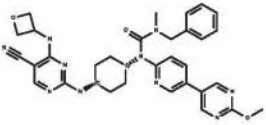
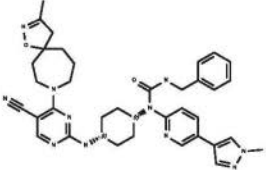
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
555	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			628.3
556	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			660.4
[1497] 557	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-2-烯-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			674.4
558	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(7-甲基-5-氧杂-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			632.3
559	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢-2,4'-联吡啶-5-基)脲			601.3

[1498] [表1-112]

[1499]

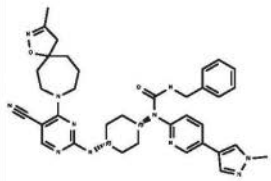
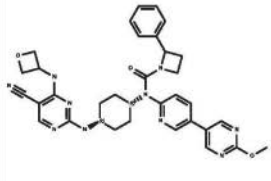
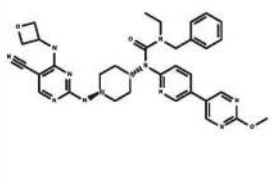
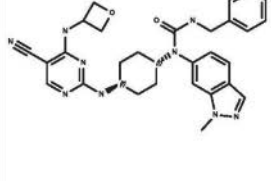
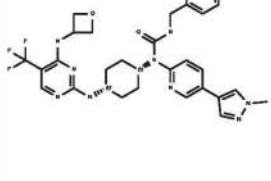
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
560	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢-2,4'-联吡啶-5-基)脲			615.3
561	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)脲			689.3
562	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1-氧杂-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-烯-7-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			646.4
563	3-苄基-1-(5-溴嘧啶-2-基)-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			578.2
564	3-苄基-1-(反式-4-((4-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并-[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲盐酸盐		HCl	673.3

[1500] [表1-113]

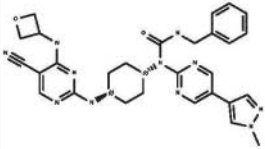
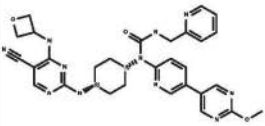
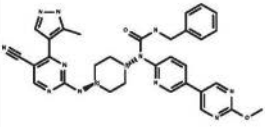
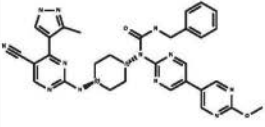
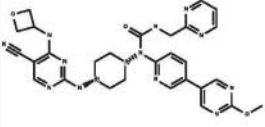
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
565	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			608.3
566	3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			662.4
[1501] 567	3-苄基-1-(反式-4-((4-(3,4-二氢-2,6-萘啶-2(1H)-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			683.3
568	1-苄基-3-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-甲基脲			621.4
569	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-2-烯-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			674.4

[1502] [表1-114]

[1503]

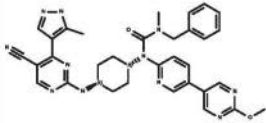
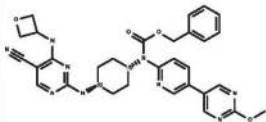
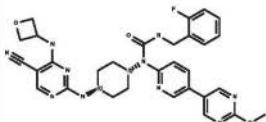
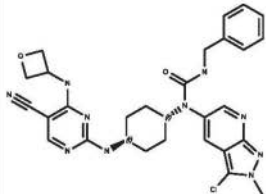
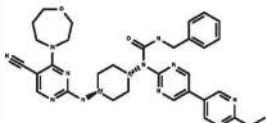
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
570	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-甲基-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-2-烯-8-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			674.4
571	N-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苄基氮杂环丁烷-1-甲酰胺			633.4
572	1-苄基-3-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-乙基-3-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			635.4
573	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)脲			550.2
574	3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			622.3

[1504] [表1-115]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
575	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲			580.3
576	1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲			608.3
[1505] 577	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			616.3
578	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			617.3
579	1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(嘧啶-2-基甲基)脲			609.3

[1506] [表1-116]

[1507]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
580	1-苄基-3-(反式-4-((5-氟基-4-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-甲基脲			630.4
581	(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯			608.3
582	1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-氟苄基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			625.3
583	3-苄基-1-(3-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			585.2
584	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			636.4

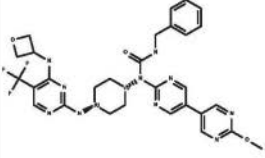
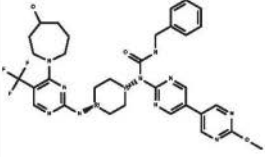
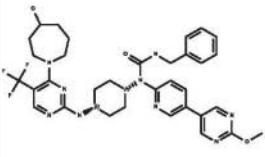
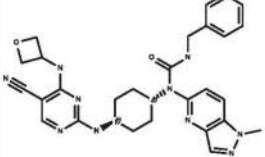
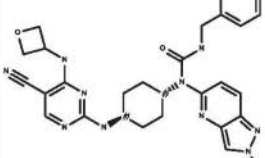
[1508] [表1-117]

[1509]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
585	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲			650.3
586	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)脲			553.3
587	N-(反式-4-((5-氟基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺			608.3
588	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			651.2
589	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			650.3

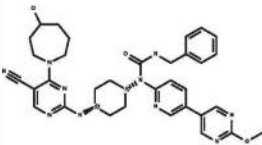
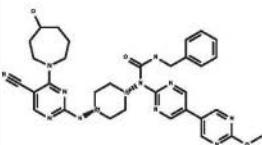
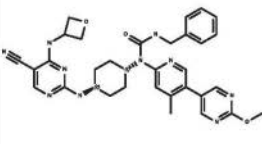
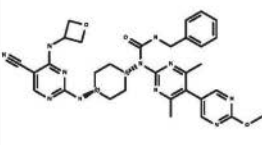
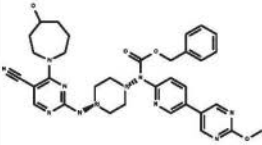
[1510] [表1-118]

[1511]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
590	3-苄基-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			651.3
591	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			693.3
592	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			692.3
593	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)脲			551.2
594	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)脲			551.2

[1512] [表1-119]

[1513]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
595	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			649.3
596	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			650.3
597	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-甲基吡啶-2-基)脲			621.3
598	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-4,6-二甲基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			636.3
599	(反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯			650.3

[1514] [表1-120]

[1515]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
600	(反式-4-((4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯			683.2
601	3-苄基-1-(反式-4-((4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			683.2
602	(反式-4-((4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯			693.4
603	(反式-4-((5-氰基-4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸苄基酯			640.3
604	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			640.3

[1516] [表1-121]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
605	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			593.2
606	3-苄基-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			652.2
[1517] 607	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			622.2
608	(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯			609.2
609	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			608.2

[1518] [表1-122]

[1519]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
610	1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲			652.2
611	(反式-4-((5-氰基-4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯			651.2
612	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			652.2
613	3-苄基-1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			665.2
614	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			622.2

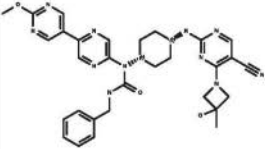
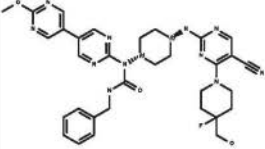
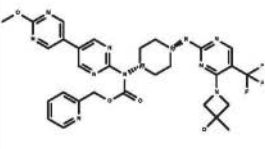
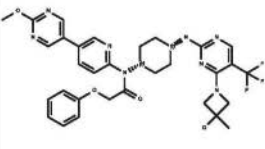
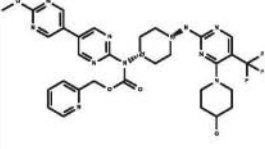
[1520] [表1-123]

[1521]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
615	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(4-羟基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			636.3
616	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			679.2
617	3-苄基-1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			665.2
618	3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			624.2
619	(反式-4-((5-氟基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸苄基酯			623.1

[1522] [表1-124]

[1523]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
620	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			622.3
621	3-苄基-1-(反式-4-((5-氰基-4-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			668.3
622	(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯			667.2
623	N-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯氧基乙酰胺			665.2
624	(反式-4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯			681.3

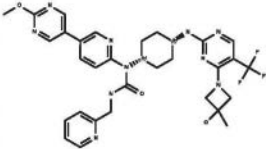
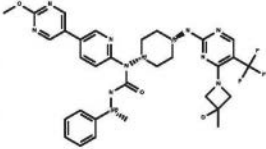
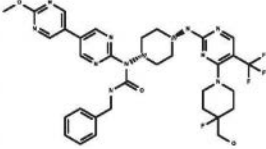
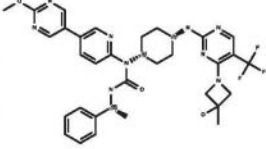
[1524] [表1-125]

[1525]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
625	3-苄基-1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			664.3
626	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			621.3
627	N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-N-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-苯氧基乙酰胺			652.2
628	(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯			666.2
629	(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸吡啶-2-基甲基酯			653.3

[1526] [表1-126]

[1527]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
630	1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲			665.3
631	1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1R)-1-苯基乙基)脲			678.3
632	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基-5,5'-联嘧啶-2-基)脲			711.3
633	1-(反式-4-((4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-((1S)-1-苯基乙基)脲			678.2

[1528] [表1-127]

[1529]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
634	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			666.3
635	3-苄基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			624.3
636	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			665.3
637	(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸(吡啶-2-基)甲基酯			654.3
638	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-2-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			666.3
639	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)环己基)脲			651.3

[1530] [表1-128]

[1531]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
640	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			666.3
641	3-((1S)-2-甲氧基-1-苯基乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			696.3
642	3-((1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			696.3
643	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			680.2
644	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			618.3

[1532]

645	3-苄基-1-(5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			624.2
-----	---	--	--	-------

[1533] [表1-129]

[1534]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
646	N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-N-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-苯氧基乙酰胺			653.2
647	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-2-苯氧基乙酰胺			681.2
648	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			637.3
649	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			636.3

[1535]

650	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			636.3
651	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(2-氧代-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			732.4

[1536] [表1-130]

[1537]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
652	3-苄基-1-(1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			640.3
653	5-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺			645.3
654	3-苄基-1-(反式-4-((4-(环丁基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			649.3
655	3-苄基-1-(反式-4-((4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			662.3

[1538]

656	3-苄基-1-(反式-4-((4-((环丁基甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			663.3
657	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			575.3

[1539] [表1-131]

[1540]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
658	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基脲			575.2
659	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺			574.2
660	3-((5-((苄基氨基甲酰基)(反式-4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基)吡嗪-2-基)氧基)-N-甲基丙酰胺			645.3
661	3-苄基-1-(5-溴吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			607.1

[1541]

662	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			660.3
663	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)脲			531.2

[1542] [表1-132]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
664	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-甲氧基乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			605.3
665	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(3-甲氧基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			619.4
666	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸乙基酯			576.2
667	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-2-苯氧基乙酰胺			638.3
668	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			694.3
669	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			694.2

[1545] [表1-133]

[1546]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
670	3-苄基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			647.3
671	3-苄基-1-(5-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			665.3
672	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-吡啶-2-基脲			528.2

[1547]

673	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基(5,5'-联嘧啶)-2-基)脲			637.3
674	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)脲			609.3
675	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-4-基)脲			679.2

[1548] [表1-134]

[1549]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
676	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			724.2
677	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)脲			574.2
678	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氨基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			636.3

[1550]

679	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氨基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸(吡啶-2-基)甲基酯			638.3
680	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基(2,5'-联嘧啶)-4-基)脲			680.2
681	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(2'-甲氧基(4,5'-联嘧啶)-2-基)脲			680.2

[1551] [表1-135]

[1552]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
682	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			686.3
683	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			730.3
684	1-苄基-3-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氨基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-甲基脲			651.3

[1553]

685	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氨基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-丙-2-基脲			589.3
686	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氨基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-环丙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			587.2
687	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氨基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸丙-2-基酯			590.2

[1554] [表1-136]

[1558]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
694	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			611.2
695	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			654.2
696	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			600.2

[1559]

697	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			611.2
698	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			654.2
699	(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙基酯			589.2

[1560] [表1-138]

[1561]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
700	(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			625.2
701	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸(1-氟环丙基)甲基酯			662.2

[1562]

702	(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			668.2
703	(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙基酯			589.2
704	(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			625.2
705	3-苄基-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			662.2

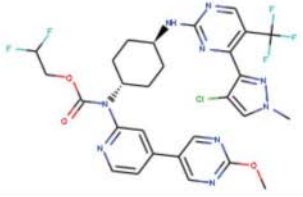
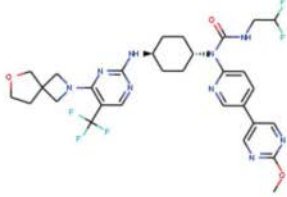
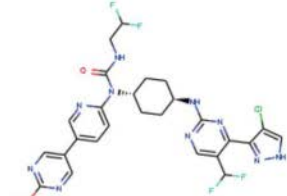
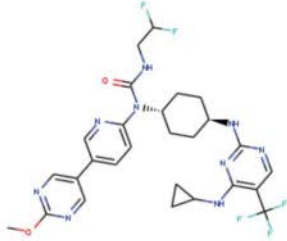
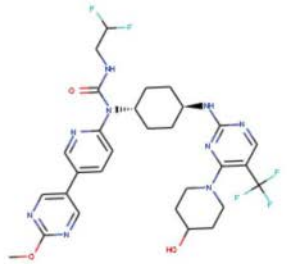
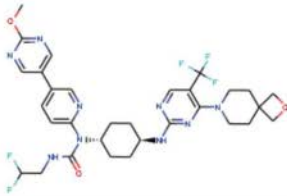
[1563] [表1-139]

[1564]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
706	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			667.2
707	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氨基嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			624.2
708	3-苄基-1-(反式-4-((5-氯-4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			646.2
709	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			589.2
710	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			703.3
711	(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氨基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			625.3

[1566] [表1-140]

[1567]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
712	(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			668.3
713	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(6-氧杂螺[3.4]辛烷-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			664.3
714	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			635.3
715	1-(反式-4-((4-(环丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			608.3
716	3-(2,2-二氟乙基)-1-(反式-4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			652.3
717	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(2-氧杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			678.3

[1568]

[1569] [表1-141]

[1570]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
-----------	----------	-----	---	----

[1571]

718	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲		664.3
719	3-(2,2-二氟乙基)-1-(反式-4-((4-(3,4-二氢-2,6-萘啶-2(1H)-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲		685.4
720	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲		678.3
721	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲		610.3
722	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-((丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲		610.3
723	1-(反式-4-((4-((3,3-二氟环丁基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲		658.3

[1572] [表1-142]

[1573]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
724	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			662.3
725	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			652.3
726	3-(2,2-二氟乙基)-1-(反式-4-((4-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			666.3
727	3-(2,2-二氟乙基)-1-(反式-4-((4-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			674.3
728	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(5-氧杂螺[3.4]辛烷-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			664.3
729	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			671.3

[1574]

[1575] [表1-143]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
730	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			685.3
731	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(环丙基甲基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			643.3
732	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(环丙基甲基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			657.3
733	3-(2,2-二氟乙基)-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			637.3

[1576]

[1577]

734	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			649.3
735	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟丙基酯			668.2

[1578] [表1-144]

[1579]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
736	(反式-4-((4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟丙基酯			682.3
737	3-(2,2-二氟乙基)-1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			669.3
738	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			620.3

[1580]

739	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			633.3
740	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			668.3
741	3-(2,2-二氟乙基)-1-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			708.3

[1581] [表1-145]

[1582]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
742	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-((1-氟环丙基)甲基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			662.3
743	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			672.2

[1583]

744	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			654.3
745	1-(反式-4-((4-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			668.3
746	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-羟基-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺			660.3
747	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3,3-二氟-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺			680.3

[1584] [表1-146]

[1585]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
748	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2,2,2-三氟乙基酯			673.2
749	(反式-4-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			709.3
750	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙基酯			662.3
751	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3,3-二氟-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺			666.2
752	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-甲氧基乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			698.3
753	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-甲氧基乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			664.3

[1587] [表1-147]

[1588]

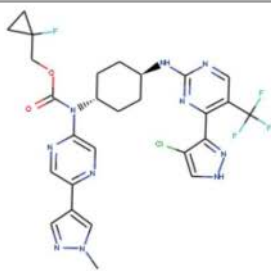
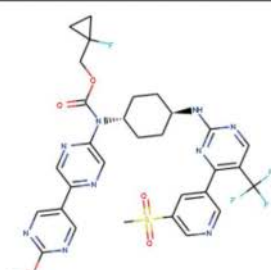
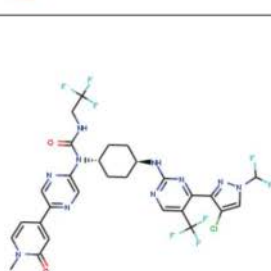
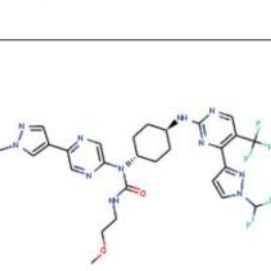
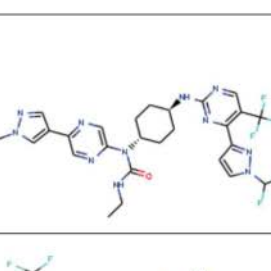
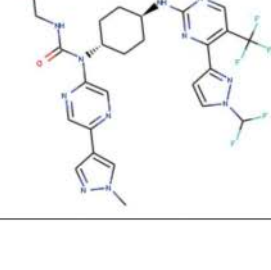
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
754	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			668.3
755	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			634.3
756	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-甲氧基乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			670.3
757	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			640.3
758	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			676.2
759	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-甲氧基乙基酯			649.3

[1590] [表1-148]

[1591]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
-----------	----------	-----	---	----

[1592]

760	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸(1-氟环丙基)甲基酯		635.3
761	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸(1-氟环丙基)甲基酯		718.3
762	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲		721.2
763	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-甲氧基乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲		636.3
764	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-乙基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲		606.3
765	3-(2,2-二氟乙基)-1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲		642.3

[1593] [表1-149]

[1594]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
766	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			710.3
767	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙基酯			717.3
768	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			687.3
769	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸(1-氟环丙基)甲基酯			662.2
770	(反式-4-((4-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-吡嗪-2-基)氨基甲酸(1-氟环丙基)甲基酯			676.3
771	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-氟-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺			648.3

[1596] [表1-150]

[1597]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
772	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺			630.3
773	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-甲氧基-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺			660.3
774	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			658.3
775	3-(2-甲氧基乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			634.3
776	3-乙基-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			604.3

[1598]

777	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			640.3
-----	---	--	--	-------

[1599] [表1-151]

[1600]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
778	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			686.3
779	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			671.2
780	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			642.2
781	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			670.3

[1601]

782	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			658.2
783	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			672.3

[1602] [表1-152]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
784	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			684.3
785	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			658.2
786	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-(氧杂环己烷-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			714.3

[1603]

[1604]

787	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲		708.3
788	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲		666.2
789	1-(5-(2-氨基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲		657.2

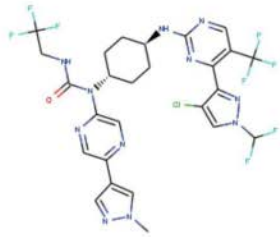
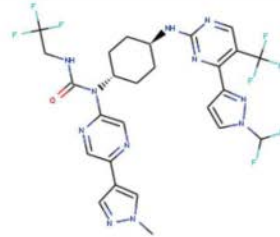
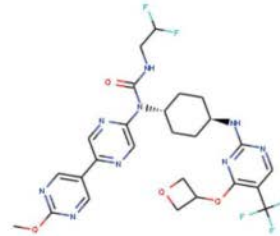
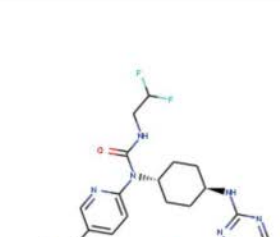
[1605]

[表1-153]

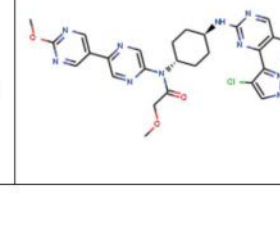
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
790	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			702.2
791	1-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			680.2

[1606]

[1607]

792	1-(反式-4-((4-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲		694.3
793	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲		660.3
794	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲		626.3
795	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲		625.3

[1608] [表1-154]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
796	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-甲氧基-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰胺			619.3

[1609]

[1610]

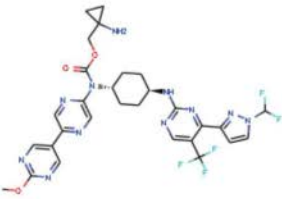
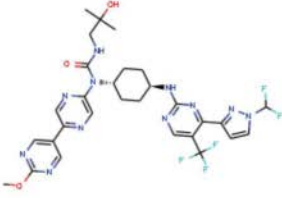
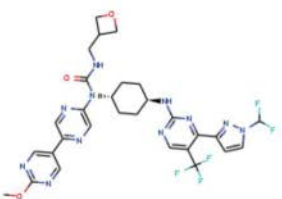
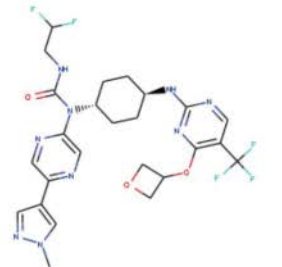
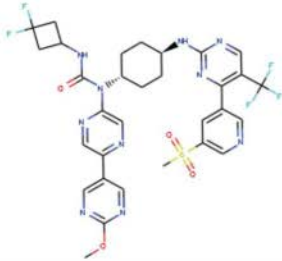
797	N-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-甲氧基-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰胺		635.3
798	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺		672.3
799	3-乙基-1-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲		673.3
800	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-甲氧基乙基酯		704.2
801	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸乙基酯		674.3

[1611] [表1-155]

[1612]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
802	3-((1-氨基环丙基)甲基)-1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			675.4

[1613]

803	(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸(1-氨基环丙基)甲基酯		676.3
804	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲		678.3
805	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-((氧杂环丁烷-3-基)甲基)脲		676.3
806	3-(2,2-二氟乙基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲		598.3
807	3-(3,3-二氟环丁基)-1-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲		735.3

[1614] [表1-156]

[1615]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
808	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-(吗啉-4-基)乙基酯			759.4
809	(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-吡嗪-2-基)(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			599.3
810	(5-(1-(氧杂环己烷-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			669.3
811	N-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-甲氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)乙酰胺			607.3
812	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-甲氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)乙酰胺			646.3
813	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)丁酰胺			589.2

[1616] [表1-157]

[1617]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
814	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)丁酰胺			644.3
815	2-甲氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-N-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)乙酰胺			563.3
816	N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-N-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)丁酰胺			561.3
817	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-2-甲氧基-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰胺			674.3
818	N-(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺			617.3
819	(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			599.3

[1618] [表1-158]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
820	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			682.2
821	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-(氧杂环己烷-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			752.3
822	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2,2-二氟乙基酯			682.2
823	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2,2-二氟丙基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			656.3
824	3-环丙基-1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)脲			618.3
825	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)-3-丙基脲			620.3

[1620] [表1-159]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
826	4,4-二氟-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丁酰胺			708.3
827	2-乙氧基-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰胺			688.3
828	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)丙酰胺			658.4
829	4,4-二氟-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)丁酰胺			680.3
830	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-甲基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)丁酰胺			658.3
831	2-乙氧基-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)乙酰胺			660.3

[1621]

[1622] [表1-160]

[1623]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
832	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)pentanamide			658.3
833	2-环丙基-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)乙酰胺			656.3
834	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-(二甲基氨基)-2-甲基丙基酯			745.4
835	3-(2,2-二氟丙基)-1-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)脲			723.3
836	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-羟基-2-甲基丙基酯			718.3
837	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基酯			729.3

[1624] [表1-161]

[1625]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
838	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-羟基-2-甲基丙基酯			690.3
839	(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-羟基-2-甲基丙基酯			651.3
840	(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-羟基-2-甲基丙基酯			679.3
841	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-羟基-2-甲基丙基酯			663.3
842	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸 2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙基酯			765.3
843	2-环丙基-N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)乙酰胺			684.3

[1627] [表1-162]

[1628]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
844	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸(1-氨基环丙基)甲基酯			715.3
845	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸丙-2-基酯			688.3
846	1-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲			727.3
847	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙基酯			673.3
848	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙基酯			716.3
849	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			677.3

[1630] [表1-163]

[1631]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
850	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲			647.3
851	3-环丙基-1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲			645.3
852	1-(反式-4-((4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-3-丙-2-基脲			647.3
853	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸丙-2-基酯			687.3

[1632]

854	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸(1-氟环丙基)甲基酯			717.3
855	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 2-甲氧基乙基酯			703.3

[1633] [表1-164]

[1634]

实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
856	N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-N-(反式-4-((4-(1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)丁酰胺			583.3
857	N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-N-(反式-4-((4-(1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)丁酰胺			582.4
858	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)丁酰胺			671.3

[1635] 此外,下表中的参考实施例1-10的化合物是根据上述实施例中所示的方法或与其类似的方法制备的。在表中,MS显示测量值。

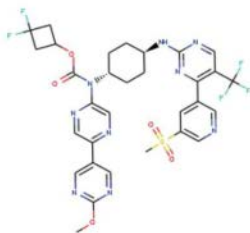
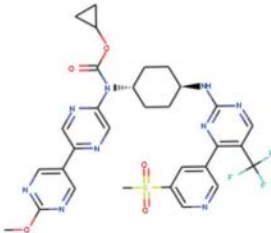
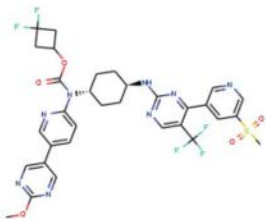
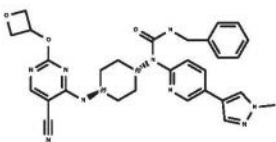
[1636] [表2-1]

[1637]

参考实施 例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
1	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸环丙基酯			588.2
2	N-(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-嘧啶-2-基)氨基)环己基)-N-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)环-丙烷甲酰胺			670.3
3	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸环丙基酯			658.3
4	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸环丙基酯			685.3
5	1-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基)-1-(反式-4-((4-((氧杂环丁烷-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)-嘧啶-2-基)氨基)环己基)脲			562.2
6	(反式-4-((4-(4-氯-1H-吡唑-3-基)-5-氟基嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁基酯			637.2

[1638] [表2-2]

[1639]

参考实施例编号	IUPAC 名称	结构式	盐	MS
7	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁基酯			736.3
8	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸环丙基酯			686.3
9	(反式-4-((4-(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸 3,3-二氟环丁基酯			735.3
10	3-苄基-1-(反式-4-((5-氟基-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)脲			580.4

[1640] 实验实施例1:CDK12结合测定

[1641] (1) 合成BODIPY-FL-标记的AT-7519

[1642] 在室温,向4-((2,6-二氯苯甲酰基)氨基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(AT-7519) (14.92mg)、3-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基-κ-N)亚甲基)-2H-吡咯-5-基-κ-N)丙酸酯)(二氟)硼(9.5mg)、HATU (16.08mg)和DMF (0.5mL)的混合物中添加DIPEA (0.017mL),并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物通过HPLC提纯(水/乙腈,基于0.1% TFA添加)。将所得级分用碳酸氢钠饱和水溶液中中和,并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,经硫酸镁干燥,并减压浓缩。将所得残余物通过硅胶短柱(甲醇/乙酸乙酯),并将滤液减压浓缩。将所得固体用乙酸乙酯/庚烷(1/1)洗涤,得到(4-((2,6-二氯苯甲酰基)氨基)-N-(1-(3-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基-κ-N)亚甲基)-2H-吡咯-5-基-κ-N)丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-酰胺化物)(二氟)硼(BODIPY-FL-标记的AT-7519) (14mg)。

[1643] (2) 通过TR-FRET确认CDK12与BODIPY-FL-标记的AT-7519的结合

[1644] 将各种浓度的BODIPY-FL-标记的AT-7519添加至测定缓冲液(50mM Hepes (pH 7.2-7.5)、10mM MgCl₂、1mM EGTA, 0.01% Brij-35、0.1mM DTT)中,所述缓冲液补充了His-

标记的CDK12/CycK复合物、铽-标记的链霉亲和素 (Cisbio) 和生物素标记的抗组氨酸抗体 (Thermo Fisher Scientific)。CDK12/CycK复合物、铽-标记的链霉亲和素以及生物素标记的抗组氨酸抗体的终浓度分别设置为2.5nM、0.2nM和0.4nM。在室温静置120分钟后,使用Envision测量铽和BODIPY-FL产生的荧光强度。使用通过下式计算的TR-FRET比率确定每个孔的信号值。

[1645] $\text{TR-FRET比率} = (\text{BODIPY-FL的荧光值}) \div (\text{铽的荧光值})$

[1646] 在2μM AT-7519的存在下进行了类似的测试,并作为非特异性TR-FRET信号。因为与存在2μM AT-7519的情况相比,在不存在AT-7519的情况下TR-FRET信号显著较高(图1),故确认BODIPY-FL-标记的AT-7519与CDK12特异性结合。

[1647] (3) 通过结合测定来测量CDK12抑制活性

[1648] 将His-标记的CDK12/CycK复合物与结合测定缓冲液混合,该结合测定缓冲液补充了BODIPY-FL标记的AT-7519、铽标记的链霉亲和素和生物素标记的抗组氨酸抗体,并将混合物在室温静置至少60分钟。将该溶液添加至其中装有分配有测试化合物的测定板中,将混合物置于室温120分钟。CDK12/CycK复合物、BODIPY-FL-标记的AT-7519、铽标记的链霉亲和素以及生物素标记的抗组氨酸抗体的终浓度分别设置为2nM、66nM、0.2nM和0.4nM。使用Envision测量铽和BODIPY-FL产生的荧光强度。使用通过下式计算的TR-FRET比率确定每个孔的信号值。

[1649] $\text{TR-FRET ratio} = (\text{BODIPY-FL的荧光值}) \div (\text{铽的荧光值})$

[1650] 通过下式计算试验化合物对CDK12的抑制率(%)。

[1651] $\text{抑制率}(\%) = (1 - (\text{测试化合物的TR-FRET比率} - \text{空白}) \div (\text{对照} - \text{空白})) \times 100$

[1652] 将在化合物非添加条件下CDK12酶反应混合物的TR-FRET比率指示为对照,在3μM AT-7519添加条件下的TR-FRET比率指示为空白。

[1653] 1μM的测试化合物对CDK12的抑制率如下所示。

[1654] [表3-1]

[1655]

实施例编号	1μM抑制率(%)
199	101
319	94
440	99
469	94
482	104
483	103
485	102
492	92
495	81
527	102
530	100
532	106
536	96
538	86

539	99
542	100
552	98
553	100
566	102
574	103
575	101
577	88
581	88
582	91
587	102
588	99
589	100
592	101
595	104
596	103
599	102
600	83
603	76
605	90
606	96
608	98
609	99
610	103

[1656] [表3-2]

[1657]

实施例编号	1 μ M抑制率 (%)
611	101
614	95
619	98
620	97
623	100
625	103
626	105
627	98
628	100
629	100
630	104
631	103
633	102

[1658] (4) 通过结合测定 (BODIPY-FL 标记的 AT-7519 高浓度条件) 测量 CDK12 抑制活性

[1659] 将 His- 标记的 CDK12/CycK 复合物与结合测定缓冲液混合, 该结合测定缓冲液补充了 BODIPY-FL 标记的 AT-7519、铽标记的链霉亲和素和生物素标记的抗组氨酸抗体。将该溶液添加至其中装有分配有测试化合物的测定板中, 将混合物置于室温 120 分钟。CDK12/CycK 复合物、BODIPY-FL- 标记的 AT-7519、铽标记的链霉亲和素以及生物素标记的抗组氨酸抗体的终浓度分别设置为 8nM、1320nM、0.2nM 和 0.4nM。使用 Envision 测量铽和 BODIPY-FL 产生的荧光强度。使用通过下式计算的 TR-FRET 比率确定每个孔的信号值。

[1660] $\text{TR-FRET 比率} = (\text{BODIPY-FL 的荧光值}) \div (\text{铽的荧光值})$

[1661] 通过下式计算试验化合物对 CDK12 的抑制率 (%)。

[1662] $\text{抑制率}(\%) = (1 - (\text{测试化合物的 TR-FRET 比率} - \text{空白}) \div (\text{对照} - \text{空白})) \times 100$ 将在化合物非添加条件下 CDK12 酶反应混合物的 TR-FRET 比率指示为对照, 在 30 μM AT-7519 添加条件下的 TR-FRET 比率指示为空白。

[1663] 1 μM 的测试化合物对 CDK12 的抑制率如下所示。

[1664] [表 3-3]

[1665]	实施例编号	1 μM 抑制率(%)
	612	100

[1666]

640	105
693	100
729	92
740	86
741	87
742	87
743	81
744	92
745	94
746	91
752	90
756	90
764	91
766	96
767	102
768	92
777	92
796	95
797	92
798	92
799	96
800	91
804	94
808	99
811	94
812	95
814	99
820	99
826	106
827	109
831	107
836	106
838	103
841	79
848	108
849	110
858	109

[1667] 实验实施例2:CDK12/CycK抑制活性的测定

[1668] 将溶于DMSO的测试化合物添加至含有CDK12/CycK酶和ULight-标记eIF4E结合蛋白1(4E-BP1)(Thr37/Thr46)肽(PerkinElmer)的反应溶液(50mM HEPES(pH 7.5)、10mM MgCl₂、1mM DTT、0.01%Tween 20、0.01%BSA)中,并使混合物在室温反应60分钟。添加测试化合物以得到最终浓度为10μM或500μM的ATP溶液以开始酶反应,并使混合物在室温反应60分钟。添加含有铕标记的抗磷酸化作用4E-BP1(Thr37/Thr46)抗体(PerkinElmer)和EDTA(最终浓度10mM)的LANCE检测缓冲液(PerkinElmer),以中断反应。静置60分钟后,通过Envision(PerkinElmer)测量时间分解荧光值(激发320nm,发射615nm,665nm)。通过下式计算试验化合物对CDK12/细胞周期素K(CycK)的抑制率(%)。

[1669] 抑制率(%) = (1 - (测试化合物的计数 - 空白) ÷ (对照 - 空白)) × 100

[1670] 在化合物未添加条件下的CDK12/CycK酶反应混合物的计数指示为对照,在化合物未添加且CDK12/CycK酶未添加条件下的计数指示为空白。

[1671] 通过上述方法测得的结果(在1 μ M测试化合物处,信号值相对于对照的抑制率)如下所示。

[1672] [表4]

[1673]

实施例编号	1 μ M抑制率 (%)
319	98
440	101
469	103
485	103
527	99
530	104
536	95
539	109
553	106
566	100
574	99
575	97
577	98
581	102
582	110
588	100
589	115
596	100
600	108
603	103
605	100
608	102
609	107
610	99
611	101
614	105

[1674] 实验实施例3:使用人卵巢癌细胞A2780和In-Cell Western方法测量CTDpSer2

[1675] 将A2780细胞(ATCC)以 1.8×10^4 细胞/孔接种在96孔板中,并在含有10%FBS(胎牛血清)和1%青霉素/链霉素的细胞培养基RPMI1640(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)中培养过夜。添加溶解在细胞培养基中的测试化合物,并将混合物在CO₂温育箱(37℃)中放置4小时。细胞用ALTFix(Falma)固定30分钟,并用洗涤缓冲液(20mM Tris-HCl(pH 7.5)、500mM NaCl、0.1%Tween20)洗涤3次。添加用PBS(-)稀释的0.1%Triton-X-100,并将混合物在室温温育15分钟。之后,添加封闭缓冲液(LI-COR),并将混合物在室温温育1小时。添加悬浮在抗体稀释剂(封闭缓冲液:PBS(-)稀释的0.1%Tween20=1:1)中的抗CTD pS2抗体(Abcam),并将混合物在室温温育1小时。将混合物用洗涤缓冲液洗涤3次,添加

IRDye800CW-标记的抗山羊抗体 (LI-COR), 并将混合物在室温温育1小时。将混合物用洗涤缓冲液洗涤3次, 并通过Aerius (LI-COR) 测量800nm的荧光波长。

[1676] 测试化合物对于A2780细胞内CTD pSer2的抑制率(%)通过下式计算。

[1677] $\text{抑制率}(\%) = (1 - (\text{测试化合物的计数} - \text{空白}) \div (\text{对照} - \text{空白})) \times 100$

[1678] 在化合物未添加条件下的A2780细胞的计数指示为对照, 在化合物未添加且第一抗体未添加条件下的计数指示为空白。

[1679] 通过上述方法测得的结果(在1 μ M测试化合物的信号值相对于对照的抑制率)如下所示。

[1680] [表5]

实施例编号	1 μ M 抑制率(%)
319	69
440	54
469	62
485	63
527	70
530	64
536	82
539	71
553	74
566	72
574	83
575	63
577	87
581	70
582	72
588	75
589	78
596	71
600	81
603	81
605	73
608	44
609	41
610	49
611	48
614	54

[1683] 实验实施例4: 体外增殖抑制测试

[1684] 通过以下方法评价化合物在A2780细胞中的增殖抑制活性。

[1685] 使用测定培养基(RPMI1640培养基, 含10%的胎牛血清(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)), 将A2780细胞以1,000个细胞/40 μ L/孔的细胞密度接种到384孔白板中, 或以1,000个细胞/90 μ L/孔的细胞密度接种至96孔白板中, 并在37 $^{\circ}$ C、5%的CO₂中温育。

[1686] 第二天, 将测试化合物溶解在二甲基亚砜(DMSO)中, 并用测定培养基稀释, 将得到的化合物溶液以40 μ L/孔或10 μ L/孔的量加到含有A2780细胞的板的每个孔中, 并将化合物温育(测试化合物添加组)。另外, 在不添加测试化合物(测试化合物未添加组)的情况下进行了相同的反应。

[1687] 三天后,添加80 μ L或100 μ L的CellTiter-Glo试剂(Promega),并将混合物搅拌10分钟。之后,通过ARVO-MX多标记计数器(Perkin Elmer Inc.)测量每个孔的发光量。

[1688] 通过以下计算式计算出各测试化合物对A2780细胞的增殖抑制率(%)。

[1689] 增殖抑制率(%) = (1-化合物添加组的发光量 $\div$ 化合物未添加组的发光量) $\times$ 100

[1690] 1 μ M测试化合物的A2780细胞增殖抑制率(%)如下所示。

[1691] [表6-1]

实施例编号	1 μ M 抑制率(%)
319	97
440	98
469	97
485	97
527	97
530	97
536	91
539	96
553	98
566	98
574	97
575	99
577	94
581	99
582	97
588	98

[1692]

589	97
596	99
600	93
603	93
605	98
608	99
609	99
610	98
611	97
612	97
614	94
693	98
729	98
740	96
742	96
743	95
744	97
764	95
766	99
767	99

[1693]

[1694] [表6-2]

[1695]

实施例编号	1 μ M抑制率(%)
798	99
799	99
804	96

820	99
826	98
827	99
831	99
836	99
838	98
841	99
848	99
849	97
858	99

[1696] 实验实施例6:对SUM149PT CELLS荷瘤模型的抗肿瘤作用

[1697] 将人乳腺癌细胞SUM149PT悬浮在Matrigel (BD BIOSCIENCES):HBSS (Thermo Fisher Scientific)=1:1的溶液中,并以 3×10^6 个细胞皮下移植至BALB/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc.)的腹部。测量植入的肿瘤的肿瘤直径,并通过下式计算肿瘤体积。

[1698] 肿瘤体积=主轴 $\times$ 副轴 $\times$ 副轴 $\times$ (1/2)

[1699] 选择肿瘤生长至约120mm³体积的个体,并且将每组5只小鼠用于实验。每天两次以60mg/kg (10mL/kg)的剂量口服给药试验化合物在0.5%甲基纤维素溶液 (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)中的悬浮液,持续2周。在开始给药前一天和从第3天起每4天随时间测量肿瘤体积。在完成给药14天的第二天,最终测量肿瘤直径并计算肿瘤体积。与对照组相比,将试验化合物给药组的肿瘤增殖率作为平均肿瘤体积增加率T/C,并通过下式计算。

[1700] $T/C = (\text{给药结束后的试验化合物给药组的肿瘤体积} - \text{给药开始前一天的试验化合物给药组的肿瘤体积}) / (\text{给药结束后对照给药组的肿瘤体积} - \text{给药开始前一天的对照给药组的肿瘤体积}) \times 100$

[1701] 测试化合物的T/C如下所示。

[1702] [表7]

[1703]

测试化合物 (实施例编号)	剂量 (mg/kg)	T/C (%)
612	60	-22

[1704] 制剂实施例1 (制备胶囊)

1) 实施例1的化合物 30 mg

2) 细粉纤维素 10 mg

[1705] 3) 乳糖 19 mg

4) 硬脂酸镁 1 mg

总计 60 mg

[1706] 混合1)、2)、3)和4)并填入明胶胶囊中。

[1707] 制剂实施例2 (制备片剂)

[1708]	1) 实施例 1 的化合物	30 g
	2) 乳糖	50 g
	3) 玉米淀粉	15 g
	4) 羧甲基纤维素钙	44 g
	5) 硬脂酸镁	1 g
	1000 片	总计 140 g

[1709] 将1)、2)、3)和4)的总量(30g)用水捏合,真空干燥并过筛。将过筛后的粉末与4)(14g)和5)(1g)混合,通过压片机将混合物冲压,由此获得1000片片剂,每片含30mg实施例1的化合物。

[1710] [工业应用性]

[1711] 本发明的化合物可具有优异的CDK12抑制作用,并有望用作癌症等的预防或治疗药物。

[1712] 本申请基于在日本提交的2018-063740号专利申请,其全部内容包含在本文中。

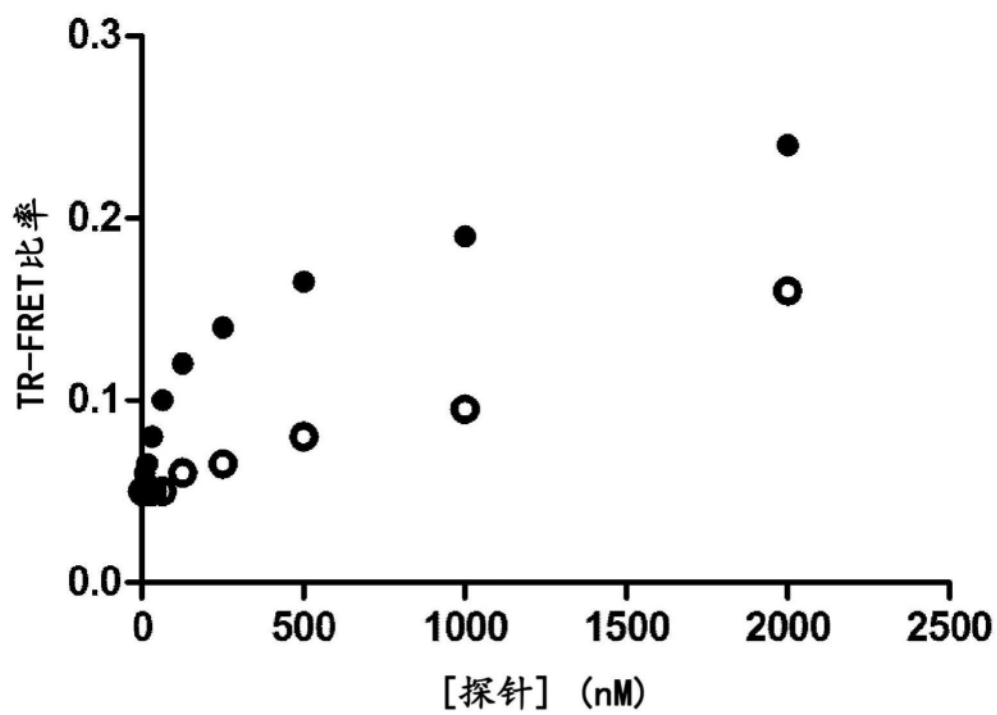


图1