



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201736348 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：106120278

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/81 (2006.01)

C07D213/84 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/22 美國

61/478,076

2011/11/03 美國

61/555,339

(71)申請人：標誌製藥公司(美國) SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US)

美國

(72)發明人：班奈特 布雷登 L BENNETT, BRYDON L. (NZ)；艾斯納 簡 ELSNER, JAN (US)；艾德曼 保羅 ERDMAN, PAUL (US)；希格雷夫 羅伯特 HILGRAF, ROBERT (DE)；勒柏恩 勞瑞 安 LEBRUN, LAURIE ANN (US)；麥克卡瑞科 梅格 MCCARRICK, MEG (US)；莫格達姆 莫拉 F MOGHADDAM, MEHRAN F. (US)；納吉 馬克 A NAGY, MARK A. (US)；諾瑞斯 史蒂芬 NORRIS, STEPHEN (US)；沛斯納 大衛 A PAISNER, DAVID A. (US)；史洛斯 瑪莉安 SLOSS, MARIANNE (US)；羅曼納 威廉 J ROMANOW, WILLIAM J. (US)；佐藤嘉高 SATOH, YOSHITAKA (JP)；提克希 傑奇瑞 TIKHE, JAYASHREE (US)；尹元亨 YOON, WON HYUNG (KR)；迪葛多 莫塞迪斯 DELGADO, MERCEDES (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：0 共 313 頁

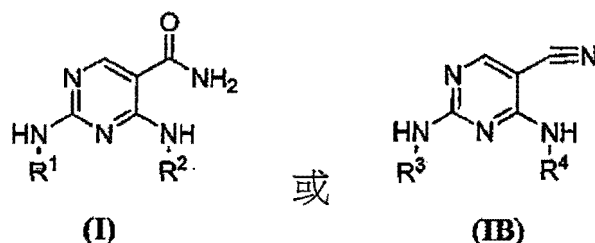
(54)名稱

經取代之二胺基甲醯胺及二胺基甲腈嘧啶、其組合物、及以該等治療之方法

SUBSTITUTED DIAMINOCARBOXAMIDE AND DIAMINOCARBONITRILE PYRIMIDINES, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH

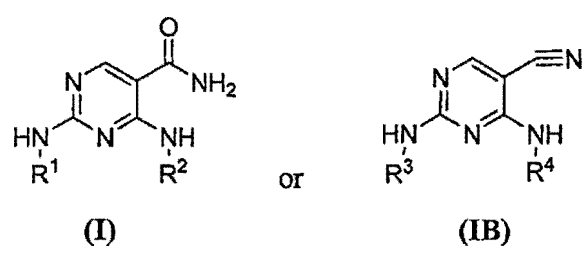
(57)摘要

本文提供具有以下結構之二胺基嘧啶化合物：



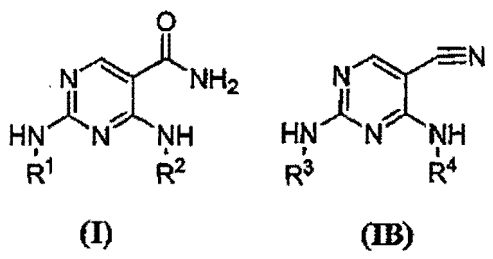
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如本文所定義；包含有效量之二胺基嘧啶化合物之組合物；及治療或預防肝纖維變性病變或可由抑制 JNK 路徑而治療或預防之病狀的方法。

Provided herein are Diaminopyrimidine Compounds having the following structures:



wherein R¹, R², R³, and R⁴ are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a Diaminopyrimidine Compound, and methods for treating or preventing liver fibrotic disorders or a condition treatable or preventable by inhibition of a JNK pathway.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

經取代之二胺基甲醯胺及二胺基甲腈嘧啶、其組合物、及以該等治療之方法

SUBSTITUTED DIAMINOCARBOXAMIDE AND
DIAMINOCARBONITRILE PYRIMIDINES, COMPOSITIONS
THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH

【技術領域】

本文提供某些二胺基甲醯胺及二胺基甲腈嘧啶化合物、包含有效量之該等化合物之組合物，及治療或預防肝纖維變性病變或可藉由抑制JNK路徑而治療或預防之病狀的方法，該等方法包含投與有需要之個體有效量之該等二胺基甲醯胺及二胺基甲腈嘧啶化合物。

【先前技術】

已知曉異常蛋白質磷酸化與疾病之病因或結果之間的關聯超過20年。因此，蛋白激酶已成為一組非常重要的藥物標靶。[參看Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002)；Gaestel等人, *Curr.Med.Chem.* 14: 2214-223 (2007)；Grimminger等人, *Nat. Rev. Drug Disc.* 9(12):956-970 (2010)]。在臨床上已使用各種蛋白激酶抑制劑治療多種疾病，諸如癌症及慢性發炎性疾病，包括類風濕性關節炎及牛皮癬。[參看Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001)；Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)]。

JNK為廣泛表現之絲胺酸/蘇胺酸激酶，其與ERK(細胞外調控激酶)及p38共同屬於有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族。[Kyriakis

JM, *Sci. STKE* (48):pel (2000) ; Whitmarsh AJ等人, *Sci. STKE* (1):pel (1999) ; Schramek H, *News Physiol. Sci.* 17:62-7 (2002) ; Ichijo H, *Oncogene* 18(45):6087-93 (1999)]。MAPK為自細胞表面向細胞核進行信號轉導之重要介體，該信號轉導使用磷酸化級聯以藉由使所選細胞內蛋白質(包括轉錄因子)磷酸化而由細胞對外部刺激產生相應反應。另外，JNK亦使非核蛋白質磷酸化，例如IRS-1及Bcl-2家族成員。[Davis RJ, *Trends Biochem. Sci.* 9(11):470-473 (1994) ; Seger R等人, *FASEB J.*; 9(9):726-35 (1995) ; Fanger GR等人, *Curr. Opin. Genet. Dev.*; 7(1):67-74 (1997)]。

有絲分裂原活化蛋白(MAP)激酶參與細胞對細胞外刺激作出反應而向細胞核轉導信號。來自ERK p38及JNK同功異型物之MAP激酶之實例包括(但不限於)有絲分裂原活化蛋白激酶1(ERK2)、有絲分裂原活化蛋白激酶8(JNK1)、有絲分裂原活化蛋白激酶9(MAPK9或JNK2)、有絲分裂原活化蛋白激酶10(MAPK10或JNK3)及有絲分裂原活化蛋白激酶14(MAPK14或p38 α)。MAP激酶為脯胺酸引導之絲胺酸/蘇胺酸激酶家族，該等激酶介導由細胞外受體或熱休克、滲透應力、反應性氧化物質(ROS)或UV輻射引起之信號轉導。[參看Sridhar等人, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353 (2000)]。MAP激酶係經由上游雙特異性蛋白激酶(包括MKK激酶及MEKK激酶)使蘇胺酸及酪胺酸磷酸化而得以活化。細胞增殖及分化已顯示處於多個MAP激酶級聯之調節控制下。[參看Sridhar等人, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353 (2000)]。因而，MAP激酶路徑在許多疾病病況中起關鍵作用。舉例而言，MAP激酶活性之缺陷已顯示導致異常細胞增殖及癌發生。[參看Hu等人, *Cell Growth Differ.* 11:191-200 (2000) ; 及Das等人, *Breast Cancer Res. Treat.* 40:141 (1996)]。此外，MAP激酶活性亦已牽涉於與2型糖尿病[參看Virkamaki等人, *J. Clin. Invest.* 103:931-943

(1999)]及肥胖症相關之胰島素抗性中。胰島素抗性變化可能直接影響葡萄糖及脂質在肝臟中之代謝，從而促成脂肪變性發展，該脂肪變性可能發展成肝纖維化[Vallerie等人, *Science Translational Medicine* 2(60):1-7 (2010)]。

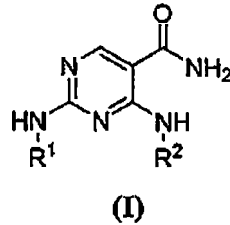
脂肪變性可在飽和或不飽和游離脂肪酸(FFA)存在下發展。FFA促進肝臟中之穩固JNK活化，且過大濃度之FFA可引起肝細胞凋亡。已報導，飽和FFA(例如硬脂酸)、而非不飽和FFA部分保護JNK2-/-小鼠免於發生脂肪變性及細胞凋亡[Malhi等人, *J. Biol. Chem.* 281:12093-12101 (2006)]。未保護JNK1-/-小鼠使免於發生FFA誘發之損傷。已研究JNK1及JNK2在餵食CDAA之小鼠中之作用，該等小鼠自脂肪變性發展成脂肪肝炎、進而發展成肝纖維化[Kodama等人, *Gastroenterology* 137:1467-1477 (2009)]。儘管JNK1-/-與JNK2-/-小鼠均發生脂肪變性，但JNK1-/-小鼠、而非JNK2-/-小鼠對發展成肝炎及纖維化具有顯著抗性。具有侷限於骨髓細胞之JNK1-/-缺失之嵌合小鼠對肝炎及纖維化具有類似抗性，暗示活化庫弗式細胞(Kupffer cell)為疾病發展超出脂肪變性之關鍵觸發者。實際上，JNK1-/-巨噬細胞不會對LPS作出反應而表現IL-1、IL-6、TNF及NO [Sanchez-Tillo等人, *J Biol Chem.* 282(17):12566-73 (2007)]，且來源於JNK1-/-小鼠或來源於野生型小鼠且經JNK抑制劑SP600125處理之庫弗式細胞顯示對LPS作出反應之TNF、IL-6及IL-1表現減少[Kodama等人, *Gastroenterology* 137:1467-1477 (2009)]。

闡明蛋白激酶路徑之錯綜性及各種蛋白激酶及激酶路徑之中及之間的關係及相互作用之複雜性突出了開發能夠充當對多種激酶或多種激酶路徑具有有益活性之蛋白激酶調節劑、調控劑或抑制劑之醫藥劑的重要性。因此，仍然需要新激酶調節劑，且詳言之為JNK調節劑。

本申請案第2部分中對任何參考文獻之引用或鑑別不應解釋為承認該參考文獻為本申請案之先前技術。

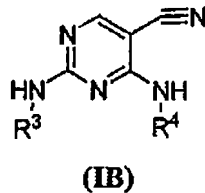
【發明內容】

本文提供具有下式(I)之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、同位素體、立體異構體及前藥，其中R¹及R²如本文所定義。

本文提供具有下式(IB)之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、同位素體、立體異構體及前藥，其中R³及R⁴如本文所定義。

如本文所述，式(I)或式(IB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、同位素體、立體異構體或前藥(本文中各自稱為「二胺基嘧啶化合物」)適用於治療或預防肝纖維變性病或引起肝纖維變性病之糖尿病及/或代謝症候群。在另一態樣中，如本文所述，二胺基嘧啶化合物適用於治療或預防可藉由抑制JNK路徑而治療或預防之病狀。

在一個態樣中，本文提供如本發明(諸如表1、表2及表3中)所述之二胺基嘧啶化合物。

在一個態樣中，本文提供包含有效量之如本文所述之二胺基嘧啶化合物及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑的醫藥組合物。在一些實施例中，該醫藥組合物適合經口、非經腸、經黏膜、經皮或局

部投與。

在一個態樣中，本文提供治療或預防肝纖維變性病徵之方法，該等肝纖維變性病徵為諸如非酒精性脂肪肝炎、脂肪變性、肝硬化、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、肝炎、肝細胞癌，及與長期或反覆酒精攝入、感染、肝移植或藥物誘發之肝損傷併發之肝纖維化，該等方法包含投與有需要之個體有效量之如本文所述之二胺基嘧啶化合物，及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。在另一態樣中，本文提供治療或預防引起肝纖維變性病徵之糖尿病或代謝症候群之方法，該等肝纖維變性病徵為諸如非酒精性脂肪肝炎、脂肪變性、肝炎或肝硬化，該等方法包含投與有需要之個體有效量之二胺基嘧啶化合物。本文亦提供治療或預防可藉由抑制JNK路徑而治療或預防之病狀的方法，其包含投與有需要之個體有效量之如本文所述之二胺基嘧啶化合物，及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

在一個態樣中，本文提供在表現例如JNK1、JNK2或兩者之激酶的細胞中抑制該激酶之方法，其包含使該細胞與有效量之如本文所述之二胺基嘧啶化合物接觸。

在另一態樣中，本文提供製備如本文所述之二胺基嘧啶化合物之方法。

可參考[實施方式]及實例更充分地理解本發明實施例，該等實例欲例示非限制性實施例。

【實施方式】

定義

「烷基」基團為具有1至10個碳原子、通常具有1至8個碳或在一些實施例中具有1至6個、1至4個或2至6個碳原子之飽和、部分飽和或不飽和直鏈或分支鏈非環烴。代表性烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基及正己基；而飽和分支鏈烷基包括異丙基、第二丁

基、異丁基、第三丁基、異戊基、新戊基、第三戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基及其類似基團。不飽和烷基之實例尤其包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。烷基可經取代或未經取代。當本文所述之烷基稱為「經取代」時，其可經任何取代基取代，如本文所揭示之例示性化合物及實施例中所存在之取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)、烷基、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、胺基、烷基胺基、羧基、硝基、氰基、硫醇、硫醚、亞胺、醯亞胺、脒、胍、烯胺、胺基羰基、醯胺基、膦酸基、膦、硫羰基、磺醯基、磺、磺醯胺、酮、醛、酯、脲、胺基甲酸酯、脞、羥胺、烷氧基胺、芳烷氧基胺、N-氧化物、肼、醯肼、脰、疊氮化物、異氰酸酯、異硫氰酸酯、氰酸酯、硫氰酸酯、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 或 $\text{O}(\text{烷基})$ 胺基羰基。

「環烷基」基團為具有3至10個碳原子之飽和、部分飽和或不飽和環狀烷基，其具有單個環狀環或多個縮合環或橋連環且可視情況經1至3個烷基取代。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環成員，而在其他實施例中，環碳原子數目在3至5、3至6或3至7之範圍內。該等環烷基包括例如單環結構，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基及其類似基團；或多環或橋連環結構，諸如1-雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基及其類似基團。不飽和環烷基之實例尤其包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基。環烷基可經取代或未經取代。該等經取代之環烷基包括例如環己醇及其類似基團。

「芳基」基團為具有6至14個碳原子之芳族碳環基，其具有單個

環(例如苯基)或多個縮合環(例如萘基或蒽基)。在一些實施例中，芳基含有6至14個碳，且在其他實施例中，該等基團之環部分中含有6至12個或甚至6至10個碳原子。特定芳基包括苯基、聯苯基、萘基及其類似基團。芳基可經取代或未經取代。片語「芳基」亦包括含有稠合環之基團，諸如稠合芳族-脂族環系統(例如茚滿基、四氫萘基及其類似基團)。

「雜芳基」基團為在雜芳族環系統中具有1至4個雜原子作為環原子之芳基環系統，其中其餘原子為碳原子。在一些實施例中，雜芳基含有3至6個環原子，且在其他實施例中，該等基團之環部分中含有6至9個或甚至6至10個原子。適合雜原子包括氧、硫及氮。在某些實施例中，雜芳基環系統為單環或雙環。非限制性實例包括(但不限於)以下基團：諸如吡咯基、吡啶基、咪啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基(例如苯并[d]異噁唑基)、噻唑基、吡咯基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如吲哚基-2-酮基或異吲哚啉-1-酮基)、氮雜吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如氮雜苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡啶并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基(例如3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基)、四氫喹啉基、喹啉基及喹啉基。

「雜環基」為芳族環烷基(亦稱為雜芳基)或非芳族環烷基，其中1至4個環碳原子獨立地經來自由O、S及N組成之群的雜原子置換。在一些實施例中，雜環基包括3至10個環成員，而其他此類基團具有3至5個、3至6個或3至8個環成員。雜環基亦可在任何環原子處(亦即在雜

環之任何碳原子或雜原子處)鍵結至其他基團。雜環烷基可經取代或未經取代。雜環基涵蓋不飽和、部分飽和及飽和環系統，諸如咪唑基、咪唑啉基及咪唑啶基(例如咪唑啶-4-酮或咪唑啶-2,4-二酮基)。片語雜環基包括稠合環類，包括包含稠合芳族基團及非芳族基團者，諸如1-胺基萘滿及2-胺基萘滿、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯基及苯并[1,3]二氧雜環戊烯基。該片語亦包括含有雜原子之橋接多環系統，諸如(但不限於)吡啶基。雜環基之代表性實例包括(但不限於)氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基(例如咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基)、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、間二氧雜環戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基(例如苯并[d]異噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基(例如哌嗪-2-酮基)、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫哌喃基(例如四氫-2H-哌喃基)、四氫硫代哌喃基、氧硫雜環己烷基、二噁烷基(dioxyl)、二噻烷基、哌喃基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氫吡啶基、二氫二噻吩基、二氫二亞硫鹽基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、高哌嗪基、吡啶基、吡啶基(例如吡啶基-2-酮基或異吡啶啉-1-酮基)、吡啶啉基、異吡啶基、異吡啶啉基、氮雜吡啶基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吡唑基、吡嗪基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二噻吩基、苯并噁噻吩基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基(亦即苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、吡唑并吡啶基

(例如1H-吡啶并[3,4-b]吡啶基、1H-吡啶并[4,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(例如氮雜苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基(例如3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基)、喹噁基、喹啶基、喹啉基、吡啶基、吡嗪基、噻啶基、噻吩基、噻唑基、噻吩基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、二氫苯并二氧雜環己烯基、四氫吲哚基、四氫吲唑基、四氫苯并咪唑基、四氫苯并三唑基、四氫吡咯并吡啶基、四氫吡啶并吡啶基、四氫咪唑并吡啶基、四氫三唑并吡啶基、四氫嘧啶-2(1H)-酮及四氫喹啉基。代表性非芳族雜環基不包括包含稠合芳族基團之稠合環類。非芳族雜環基之實例包括氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡咯啶基、咪唑啶基(例如咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基)、吡啶啶基、噻啶啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如哌嗪-2-酮基)、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫哌喃基(例如四氫-2H-哌喃基)、四氫硫代哌喃基、氧硫雜環己烷基、二噻烷基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、高哌嗪基、吡啶基或四氫嘧啶-2(1H)-酮。代表性經取代雜環基可經單取代或經一次以上取代，諸如(但不限於)經諸如下文所列者之各種取代基2-取代、3-取代、4-取代、5-取代或6-取代或二取代之吡啶基或嗎啉基。

「環烷基烷基」基團為下式之基團：-烷基-環烷基，其中烷基及環烷基如上文所定義。經取代之環烷基烷基可在該基團之烷基部分、環烷基部分、或烷基部分與環烷基部分經取代。代表性環烷基烷基包括(但不限於)甲基環丙基、甲基環丁基、甲基環戊基、甲基環己基、乙基環丙基、乙基環丁基、乙基環戊基、乙基環己基、丙基環戊基、丙基環己基及其類似基團。

「芳烷基」基團為下式之基團：-烷基-芳基，其中烷基及芳基如上文所定義。經取代之芳烷基可在該基團之烷基部分、芳基部分、或

烷基部分與芳基部分經取代。代表性芳烷基包括(但不限於)苯甲基及苯乙基，及稠合(環烷基芳基)烷基，諸如4-乙基-茛滿基。

「雜環基烷基」基團為下式之基團： -烷基-雜環基 ，其中烷基及雜環基如上文所定義。經取代之雜環基烷基可在該基團之烷基部分、雜環基部分、或烷基部分與雜環基部分經取代。代表性雜環基烷基包括(但不限於)4-乙基嗎啉基、4-丙基嗎啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氫呋喃-2-基乙基及吡啶-2-基丙基。

「鹵素」為氟、氯、溴或碘。

「羧烷基」基團為經一或多個羧基取代之如上文所述之烷基。

「烷氧基」基團為 -O-(烷基) ，其中烷基如上文所定義。

「烷氧基烷基」基團為 -(烷基)-O-(烷基) ，其中烷基如上文所定義。

「胺基」基團為下式之基團： -NH_2 。

「烷基胺基」基團為下式之基團： -NH-烷基 或 -N(烷基)_2 ，其中各烷基獨立地如上文所定義。

「羧基」基團為下式之基團： -C(O)OH 。

「胺基羧基」基團為下式之基團： $\text{-C(O)N(R}^\#)_2$ 、 $\text{-C(O)NH(R}^\#)$ 或 -C(O)NH_2 ，其中各 $\text{R}^\#$ 獨立地為經取代或未經取代之如本文所定義之烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基或雜環基。

「醯胺基」基團為下式之基團： $\text{-NHC(O)(R}^\#)$ 或 $\text{-N(烷基)C(O)(R}^\#)$ ，其中各烷基及 $\text{R}^\#$ 獨立地如上文所定義。

「磺醯基胺基」基團為下式之基團： $\text{-NHSO}_2(\text{R}^\#)$ 或 $\text{-N(烷基)SO}_2(\text{R}^\#)$ ，其中各烷基及 $\text{R}^\#$ 如上文所定義。

「脲」基團為下式之基團： $\text{-N(烷基)C(O)N(R}^\#)_2$ 、 $\text{-N(烷基)C(O)NH(R}^\#)$ 、 -N(烷基)C(O)NH_2 、 $\text{-NHC(O)N(R}^\#)_2$ 、 $\text{-NHC(O)NH(R}^\#)$ 或 $\text{-NH(CO)NHR}^\#$ ，其中各烷基及 $\text{R}^\#$ 獨立地如上文所定義。

當本文所述之基團(烷基除外)稱為「經取代」時，其可經任何適當取代基取代。取代基之說明性實例為本文所揭示之例示性化合物及實施例中所存在之取代基，以及鹵素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；膦酸基；膦；硫羰基；磺醯基；磺；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；胺基甲酸酯；脲；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醯肼；脰；疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；氧(=O)； $B(OH)_2$ 、O(烷基)胺基羰基；可為單環或稠合或非稠合多環之環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基)，或可為單環或稠合或非稠合多環之雜環基(例如吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或噻嗪基)；單環或稠合或非稠合多環芳基或雜芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啉基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)；芳氧基；芳烷氧基；雜環氧基；及雜環基烷氧基。

如本文所用之術語「二胺基嘧啶化合物」係指式(I)及式(IB)化合物以及本文所提供之其他實施例。在一個實施例中，「二胺基嘧啶化合物」為表1、表2及表3中所闡述之化合物。術語「二胺基嘧啶化合物」包括本文所提供之化合物之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、同位素體、立體異構體及前藥。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無毒酸或鹼(包括無機酸及無機鹼以及有機酸及有機鹼)製備之鹽。式(I)化合物之適合醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括(但不限於)由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製得之金屬鹽或由離胺酸、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二

胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)及普魯卡因(procaine)製得之有機鹽。適合無毒酸包括(但不限於)無機酸及有機酸，諸如乙酸、褐藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對胺基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對甲苯磺酸。特定無毒酸包括鹽酸、氫溴酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸及甲烷磺酸。特定鹽之實例由此包括鹽酸鹽及甲磺酸鹽。其他鹽在此項技術中為熟知的，參看例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版，Mack Publishing, Easton PA (1990)；或 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版，Mack Publishing, Easton PA (1995)。

如本文所用且除非另有指示，否則術語「前藥」意謂在生物條件下(活體外或活體內)可水解、氧化或以其他方式反應而提供活性化合物、尤其二胺基嘧啶化合物或式(I)化合物之二胺基嘧啶化合物。前藥之實例包括(但不限於)二胺基嘧啶化合物之衍生物及代謝物，其包括可生物水解部分，諸如可生物水解醯胺、可生物水解酯、可生物水解胺基甲酸酯、可生物水解碳酸酯、可生物水解醯脲及可生物水解磷酸酯類似物。在某些實施例中，具有羧基官能基之化合物之前藥為羧酸之低碳烷基酯。羧酸酯宜藉由酯化分子上存在之任何羧酸部分而形成。前藥通常可使用熟知方法製備，諸如 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 第6版 (Donald J. Abraham編，2001, Wiley)及 *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard編，1985, Harwood Academic Publishers Gmfbh)所述之方法。

如本文所用且除非另有指示，否則術語「立體異構體」或「立

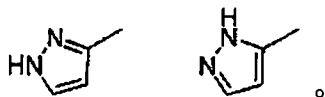
體異構純」意謂二胺基嘧啶化合物之一種立體異構體，其實質上不含彼化合物之其他立體異構體。舉例而言，具有一個對掌性中心之立體異構純化合物應實質上不含該化合物之相對對映異構體。具有兩個對掌性中心之立體異構純化合物應實質上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構純化合物包含多於約80重量%該化合物之一種立體異構體及少於約20重量%該化合物之其他立體異構體、多於約90重量%該化合物之一種立體異構體及少於約10重量%該化合物之其他立體異構體、多於約95重量%該化合物之一種立體異構體及少於約5重量%該化合物之其他立體異構體，或多於約97重量%該化合物之一種立體異構體及少於約3重量%該化合物之其他立體異構體。二胺基嘧啶化合物可具有對掌性中心且可以外消旋體、個別對映異構體或非對映異構體及其混合物形式存在。所有該等異構形式皆包括於本文所揭示之實施例中，包括其混合物。

本文所揭示之實施例涵蓋該等二胺基嘧啶化合物之立體異構純形式之用途以及彼等形式之混合物之用途。舉例而言，包含等量或不等量特定二胺基嘧啶化合物之對映異構體之混合物可用於本文所揭示之方法及組合物中。此等異構體可不對稱合成或使用諸如對掌性管柱或對掌性解析劑之標準技術加以解析。參看例如 Jacques, J. 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. 等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, 第 268 頁 (E. L. Eliel 編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

亦應注意，二胺基嘧啶化合物可包括 E 及 Z 異構體或其混合物，及順式及反式異構體或其混合物。在某些實施例中，二胺基嘧啶化合

物係分離成E異構體或Z異構體。在其他實施例中，二胺基嘧啶化合物為E異構體與Z異構體之混合物。

「互變異構體」係指化合物彼此平衡之異構形式。該等異構形式之濃度將視化合物所存在之環境而定，且可視例如化合物為固體抑或呈有機溶液或水溶液形式而不同。舉例而言，在水溶液中，吡唑可展現以下異構形式，該等異構形式稱為彼此之互變異構體：



如熟習此項技術者易瞭解，多種官能基及其他結構可展現互變異構性，且式(I)化合物之所有互變異構體皆在本發明範疇內。

亦應注意，二胺基嘧啶化合物可在一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，該化合物可經放射性同位素作放射性標記，諸如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C)；或可經同位素增濃，諸如經氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)增濃。如本文所用之「同位素體」為經同位素增濃之化合物。術語「同位素增濃」係指原子之同位素組成並非彼原子之天然同位素組成。「同位素增濃」亦可指代化合物所含之至少一個原子的同位素組成並非彼原子之天然同位素組成。術語「同位素組成」係指關於指定原子所存在之各同位素之量。經放射性標記及經同位素增濃之化合物適用作治療劑，例如癌症及炎症治療劑、研究試劑(例如結合分析試劑)及診斷劑(例如活體內成像劑)。如本文所述之二胺基嘧啶化合物之所有同位素變化形式，不論是否具有放射性，皆欲涵蓋於本文所提供之實施例之範疇內。在一些實施例中，提供二胺基嘧啶化合物之同位素體，舉例而言，該等同位素體為經氘、碳-13或氮-15增濃之二胺基嘧啶化合物。

「JNK」意謂由JNK1、JNK2或JNK3基因表現之蛋白質或其同功異型物(Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss,

H.K., Derijard, B.及Davis, R.J. *The EMBO J.* 15:2760-2770 (1996))。

如本文所用之「治療」意謂完全或部分減輕病症、疾病或病狀或一或多種與病症、疾病或病狀相關之症狀，或減緩或阻止彼等症狀進一步發展或惡化，或減輕或消除病症、疾病或病狀自身之病因。在一個實施例中，病症為肝纖維變性病症，諸如非酒精性脂肪肝炎、脂肪變性(亦即脂肪肝)、肝硬化、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、肝炎、肝細胞癌，或與長期或反覆酒精攝入(酒精性肝炎)、感染(例如病毒感染，諸如HCV)、肝移植或藥物誘發之肝損傷(例如乙醯胺苯酚毒性)併發之肝纖維化。在一些實施例中，「治療」意謂完全或部分減輕病症、疾病或病狀或與引起肝纖維變性病症之糖尿病或代謝症候群相關之症狀，諸如非酒精性脂肪肝炎、脂肪變性(亦即脂肪肝)、肝炎或肝硬化，或減緩或阻止彼等症狀進一步發展或惡化。在一個實施例中，症狀為黃疸。在另一實施例中，「治療」意謂完全或部分減輕病症、疾病或病狀，或與可藉由抑制JNK路徑而治療或預防之病狀相關之症狀。

如本文所用之「預防」意謂完全或部分延遲及/或避免病症、疾病或病狀發作、復發或散播；阻止個體患上病症、疾病或病狀；或降低個體患上病症、疾病或病狀之風險。在一個實施例中，病症為肝纖維變性病症或引起如本文所述之肝纖維變性病症之糖尿病或代謝症候群或其症狀。在另一實施例中，病症為可藉由抑制JNK路徑而治療或預防之病狀。

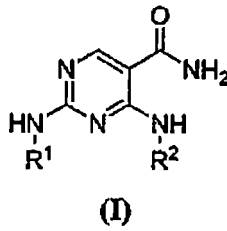
與二胺基嘧啶化合物相關聯之術語「有效量」意謂能夠治療或預防本文所揭示之病症、疾病或病狀或其症狀之量。

術語「個體」包括動物，包括(但不限於)諸如牛、猴、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠之動物，在一個實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一個實

施例中，個體為患有肝纖維變性病、或引起肝纖維變性病之糖尿病或代謝症候群、或可藉由抑制JNK路徑而治療或預防之病狀、或其症狀或者處於患有上述病症之風險下的人類。

二胺基嘧啶化合物

本文提供具有下式(I)之化合物：



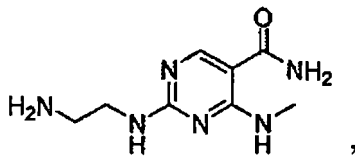
及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體及前藥，
其中：

R¹為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基雜環基，其限制條件為R¹不為1-胺基環己基；且

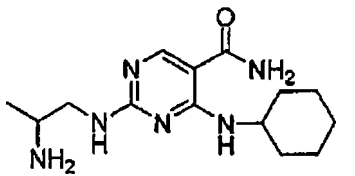
R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之非芳族雜環基。

在一個實施例中，式(I)化合物不為：

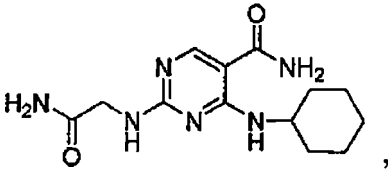
2-(2-胺基乙基胺基)-4-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



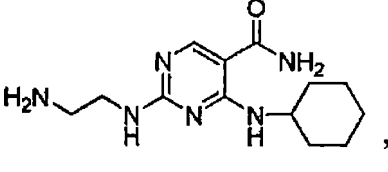
2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



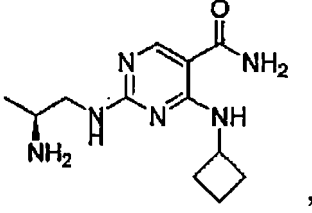
2-(2-胺基-2-側氧基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



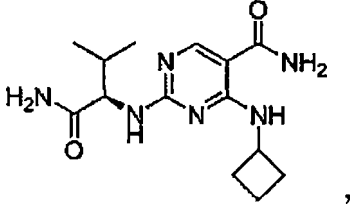
2-(2-胺基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



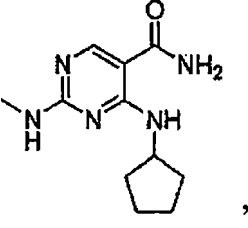
(S)-2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



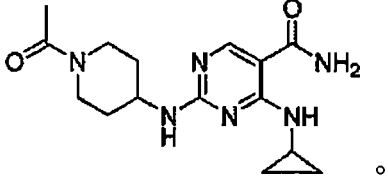
(R)-2-(1-胺基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基)-4-(環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺



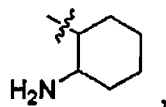
4-(環戊基胺基)-2-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



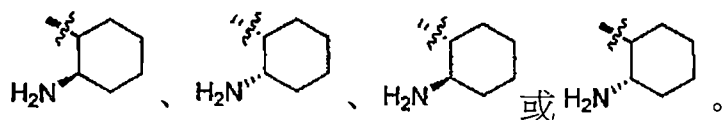
或2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



在一個實施例中，R¹不為



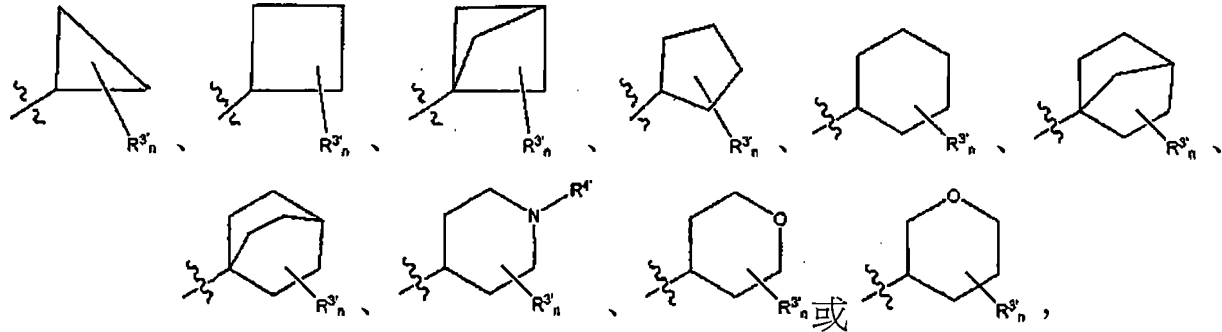
例如



在式(I)化合物之一些實施例中， R^1 為分支鏈 C_{1-8} 烷基，舉例而言， R^1 為異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基戊基或第三戊基。在其他實施例中， R^1 為異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、2,3-二甲基丁基、異戊基、2-甲基戊基、新戊基、第三戊基或3-甲基戊基。在其他實施例中， R^1 為經取代或未經取代之環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[1.1.1]戊基或雙環[2.2.2]辛基。在其他實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.2.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。在一些此類實施例中，環烷基經一或多個以下基團取代：鹵素、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-NR_2$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR'$ 或 $-NRS(O)_2R'$ ，其中各R獨立地為H或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各R'獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化。舉例而言，環烷基經一或多個以下基團取代：甲基、乙基、第三丁基、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 或 $-NHSO_2CH_3$ 。在其他實施例中，環烷基經一或多個以下基團取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6}\text{環烷基})$ 、 $-NR_2$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR''$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR'$ 或 $-NRS(O)_2R'$ ，其中各R獨立地為H或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，各R'獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，

且各R"獨立地為C₁₋₆環烷基，其中該環烷基視情況經氟化。舉例而言，環烷基經一或多個以下基團取代：甲基、乙基、第三丁基、環丙基、-CF₃、-F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CF₃、-O(環丙基)、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-C(CH₃)₂OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂或-NHSO₂CH₃。在一些實施例中，R¹為經取代或未經取代之非芳族雜環基，例如吡咯啶基、四氫吡喃基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基或哌啶基。在其他實施例中，非芳族雜環基為氧雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫吡喃基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基或哌啶基。在一些此類實施例中，哌啶基經-C(O)R'或-C(O)OR'取代，其中R'為C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化。在其他實施例中，R¹為經取代或未經取代之烷基環烷基，例如(C₁₋₃烷基)環丙基、(C₁₋₃烷基)環丁基、(C₁₋₃烷基)環戊基或(C₁₋₃烷基)環己基。在一些此類實施例中，R¹為-(CH₂)環丙基、-(CH₂)環丁基、-(CH₂)環戊基、-(CH₂)環己基、-CH(CH₃)環丙基、-CH(CH₃)環丁基、-CH(CH₃)環戊基或-CH(CH₃)環己基。在其他實施例中，R¹為-(CH₂)環丙基、-CH(CH₃)環丙基、-CH(CH₃)環丁基、-CH(CH₃)環己基或-C(CH₃)₂環丙基。在其他實施例中，R¹為經取代或未經取代之烷基雜環基，例如-(C₁₋₄烷基)四氫呋喃基、-(C₁₋₄烷基)二氧雜環戊烷基、(C₁₋₄烷基)呋喃基、(C₁₋₃烷基)噻吩基或-(C₁₋₃烷基)吡啶基。

在式(I)化合物之一些實施例中，R¹係選自分支鏈C₁₋₈烷基、



其中

$R^{3'}$ 為鹵素、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6}\text{環烷基})$ 、 $-NR_2$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR''$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR'$ 或 $-NRS(O)_2R'$ ；

$R^{4'}$ 為 $-C(O)R'$ 或 $-C(O)OR'$ ；

各 R 獨立地為 H 或 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，其中該烷基視情況經氟化；

各 R' 獨立地為 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，其中該烷基視情況經氟化；

各 R'' 獨立地為 $C_{1-6}\text{環烷基}$ ，其中該環烷基視情況經氟化；且

n 為0至2。

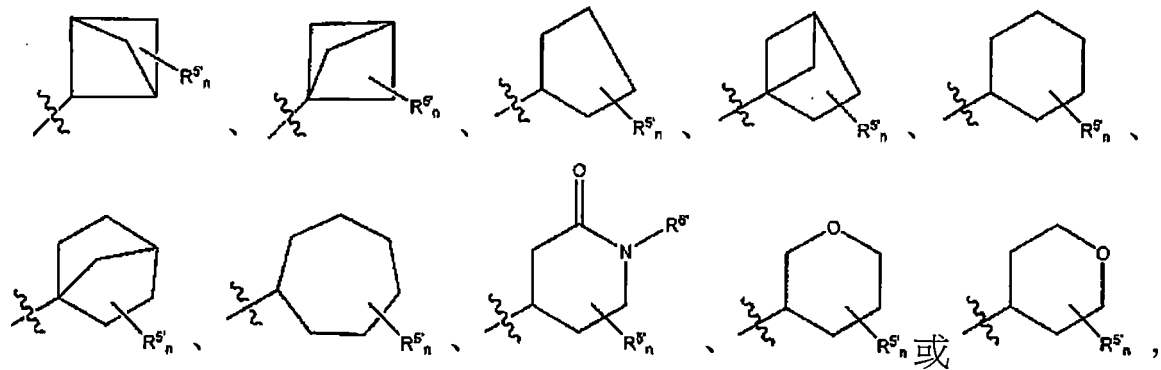
在一些此類實施例中， $R^{3'}$ 為甲基、乙基、第三丁基、環丙基、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O(\text{環丙基})$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 或 $-NHSO_2CH_3$ 。

在一些實施例中， R^2 為經取代或未經取代之 $C_{1-8}\text{烷基}$ ，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、第三戊基、異戊基或2-甲基戊基。在其他實施例中， R^2 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、3-甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3,3-三甲基丁基、第三戊基、異戊基、3-戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基或2,4-二甲基戊基。在一些此類實施例中， R^2 經一或多個以下基團取代： $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 或 $-NRCOR'$ ，其中各 R 獨立地為 H 或 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，其中該烷基視情況經氟化，且各 R' 獨立地為 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，其中該烷基視情況經氟化。舉例而言， R^2 經一或多個 $-OH$ 或 $-CH_3$ 取代。在其他實施例中， R^2 經一或多個 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-CH_3$ 取代。在一些實施例中， R^2 為經取代或未經取代之環烷基，舉例而言， R^2 為環丙基、環丁

基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。在一些此類實施例中， R^2 經一或多個以下基團取代： $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})C(O)NR_2$ 、 $-NR_2$ 或 $-NRCOR'$ ，其中各 R 獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各 R' 獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化。在其他實施例中， R^2 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基或雙環[2.2.1]庚基。在一些此類實施例中， R^2 經一或多個以下基團取代： $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6}\text{環烷基})$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})C(O)NR_2$ 、 $-NR_2$ 或 $-NRCOR'$ ，其中各 R 獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，各 R' 獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且其中該環烷基視情況經氟化。在一些此類實施例中， R^2 經一或多個以下基團取代：甲基、乙基、異丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 或 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 。在其他實施例中， R^2 經一或多個以下基團取代：甲基、乙基、異丙基、環丙基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 或 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^2 為經取代或未經取代之烷基環烷基，例如經取代或未經取代之 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 環丙基、 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 環丁基、 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 環戊基或 $(C_{1-3}\text{烷基})$ 環己基。舉例而言， R^2 為 $-(CH_2)$ 環丙基、 $-(CH_2)$ 環丁基、 $-CH(CH_3)$ 環丙基、 $-CH(CH_3)$ 環丁基、 $-CH(CH_2CH_3)$ 環丙基、 $-C(CH_3)_2$ 環丙基或 $-CH_2CH_2$ 環丁基。在一些實施例中， R^2 為經取代或未經取代之非芳族雜環基，例如四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧雜螺[4.5]癸基。在其他實施例中， R^2 為氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧雜螺[4.5]癸基。在一些此類實施例中， R^2 經一或多個以下基團取代： $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 或 $-C(O)R'$ ，其中各 R 獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各 R' 獨立地為 C_{1-4} 烷

基，其中該烷基視情況經氟化。

在式(I)化合物之一些實施例中， R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、



其中

$R^{5'}$ 為 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 環烷基)、 $-(C_{0-3}$ 烷基)OR、 $-(C_{0-3}$ 烷基)C(O)NR₂、 $-NR_2$ 或 $-NRCOR'$ ，其中該環烷基視情況經氟化；

$R^{6'}$ 為H或 $-C(O)R'$ ；

各R獨立地為H或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化；

各R'獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化；且

n為0至2。

在一些此類實施例中， $R^{5'}$ 為甲基、乙基、異丙基、環丙基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 或 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^{6'}$ 為H或 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 或 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 。

在 R^2 之一些此類實施例中， R^1 為視情況經一或多個以下基團取代之環烷基：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 環烷基)、 $-NR_2$ 、 $-(C_{0-3}$ 烷基)OR、 $-(C_{0-3}$ 烷基)OR''、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR'$ 或 $-NRS(O)_2R'$ ，其中各R獨立地為H或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，各R'獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各R''獨立地為 C_{1-6} 環烷基，其中該環烷基視情況經氟化。

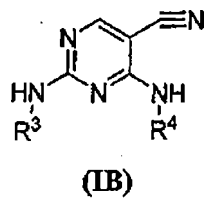
本文所提供之其他實施例包括一或多個上文所闡述之特定實施

例之組合。

代表性式(I)化合物闡述於表1中。

在一些實施例中，該化合物係選自表2。

本文提供具有下式(II)之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體及前藥，

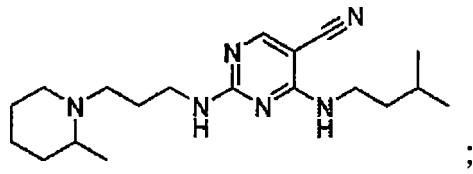
其中：

R³為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基-(非芳族雜環基)；且

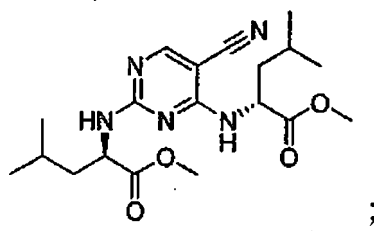
R⁴為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之非芳族雜環基。

在一個實施例中，該化合物不為：

4-(異戊基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈

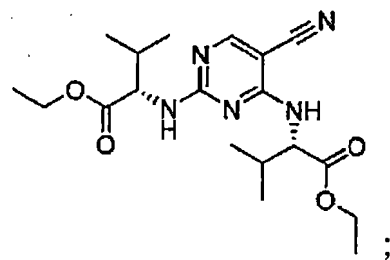


(2S,2'S)-二甲基 2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基(azanediyl))-雙(4-甲基戊酸酯)

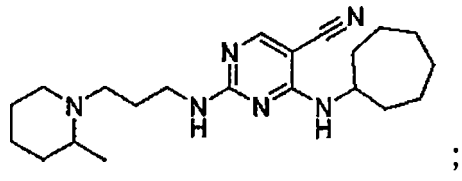


(2S,2'S)-二乙基 2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)-雙(3-甲

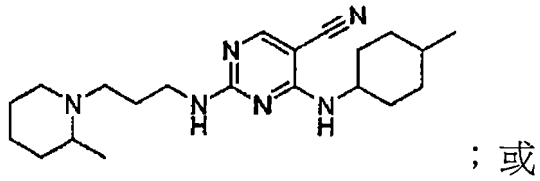
基丁酸酯)



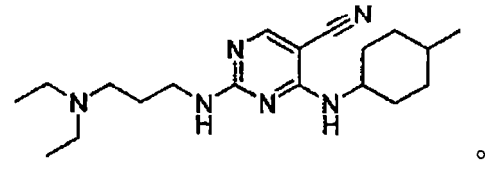
4-(環庚基胺基)-2-(3-(2-甲基吡啶-1-基)丙基胺基)-嘧啶-5-甲腈



4-(4-甲基環己基胺基)-2-(3-(2-甲基吡啶-1-基)丙基胺基)-嘧啶-5-甲腈



2-(3-(二乙基胺基)丙基胺基)-4-(4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈



在式(1B)化合物之一個實施例中，R³為分支鏈C₁₋₈烷基，舉例而言，R³為異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基戊基或第三戊基。在其他實施例中，R³為異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、2,3-二甲基丁基、異戊基、2-甲基戊基、新戊基、第三戊基或3-甲基戊基。在一些實施例中，R³為第三丁基。在其他實施例中，R³為經取代或未經取代之環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[1.1.1]戊基或雙環[2.2.2]辛基。在一些此類實施例中，R³為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。在一些實施例中，R³為環丁基或環己基。在一些實施例中，環烷基經

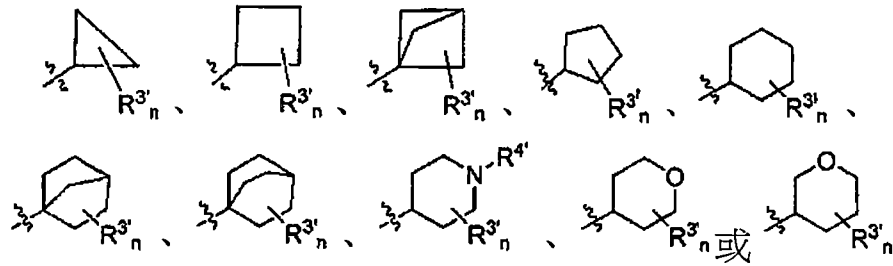
一或多個以下基團取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_{1-6}\text{環烷基})$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{OR}$ 、 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{OR}''$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 或 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$ ，其中各R獨立地為H或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各R'獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各R''獨立地為 C_{1-6} 環烷基，其中該環烷基視情況經氟化。舉例而言，環烷基經一或多個以下基團取代：甲基、乙基、第三丁基、環丙基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{環丙基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

在其他實施例中，環烷基經一或多個以下基團取代：鹵素、 $-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{OR}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{C}_{0-3}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 或 $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$ ，其中各R獨立地為H或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各R'獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化。舉例而言，環烷基經一或多個以下基團取代：甲基、乙基、第三丁基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{環丙基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

在一些實施例中，環烷基經一或多個以下基團取代：甲基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在其他實施例中， R^3 為經取代或未經取代之非芳族雜環基，例如吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基或哌啶基。在一些實施例中，非芳族雜環基為氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧雜螺[4.5]癸基。在一些實施例中， R^3 為四氫

哌喃基。在一些實施例中，哌喃基經-C(O)R'或-C(O)OR'取代，其中R'為C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化。在一些實施例中，R³為經取代或未經取代之烷基環烷基，例如(C₁₋₃烷基)環丙基、(C₁₋₃烷基)環丁基、(C₁₋₃烷基)環戊基或(C₁₋₃烷基)環己基。在一些實施例中，R³為-(CH₂)環丙基、-(CH₂)環丁基、-(CH₂)環戊基、-(CH₂)環己基、-CH(CH₃)環丙基、-CH(CH₃)環丁基、-CH(CH₃)環戊基或-CH(CH₃)環己基。在其他實施例中，R³為-(CH₂)環丙基、-CH(CH₃)環丙基、-CH(CH₃)環丁基、-CH(CH₃)環己基或-C(CH₃)₂環丙基。在一些實施例中，R³為經取代或未經取代之烷基-(非芳族雜環基)，例如-(C₁₋₄烷基)四氫呋喃基或-(C₁₋₄烷基)二氧雜環戊烷基。

在式(II)化合物之一些實施例中，R³係選自分支鏈C₁₋₈烷基、



其中

R^{3'}為鹵素、-CF₃、-(C₁₋₄烷基)、-(C₁₋₆環烷基)、-NR₂、-(C₀₋₃烷基)OR、-(C₀₋₃烷基)OR''、-NRC(O)R'、-C(O)R'、-C(O)NR₂、-C(O)OR'或-NRS(O)₂R'；

R^{4'}為-C(O)R'或-C(O)OR'；

各R獨立地為H或C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化；

各R'獨立地為C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化；

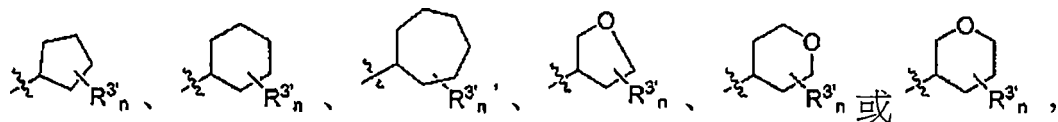
各R''獨立地為C₁₋₆環烷基，其中該環烷基視情況經氟化；且

n為0至2。

在一些實施例中，R^{3'}為甲基、乙基、第三丁基、環丙基、-CF₃、-F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂F、

-OCH₂CF₃、-O(環丙基)、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-C(CH₃)₂OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂或-NHSO₂CH₃。

在式(IIb)化合物之一些實施例中，R³係選自分支鏈C₁₋₈烷基、



其中

R^{3'}為鹵素、-(C₁₋₄烷基)、-NR₂、-(C₀₋₃烷基)OR、-NRC(O)R'、-C(O)R'、-(C₀₋₃烷基)C(O)NR₂、-C(O)OR'或-NRS(O)₂R'；

各R獨立地為H或C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化，各R'獨立地為C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化；

且

n為0至2。

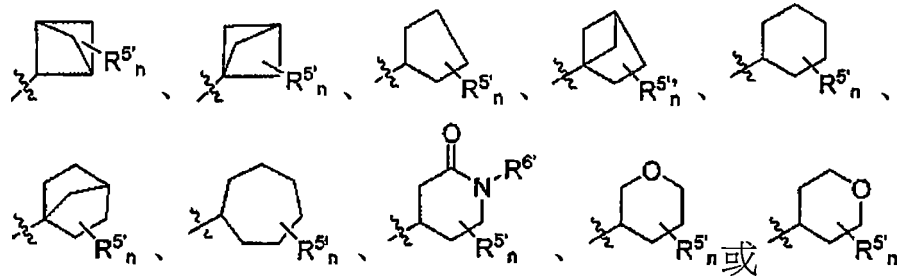
在一些此類實施例中，R^{3'}為甲基、乙基、第三丁基、-F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CF₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-C(CH₃)₂OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂或-NHSO₂CH₃。

在式(IIb)化合物之一些實施例中，R⁴為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基戊基或第三戊基。在一些實施例中，R⁴為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、3-甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3,3-三甲基丁基、第三戊基、異戊基、3-戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基或2,4-二甲基戊基。在一些實施例中，R⁴為異丙基、異丁基、異戊基、第三丁基或第三戊基。在一些此類實施例中，R⁴經一或多個以下基團取代：-(C₁₋₄烷基)、-(C₀₋₃烷基)OR、-C(O)NR₂或-NRCOR'，其中各R

獨立地為H或C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各R'獨立地為C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化。舉例而言，R⁴經一或多個-OH或-CH₃取代。在一些其他實施例中，R⁴為經取代或未經取代之環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.1]己基或雙環[2.2.1]庚基。在一些實施例中，R⁴為環丁基、環戊基、環己基、環庚基或雙環[1.1.1]戊基。在一些實施例中，R⁴經一或多個以下基團取代：鹵素、-CF₃、-(C₁₋₄烷基)、-(C₁₋₆環烷基)、-(C₀₋₃烷基)OR、-(C₀₋₃烷基)C(O)NR₂、-NR₂或-NRCOR'，其中各R獨立地為H或C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化，各R'獨立地為C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化，且其中該環烷基視情況經氟化。舉例而言，R⁴經一或多個以下基團取代：甲基、乙基、異丙基、環丙基、-CF₃、-CH₂OH、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃或-NHC(O)CH₂CH₃。在一些實施例中，R⁴經一或多個以下基團取代：鹵素、-(C₁₋₄烷基)、-(C₀₋₃烷基)OR、-(C₀₋₃烷基)C(O)NR₂、-NR₂或-NRCOR'，其中各R獨立地為H或C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各R'獨立地為C₁₋₄烷基，其中該烷基視情況經氟化。在一些此類實施例中，R⁴經一或多個以下基團取代：F、甲基、乙基、異丙基、-CH₂OH、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHCH₃、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH(CH₃)C(O)NH₂、-CH(CH₃)C(O)NHCH₃、-CH(CH₃)C(O)N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂C(O)NH₂、-C(CH₃)₂C(O)NHCH₃、-C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃或-NHC(O)CH₂CH₃。在一些實施例中，R⁴經一或多個以下基團取代：甲基、乙基、-F、-CH₂OH或-OH。在一些實施例中，R⁴為經取代或未經取代之非芳族雜環基，例如氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌啶酮基或1,4-二氧雜螺[4.5]癸基。在一些實施例

中， R^4 為四氫呋喃基或四氫吡喃基。在一些此類實施例中， R^4 經一或多個以下基團取代： $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 或 $-C(O)R'$ ，其中各 R 獨立地為 H 或 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，其中該烷基視情況經氟化，且各 R' 獨立地為 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，其中該烷基視情況經氟化。

在式(1B)化合物之一些實施例中， R^4 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、



其中

$R^{5'}$ 為 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6}\text{環烷基})$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})C(O)NR_2$ 、 $-NR_2$ 或 $-NRCOR'$ ，其中該環烷基視情況經氟化；

$R^{6'}$ 為 H 或 $-C(O)R'$ ；

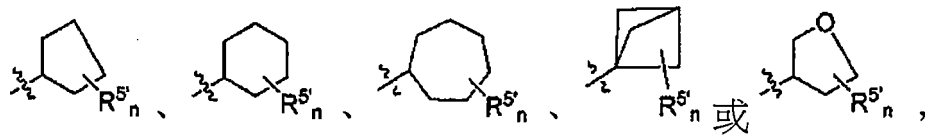
各 R 獨立地為 H 或 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，其中該烷基視情況經氟化；

各 R' 獨立地為 $C_{1-4}\text{烷基}$ ，其中該烷基視情況經氟化；且

n 為0至2。

在一些此類實施例中， $R^{5'}$ 為甲基、乙基、異丙基、環丙基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 或 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^{6'}$ 為 H 或 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 或 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 。

在式(1B)化合物之一些實施例中， R^4 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、



其中

$R^{5'}$ 為鹵素、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})C(O)NR_2$ 、 $-NR_2$ 或 $-NRCOR'$ ；

各 R 獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化；

各 R' 獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化；且

n 為0至2。

在一些此類實施例中， $R^{5'}$ 為 F 、甲基、乙基、異丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)C(O)NH_2$ 、 $-CH(CH_3)C(O)NHCH_3$ 、 $-CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)NH_2$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 或 $-NHC(O)CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^{5'}$ 為 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$ 。

在 R^4 為經取代或未經取代之環烷基的一些實施例中， R^3 為視情況經一或多個以下基團取代之環烷基：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(C_{1-6}\text{環烷基})$ 、 $-NR_2$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR$ 、 $-(C_{0-3}\text{烷基})OR''$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR'$ 或 $-NRS(O)_2R'$ ，其中各 R 獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，各 R' 獨立地為 C_{1-4} 烷基，其中該烷基視情況經氟化，且各 R'' 獨立地為 C_{1-6} 環烷基，其中該環烷基視情況經氟化。

本文所提供之其他實施例包括一或多個上文所闡述之特定實施例之組合。

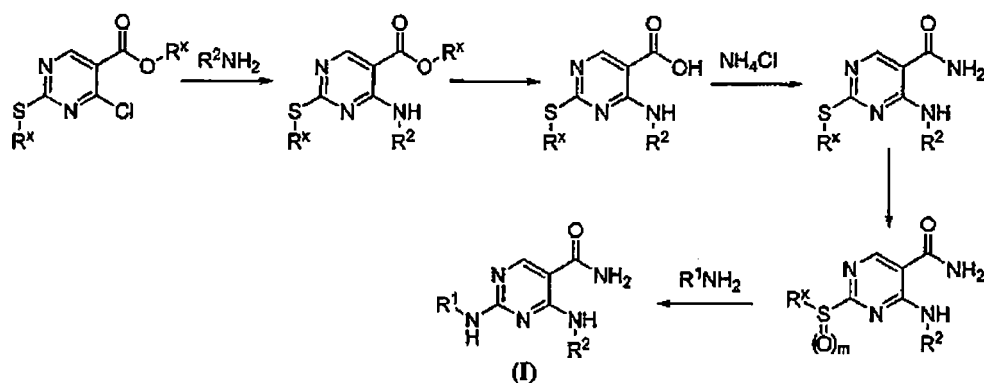
代表性式(1B)化合物闡述於表3中。

在本文所述之JNK抑制劑分析中測試表1、表2及表3中所闡述之二胺基嘧啶化合物，且發現其具有作為JNK抑制劑之活性。在一個實

施例中，二胺基嘧啶化合物為如本文所述之化合物，其中該化合物在 10 μ M 之濃度下使 JNK1 抑制至少約 50% 或 50% 以上。

製備二胺基嘧啶化合物之方法

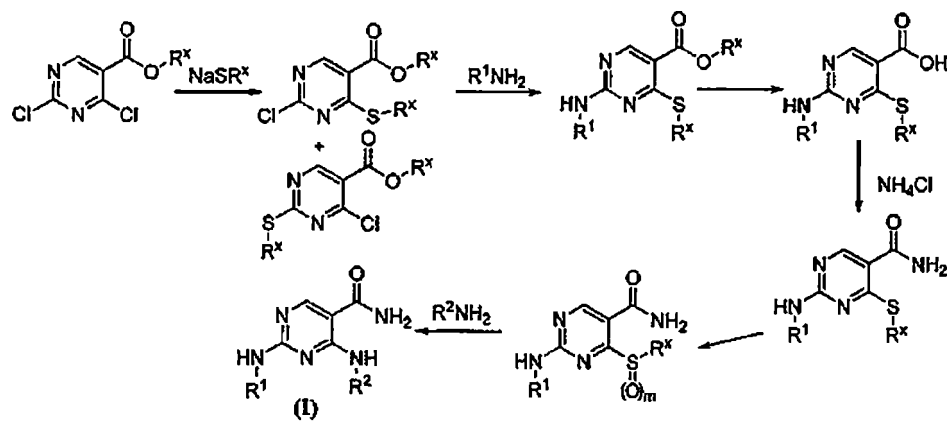
二胺基嘧啶化合物可使用習知有機合成及市售起始物質來製備。舉例而言且不具限制性，式(I)之二胺基嘧啶化合物可如下文所示之流程1至9以及本文所闡述之實例中所概述來製備。應注意，熟習此項技術者應知曉如何修改說明性流程及實例中所闡述之程序以獲得所要產物。



流程1

如流程1中所示，可以經適當衍生處理之4-氯-2-烷硫基嘧啶甲酸酯(其中各R^x獨立地為C₁₋₂烷基)為起始物，藉由在高溫(例如60°C至80°C)下，在有機溶劑(例如乙醇、甲醇、異丙醇、THF、NMP、DMF、DMSO或二噁烷)中，在鹼(例如DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸銨、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或磷酸鉀)存在下用R²NH₂處理來製備式(I)化合物，其中R¹及R²如本文所定義。藉由在諸如乙醇、甲醇、異丙醇、THF或二噁烷之共溶劑中用諸如氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液或氫氧化鋰水溶液之鹼水溶液處理來達成酯水解。藉由在偶合劑(諸如HATU、CDI、HBTU、視情況與HOBt組合之EDC，或氯甲酸乙酯)存在下，在諸如NMP、DMF、DMSO、二噁烷、THF、DCM或氯仿之有機溶劑中，在鹼(諸如

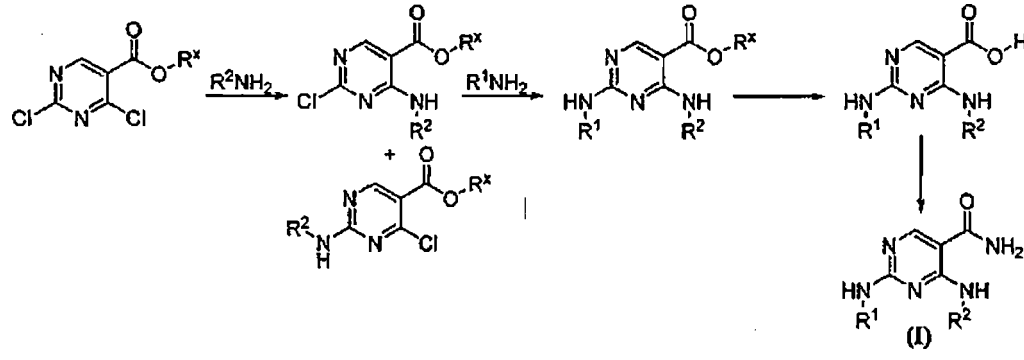
DIEA、TEA或碳酸鉀)存在下與NH₄Cl反應來形成醯胺。藉由在有機溶劑(諸如丙酮、DCM、NMP、DMF或氯仿)中用諸如mCPBA、過硫酸氫鉀(oxone)、過氧化氫或3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啶之氧化劑處理來氧化烷硫基部分。在高溫(例如80℃至100℃)下，在溶劑(諸如二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或水)中，在諸如DIEA、TEA、N-甲基嗎啉或1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯之有機鹼存在下用R¹NH₂處理磺(m=1)與亞磺(m=2)之所得混合物，得到式(I)化合物。



流程2

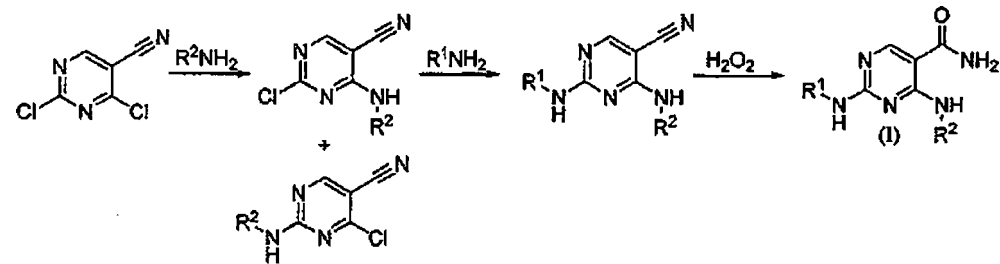
或者，式(I)化合物可如流程2中所示來製備(其中R¹、R²及R^x如上文所定義)。在有機溶劑(例如THF、DCM或二噁烷)中，在催化劑(例如氯化三乙基苯甲基銨、氯化四丁基銨或溴化四丁基銨)存在下，在冷卻下(例如在-10℃下)用NaSR^x處理2,4-二氯嘧啶-5-甲酸烷基酯，得到硫烷基衍生物之混合物。隨後在高溫(例如80℃)下，在有機溶劑(例如二噁烷、THF、NMP、DMF、DMSO、乙醇、甲醇或異丙醇)中，在鹼(例如DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸銨、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或磷酸鉀)存在下用R¹NH₂處理，從而併入R¹側鏈。如上文所述水解烷基酯、與NH₄Cl偶合且氧化，得到磺(m=1)與亞磺(m=2)衍生物之混合物，在溶劑(諸如二噁烷、NMP、DMF、DMSO、THF或水)中，在有機鹼(諸如DIEA、

TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基嗎啉)存在下，在高溫(例如80℃至110℃)下用 R^2NH_2 處理該混合物，得到式(I)化合物。



流程3

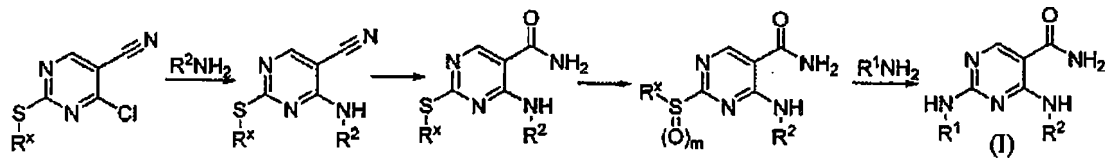
式(I)化合物亦可如流程3中所示來製備。在溶劑(例如乙醚、THF、DCM、甲苯或甲基第三丁基醚)中，在鹼(例如DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或磷酸鉀)存在下，在低溫(例如-70℃)下用 R^2NH_2 處理2,4-二氯嘧啶-5-甲酸烷基酯，從而引入 R^2 側鏈。分離區位異構體混合物，且氫化樣品中之殘餘氯，以便對 R^2 側鏈併入進行區位異構分配。接著進一步衍生處理所要區位異構體化合物。隨後在有機溶劑(例如THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或異丙醇)中，在鹼(例如DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或磷酸鉀)存在下，在高溫(例如70℃)下用 R^1NH_2 處理，從而引入 R^1 側鏈。如先前所述水解烷基酯且與 NH_4Cl 偶合，得到式(I)化合物。



流程4

合成式(I)化合物之替代性方法展示於流程4中。在有機溶劑(例如

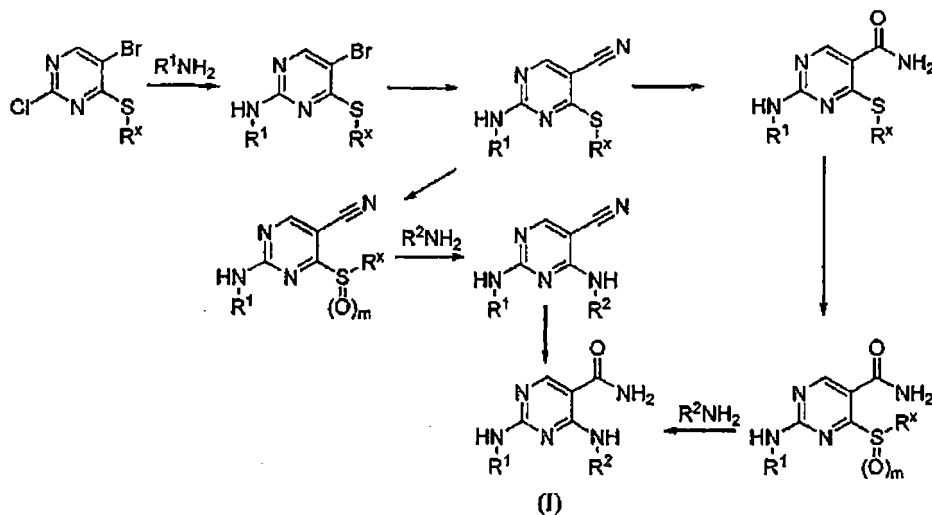
乙醇、甲醇、異丙醇或THF)中，在鹼(例如DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀)存在下，在低溫(例如-60℃)下用 R^2NH_2 處理2,4-二氯嘧啶-5-甲腈，從而引入 R^2 側鏈。如先前所述氫化殘餘氯，以便對 R^2 併入進行區位異構分配。隨後在有機溶劑(例如1-丁醇、THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或異丙醇)中，在鹼(例如碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、DIEA或TEA)存在下，在高溫(例如120℃)下用 R^1NH_2 處理，從而引入 R^1 側鏈(在一些情況下，當 $R^1=R^3$ 且 $R^2=R^4$ 時，得到式(II)化合物)。在諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀之強鹼水溶液存在下，在諸如DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇之溶劑中用例如催化性過氧化物轉化腈部分，得到式(I)化合物。



流程5

合成式(I)化合物之另一方法展示於流程5中。在有機溶劑(例如正丁醇、NMP、DMF、DMSO、二噁烷或乙醇)中，在鹼(諸如DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀)存在下，在50℃至90℃之溫度下用 R^1NH_2 處理4-氯-2-(烷硫基)嘧啶-5-甲腈，從而引入 R^1 側鏈。舉例而言，藉由在溶劑(諸如DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇)中，在鹼(諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀)存在下用過氧化物(H_2O_2)處理而使甲腈轉化成醯胺，且氧化(例如使用mCPBA、過硫酸氫鉀、過氧化氫或3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啉，在諸如DCM、NMP、DMF或DMA之溶劑中)，得到如先前所述之磺(m=1)與亞磺(m=2)之混合物，可在溶

劑(諸如二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或正丁醇)中，在鹼(諸如DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基嗎啉)存在下，視情況在高溫(例如室溫至130°C)下用 R^2NH_2 處理該混合物，得到式(I)化合物。

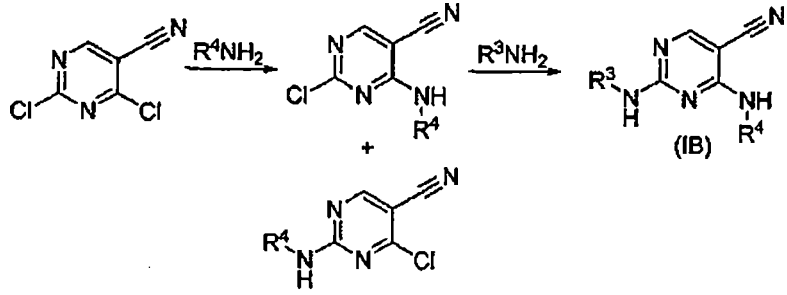


流程6

式(I)化合物亦可如流程6中所示而獲得。在有機溶劑(例如正丁醇、NMP、DMF、DMSO、二噁烷或乙醇)中，在鹼(諸如DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀)存在下，在80°C至100°C之溫度下用 R^1NH_2 處理5-溴-2-氯-4-(烷硫基)嘧啶，從而引入 R^1 側鏈。藉由在溶劑(諸如DMF、DMSO、NMP或DMA)中，在諸如Pd(O)之催化劑存在下，在高溫(例如80°C至100°C)下用鋅及二氰基鋅處理來引入甲脞部分。如先前所述，藉由用過氧化物處理而轉化成醯胺部分，接著氧化成磺/亞磺，且用 R^2NH_2 處理，得到式(I)化合物。或者，首先氧化烷硫基部分，接著引入 R^2 側鏈(在一些情況下，當 $R^1=R^3$ 且 $R^2=R^4$ 時，得到式(II)化合物)，且轉化成醯胺部分，得到式(I)化合物。

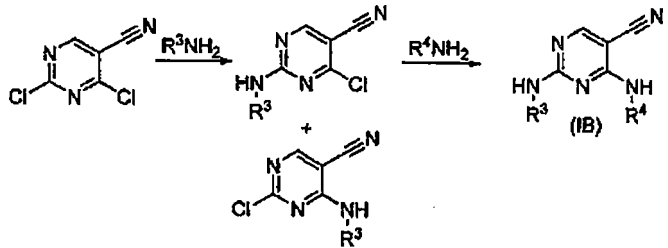
或者，可如下文所示之流程7、流程8及流程9以及本文闡述之實例中所概述來製備式(II)之二胺基嘧啶化合物，其中 R^3 及 R^4 如本文所定義。應注意，熟習此項技術者應知曉如何修改說明性流程及實例中

所闡述之程序以獲得所要產物。



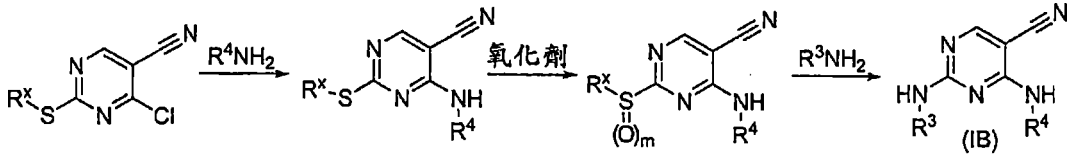
流程7

如流程7中所示，在有機溶劑(例如乙醇、甲醇、異丙醇或THF)中，在鹼(例如DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉍或磷酸鉀)存在下用 R^4NH_2 處理2,4-二氯嘧啶-5-甲腈，從而引入 R^4 側鏈。隨後在有機溶劑(例如1-丁醇、THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或異丙醇)中，在鹼(例如碳酸鉍、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、DIEA或TEA)存在下，在高溫(例如50°C至90°C)下用 R^3NH_2 處理，得到式(IB)化合物。



流程8

或者，如流程8中所示，藉由基本上相同之方法首先引入 R^3 取代基，接著引入 R^4 取代基。在一些實施例中，在室溫至110°C之溫度下與 R^4NH_2 偶合。

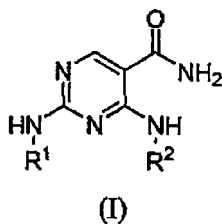


流程9

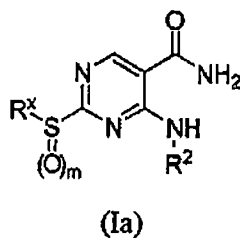
在第三方法中，可以經適當衍生處理之4-氯-2-烷硫基嘧啶-甲腈

(其中各 R^x 獨立地為 C_{1-2} 烷基)為起始物，藉由在高溫(例如 50°C 至 90°C)下，在有機溶劑(例如正丁醇、NMP、DMF、DMSO或二噁烷)中，在鹼(例如DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀)存在下用 $R^4\text{NH}_2$ 處理來製備式(II)化合物。藉由在有機溶劑(諸如DCM、NMP、DMF或DMA)中用諸如mCPBA、過硫酸氫鉀、過氧化氫或3-苯基-2-(苯基磺基)-1,2-噁唑丙啉之氧化劑處理來氧化烷硫基部分。在室溫或高溫(例如 25°C 至 110°C)下，在溶劑(諸如二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或正丁醇)中，在諸如DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉之有機鹼存在下用 $R^3\text{NH}_2$ 處理磺(m=1)與亞磺(m=2)之所得混合物，得到式(II)化合物。

在一個態樣中，本文提供製備式(I)化合物之方法：



該等方法包含使式(Ia)化合物



在溶劑中於有機鹼存在下與 $R^1\text{NH}_2$ 接觸，

其中：

R^1 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基雜環基，其限制條件為 R^1 不為1-胺基環己基；

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；

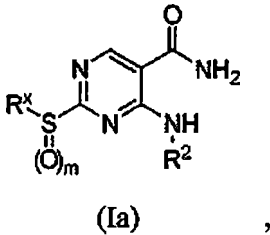
R^x 為 C_{1-2} 烷基；且

m 為1或2。

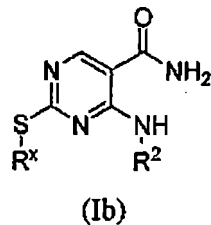
在一個實施例中，式(I)化合物不為2-(2-胺基乙基-胺基)-4-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基-2-側氧基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、(S)-2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、(R)-2-(1-胺基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-(環戊基胺基)-2-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，或2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。

在一個實施例中，溶劑為二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或水。在另一實施例中，鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基嗎啉。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約80°C至約100°C下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(Ia)化合物：

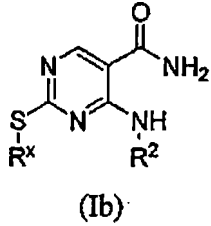


該等方法包含在溶劑中藉由用選自mCPBA、過硫酸氫鉀、過氧化氫或3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啶之氧化劑處理來氧化式(Ib)化合物

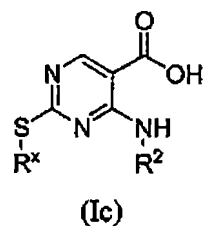


在一個實施例中，溶劑為丙酮、DCM、NMP、DMF或氯仿。在一些實施例中，該方法係在約0℃至約20℃之溫度下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(Ib)化合物：



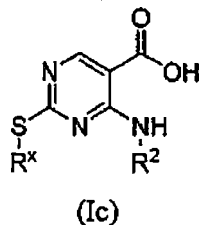
該等方法包含使式(Ic)化合物



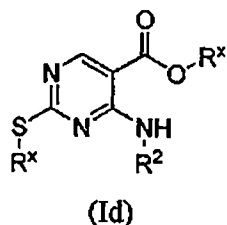
在偶合劑及鹼存在下於溶劑中與NH₄Cl接觸。

在一些實施例中，溶劑為NMP、DMF、DMSO、二噁烷、THF、DCM或氯仿。在其他實施例中，偶合劑為HATU、CDI、HBTU、EDC/HOBt或氯甲酸乙酯，且鹼為DIEA、TEA或碳酸鉀。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(Ic)化合物



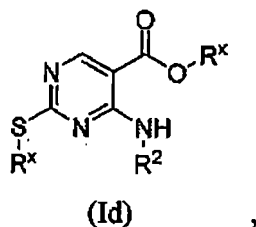
該等方法包含使式(Id)化合物



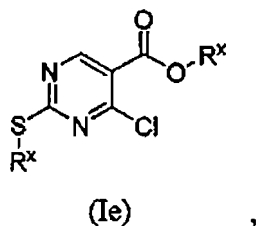
在共溶劑中與鹼水溶液接觸。

在一些實施例中，鹼水溶液為氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液或氫氧化鋰水溶液。在其他實施例中，共溶劑為乙醇、甲醇、異丙醇、THF或二噁烷。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(Id)化合物



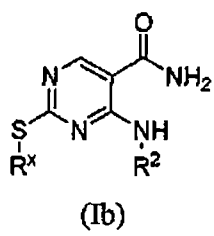
該等方法包含使式(Ie)化合物



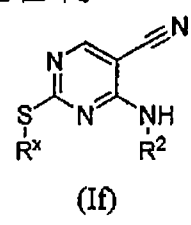
在有機溶劑中於鹼存在下與 R^2NH_2 接觸。

在一些實施例中，有機溶劑為乙醇、甲醇、異丙醇、THF、NMP、DMF、DMSO或二噁烷。在其他實施例中，鹼為DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸銨、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或磷酸鉀。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約 60°C 至約 80°C 下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(Ib)化合物：



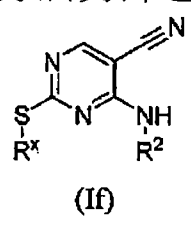
該等方法包含使式(Ib)化合物



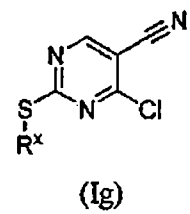
在鹼存在下於溶劑中與過氧化物接觸。

在一些實施例中，溶劑為DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇。在其他實施例中，鹼為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(Ib)化合物



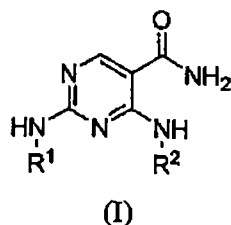
該等方法包含使式(Ig)化合物



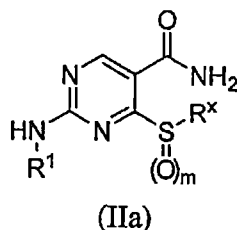
在有機溶劑中於鹼存在下與R²NH₂接觸。

在一些實施例中，有機溶劑為正丁醇、NMP、DMF、DMSO、二噁烷或乙醇。在其他實施例中，鹼為DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約50℃至約90℃下進行。

另外提供製備式(I)化合物之方法：



該等方法包含使式(IIa)化合物



在溶劑中於有機鹼存在下與 R^2NH_2 接觸，

其中：

R^1 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基雜環基，其限制條件為 R^1 不為1-胺基環己基；

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；

R^x 為 C_{1-2} 烷基；且

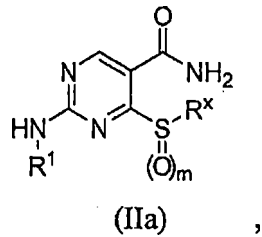
m 為1或2。

在一個實施例中，式(I)化合物不為2-(2-胺基乙基-胺基)-4-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基-2-側氧基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、(S)-2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、(R)-2-(1-胺基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-(環戊基胺基)-2-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，或2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(環丙基胺基)嘧

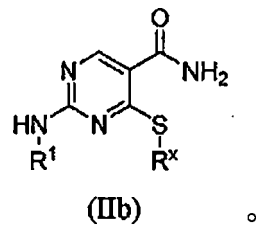
啖-5-甲醯胺。

在一個實施例中，溶劑為二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或水。在另一實施例中，鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基嗎啉。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約80°C至約110°C下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIa)化合物：

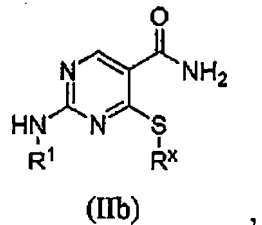


該等方法包含在溶劑中藉由用選自mCPBA、過硫酸氫鉀、過氧化氫或3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啖之氧化劑處理來氧化式(IIb)化合物

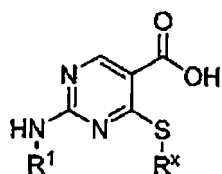


在一個實施例中，溶劑為丙酮、DCM、NMP、DMF或氯仿。在一些實施例中，氧化係在低溫下，例如約0°C下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIb)化合物：



該等方法包含使式(IIc)化合物

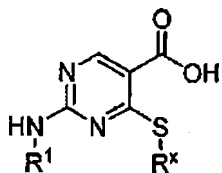


(IIc) ,

在偶合劑及鹼存在下於溶劑中與NH₄Cl接觸。

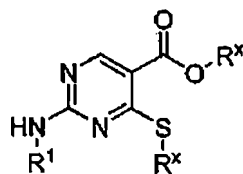
在一些實施例中，溶劑為NMP、DMF、DMSO、二噁烷、THF、DCM或氯仿。在其他實施例中，偶合劑為HATU、CDI、HBTU、EDC/HOBt或氯甲酸乙酯，且鹼為DIEA、TEA或碳酸鉀。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIc)化合物



(IIc) ,

該等方法包含使式(IIId)化合物

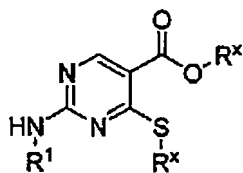


(IIId) ,

在共溶劑中與鹼水溶液接觸。

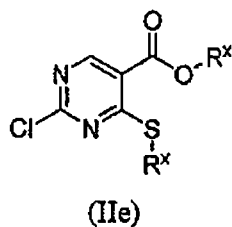
在一些實施例中，鹼水溶液為氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液或氫氧化鋰水溶液。在其他實施例中，共溶劑為乙醇、甲醇、異丙醇、THF或二噁烷。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIId)化合物



(IIId) ,

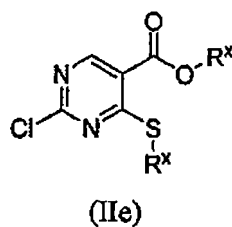
該等方法包含使式(IIe)化合物



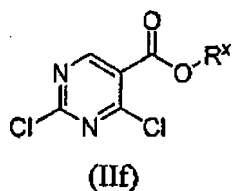
在有機溶劑中於有機鹼存在下與 R^1NH_2 接觸。

在一個實施例中，有機溶劑為二噁烷、THF、NMP、DMF、DMSO、乙醇、甲醇或異丙醇。在另一實施例中，鹼為DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸銨、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀或磷酸鉀。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約80℃至約100℃下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIe)化合物



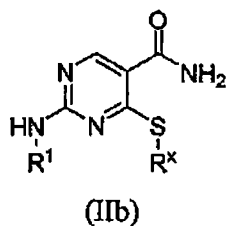
該等方法包含使式(IIf)化合物



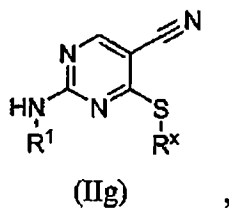
在有機溶劑中於催化劑存在下與 $NaSR^x$ 接觸。

在一個實施例中，溶劑為THF、DCM或二噁烷。在一個實施例中，催化劑為氯化三乙基苯甲基銨、氯化四丁基銨或溴化四丁基銨。在一些實施例中，接觸係在冷卻下，例如約-10℃下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIb)化合物：



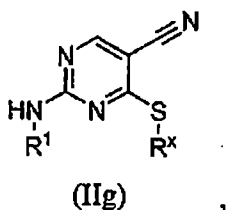
該等方法包含使式(IIg)化合物



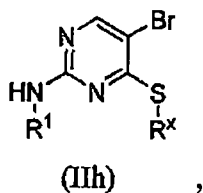
在鹼存在下於溶劑中與過氧化物接觸。

在一些實施例中，溶劑為DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇。在其他實施例中，鹼為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIg)化合物



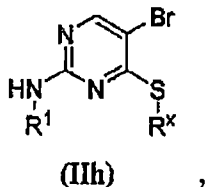
該等方法包含使式(IIh)化合物



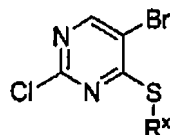
在催化劑存在下於溶劑中與鋅及二氰基鋅接觸。

在一些實施例中，催化劑為Pd(0)。在一些實施例中，溶劑為DMF、DMSO、NMP或DMA。在其他實施例中，接觸係在高溫下，例如約80°C至約100°C之溫度下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIh)化合物



該等方法包含使式(IIi)化合物

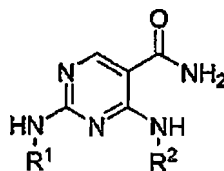


(IIIi)

在鹼存在下於有機溶劑中與 R^1NH_2 接觸。

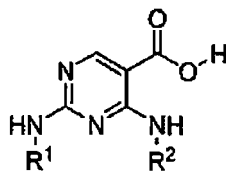
在一些實施例中，有機溶劑為正丁醇、NMP、DMF、DMSO、二噁烷或乙醇。在其他實施例中，鹼為DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約 $80^\circ C$ 至約 $100^\circ C$ 之溫度下進行。

亦提供製備式(I)化合物之方法：



(I)

該等方法包含使式(IIIa)化合物



(IIIa)

在偶合劑及鹼存在下於溶劑中與 NH_4Cl 接觸，其中：

R^1 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基雜環基，其限制條件為 R^1 不為1-胺基環己基；且

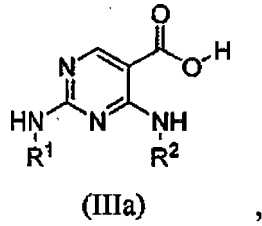
R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基。

在一個實施例中，式(I)化合物不為2-(2-胺基乙基-胺基)-4-(甲基

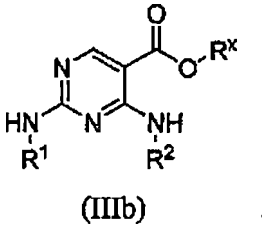
胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基-2-側氧基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、(S)-2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、(R)-2-(1-胺基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-(環戊基胺基)-2-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，或2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。

在一些實施例中，溶劑為NMP、DMF、DMSO、二噁烷、THF、DCM或氯仿。在其他實施例中，偶合劑為HATU、CDI、HBTU、EDC/HOBt或氯甲酸乙酯，且鹼為DIEA、TEA或碳酸鉀。

在一些此類實施例中，該等方法另外包含製備式(IIIa)化合物：



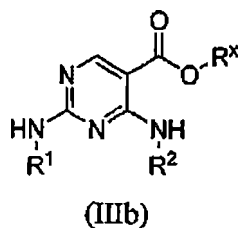
該等方法包含使式(IIIb)化合物



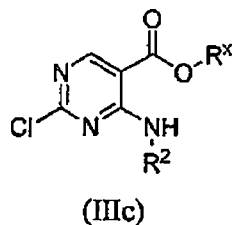
在共溶劑中與鹼水溶液接觸，其中R^x為C₁₋₂烷基。

在一些實施例中，鹼水溶液為氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液或氫氧化鋰水溶液。在其他實施例中，共溶劑為乙醇、甲醇、異丙醇、THF或二噁烷。

在一些實施例中，該方法另外包含製備式(IIIb)化合物：



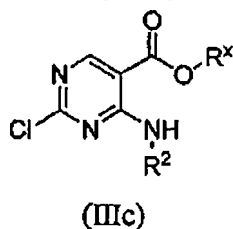
該方法包含使式(IIIc)化合物



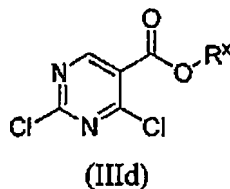
在有機鹼存在下於有機溶劑中與R¹NH₂接觸。

在一些實施例中，有機溶劑為THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或異丙醇。在其他實施例中，有機鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約70°C下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IIIc)化合物



該等方法包含使式(IIId)化合物

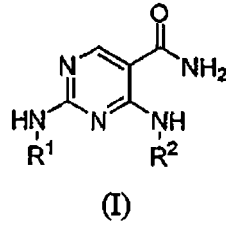


在有機鹼存在下於溶劑中與R²NH₂接觸。

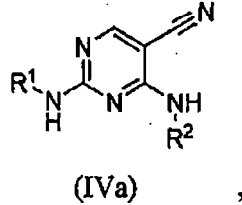
在一些實施例中，溶劑為乙醚、THF、DCM、甲苯或甲基第三丁基醚。在其他實施例中，鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀。在一些實

施例中，接觸係在低溫下，例如約-70℃下進行。

亦提供製備式(I)化合物之方法：



該等方法包含使式(IVa)化合物



在強鹼水溶液存在下於溶劑中與催化性過氧化物接觸，其中：

R¹為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基雜環基，其限制條件為R¹不為1-胺基環己基；且

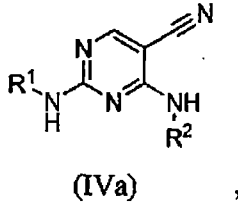
R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基。

在一個實施例中，式(I)化合物不為2-(2-胺基乙基-胺基)-4-(甲胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基-2-側氧基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、2-(2-胺基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、(S)-2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、(R)-2-(1-胺基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-(環戊基胺基)-2-(甲胺基)嘧啶-5-甲醯胺，或2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。

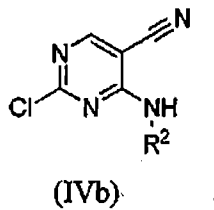
在一些實施例中，溶劑為DMSO、NMP、DMF、乙醇或甲醇。在

其他實施例中，強鹼水溶液為諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀。

在一些此類實施例中，該等方法另外包含製備式(IVa)化合物：



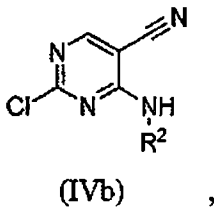
該等方法包含使式(IVb)化合物



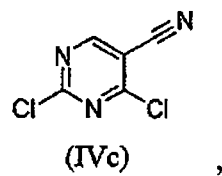
在鹼存在下於有機溶劑中與R¹NH₂接觸。

在一些實施例中，有機溶劑為1-丁醇、THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或異丙醇。在其他實施例中，鹼為碳酸鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、DIEA或TEA。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約120°C下進行。

在一些此類實施例中，該等方法另外包含製備式(IVb)化合物：



該等方法包含使式(IVc)化合物

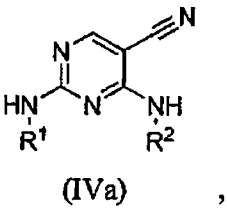


在鹼存在下於有機溶劑中與R²NH₂接觸。

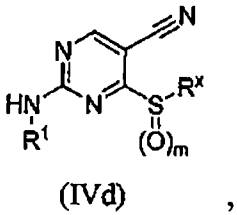
在一些實施例中，有機溶劑為乙醇、甲醇、異丙醇或THF。在其他實施例中，鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、

N-甲基嗎啉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀。在一些實施例中，接觸係在低溫下，例如約-60℃下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IVa)化合物：



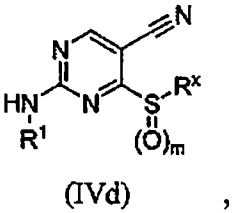
該等方法包含使式(IVd)化合物



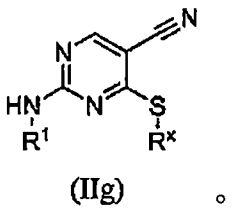
在鹼存在下於有機溶劑中與R²NH₂接觸。

在一些實施例中，有機溶劑為DCM、NMP、DMF或DMA。在其他實施例中，鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或N-甲基嗎啉。在一些實施例中，接觸係在室溫至約130℃之溫度下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(IVd)化合物：



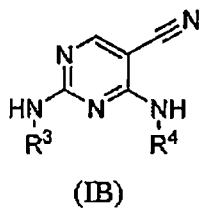
該等方法包含在溶劑中藉由用選自mCPBA、過硫酸氫鉀、過氧化氫或3-苯基-2-(苯基磺基)-1,2-噁唑丙啉之氧化劑處理來氧化式(IIg)化合物



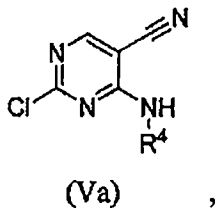
在一個實施例中，溶劑為DCM、NMP、DMF或DMA。在一些實

施例中，氧化係在約0°C至約室溫之溫度下進行。

亦提供製備式(1B)化合物之方法



該等方法包含使式(Va)化合物



在鹼存在下於有機溶劑中與R³NH₂接觸，其中

R³為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基-(非芳族雜環基)；且

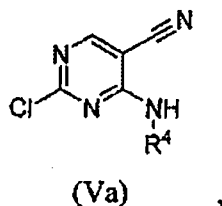
R⁴為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之非芳族雜環基。

在一個實施例中，該化合物不為4-(異戊基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈、(2S,2'S)-二甲基2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)雙(4-甲基戊酸酯)、(2S,2'S)-二乙基2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)雙(3-甲基丁酸酯)、4-(環庚基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈、4-(4-甲基環己基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈，或2-(3-(二乙基胺基)丙基胺基)-4-(4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈。

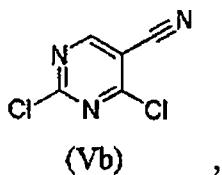
在一些實施例中，有機溶劑為1-丁醇、THF、NMP、DMF、DMSO、二噁烷、乙醇、甲醇或異丙醇。在其他實施例中，鹼為碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、DIEA或TEA。在一些實施例中，接觸係在

高溫下，例如約50℃至約90℃下進行。

在一些此類實施例中，該等方法另外包含製備式(Va)化合物：



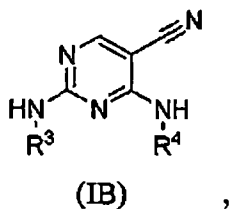
該等方法包含使式(Vb)化合物



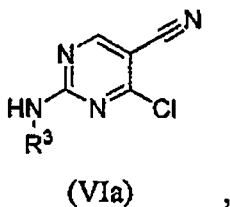
在鹼存在下於有機溶劑中與R⁴NH₂接觸。

在一些實施例中，有機溶劑為乙醇、甲醇、異丙醇或THF。在其他實施例中，鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀。在一些實施例中，接觸係在低溫下，例如約-70℃至約20℃下進行。

亦提供製備式(IB)化合物之方法



該等方法包含使式(VIa)化合物



在鹼存在下於有機溶劑中與R⁴NH₂接觸，其中：

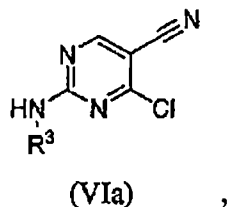
R³為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基-(非芳族雜環基)；且

R^4 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之非芳族雜環基。

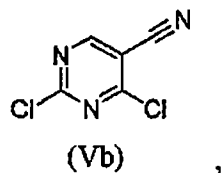
在一個實施例中，該化合物不為4-(異戊基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈、(2S,2'S)-二甲基2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)雙(4-甲基戊酸酯)、(2S,2'S)-二乙基2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)雙(3-甲基丁酸酯)、4-(環庚基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈、4-(4-甲基環己基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈，或2-(3-(二乙基胺基)丙基胺基)-4-(4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈。

在一些實施例中，有機溶劑為1-丁醇、NMP、DMF、DMSO或二噁烷。在其他實施例中，鹼為碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、DIEA或TEA。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約25°C至約110°C下進行。

在一些此類實施例中，該等方法另外包含製備式(VIa)化合物：



該等方法包含使式(Vb)化合物

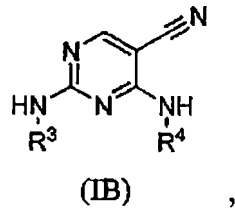


在鹼存在下於有機溶劑中與 R^3NH_2 接觸。

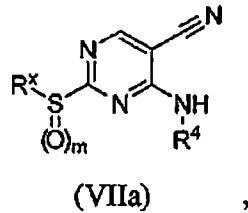
在一些此類實施例中，有機溶劑為乙醇、甲醇、異丙醇或THF。在其他實施例中，鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銨或磷酸鉀。在一些實施

例中，接觸係在低溫下，例如約-70°C至約20°C下進行。

提供製備式(IIb)化合物之方法



該等方法包含使式(VIIa)化合物



在鹼存在下於有機溶劑中與R³NH₂接觸，其中

R³為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基-(非芳族雜環基)；

R⁴為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之非芳族雜環基；

R^x為C₁₋₂烷基；且

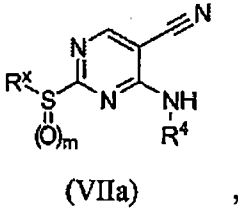
m為1或2。

在一個實施例中，該化合物不為4-(異戊基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈、(2S,2'S)-二甲基2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)雙(4-甲基戊酸酯)、(2S,2'S)-二乙基2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)雙(3-甲基丁酸酯)、4-(環庚基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈、4-(4-甲基環己基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈，或2-(3-(二乙基胺基)丙基胺基)-4-(4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈。

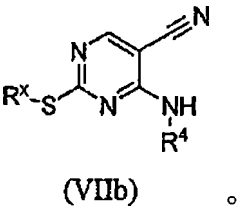
在一個實施例中，溶劑為二噁烷、DMSO、NMP、DMF、THF或

正丁醇。在另一實施例中，鹼為DIEA、TEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、N-甲基嗎啉。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約25°C至約110°C下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(VIIa)化合物：

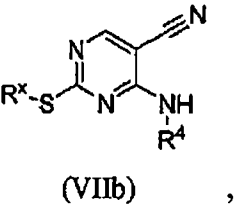


該等方法包含在溶劑中藉由用選自mCPBA、過硫酸氫鉀、過氧化氫或3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啶之氧化劑處理來氧化式(VIIb)化合物

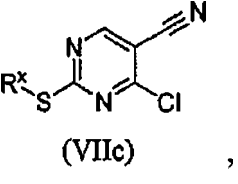


在一個實施例中，溶劑為DCM、NMP、DMF或DMA。在一些實施例中，氧化係在低溫下，例如約0°C下進行。

在一些實施例中，該等方法另外包含製備式(VIIb)化合物



該等方法包含使式(VIIc)化合物



在有機溶劑中於鹼存在下與R⁴NH₂接觸。

在一個實施例中，有機溶劑為正丁醇、NMP、DMF、DMSO或二噁烷。在另一實施例中，鹼為DIEA、TEA、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜

雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸銫或磷酸鉀。在一些實施例中，接觸係在高溫下，例如約50℃至約90℃下進行。

使用方法

二胺基嘧啶化合物具有作為治療、預防或改良動物或人類之病狀之藥品的效用。此外，二胺基嘧啶化合物對蛋白激酶、尤其JNK1及/或JNK2具有活性。因此，本文提供二胺基嘧啶化合物之許多用途，包括治療或預防下文所闡述之彼等疾病。本文所提供之方法包含投與有需要之個體有效量之一或多種二胺基嘧啶化合物。

在一個態樣中，本文提供在表現激酶之細胞中抑制該激酶之方法，其包含使該細胞與有效量之二胺基嘧啶化合物接觸。在一個實施例中，激酶為JNK1、JNK2或其突變體或同功異型物，或其組合。舉例而言，二胺基嘧啶化合物為表1、表2或表3之化合物。

在另一態樣中，本文提供治療或預防肝纖維變性病徵之方法，該等肝纖維變性病徵為諸如非酒精性脂肪肝炎、脂肪變性(亦即脂肪肝)、肝硬化、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、肝炎、肝細胞癌，及與長期或反覆酒精攝入(酒精性肝炎)、感染(例如病毒感染，諸如HCV)、肝移植或藥物誘發之肝損傷(例如乙醯胺苯酚毒性)併發之肝纖維化，該等方法包含投與有需要之個體有效量之二胺基嘧啶化合物。在一些此類態樣中，本文提供治療或預防引起肝纖維變性病徵之糖尿病或代謝症候群之方法，該等肝纖維變性病徵為諸如非酒精性脂肪肝炎、脂肪變性(亦即脂肪肝)、肝硬化、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化及肝炎，該等方法包含投與有需要之個體有效量之二胺基嘧啶化合物。

在另一態樣中，本文提供治療或預防一或多種選自以下之病症的方法：間質性肺纖維化、全身性硬化症、硬皮病、慢性同種異體移

植腎病變、抗體介導之排斥反應或狼瘡，該等方法包含投與有需要之個體有效量之二胺基嘧啶化合物。在一些此類實施例中，狼瘡為紅斑狼瘡(諸如盤狀紅斑狼瘡或皮膚性紅斑狼瘡)或全身性狼瘡。

在另一態樣中，本文提供治療或預防可藉由抑制JNK1及/或JNK2而治療或預防之病狀的方法，該方法包含投與有需要之個體有效量之二胺基嘧啶化合物。該等病狀之實例包括類風濕性關節炎；類風濕性脊椎炎；骨關節炎；哮喘、支氣管炎；過敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病；囊腫性纖維化；發炎性腸病；大腸急躁症；黏液性結腸炎；潰瘍性結腸炎；克羅恩氏病(Crohn's disease)；亨廷頓氏病(Huntington's disease)；肝炎；胰臟炎；腎炎；多發性硬化症；紅斑狼瘡；II型糖尿病；肥胖症；動脈粥樣硬化；血管成形術後再狹窄；左心室肥大；心肌梗塞；中風；心、肺、腸、腎、肝、胰臟、脾及腦之缺血性損傷；急性或慢性器官移植排斥反應；移植用器官保存；器官衰竭或肢缺損(例如包括(但不限於)由缺血性再灌注損傷、創傷、大體損傷、車禍、擠壓傷或移植失敗所致者)；移植物抗宿主疾病；內毒素休克；多器官衰竭；牛皮癬；由暴露於火、化學物質或放射線所致之灼傷；濕疹；皮炎；皮膚移植物；缺血；與手術或創傷性損傷(例如車禍、槍傷或肢體擠壓)相關之缺血性病狀；癲癇症；阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；帕金森氏病(Parkinson's disease)；對細菌感染或病毒感染之免疫反應；惡病質；血管生成及增生性疾病；實體腫瘤；及諸如結腸、直腸、前列腺、肝、肺、支氣管、胰臟、腦、頭、頸、胃、皮膚、腎、子宮頸、血液、喉、食道、口腔、咽、膀胱、卵巢或子宮之多種組織之癌症。

醫藥組合物及投藥途徑

二胺基嘧啶化合物可依經口、局部或非經腸方式以習知製劑形式投與個體，諸如膠囊、微膠囊、錠劑、顆粒劑、散劑、糖衣錠、丸

劑、栓劑、注射劑、懸浮液、糖漿、貼片、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、噴霧、溶液及乳液。適合調配物可藉由常用方法，使用習知有機或無機添加劑來製備，該等添加劑為諸如賦形劑(例如蔗糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣)、黏合劑(例如纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、聚丙基吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖或澱粉)、崩解劑(例如澱粉、羧甲基纖維素、羥丙基澱粉、低取代羥丙基纖維素、碳酸氫鈉、磷酸鈣或檸檬酸鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、滑石或月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如檸檬酸、薄荷腦、甘胺酸或橘粉)、防腐劑(例如苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、穩定劑(例如檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸)、懸浮劑(例如甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮或硬脂酸鋁)、分散劑(例如羥丙基甲基纖維素)、稀釋劑(例如水)及基質蠟(例如可可脂、白石蠟脂或聚乙二醇)。醫藥組合物中二胺基嘧啶化合物之有效量可在將發揮所要效果之水準下，例如對於經口投藥與非經腸投藥，單位劑量為約0.005毫克/公斤個體體重至約10毫克/公斤個體體重。

投與個體之二胺基嘧啶化合物之劑量可相當廣泛地變化，且可由健康護理從業者加以判斷。一般而言，二胺基嘧啶化合物可以約0.005毫克/公斤個體體重至約10毫克/公斤個體體重之劑量每天投與個體1至4次，但上述劑量可視個體之年齡、體重及醫學病狀以及投藥類型而適當變化。在一個實施例中，劑量為約0.01毫克/公斤個體體重至約5毫克/公斤個體體重、約0.05毫克/公斤個體體重至約1毫克/公斤個體體重、約0.1毫克/公斤個體體重至約0.75毫克/公斤個體體重，或約0.25毫克/公斤個體體重至約0.5毫克/公斤個體體重。在一個實施例中，每天給與一次劑量。在任何指定狀況下，所投與之二胺基嘧啶化合物之量將視以下因素而定：諸如活性組分之溶解度、所用配方及投

藥途徑。在一個實施例中，施用局部濃度提供約0.01 μM 至10 μM 之細胞內暴露量或濃度。

在另一實施例中，本文提供治療或預防疾病或病症之方法，其包含投與有需要之個體約0.375毫克/天至約750毫克/天、約0.75毫克/天至約375毫克/天、約3.75毫克/天至約75毫克/天、約7.5毫克/天至約55毫克/天、或約18毫克/天至約37毫克/天之二胺基嘧啶化合物。

在另一實施例中，本文提供治療或預防疾病或病症之方法，其包含投與有需要之個體約1毫克/天至約1200毫克/天、約10毫克/天至約1200毫克/天、約100毫克/天至約1200毫克/天、約400毫克/天至約1200毫克/天、約600毫克/天至約1200毫克/天、約400毫克/天至約800毫克/天、或約600毫克/天至約800毫克/天之二胺基嘧啶化合物。在一特定實施例中，本文所揭示之方法包含投與有需要之個體400毫克/天、600毫克/天或800毫克/天之二胺基嘧啶化合物。

在另一實施例中，本文提供包含約1 mg至200 mg、約35 mg至約1400 mg、約125 mg至約1000 mg、約250 mg至約1000 mg、或約500 mg至約1000 mg二胺基嘧啶化合物之單位劑量調配物。

在一特定實施例中，本文提供包含約100 mg或400 mg二胺基嘧啶化合物之單位劑量調配物。

在另一實施例中，本文提供包含1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、50 mg、70 mg、100 mg、125 mg、140 mg、175 mg、200 mg、250 mg、280 mg、350 mg、500 mg、560 mg、700 mg、750 mg、1000 mg或1400 mg二胺基嘧啶化合物之單位劑量調配物。

二胺基嘧啶化合物可每天投與一次、兩次、三次、四次或四次以上。在一特定實施例中，600 mg或600 mg以下之劑量係作為一次日劑量投與，且超過600 mg之劑量係以等於總日劑量一半之量每日投與

兩次。

為方便起見，可經口投與二胺基嘧啶化合物。在一個實施例中，當經口投與時，將二胺基嘧啶化合物與膳食及水一起投與。在另一實施例中，將二胺基嘧啶化合物分散於水或汁液(例如蘋果汁或橘汁)中且以懸浮液形式經口投與。

二胺基嘧啶化合物亦可皮內、肌肉內、腹膜內、經皮、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、舌下、腦內、陰道內、經皮、經直腸、經黏膜、藉由吸入或局部投與耳、鼻、眼或皮膚。投藥模式係由健康護理從業者判斷且可部分視醫學病狀之部位而定。

在一個實施例中，本文提供含有二胺基嘧啶化合物而無其他載劑、賦形劑或媒劑之膠囊。

在另一實施例中，本文提供包含有效量之二胺基嘧啶化合物及醫藥學上可接受之載劑或媒劑的組合物，其中醫藥學上可接受之載劑或媒劑可包含賦形劑、稀釋劑或其混合物。在一個實施例中，該組合物為醫藥組合物。

組合物可呈錠劑、咀嚼錠、膠囊、溶液、非經腸溶液、含片、栓劑及懸浮液形式及其類似形式。組合物可經調配呈劑量單位含有每日劑量或每日劑量之適宜部分，該劑量單位可為單一錠劑或膠囊或適宜體積之液體。在一個實施例中，由水溶性鹽(諸如鹽酸鹽)製備溶液。一般而言，所有組合物皆根據醫藥化學中已知之方法製備。膠囊可藉由混合二胺基嘧啶化合物與適合載劑或稀釋劑且將適量混合物填充於膠囊中製備。常用載劑及稀釋劑包括(但不限於)惰性粉末狀物質，諸如許多不同種類之澱粉；粉末狀纖維素，尤其結晶纖維素及微晶纖維素；糖，諸如果糖、甘露糖醇及蔗糖；穀粉；及類似可食用粉末。

錠劑可由直接壓製、濕式造粒或乾式造粒製備。其調配物通常

併有稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及該化合物。典型稀釋劑包括例如各種類型之澱粉、乳糖、甘露糖醇、高嶺土、磷酸鈣或硫酸鈣、無機鹽(諸如氯化鈉)及糖粉。粉末狀纖維素衍生物亦適用。典型錠劑黏合劑為以下物質：諸如澱粉、明膠及糖，諸如乳糖、果糖、葡萄糖及其類似物。天然膠及合成膠亦適宜，包括阿拉伯膠、褐藻酸鹽、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及其類似物。聚乙二醇、乙基纖維素及蠟亦可用作黏合劑。

錠劑調配物中可能必需存在潤滑劑以防止錠劑及衝頭黏著於模中。潤滑劑可選自光滑固體(諸如滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣)、硬脂酸及氫化植物油。錠劑崩解劑為當濕潤時膨脹以使錠劑破碎且釋放化合物之物質。崩解劑包括澱粉、黏土、纖維素、褐藻素及膠。更特定言之，可使用例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、木纖維素、粉末狀天然海綿、陽離子交換樹脂、褐藻酸、瓜爾膠、柑桔渣及羧甲基纖維素，以及月桂基硫酸鈉。錠劑可包覆有作為調味劑及密封劑之糖，或包覆有成膜保護劑以改進錠劑之溶解性質。組合物亦可調配成咀嚼錠，例如藉由在調配物中使用諸如甘露糖醇之物質。

當需要以栓劑形式投與二胺基嘧啶化合物時，可使用典型基質。可可脂為傳統栓劑基質，其可藉由添加蠟以稍微升高其熔點而得以改質。廣泛使用特別包含各種分子量之聚乙二醇的水可混溶性栓劑基質。

可藉由適當調配來延遲或延長二胺基嘧啶化合物之作用。舉例而言，可製備二胺基嘧啶化合物之可緩慢溶解丸粒且將其併入錠劑或膠囊中，或作為緩慢釋放可植入裝置。該技術亦包括製造若干不同溶解速率之丸粒且用該等丸粒之混合物填充膠囊。錠劑或膠囊可包覆有在可預測時段內抗溶解之膜。甚至可藉由將二胺基嘧啶化合物溶解或

懸浮於允許其緩慢分散於血清中之油性媒劑或乳化媒劑中來使非經腸製劑發揮長效作用。

實例

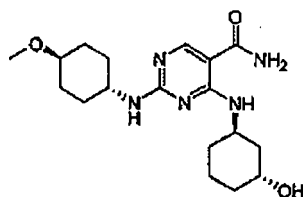
以說明方式而非限制方式呈現以下實例。使用 Chemdraw Ultra 9.0 (Cambridgesoft) 中所提供之自動名稱產生工具來命名化合物，該工具針對化學結構產生系統名稱，支持立體化學之坎-殷高-普利洛規則 (Cahn-Ingold-Prelog rule)。熟習此項技術者可修改說明性實例中所闡述之程序以獲得所要產物。

所用縮寫：

DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	乙基-(N',N'-二甲基胺基)丙基碳化二亞胺鹽酸鹽
ESI	電噴霧電離
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
HTRF	均相時差式螢光
LCMS	液相層析質譜分析
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
MS	質譜分析
NMP	N-甲基吡咯啉酮
NMR	核磁共振
SFC	超臨界流體層析
TBTU	四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基錄
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

化合物合成

實例1：4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。在 -60°C 下將含2,4-二氯-嘧啶-5-甲腈(1.2 g, 6.93 mmol)之無水乙醇(10 mL)與含(1r,4r)-4-甲氧基環己胺(893 mg, 6.93 mmol)之無水乙醇(10 mL)混合，接著逐滴添加DIEA(1.34 g, 10.4 mmol)。在 -60°C 下攪拌混合物1.5小時，接著在室溫下攪拌隔夜。移除揮發性部分，且在矽膠上(用含9.1%至25%乙酸乙酯之石油醚及含3.2%至4.7%甲醇之DCM溶離)純化殘餘物，得到2種異構體(如下文所述加以鑑別)，亦即呈白色固體狀之4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈(560 mg, 2.10 mmol, 產率30%)及呈白色固體狀之2-氯-4-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(227 mg, 0.85 mmol, 產率12%)。MS(ESI): m/z 266.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

藉由表徵脫除鹵素之中間物來鑑別兩種異構體。如下脫除兩種溶離份中之鹵素。在室溫下於氫氣球下，將4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(50 mg, 0.18 mmol)及阮尼鎳(Raney nickel)於THF(10 mL)與氨水(1 mL)之共溶劑中攪拌隔夜。過濾混合物且濃縮濾液，且藉由逆相製備型HPLC(10%至40%乙腈+0.005%氨溶液)純化，得到5-(胺基甲基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-2-胺(25 mg, 0.10 mmol, 產率58%)。 ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz): δ ppm 8.23 (s, 2H), 4.96 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 4H)；

MS(ESI): m/z 236.9 $[M+1]^+$ 。

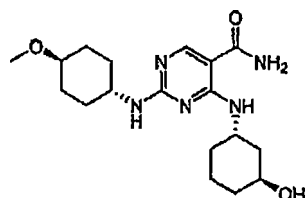
類似地，在室溫下於氫氣球下，將2-氯-4-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(50 mg, 0.18 mmol)及阮尼鎳於THF(10 mL)與氨水(1 mL)之共溶劑中攪拌隔夜。過濾混合物且濃縮濾液，且藉由逆相製備型HPLC(10%至40%乙腈+0.005%氨溶液)純化，得到5-(胺基甲基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-胺(30 mg, 0.12 mmol, 產率66%)。 ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz): δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.48-1.22 (m, 4H); MS(ESI): m/z 236.9 $[M+1]^+$ 。

B. 4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。在120°C下於氫氣下，將4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(236 mg, 0.88 mmol)、(1R,3R)-3-胺基環己醇(151 mg, 1.32 mmol; 如*Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)中所述而製備)及碳酸銨(573 mg, 1.76 mmol)於無水正丁醇(20 mL)中之混合物攪拌3小時。將混合物分配於水與DCM之間。合併有機層，濃縮且在矽膠上(用含16%至50%乙酸乙酯之石油醚及含3.2%至4.7%甲醇之DCM溶離)純化，得到呈白色固體狀之4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈(140 mg, 0.40 mmol, 產率46%)。MS(ESI): m/z 346.0 $[M+1]^+$ 。

C. 4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。在室溫下，將4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(140 mg, 0.40 mmol)溶解於DMSO(10 mL)中，且添加10滴飽和氫氧化鈉水溶液及10滴過氧化氫水溶液(30%)。在50°C下攪拌反應混合物6小時。將反應混合物分配於水與DCM-異丙醇(5:1)之間。合併有機層，濃縮且在矽膠上(用含50%

至75%乙酸乙酯之石油醚及含4.76%至9.1%甲醇之DCM溶離)純化，得到呈白色固體狀之4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺(103 mg，0.28 mmol，產率70%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.00 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 1.98-1.54 (m, 8H), 1.41-1.14 (m, 7H); MS(ESI): *m/z* 363.9 [M+1]⁺。

實例2：4-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺

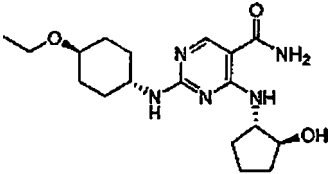


A. 4-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。在120℃下於氫氣下，將4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(236 mg，0.88 mmol，如本文所述合成)、(1S,3S)-3-胺基環己醇(209 mg，1.33 mmol；如 *Tetrahedron: Asymmetry* 15: 2051-2056 (2004)中所述而製備)及碳酸銨(573 mg，1.76 mmol)於無水正丁醇(20 mL)中之混合物攪拌3小時。將混合物分配於水與DCM之間。合併有機層，濃縮且在矽膠上(用含16%至50%乙酸乙酯之石油醚及含3.2%至4.7%甲醇之DCM溶離)純化，得到呈白色固體狀之4-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(140 mg，0.40 mmol，產率46%)。MS(ESI): *m/z* 346.1 [M+1]⁺。

B. 4-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。在室溫下，將4-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(140 mg，0.40 mmol)溶解於

DMSO(10 mL)中，且添加10滴飽和氫氧化鈉水溶液及10滴過氧化氫水溶液(30%)。在50°C下攪拌反應混合物6小時。將反應混合物分配於水與DCM-異丙醇(5:1)之間。合併有機層，濃縮且在矽膠上(用含50%至75%乙酸乙酯之石油醚及含4.76%至9.1%甲醇之DCM溶離)純化，得到呈白色固體狀之4-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(102 mg, 0.28 mmol, 產率70%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ ppm 9.01 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.02 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.01-1.55 (m, 8H), 1.41-1.15 (m, 7H); MS(ESI): *m/z* 363.9 [M+1]⁺。

實例3：2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. (1r,4r)-4-羥基環己基胺基甲酸第三丁酯。在室溫下，向(1r,4r)-4-胺基環己醇鹽酸鹽(25 g, 217 mmol)於二噁烷(200 mL)中之懸浮液中添加氫氧化鈉(8.7 g, 217 mmol)於水(150 mL)中之溶液，接著添加二碳酸二第三丁酯(47 g, 270 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15小時。當起始物質耗盡時，移除揮發物且用水稀釋殘餘物。藉由過濾收集固體且乾燥，得到呈白色固體狀之(1r,4r)-4-羥基環己基-胺基甲酸第三丁酯(33 g, 0.15 mol, 產率92%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ ppm 6.65 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.14 (m, 4H)。

B. (1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基甲酸第三丁酯。在0°C下於氮氣下，向(1r,4r)-4-羥基環己基胺基甲酸第三丁酯(20 g, 93 mmol)於無水

THF(100 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(4 g, 100 mmol, 60%, 於礦物油中)。使混合物升溫至室溫且攪拌30分鐘。在0℃下, 將碘乙烷(16 g, 102 mmol)於無水THF(50 mL)中之溶液逐滴添加至混合物中, 且將所得混合物加熱至60℃, 維持15小時。冷卻至室溫後, 將混合物傾倒至冰-水(100 mL)中。用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取水性混合物, 且用鹽水洗滌有機相, 經硫酸鈉乾燥並過濾。在真空中濃縮濾液。在矽膠管柱上(用含5%至30%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化殘餘物, 得到(1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基甲酸第三丁酯(3.7 g, 15 mmol, 產率16%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 6.70 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.42 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.21 (m, 4H), 1.07(t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

C. (1r,4r)-4-乙氧基環己胺鹽酸鹽。在室溫下, 將(1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基甲酸第三丁酯(3.7 g, 15 mmol)於鹽酸鹽之甲醇溶液(2 M, 20 mL)中之溶液攪拌2小時。在減壓下蒸發反應混合物, 得到(1r,4r)-4-乙氧基環己胺鹽酸鹽(2.7 g, 產率100%)。

D. (1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽。向(1S,2S)-2-(苯甲氧基)環戊胺(4.5 g, 22 mmol)及鹽酸(0.5 mL)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加10重量%鈦/活性碳(500 mg)。在室溫下於氫氣氛圍(40 psi)下攪拌混合物24小時。濾除催化劑且在減壓下濃縮濾液, 得到呈白色固體狀之(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(2.14 g, 15 mmol, 產率93%)。

E. 4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)-嘓啶-5-甲酸乙酯。在60℃下, 將4-氯-2-(甲硫基)嘓啶-5-甲酸乙酯(1.4 g, 6.0 mmol)、(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(0.7 g, 6.9 mmol)及DIEA(1.0 g)於乙醇(20 mL)中之混合物加熱15小時。冷卻至室溫後, 濃縮反應溶液, 且在矽膠管柱上(用含0%至10%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘓啶-5-甲

酸乙酯(1.3 g, 4.37 mmol, 產率73%)。MS (ESI): m/z 298.5 $[M+1]^+$ 。

F. 4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。向4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.3 g, 4.37 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉水溶液(15 mL, 2 N), 且在室溫下攪拌混合物1小時。當起始物質耗盡時, 用飽和檸檬酸水溶液中和反應混合物。藉由過濾收集固體且乾燥, 得到呈白色固體狀之4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(1.0 g, 3.7 mmol, 產率85%)。MS (ESI): m/z 270.6 $[M+1]^+$ 。

G. 4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在室溫下, 將4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸(1.0 g, 3.7 mmol)、氯化銨(0.989 g, 18.5 mmol)、HATU(2.25 g, 5.92 mmol)、DIEA(2.39 g, 18.5 mmol)及1-HOBt(0.80 g, 5.92 mmol)於DMF(10 mL)中之混合物攪拌2小時。用水(15 mL)稀釋反應混合物, 且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取水性混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中蒸發濾液。在矽膠管柱上(用含30%至50%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(800 mg, 2.98 mmol, 產率81%)。MS (ESI): m/z 269.4 $[M+1]^+$ 。

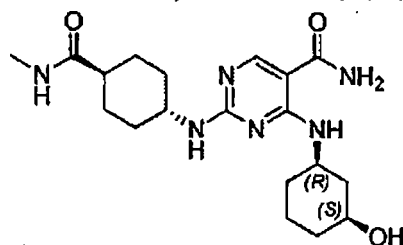
H. 4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(800 mg, 2.98 mmol)於丙酮(10 mL)中之混合物中添加過氧單硫酸鉀(4.66 g, 7.45 mmol)於水(10 mL)中之溶液, 且在室溫下攪拌所得混合物2小時。當起始物質耗盡時, 將反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(15 mL)之間。用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中蒸發濾液, 得到呈固體狀之4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(700

mg, 2.3 mmol, 產率78%)。MS (ESI): m/z 301.2 $[M+1]^+$ 。

I. 2-((1*r*,4*S*)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1*S*,2*S*)-2-羥基-環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。在80℃下，將4-((1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(700 mg, 2.3 mmol)、(1*r*,4*r*)-4-乙氧基環己胺鹽酸鹽(668 mg, 4.66 mmol)及DIEA(600 mg, 4.66 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液加熱15小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 mL)中。用水及鹽水洗滌有機溶液，經硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中蒸發濾液。藉由逆相製備型HPLC(40%至75%乙腈+含0.05%氫氧化銨之水，7.5分鐘)純化殘餘物，得到呈固體狀之2-((1*r*,4*S*)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(320 mg, 0.88 mmol, 產率38%，熔點126.0℃至126.6℃)。¹H NMR (*DMSO-d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.02-8.93 (m, 1H), 8.32 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.04 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.42 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 5H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.28-1.18 (m, 5H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 364.3 $[M+1]^+$ 。

實例4：4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-2-((1*R*,4*R*)-4-(甲基胺甲醯基)

環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸乙酯。

將4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(4.38 g, 18.82 mmol)及(1*S*,3*R*)-3-胺基環己醇(2.276 g, 19.76 mmol; 如 *Tetrahedron: Asymmetry*

15:2051-2056 (2004)中所述而製備)溶解於乙醇(75 mL)中，接著添加 DIEA(4.93 mL, 28.2 mmol)且加熱至60°C。2小時後，LCMS顯示所要產物物質為所形成之主峰。將反應物移除熱且濃縮。在340G SNAP Biotage管柱上(含20%至100%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質，得到呈白色泡沫狀之4-((1R,3S)-3-羥基-環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5 g, 16.06 mmol, 產率85%)；MS (ESI) m/z 312.1 $[M+1]^+$ 。

B. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。將4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸乙酯(5 g, 16.06 mmol)溶解於乙醇(50 mL)中，接著添加氫氧化鈉溶液(2 M水溶液, 20 mL, 40.0 mmol)且在室溫下攪拌。30分鐘後，LCMS顯示主要存在所要產物物質。藉由添加飽和檸檬酸水溶液中中和反應混合物。過濾所得沈澱物且乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(4.5 g, 15.88 mmol, 產率99%)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.21 (br. s., 1H), 8.44-8.54 (m, 2H), 4.74 (d, $J=3.90$ Hz, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H), 3.56 (d, $J=3.12$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.84 (d, $J=10.15$ Hz, 1H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.11-1.36 (m, 4H)；MS (ESI) m/z 284.1 $[M+1]^+$ 。

C. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(4.5 g, 15.88 mmol)及HATU(9.06 g, 23.82 mmol)溶解於DMF(75 mL)中且在室溫下攪拌5分鐘，接著添加氯化銨(4.25 g, 79 mmol)及DIEA(13.87 mL, 79 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。LCMS顯示所要產物物質為主峰後，將反應物分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層一次，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。乾燥後，獲得呈灰白色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲醯胺(4.19 g, 14.84 mmol, 產率93%)；MS (ESI) m/z 283.2 $[M+1]^+$ 。

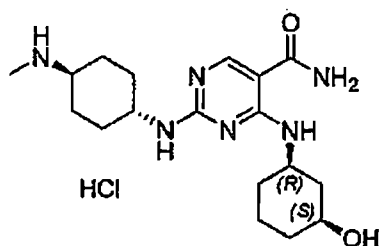
D. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺。將4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲醯胺(302 mg, 1.070 mmol)懸浮於DCM(10 mL)及丙酮(10 mL)中。接著添加mCPBA(479 mg, 2.139 mmol)，且在室溫下攪拌反應物。90分鐘後，LCMS顯示所要產物物質為主峰。藉由添加10 mL 10%硫代硫酸鈉水溶液淬滅反應物。攪拌5分鐘後，將反應物分配於乙酸乙酯與水之間。接著用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌有機層。用乙酸乙酯將經合併之水層洗滌3次，接著合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。乾燥後，獲得呈白色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺(259 mg, 0.824 mmol, 產率77%)；MS (ESI) m/z 315.2 $[M+1]^+$ 。

E. (1R,4R)-4-胺基-N-甲基環己烷甲醯胺。將(1R,4R)-4-(甲基胺甲醯基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.411 g, 1.603 mmol)溶解於DCM(5 mL)中，用TFA(5.56 mL, 72.1 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。此後，在真空中縮減溶劑體積，將殘餘物溶解於乙腈中，且裝載於Phenomenex Strada-X-C固相萃取管柱上並用300 mL乙腈沖洗。使用2 M氨之甲醇溶液自該管柱中釋放所要化合物。在真空中縮減含有所要化合物之溶液體積，得到(1R,4R)-4-胺基-N-甲基環己烷甲醯胺(0.230 g, 1.475 mmol, 產率92%)；MS (ESI) m/z 157.0 $[M+1]^+$ 。

F. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-(甲基-胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-((1R,3S)-3-羥基-環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.231 g, 0.736 mmol)、(1R,4R)-4-胺基-N-甲基環己烷甲醯胺(0.230 g, 1.472 mmol)、DIEA(0.514 mL, 2.94 mmol)及DMSO(4 mL)組合，且在100℃下加熱2小時。在減壓下蒸發溶劑，將殘餘物溶解於最少量之甲醇中，裝載於矽膠管柱上且純化(含0%至15%氨飽和甲醇之DCM)，得到呈白色粉末狀之4-((1R,3S)-3-羥基環己

基胺基)-2-((1R,4R)-4-(甲基胺甲醯基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺 (0.106 g, 0.271 mmol, 產率36.9%); MS (ESI) m/z 391.2 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 6.92-7.29 (m, 3H), 4.67 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 1H), 3.41-3.71 (m, 2H), 2.55 (d, $J=4.30$ Hz, 3H), 1.66-2.16 (m, 9H), 1.00-1.47 (m, 8H)。

實例5：4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-(甲基胺基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽



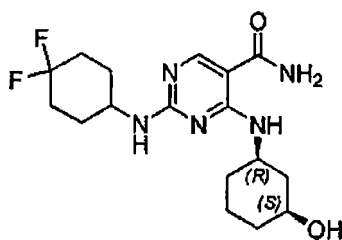
A. (1R,4R)-4-(5-胺甲醯基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-2-基胺基)環己基(甲基)胺基甲酸第三丁酯。將4-((1R,3S)-3-羥基-環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.397 g, 1.264 mmol; 如本文所述合成)、(1R,4R)-4-胺基環己基-(甲基)胺基甲酸第三丁酯(0.577 g, 2.53 mmol)、DIEA(0.883 mL, 5.05 mmol)及DMSO(4 mL)組合，且在100°C下加熱2小時。在減壓下蒸發溶劑，將殘餘物溶解於最少量之甲醇中，裝載於矽膠管柱上且純化(含0%至15%氨飽和甲醇之DCM)，得到呈白色粉末狀之(1R,4r)-4-(5-胺甲醯基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-2-基胺基)環己基-(甲基)胺基甲酸第三丁酯(0.210 g, 0.455 mmol, 產率36%); MS (ESI) m/z 463.3 $[M+1]^+$ 。

B. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-(甲基-胺基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽。將(1R,4r)-4-(5-胺甲醯基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-2-基胺基)-環己基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(0.150 g, 0.324 mmol)溶解於DCM(2 mL)中，且逐滴添加TFA(2 mL，

26.9 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時，接著在減壓下濃縮。經由製備型HPLC(5%至40%乙腈/水，20 mL/min)純化殘餘物，得到呈相應三氟乙酸鹽形式之標題化合物。在減壓下濃縮含有所要化合物之溶離份，將殘餘物溶解於甲醇中，且添加氯化氫(4 N二噁烷溶液；3 mL)。在減壓下濃縮所得溶液，且重複此程序兩次，得到4-((1R,3S)-3-羥基-環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-(甲基胺基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺鹽酸鹽(0.063 g，0.158 mmol，產率48.7%)。MS (ESI) m/z 363.5 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.94 (br. s., 1H), 8.83-9.01 (m, 1H), 8.38-8.49 (m, 2H), 8.15 (br. s., 1H), 7.64 (br. s., 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.69 (d, $J=13.67$ Hz, 2H), 3.49 (d, $J=11.32$ Hz, 3H), 2.97 (br. s., 1H), 2.52 (br. s., 2H), 1.69-2.17 (m, 7H), 1.09-1.53 (m, 8H)。

實例6：2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-

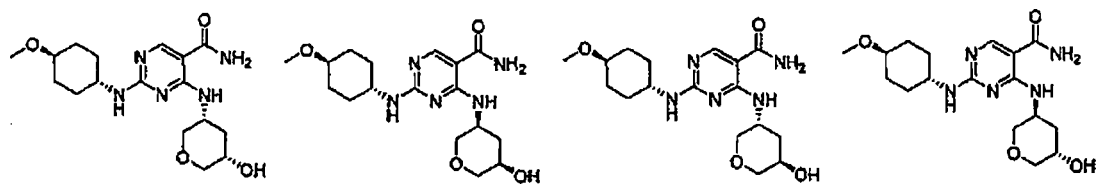
5-甲醯胺



將4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(478 mg，1.521 mmol；如本文所述合成)、4,4-二氟環己胺鹽酸鹽(522 mg，3.04 mmol)、DIEA(1.062 mL，6.08 mmol)及DMSO(8 mL)於圓底燒瓶中組合，且在100°C下加熱1小時。將反應物移除熱且在真空中濃縮。在100G SNAP Biotage管柱上(含2%至12%氨飽和甲醇之DCM)純化粗物質。合併峰溶離份(peak fraction)且蒸發。在高真空下乾燥後，獲得呈微黃色粉末狀之2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(325 mg，0.880 mmol，58%)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.93 (d, $J=7.42$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.22 (br.

s., 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 1.64-2.21 (m, 14H), 1.36-1.62 (m, 4H), 0.92-1.33 (m, 3H); MS (ESI) m/z 370.2 $[M+1]^+$ 。

實例7：4-((3S,5R)-5-羥基四氫-2H-嘓喃-3-基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘓啶-5-甲醯胺、4-((3R,5S)-5-羥基-四氫-2H-嘓喃-3-基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘓啶-5-甲醯胺、4-((3S,5S)-5-羥基四氫-2H-嘓喃-3-基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘓啶-5-甲醯胺、4-((3R,5R)-5-羥基-四氫-2H-嘓喃-3-基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘓啶-5-甲醯胺



A. 6-羥基-2H-嘓喃-3(6H)-酮。將呋喃-2-基甲醇(17.67 mL, 204 mmol)溶解於DCM(500 mL)中且冷卻至0℃，接著逐份添加3-氯過氧苯甲酸(68.5 g, 306 mmol)。使反應物經6小時緩慢升溫至室溫，在此期間固體間氯苯甲酸自溶液中沈澱。將溶液冷卻至-78℃，維持15分鐘，且濾除固體。濃縮濾液，得到黃色固體。在340G SNAP Biotage管柱上(含20%至100%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質。合併峰溶離份且蒸發，得到呈淺黃色油狀之6-羥基-2H-嘓喃-3(6H)-酮(15.8 g, 138 mmol, 產率67.9%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.94-7.01 (m, 1H), 6.18 (d, $J=10.93$ Hz, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.61 (br. s., 1H)。

B. 6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2H-嘓喃-3(6H)-酮。將6-羥基-2H-嘓喃-3(6H)-酮(9 g, 79 mmol)溶解於DCM(250 mL)中，置於氮氣氛圍下，且冷卻至-78℃。接著添加一份2,6-二甲基吡啶(13.78 mL, 118 mmol)，接著緩慢添加三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷酯(21.74 mL, 95 mmol)。使反應物經4小時緩慢升溫至0℃。藉由添加約20 mL

水淬滅反應物。溶液淬滅時變成淺黃色。轉移至分液漏斗中之後，相繼用10%檸檬酸及鹽水洗滌有機相。接著經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃縮，得到黃色油狀物。在340G SNAP Biotage管柱上(含0%至20%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質，得到呈黃色油狀之6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2H-哌喃-3(6H)-酮(9.90 g, 43.4 mmol, 產率55.0%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.87 (dd, $J=10.54, 3.12$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=10.15$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J=3.12$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=16.79$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=16.79$ Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。

C. 6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-醇。向6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2H-哌喃-3(6H)-酮(9.9 g, 43.4 mmol)及七水合氯化銻(III)(16.15 g, 43.4 mmol)於甲醇(173 mL)中之經冷卻(-20 °C)溶液中逐份添加硼氫化鈉(1.640 g, 43.4 mmol)。添加時觀測到強烈鼓泡。在-20 °C下攪拌混合物30分鐘後，用丙酮(約20 mL)淬滅反應物且在室溫下攪拌1小時。接著蒸發大部分揮發性溶劑。添加鹽水且將漿液轉移至分液漏斗中。用DCM萃取混合物(形成濃稠乳液)三次。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到呈褐色油狀之粗物質6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-醇(5.6 g, 24.31 mmol, 產率56.1%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.95 (dd, $J=10.15, 2.34$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=10.15$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.15 (d, $J=9.37$ Hz, 1H), 3.72-3.82 (m, 2H), 1.74 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 0.86-0.95 (m, 9H), 0.13 (s, 6H)。

D. 乙酸 6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基酯。向6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-醇(13.3 g, 57.7 mmol)及TEA(16.09 mL, 115 mmol)於DCM(200 mL)中之溶液中添加乙酸酐(27.2 mL, 289 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加甲醇(約3 mL)且在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著添加水並轉移至

分液漏斗中。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。在340G SNAP Biotage管柱上(含0%至50%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質，得到呈淺黃色油狀之乙酸6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3,6-二氫-2H-吡喃-3-基酯(13.6 g, 49.9 mmol, 產率86%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.84-5.88 (m, 2H), 5.26-5.28 (m, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 3.84 (dd, $J=6.25, 1.95$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (d, $J=1.17$ Hz, 6H)。

E. 乙酸3,6-二氫-2H-吡喃-3-基酯。將乙酸6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3,6-二氫-2H-吡喃-3-基酯(13.6 g, 49.9 mmol)溶解於DCM(250 mL)中，置於氮氣氛圍下，且冷卻至 -30°C (乾冰/丙酮，直至達到溫度)。接著經由注射器緩慢添加三乙基矽烷(15.95 mL, 100 mmol)，接著逐滴添加醚合三氟化硼(7.59 mL, 59.9 mmol)。將反應物保持於氮氣下且使其緩慢升溫。1小時後，藉由添加飽和碳酸氫鈉淬滅反應混合物。轉移至分液漏斗中之後，用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。在340G SNAP Biotage管柱上(含0%至80%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質。蒸發潔淨溶離份，得到呈無色油狀之乙酸3,6-二氫-2H-吡喃-3-基酯(5.5 g, 38.7 mmol, 產率77%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.09 (dtt, $J=5.73, 2.21, 2.21, 1.17, 1.17$ Hz, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.89-3.98 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)。

F. 3,6-二氫-2H-吡喃-3-醇。向乙酸3,6-二氫-2H-吡喃-3-基酯(5.5 g, 38.7 mmol)於甲醇(130 mL)中之溶液中添加10滴25%甲醇鈉之甲醇溶液。在室溫下攪拌溶液。30分鐘後，TLC(含10%乙酸乙酯之己烷；高錳酸鹽染色)顯示起始物質與產物之比率為約1:1。再添加10滴25%甲醇鈉之甲醇溶液。30分鐘後，TLC顯示產物與起始物質之比率為約3:1。再添加10滴25%甲醇鈉之甲醇溶液。再過30分鐘後，TLC顯示完

全轉化成產物。添加Amberlist 15且繼續攪拌15分鐘，接著濾除。蒸發溶劑，得到呈無色油狀之3,6-二氫-2H-哌喃-3-醇(3.8 g, 38.0 mmol, 產率98%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.90-6.02 (m, 2H), 4.19 (dt, $J=2.83, 1.51$ Hz, 1H), 4.15 (dt, $J=2.83, 1.51$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J=1.95$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J=1.95$ Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H)。

G. 2H-哌喃-3(6H)-酮。將3,6-二氫-2H-哌喃-3-醇(2.44 g, 24.37 mmol)溶解於DCM(100 mL)中且冷卻至 0°C ，接著緩慢添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(10.34 g, 24.37 mmol)。使反應物經5小時緩慢升溫至室溫。接著經矽藻土過濾反應物。濃縮濾液後，在100G SNAP Biotage管柱上(含0%至80%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質，得到呈無色油狀之2H-哌喃-3(6H)-酮(2.33 g, 23.75 mmol, 產率97%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.07-7.17 (m, 1H), 6.15-6.25 (m, 1H), 4.39 (t, $J=2.54$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H)。

H. 5-側氧基四氫-2H-哌喃-3-基胺基甲酸苯甲酯。將2H-哌喃-3(6H)-酮(2.33 g, 23.75 mmol)、胺基甲酸苯甲酯(4.31 g, 28.5 mmol)及DCM(2.375 mL)添加至小瓶中且劇烈攪拌。向濃稠糊漿中添加五水合硝酸鉍(III)(1.728 g, 3.56 mmol)。將小瓶封蓋，且劇烈攪拌反應物隔夜。用DCM稀釋反應物且經矽藻土襯墊過濾。濃縮濾液且在100G SNAP Biotage管柱上(含10%至100%乙酸乙酯之己烷)純化，得到呈淺黃色油狀之5-側氧基四氫-2H-哌喃-3-基胺基甲酸苯甲酯(4.35 g, 17.45 mmol, 產率73.5%)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28-7.41 (m, 5H), 5.20-5.28 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 2.73 (d, $J=5.47$ Hz, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H)。

I. 5-羥基四氫-2H-哌喃-3-基胺基甲酸苯甲酯。將5-側氧基四氫-

2H-哌喃-3-基胺基甲酸苯甲酯(4.35 g, 17.45 mmol)及七水合氯化銻(III)(6.50 g, 17.45 mmol)溶解於甲醇(100 mL)中，接著冷卻至0℃。接著緩慢添加硼氫化鈉(0.660 g, 17.45 mmol)。觀測到強烈鼓泡。在0℃下攪拌反應物30分鐘，接著藉由添加丙酮(約3 mL)淬滅，且在室溫下再攪拌30分鐘。接著將反應物蒸發至乾燥。將物質分配於DCM與水之間，且用DCM(5×)洗滌水層。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之不純5-羥基四氫-2H-哌喃-3-基胺基甲酸苯甲酯(2.5 g, 9.95 mmol, 產率57.0%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28-7.39 (m, 5H), 5.90-6.06 (m, 1H), 5.10 (d, J=4.29 Hz, 2H), 3.59-3.97 (m, 6H), 1.77-2.06 (m, 3H)；MS (ESI) m/z 252.1 [M+1]⁺。

J. 5-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇。將5-羥基四氫-2H-哌喃-3-基胺基甲酸苯甲酯(2.5 g, 9.95 mmol)溶解於DCM(20 mL)及甲醇(20.00 mL)中，接著裝載催化劑(10%鈀/碳)，且用T形接頭(t-joint)封蓋。將燒瓶抽真空且用氫氣吹洗(3×)，同時用氣球維持氫氣氛圍。在室溫下攪拌反應物隔夜。所有物質已轉化成產物(如由LCMS測定)時，在用DCM及甲醇充分洗滌下經矽藻土襯墊過濾反應物。濃縮濾液，得到呈褐色膠狀之粗物質5-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇(1.13 g, 9.65 mmol, 產率97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.28-4.66 (m, 2H), 3.66 (ddd, J=10.93, 3.90, 1.56 Hz, 2H), 3.44-3.55 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.22 (d, J=12.10 Hz, 1H)。

K. 2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)-嘓啶-5-甲酸乙酯。將(1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己胺(4.39 g, 34.0 mmol)、2-氯-4-(甲硫基)嘓啶-5-甲酸乙酯(3.95 g, 16.98 mmol)、DIEA(5.93 mL, 34.0 mmol)及1,4-二噁烷(100 mL)組合，且在80℃下加熱隔夜。將反應物移除熱且濃縮。在Biotage上(含20%至80%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質，得

到呈淺黃色固體狀之2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3.1 g, 9.53 mmol, 產率56%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.60 (s, 0.35H), 8.54 (s, 0.65H), 8.05 (d, $J=7.4$ Hz, 0.64H), 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 0.36H), 4.22 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.69-3.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.79-2.12 (m, 4H), 1.09-1.44 ppm (m, 7H); MS (ESI) m/z 326.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

L. 2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。將2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3.1 g, 9.53 mmol)溶解於乙醇(60 mL)中，接著添加氫氧化鈉水溶液(2 M, 23.81 mL, 47.62 mmol)，且在室溫下攪拌。30分鐘後，LCMS顯示主要存在所要產物物質。藉由添加飽和檸檬酸水溶液中中和反應混合物。過濾所得沈澱物且乾燥，得到呈白色固體狀之2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸(2.76 g, 9.28 mmol, 產率97%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 12.59 (s, 1H), 8.57 (s, 0.38H), 8.50 (s, 0.62H), 7.94 (d, $J=7.4$ Hz, 0.62H), 7.77 (d, $J=7.8$ Hz, 0.38H), 3.70-3.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.83-2.09 (m, 4H), 1.11-1.46 ppm (m, 4H); MS (ESI) m/z 298.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

M. 2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。將2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(2.66 g, 8.94 mmol)及HATU(5.10 g, 13.42 mmol)溶解於DMF(35 mL)中且在室溫下攪拌5分鐘，接著添加氯化銨(2.392 g, 44.7 mmol)及DIEA(7.81 mL, 44.7 mmol)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。LCMS顯示所要產物物質為主要物質，且將反應物分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層一次，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。乾燥後，獲得呈白色固體狀之2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺

(2.54 g, 8.57 mmol, 產率96%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.0$ Hz, 0.76H), 7.45 (d, $J=7.0$ Hz, 0.24H), 7.08 (br. s., 1H), 3.66-3.85 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (br. s., 1H), 2.32 (s, 3H), 1.81-2.11 (m, 4H), 1.10-1.44 ppm (m, 4H); MS (ESI) m/z 283.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

N. 2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺。將2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(3 g, 10.12 mmol)溶解於NMP(30 mL)中。接著在0℃下逐份添加mCPBA(2.268 g, 10.12 mmol)且攪拌反應物，同時使反應溫度緩慢升至室溫。30分鐘後，用水(200 mL)稀釋反應混合物，攪拌10分鐘且藉由過濾移除所得固體。在真空中濃縮濾液，得到2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺於NMP(約25 mL)中之澄清微黃色溶液。此粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 313.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

O. 4-((3S,5R)-5-羥基四氫-2H-哌喃-3-基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((3R,5S)-5-羥基-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((3S,5S)-5-羥基四氫-2H-哌喃-3-基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((3R,5R)-5-羥基-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向含2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺(3.1 g, 9.92 mmol)之NMP(25 mL)中添加粗物質5-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇(1.15 g, 9.82 mmol)於NMP(20 mL)中之溶液。向懸浮液中添加DIEA(8.57 mL, 49.1 mmol)，且將反應物加熱至100℃隔夜。藉由在70℃下蒸發移除大部分NMP，用DCM稀釋殘餘物且在340G SNAP Biotage管柱上(含0%至15%甲醇之DCM, 2000 mL)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到2.8

g(78%)物質，純度約85%。將該物質溶解於DCM中，且在340G SNAP Biotage管柱上(含2%至15%氨飽和甲醇之二氯甲烷)再純化。合併產物溶離份且濃縮，得到4種產物之混合物(兩種非對映異構體及其相應對映異構體；1.95 g)，純度>99%。藉由使用AD-H管柱進行對掌性SFC來分離粗物質，得到4種化合物，標記為峰1至峰4，其中峰1為第一溶離化合物，且峰4為最末溶離化合物。

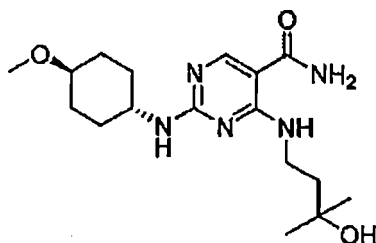
峰1： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 4.38 (br. s., 1H), 3.53-3.79 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 3H), 1.89-2.07 (m, 4H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.19-1.43 (m, 4H)；MS (ESI) m/z 366.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

峰2： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.86-9.01 (m, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 6.91-7.18 (m, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 3.49-4.13 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.85-3.15 (m, 3H), 1.79-2.28 (m, 5H), 1.08-1.41 (m, 5H), 1.04 (d, $J=6.25$ Hz, 1H)；MS (ESI) m/z 366.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

峰3： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.86-9.02 (m, 1H), 8.32-8.40 (m, 1H), 6.88-7.20 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 1H), 3.49-4.15 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 2.79-3.14 (m, 3H), 1.82 (s, 5H), 1.12 (t, $J=7.22$ Hz, 6H)；MS (ESI) m/z 366.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

峰4： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.99-9.24 (m, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 6.79-7.20 (m, 2H), 4.72-4.94 (m, 1H), 4.17-4.46 (m, 1H), 3.43-3.77 (m, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.98 (br. s., 6H), 1.03-1.35 (m, 5H)；MS (ESI) m/z 366.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

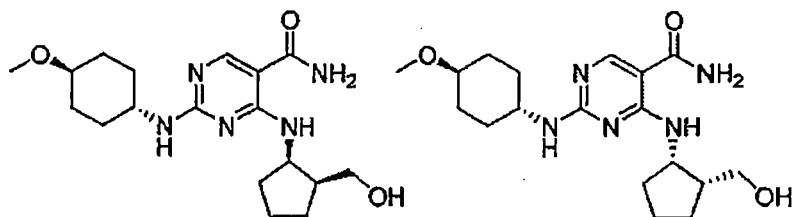
實例8：4-(3-羥基-3-甲基丁基胺基)-2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基胺基)
嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺(0.200 g, 0.675 mmol；如本文所述合成)於NMP(2 mL)中之經攪拌無色溶液中逐份添加mCPBA(0.151 g, 0.675 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物2小時，直至如由LCMS指示反應完成為止。用水(20 mL)稀釋反應混合物且過濾。濃縮濾液，得到呈白色黏稠固體狀之2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺(0.211 g，產率100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 313.1 [*M*+1]⁺。

B. 4-(3-羥基-3-甲基丁基胺基)-2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基-環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。在室溫下，向2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基-環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.211 g, 0.675 mmol)及DIEA(0.236 mL, 1.351 mmol)於NMP(2 mL)中之溶液中添加4-胺基-2-甲基丁-2-醇(0.105 g, 1.013 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(含0%至15%氨飽和甲醇之DCM)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-(3-羥基-3-甲基丁基胺基)-2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺(0.143 g, 產率60.2%，純度95.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.81-9.03 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.75-7.06 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.63-3.77 (m, 1H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.02-3.11 (m, 1H), 1.81-2.06 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.16 (br. s., 1H), 1.13 (s, 8H)。MS (ESI) *m/z* 352.4 [M+1]⁺。

實例9：4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1S,2R)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-(順-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸乙酯。

向4-氯-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸乙酯(5.00 g, 21.49 mmol)及順-(2-胺基環戊基)-甲醇(2.60 g, 22.56 mmol)於乙醇(85 mL)中之經攪拌溶液中添加DIEA(5.61 mL, 32.2 mmol), 且加熱至60°C, 維持2.5小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時, 將反應物移除熱且濃縮, 接著藉由矽膠層析(0%至80%乙酸乙酯/己烷)純化。合併所要產物溶離份且濃縮, 得到呈白色固體狀之4-(順-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(6.4 g, 產率96%)。MS (ESI) m/z 312.4 $[M+1]^+$ 。

B. 4-(順-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸。在室溫下, 向4-(順-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(6.4 g, 20.55 mmol)於乙醇(100 mL)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鈉水溶液(1 M, 51.4 mL, 51.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時, 濃縮反應混合物, 用水(100 mL)稀釋, 接著在攪拌下用檸檬酸水溶液(2 M, 51.4 mL, 103 mmol)中和。過濾所得沈澱物, 用水(2×50 mL)洗滌且乾燥, 得到呈白色固體狀之4-(順-2-(羥甲基)-環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(5.6 g, 產率96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm δ 13.17 (br. s., 1H), 8.71 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 4.49-4.60 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (六重峰, *J*=6.87 Hz, 1H),

1.95-2.04 (m, 1H), 1.78 (qd, $J = 4.49, 8.00$ Hz, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 284.3 $[M+1]^+$ 。

C. 4-(順-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲醯胺。將4-(順-2-(羥甲基)-環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(5.6 g, 19.76 mmol)及HATU(11.27 g, 29.60 mmol)之白色懸浮液溶解於DMF(79 mL)中且在室溫下攪拌5分鐘，接著添加氯化銨(5.29 g, 99 mmol)及DIEA(17.26 mL, 99 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，接著用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由將白色懸浮液懸浮於200 mL水及200 mL己烷中來移除殘餘DMF。劇烈攪拌兩相混合物30分鐘，過濾且用己烷洗滌，得到呈白色固體狀之4-(順-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(4.50 g, 產率81%)。MS (ESI) m/z 283.4 $[M+1]^+$ 。

D. 4-(順-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺。向4-(順-2-(羥甲基)-環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(3.5 g, 12.40 mmol)於DCM(62 mL)及丙酮(62 mL)中之經攪拌懸浮液中添加mCPBA(5.56 g, 24.79 mmol)，且在室溫下攪拌1.5小時。藉由添加75 mL 10%硫代硫酸鈉水溶液淬滅粗反應混合物，攪拌5分鐘，接著蒸發大部分揮發性溶劑。將物質分配於乙酸乙酯(200 mL)與水(200 mL)之間，且依序用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌經合併之有機層。接著用乙酸乙酯($3 \times$)洗滌經合併之水層，合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。在高真空下乾燥後，獲得呈白色固體狀之4-(順-2-(羥甲基)環戊基-胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(1.2 g, 3.82 mmol, 產率30.8%)。MS (ESI) m/z 315.2 $[M+1]^+$ 。

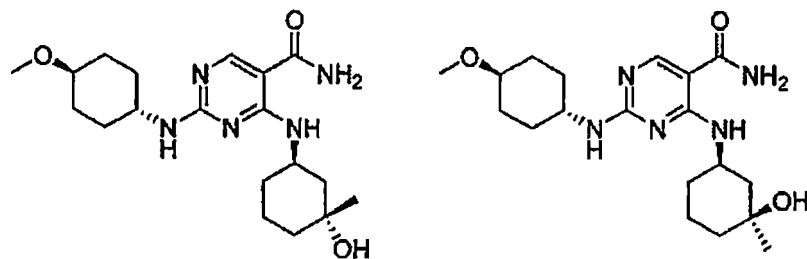
E. 4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1S,2R)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)-2-((1r,4S)-

4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-(順-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(甲基-磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(1.2 g, 3.82 mmol)及(1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己胺鹽酸鹽(1.90 g, 11.46 mmol)於二噁烷(40 mL)中之經攪拌懸浮液中添加DIEA(4 mL, 22.92 mmol), 且在100°C下攪拌所得溶液48小時。濃縮粗反應混合物, 接著藉由矽膠層析(含0%至15%氨飽和甲醇之DCM)純化。產物溶離份不純, 且使用DCM、甲醇及水使所要產物自經合併之溶離份中沈澱並過濾, 得到呈兩種對映異構體之混合物形式且呈白色固體狀之標題化合物(0.420 g, 產率30.3%)。藉由使用AD-H管柱進行對掌性SFC來分離粗物質, 得到2種化合物, 標記為峰1及峰2, 其中峰1為第一溶離化合物, 且峰2為第二溶離化合物。

峰1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.04-9.21 (m, 1H), 8.31-8.39 (m, 1H), 6.87-7.12 (m, 2H), 4.33-4.46 (m, 2H), 3.57-3.80 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (t, $J=8.20$ Hz, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H), 2.00 (d, $J=11.71$ Hz, 2H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.44 (br. s., 1H), 1.09-1.33 (m, 5H); MS (ESI) m/z 364.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

峰2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03-9.18 (m, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.87-7.11 (m, 2H), 4.32-4.48 (m, 2H), 3.58-3.77 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.28 (dd, $J=7.03, 10.15$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.09-2.25 (m, 1H), 2.00 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 1.81-1.95 (m, 3H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.09-1.33 (m, 5H); MS (ESI) m/z 364.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例10：4-((1*R*,3*R*)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1*r*,4*R*)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1*R*,3*S*)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1*r*,4*R*)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. (1S,3R)-3-(二苯甲基胺基)環己醇。在室溫下，向(1S,3R)-3-胺基環己醇(5 g, 43.4 mmol；如*Tetrahedron: Asymmetry* 15: 2051-2056 (2004)中所述而製備)及碳酸氫鈉(12.03 g, 143 mmol)於乙醇(100 mL)中之懸浮液中添加(氯甲基)苯(15.01 mL, 130 mmol)。在75℃下加熱反應混合物隔夜。如由LCMS及TLC指示反應完成時，過濾反應混合物且濃縮濾液。接著將殘餘物溶解於DCM(250 mL)中，且用氫氧化鈉水溶液(1 N, 2×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，濃縮，且藉由矽膠層析(含0%至80%乙酸乙酯之己烷)純化，得到呈濃稠黃色油狀之(1S,3R)-3-(二苯甲基胺基)環己醇(11.70 g, 91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.26-7.37 (m, 8H), 7.17-7.22 (m, 2H), 4.56 (d, *J*=4.30 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.41 (tt, *J*=3.17, 11.86 Hz, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.18-1.28 (m, 2H), 0.98 (t, 2H)；MS (ESI) *m/z* 296.4 [M+1]⁺。

B. (R)-3-(二苯甲基胺基)環己酮。將乙二醯氯(2.70 mL, 30.9 mmol)溶解於無水DCM(150 mL)中且冷卻至-78℃。向反應混合物中逐滴添加含DMSO(4.78 mL, 67.3 mmol)之無水DCM(20 mL)，且在-78℃下攪拌反應物15分鐘。接著，使用加料漏斗逐滴添加含(1S,3R)-3-(二苯甲基胺基)環己醇(8.287 g, 28.1 mmol)之無水DCM(100 mL)，且在-78℃下攪拌反應混合物15分鐘。接著添加TEA(19.55 mL, 140 mmol)，且在-78℃下攪拌反應物1小時。移除乾冰浴，且使反應混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。用鹽水(100 mL)洗滌反應混合物，分離有

機層，經硫酸鎂乾燥且濃縮。向殘餘物中緩慢添加乙醚時，雜質沈澱且藉由過濾加以分離。向濾液中添加乙醚，得到呈白色固體狀之(R)-3-(二苯甲基胺基)環己酮(6.05 g, 74%)，藉由過濾收集該固體且乾燥。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.26-7.39 (m, 8H), 7.17-7.25 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 4H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 294.4 [M+1]⁺。

C. (3R)-3-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇。在0℃下，向(R)-3-(二苯甲基胺基)環己酮(5.697 g, 19.42 mmol)於無水乙醚(300 mL)中之澄清無色溶液中緩慢逐滴添加3 M溴化甲基鎂溶液(8.09 mL, 24.27 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘，接著移除冰浴。在室溫下攪拌反應混合物2小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，將混濁溶液緩慢傾倒至飽和氯化銨水溶液(250 mL)中。分離乙醚層，且用乙醚(250 mL)再萃取水層。經硫酸鎂乾燥經合併之乙醚層，濃縮且藉由矽膠層析(含0%至80%乙酸乙酯之己烷)純化，得到(3R)-3-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇之兩種非對映異構體(異構體1及異構體2)。獲得呈白色固體狀之異構體1(2.704 g, 45%)及呈無色油狀之異構體2(1.866 g, 31%)，其仍含有少量雜質。異構體2未經進一步純化即用於下一步驟中。

異構體1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.25-7.36 (m, 8H), 7.15-7.21 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.86 (tt, *J*=3.37, 12.06 Hz, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 3H), 1.32 (t, *J*=12.30 Hz, 1H), 1.15-1.27 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 310.4 [M+1]⁺。

異構體2：MS (ESI) *m/z* 310.4 [M+1]⁺。

D. (3R)-3-胺基-1-甲基環己醇。用氫氧化鈮/碳處理異構體

1(2.704 g, 8.74 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液，且在經氫氣填充之氣球下攪拌隔夜。如由LCMS及TLC指示反應完成時，經矽藻土襯墊過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈濃稠黃色油狀之(3R)-3-胺基-1-甲基環己醇之一種非對映異構體(異構體3, 0.856 g, 76%)。異構體3：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.91 (br. s., 1H), 2.73-2.84 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.54 (tt, *J*=3.66, 13.13 Hz, 1H), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 4H), 0.86-0.93 (m, 1H), 0.74-0.85 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 130.2 [M+1]⁺。

利用與上文所述相同之程序，使用含異構體2(1.823 g, 5.89 mmol)之乙醇(25 mL)，獲得(3R)-3-胺基-1-甲基環己醇之另一非對映異構體(異構體4, 0.162 g, 21%)，其含有少量雜質。異構體4未經進一步純化即用於下一步驟中。

E. 2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(0.250 g, 0.843 mmol; 如本文所述合成)於NMP(2 mL)中之經攪拌無色溶液中逐份添加mCPBA(0.189 g, 0.843 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物2小時，直至如由LCMS指示反應完成為止。用水(20 mL)稀釋反應混合物且過濾。濃縮濾液，得到呈白色黏稠固體狀之2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.263 g, 產率100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 313.1 [M+1]⁺。

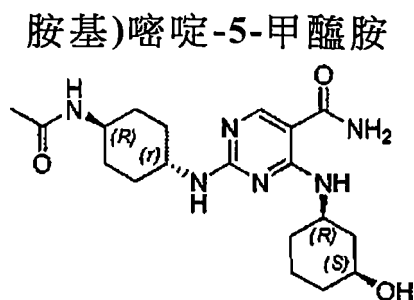
F. 4-((1R,3R)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。在室溫下，向2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.263 g, 0.842 mmol)及DIEA(0.294 mL, 1.684 mmol)於NMP(3 mL)中之溶

液中添加異構體**3**(0.163 g, 1.263 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(含0%至20%氨飽和甲醇之DCM)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之4-((1R)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺之一種非對映異構體(異構體**5**，0.265 g，產率83%)。異構體**5**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.76-7.05 (m, 2H), 4.12-4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.57-3.82 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 1H), 1.81-2.05 (m, 6H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 6H), 1.12 (s, 4H); MS (ESI) *m/z* 378.5 [M+1]⁺。

利用與上文所述相同之程序，使用含異構體**4**(0.163 g, 1.263 mmol)、2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.263 g, 0.842 mmol)及DIEA(0.294 mL, 1.684 mmol)之NMP(3 mL)，獲得呈白色固體狀之4-((1R)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺之另一非對映異構體(異構體**6**，0.043 g，產率14%)。異構體**6**：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (d, *J*=4.69 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.69-7.08 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.95-4.13 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 5H), 1.62-1.83 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.23-1.40 (m, 5H), 1.09-1.21 (m, 7H); MS (ESI) *m/z* 378.5 [M+1]⁺。

使用(1S,3R)-3-胺基-1-甲基環己醇(如本文所述而製備)重複該合成，由此得到異構體**6**，亦即4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺之後，可測定個別異構體之立體化學。因此，異構體**5**為4-((1R,3R)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。

實例11：2-((1r,4R)-4-乙醯胺基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基



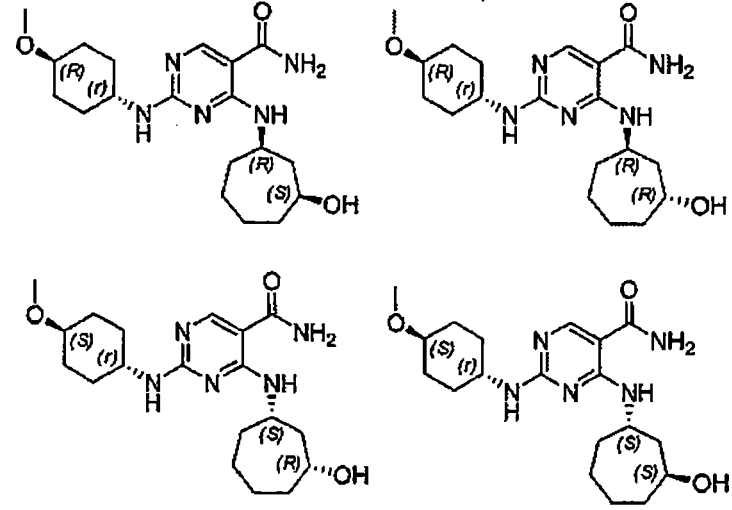
A. (1r,4r)-4-乙醯胺基環己基胺基甲酸第三丁酯。 向(1r,4r)-4-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.0 g, 4.67 mmol)於乙酸乙酯(30 mL)中之攪拌溶液中添加一份乙酸酐(0.485 mL, 5.13 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。向混合物中再添加乙酸酐(0.162 mL, 1.71 mmol)，且在室溫下再攪拌混合物1小時。接著再用50 mL乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用各50 mL飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌。合併水層且用50 mL乙酸乙酯萃取。經無水硫酸鎂乾燥經合併之乙酸乙酯層，過濾且濃縮，得到呈固體狀之(1r,4r)-4-乙醯胺基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.04 g, 4.06 mmol, 產率87%)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.66-7.74 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 3.40 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 7H), 1.37 (s, 9H), 1.16 (d, *J*=8.20 Hz, 4H)。MS (ESI) *m/z* 201.2 [M-tBu]⁺。

B. N-((1r,4r)-4-胺基環己基)乙醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽。 向(1r,4r)-4-乙醯胺基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.04 g, 4.06 mmol)於DCM(25 mL)中之攪拌溶液中添加一份TFA(25 mL)。在室溫下攪拌所得混合物90分鐘。將反應混合物濃縮至乾燥。用乙醚濕磨所得油狀物，得到固體，將其過濾，再用乙醚沖洗，接著在真空中乾燥，得到N-((1r,4r)-4-胺基環己基)乙醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(1.07 g, 3.96 mmol, 產率98%)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.82 (br. s., 3H), 3.42 (ddd, *J*=15.42, 7.61, 3.90 Hz, 1H), 2.89-3.04

(m, 1H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.29-1.42 (m, 2H), 1.11-1.25 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z 157.0 $[M+1]^+$ 。

C. 2-((1*r*,4*R*)-4-乙醯胺基環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羟基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1*R*,3*S*)-3-羟基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(190 mg, 0.604 mmol; 如本文所述合成)及*N*-((1*r*,4*r*)-4-胺基環己基)-乙醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(245 mg, 0.907 mmol)於DMSO(3 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(0.317 mL, 1.813 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔夜。濃縮粗反應混合物，接著藉由矽膠層析(含0%至15%甲醇之DCM)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈固體狀之2-((1*r*,4*R*)-4-乙醯胺基環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羟基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(102 mg, 0.261 mmol, 產率43.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.36-3.62 (m, 2H), 2.00-2.17 (m, 1H), 1.60-1.97 (m, 10H), 0.93-1.35 (m, 10H) 。 MS (ESI) m/z 391.2 $[M+1]^+$ 。

實例12A：4-((1*R*,3*S*)-3-羟基環庚基胺基)-2-((1*r*,4*R*)-4-甲氧基-環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺、4-((1*R*,3*R*)-3-羟基環庚基胺基)-2-((1*r*,4*R*)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺、4-((1*S*,3*R*)-3-羟基環庚基胺基)-2-((1*r*,4*S*)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺、4-((1*S*,3*S*)-3-羟基環庚基胺基)-2-((1*r*,4*S*)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺



A. 3-側氧基環庚基胺基甲酸第三丁酯。向環庚-2-烯酮(26.96 g, 245.0 mmol)及胺基甲酸第三丁酯(28.7 g, 245 mmol)於DCM(245 mL)中之攪拌混合物中添加五水合硝酸銻(22.79 g, 47.0 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用乙酸乙酯(500 mL)及水(300 mL)稀釋反應物，且經矽藻土床過濾兩相混合物。用乙酸乙酯及水充分洗滌矽藻土床，且分離濾液層。將有機層濃縮成油狀物，藉由矽膠層析(含0%至40%乙酸乙酯之己烷)純化該油狀物。濃縮含有產物之溶離份，得到標題化合物(31.09 g, 137 mmol, 產率55.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.92 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.26-2.45 (m, 2H), 1.69-1.93 (m, 3H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.37 (d, *J*=5.08 Hz, 11H)。MS (ESI) *m/z* 228.5 [M+H]⁺。

B. (1R,3S)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯、(1R,3R)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯、(1S,3S)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯、(1S,3R)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯。經約10分鐘，向3-側氧基環庚基-胺基甲酸第三丁酯(31.09 g, 137 mmol)於甲醇(454 mL)中之溶液中逐份添加硼氫化鈉(15.52 g, 410 mmol)，同時混合。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著用水(200 mL)稀釋。在真空中移除甲醇，且用500 mL乙酸乙酯及100 mL飽和碳酸氫鈉水溶液進一步稀釋所得水性混合物。分離各層，且用2×1000 mL乙酸乙酯反萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮成油狀物，藉由矽膠層析(含0%至50%乙酸乙酯之己烷)純化該油狀物。濃縮含有產物之溶離份，得到3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯(21.1 g, 92 mmol, 產率67.3%)。MS (ESI) *m/z* 230.3 [M+H]⁺。以9.52 g環庚-2-烯酮為起始物重複上述兩個反應，且得到9.27 g 3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯。接著合併兩批3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯。藉由在串聯之3個獨立管柱上利用多次注入進行製備型對掌性SFC來將29.2 g經合併物質

分離成4種組成立體異構體(兩種非對映異構體及其相對映異構體)。第一管柱：ChiralPak IC-H，250×30 mm I.D.，於CO₂中之等強度15%乙醇，38℃。第二管柱：ChiralCel OJ-H，250×30 mm I.D.，於CO₂中之等強度10%異丙醇，38℃。第三管柱：ChiralPak AD-H，250×50 mm I.D.，於CO₂中之等強度20%異丙醇，38℃。在分析級Phenomenex Lux Amylose-2管柱(250×4.6 mm I.D.，於CO₂中之等強度15%乙醇(10分鐘過柱時間))上表徵分離之異構體，且標記為中間物1至中間物4。

中間物1：5.4 g (23.55 mmol，產率18.5%，根據SFC純化)。滯留時間：4.065分鐘。

中間物2：5.5 g (23.98 mmol，產率18.8%，根據SFC純化)。滯留時間：3.019分鐘。

中間物3：7.2 g (31.34 mmol，產率24.6%，根據SFC純化)。滯留時間：3.675分鐘。

中間物4：4.7 g (20.50 mmol，產率16.1%，根據SFC純化)。滯留時間：3.263分鐘。

C. (1S,3R)-3-胺基環庚醇、(1R,3R)-3-胺基環庚醇、(1S,3S)-3-胺基環庚醇、(1R,3S)-3-胺基環庚醇。將75 mg(0.327 mmol)對應於步驟B之中間物1至中間物4之各物質各別地溶解於DCM(11.25 mL)及TFA(3.75 mL)中。在環境溫度下攪拌各反應物隔夜。在真空中移除各反應物之溶劑，接著各自溶解於4 N鹽酸於二噁烷(5 mL)及甲醇(5 mL)中之混合物中。在環境溫度下混合各反應物隔夜。將4種反應混合物(各含有個別3-胺基環庚醇異構體)各自在減壓下濃縮，且未經進一步純化即使用。對於各者，MS (ESI) m/z 130.2 $[M+H]^+$ 。出於追蹤目的，維持中間物1至中間物4之命名。

D. 4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺

基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1R,3R)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1S,3R)-3-羥基環庚基-胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1S,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向步驟C之各濃縮物(中間物1至中間物4)中添加2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(53.7 mg, 0.1635 mmol)、NMP(2 mL)及DIEA(0.286 mL, 1.635 mmol)。在80°C下攪拌所得4種混合物隔夜。在減壓下各別地濃縮反應溶液，且藉由逆相製備型HPLC(5%至80%乙腈+含0.1%三氟乙酸之水+0.1%三氟乙酸，經30分鐘)純化產物。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得殘餘物各別地再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO₃樹脂SPE管以移除TFA(0.9 mmol碳酸氫鹽當量)，接著在減壓下濃縮，得到呈峰1至峰4形式之標題化合物。在分析級ChiralPak AD-H管柱(250×4.6 mm I.D.，於CO₂中之等強度40%甲醇+0.1%二乙胺(10分鐘過柱時間))上表徵各別異構體(峰1至峰4)。

峰1：10.3 mg (0.027 mmol)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 4.19 (br. s., 1H), 3.56-3.90 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.04-2.11 (m, 18H)。MS (ESI) *m/z* 378.3 [M+H]⁺。滯留時間：2.534分鐘。

峰2：30.0 mg (0.079 mmol)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.95 (d, *J*=6.25 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.06 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 3.86-4.18 (m, 1H), 3.48-3.81 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.06-2.16 (m, 18H)。MS (ESI) *m/z* 378.5 [M+H]⁺。滯留時間：3.848分鐘。

峰3：22.0 mg (0.058 mmol)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

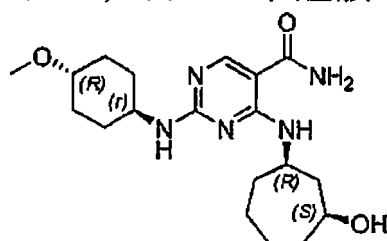
ppm 9.02 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.04 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=3.12$ Hz, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.56-3.91 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.06-2.12 (m, 18H)。MS (ESI) m/z 378.5 $[M+H]^+$ 。滯留時間：4.557分鐘。

峰4：22.5 mg (0.060 mmol)； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.95 (d, $J=6.64$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.47-7.21 (m, 1H), 4.46 (d, $J=3.12$ Hz, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.73 (br. s., 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.04-2.18 (m, 18H)。MS (ESI) m/z 378.3 $[M+H]^+$ 。滯留時間：2.607分鐘。

在上文所提供之 ^1H NMR數據中，根據峰1及峰3中在約4.2 ppm處之質子化學位移相對於峰2及峰4中在約3.94 ppm處之質子化學位移，以及峰1及峰3中在約9.02 ppm處之質子化學位移相對於峰2及峰4中在約8.95 ppm處之質子化學位移，作出以下指定：峰1與峰3為對映異構體。峰2與峰4為對映異構體。

或者，使用下文所述之對掌性合成途徑。

實例12B：4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 環庚-2-烯醇。在於水浴中冷卻下，經10分鐘時間，向環庚-2-烯酮(10 g, 91 mmol)及七水合氯化銻(III)(33.8 g, 91 mmol)於甲醇(45.5 mL)中之溶液中逐份添加硼氫化鈉(3.43 g, 91 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物2.5小時。藉由添加水(45 mL)淬滅反應物，接著用戊烷(4×100 mL)萃取。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機萃取物，過

濾且在減壓下濃縮，得到呈油狀之標題化合物(8.30 g, 74.0 mmol, 產率82%)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.49-5.71 (m, 2H), 4.66 (d, *J*=4.29 Hz, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 1.07-2.14 (m, 8H)。

B. 碳酸環庚-2-烯基酯甲酯。在於冰浴中冷卻下，以使得 $T < 10^{\circ}\text{C}$ 之速率，向環庚-2-烯醇(8.3 g, 74.0 mmol)於DCM(227 ml)及吡啶(35.9 ml, 444 mmol)中之溶液中添加氯甲酸甲酯(14.24 ml, 185 mmol)。添加完成時，混合反應物且升溫至環境溫度隔夜。用2×150 mL 1 N鹽酸水溶液洗滌反應混合物。用100 mL DCM反萃取經合併之洗滌物。接著用150 mL飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌經合併之DCM層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈油狀之標題化合物(11.95 g, 70.2 mmol, 產率95%)，其未經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.83 (dddd, *J*=11.81, 7.03, 5.17, 2.15 Hz, 1H), 5.65 (d, *J*=11.71 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=4.30 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.99-2.23 (m, 2H), 1.79-1.94 (m, 2H), 1.56-1.72 (m, 3H), 1.34 (d, *J*=3.51 Hz, 1H)。

C. (R)-2-(環庚-2-烯基)異吲哚啉-1,3-二酮。將鄰苯二甲醯亞胺鉀鹽(19.59 g, 106 mmol)、氯化烯丙基鈹二聚物(0.477 g, 1.322 mmol)、(1*S*,2*S*)-(-)-1,2-二胺基環己烷-*N,N'*-雙(2'-二苯磷基苯甲醯基)(2.74 g, 3.97 mmol)、溴化四己基銨(50.6 g, 116 mmol)及DCM(212 mL)於圓底燒瓶中組合。用氮氣吹洗燒瓶，接著置於音波處理浴液中10分鐘。接著將一份碳酸環庚-2-烯基酯甲酯(9.00 g, 52.9 mmol)添加至燒瓶中，且在環境溫度下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。藉由添加50 mL水淬滅反應物，接著用3×100 mL乙醚萃取。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮成油狀物，該油狀物緩慢凝固隔夜。用甲醇(50 mL)濕磨固體且過濾，得到7.6 g粗產物。使

粗固體產物自甲醇中再結晶且在真空中乾燥，得到呈固體狀之標題化合物(6.70 g, 27.8 mmol, 產率52.5%)，藉由分析型對掌性SFC層析(Phenomenex Lux Cellulose-4, 250×4.6 mm I.D., 於CO₂中之5%至50%異丙醇, 13分鐘梯度)測定，該固體具有97.2% e.e.(使用(1R,2R)-(-)-1,2-二胺基環己烷-N,N'-雙(2'-二苯磷基苯甲醯基)配位體以類似方式製備S異構體作為標準物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.41-8.22 (m, 4H), 5.62-5.97 (m, 2H), 4.77 (d, *J*=11.32 Hz, 1H), 2.01-2.29 (m, 3H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.45-1.61 (m, 1H), 1.17-1.32 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* 242.3 [M+1]⁺。

D. 2-((1R,2S,3S)-2-溴-3-羥基環庚基)異吡啶啉-1,3-二酮。在室溫下，經5分鐘，向(R)-2-(環庚-2-烯基)異吡啶啉-1,3-二酮(4.00 g, 16.58 mmol)於氯仿(40.0 ml)及乙醇(1.400 mL)中之溶液中添加呈固體狀之N-溴代丁二醯亞胺(3.78 g, 21.22 mmol)。添加完成後，在室溫下於氮氣氛圍下攪拌反應混合物隔夜。接著再添加一份N-溴代丁二醯亞胺(1.9 g)及1.4 mL乙醇，且在室溫下於氮氣氛圍下繼續混合混合物隔夜。向混合物中添加第三份N-溴代丁二醯亞胺(1.0 g)且再添加1.4 mL乙醇，且在室溫下於氮氣氛圍下再混合第三夜。接著將反應混合物濃縮至乾燥。用25 mL新鮮氯仿濕磨所得殘餘物。過濾固體，用氯仿沖洗，且在減壓下濃縮濾液至乾燥。向經濃縮濾液中添加THF(40 mL)及1 N鹽酸(水溶液)(10 mL)，且在室溫下攪拌所得混合物90分鐘。在減壓下濃縮溶液以移除THF。用125 mL乙酸乙酯及75 mL水:飽和碳酸氫鈉水溶液之1:1混合物稀釋濃縮物。分離各層，且用75 mL乙酸乙酯反萃取水層。用鹽水洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到油狀物，藉由矽膠層析(含0%至30%乙酸乙酯之己烷)純化該油狀物。在減壓下濃縮含有所要產物之溶離份，得到呈固體狀之標題化合物(3.9 g, 11.53 mmol, 產率

69.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.88 (d, $J=7.42$ Hz, 4H), 5.48 (d, $J=5.47$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J=10.54, 6.25$ Hz, 1H), 4.24-4.38 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 1.67-1.96 (m, 5H), 1.40-1.60 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 320.1 $[\text{M}-18]^+$ 。使用COSY NMR實驗及上文所報導之 ^1H NMR數據來驗證溴代醇(bromohydrin)區位化學。在胺基碳與羥基碳上之質子之間觀測到NOE(經由NOESY實驗)。由此驗證此兩種官能基之間的順式關係(缺乏此空間接近性之反式關係不會展示此種效應)。

E. 2-((1R,3S)-3-羥基環庚基)異吡啶啉-1,3-二酮。在氮氣下，經由注射器經10分鐘，向2-((1R,2S,3S)-2-溴-3-羥基環庚基)異吡啶啉-1,3-二酮(4.2 g, 12.42 mmol)於甲苯(69 mL)及甲醇(6.9 mL)中之溶液中添加氫化三丁基錫(4.34 mL, 16.14 mmol)，接著添加一份2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)(0.204 g, 1.242 mmol)。接著在氮氣氛圍下將反應物加熱至回流隔夜。在減壓下將反應混合物濃縮至乾燥，得到殘餘物，藉由矽膠層析(含0%至50%乙酸乙酯之己烷)純化該殘餘物。在減壓下濃縮含有所要產物之溶離份，得到呈固體狀之標題化合物(2.6 g, 10.03 mmol, 產率81%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.72-7.98 (m, 4H), 4.58 (d, $J=4.29$ Hz, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.67 (dt, $J=6.25, 3.90$ Hz, 1H), 2.24-2.40 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.39-1.80 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 259.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

E. (1S,3R)-3-胺基環庚醇。將2-((1R,3S)-3-羥基環庚基)-異吡啶啉-1,3-二酮(1800 mg, 6.94 mmol)溶解於甲醇(86.80 mL)中。將單水合肼(0.354 mL, 7.29 mmol)添加至溶液中，且在回流下攪拌所得混合物隔夜。再添加0.2當量(0.067 mL)肼，且使混合物回流第二夜。將反應混合物濃縮至數毫升體積且過濾。用各50 mL DCM及氯仿沖洗固體，且在減壓下濃縮所得濾液，得到呈油狀之標題化合物(174 mg, 1.347

mmol，產率19.40%)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI) m/z 130.2 $[M+H]^+$ 。

F. 4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將(1S,3R)-3-胺基環庚醇(87 mg, 0.672 mmol)及DIEA(0.235 mL, 1.344 mmol)添加至2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(105 mg, 0.336 mmol)於NMP(1 mL)中之溶液中。將所得混合物加熱至80℃，維持4小時，接著冷卻至環境溫度隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，且藉由逆相製備型HPLC(5%至80%乙腈+含0.1% TFA之水+0.1% TFA，經30分鐘)純化殘餘物。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO_3 樹脂SPE管以移除TFA(0.9 mmol碳酸氫鹽當量)，接著在減壓下濃縮。用乙腈濕磨殘餘物且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之標題化合物(67 mg, 0.177 mmol，產率52.8%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.96 (d, $J=5.86$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.00-7.16 (m, 1H), 4.46 (d, $J=3.90$ Hz, 1H), 3.85-4.09 (m, 1H), 3.56-3.81 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.97-3.15 (m, 1H), 1.71-2.14 (m, 7H), 1.51 (d, $J=10.15$ Hz, 11H)。MS (ESI) m/z 378.3 $[M+H]^+$ 。

使用ChiralPak AD-H管柱(250×4.6 mm I.D.，於 CO_2 中之等強度40%甲醇+0.1%二乙胺，10分鐘過柱時間)進行分析型對掌性SFC來確定以此對掌性途徑得到之單一異構體與先前製備之所有4種立體異構體之間的關係。發現以此對掌性途徑製備之物質具有與實例12A中之峰2相同之滯留時間(3.848分鐘)，因此：

峰2=4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。

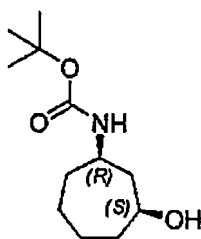
基於 1H NMR，發現峰2與峰4為實例12A中之對映異構體對，因此：

峰4=4-((1S,3R)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。

另外，由此可見，用於製備實例12A中之峰2的中間物2則可指定為(1R,3S)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯，且用於製備實例12A中之峰4的中間物4則可指定為(1S,3R)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯。

為鑑別實例12A中之中間物1及中間物3之絕對立體化學(且藉此鑑別峰1及峰3之絕對立體化學)，進行以下實驗。

(1R,3R)-3-羥基環庚基-胺基甲酸第三丁酯之光延反應(Mitsunobu reaction)，得到(1R,3S)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯。



A. (1R,3S)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯。將實例12A步驟B之中間物3溶解於THF(31.700 mL)中。在氮氣氛圍下於冰浴中將混合物冷卻至0℃，且依序添加一份氯乙酸(261 mg，2.76 mmol)及一份三苯膦(723 mg，2.76 mmol)。逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯溶液(0.437 mL，2.76 mmol)，等到黃色消失，接著添加下一滴。添加完成時，在0℃下於氮氣氛圍下攪拌溶液3小時。在減壓下濃縮反應物，且藉由矽膠層析(含0%至40%乙酸乙酯之己烷)純化所得油狀物。合併含有純產物之溶離份且在減壓下濃縮，接著再溶解於甲醇(16 mL)中。向溶液中添加碳酸鈉(186 mg，1.755 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得混合物3小時。在減壓下將反應混合物濃縮至乾燥。用50 mL水:飽和碳酸氫鈉水溶液之1:1混合物及75 mL DCM稀釋殘餘物。分離各層，且用50 mL DCM反萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之DCM層，過濾且在減壓下濃縮，得到與實例12A步驟B之中間物2具有相同滯留時間

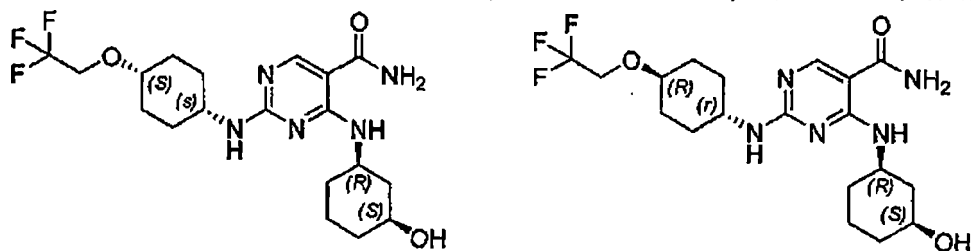
(藉由分析型SFC)之物質或呈固體狀之(1R,3S)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯(417 mg, 1.818 mmol, 產率72.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.63-6.87 (m, 1H), 4.44 (d, J=3.90 Hz, 1H), 3.47-3.71 (m, 1H), 0.99-1.98 (m, 19H)。MS (ESI) *m/z* 260.1 [M+1]⁺。

因此，將實例12A步驟B之中間物3指定為(1R,3R)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯。因此，將自實例12A中之中間物3所得之步驟D之峰3指定為4-((1R,3R)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。

由於峰1與峰3為對映異構體(根據如實例12A中所述之¹H NMR)，因此峰1可指定為4-((1S,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。由此可見，用於製備實例12A步驟D中之峰1的實例12A步驟B之中間物1可指定為(1S,3S)-3-羥基環庚基胺基甲酸第三丁酯。

實例13：4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-

((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺及4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(440 mg, 1.400 mmol; 如本文所述合成)及雙-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己胺三鹽酸鹽(529 mg, 2.099 mmol)於DMSO(6.964 mL)中之攪拌溶液中添加

DIEA(0.978 mL, 5.60 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔夜。濃縮粗反應混合物，藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷)純化，接著藉由逆相矽膠層析(甲醇/水與0.1%甲酸改質劑)純化。中和含有產物之溶離份且濃縮，得到呈兩種立體異構體之混合物形式的4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺(135 mg, 0.313 mmol, 產率22.36%)。MS (ESI) m/z 432.2 $[M+H]^+$ 。使用對掌性超流體層析(AD-H管柱)分離此混合物，得到87.8 mg(0.203 mmol)較快溶離之單一立體異構體(峰1)及24.2 mg(0.056 mmol)較慢溶離之第二單一立體異構體(峰2)。

隨後，使用如下製備之(1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己胺重複相同反應順序：

(1r,4r)-4-(苯甲基胺基)環己醇。在氮氣氛圍下，使(1r,4r)-4-胺基-環己醇(230 g, 2 mol)、苯甲醛(212 g, 2 mol)及4Å分子篩於甲醇(2 L)中之混合物回流3小時。使用冰-水浴冷卻混合物，且小心添加數小份硼氫化鈉(72 g, 2 mol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應物隔夜。蒸發溶劑，且將殘餘物分配於二氯甲烷(2 L)與水(1 L)之間。分離二氯甲烷層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，且直接用於下一步驟中。

苯甲基((1r,4r)-4-羥基環庚基)胺基甲酸苯甲酯。向先前步驟中所獲得之(1r,4r)-4-(苯甲基胺基)環己醇之二氯甲烷溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(1.5 L)，且在0℃下向此兩相系統中緩慢添加氯甲酸苯甲酯(358.2 g, 2.1 mol)。添加完成後，在室溫下再攪拌反應物1小時。接著分離有機相且蒸發。濃縮後，藉由矽膠層析(含0%至30%乙酸乙酯之己烷)純化殘餘物，得到呈無色液體狀之標題化合物(400 g, 1.18 mol, 兩個步驟之產率為59%)。重複兩個步驟，得到總共800 g苯甲基((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基甲酸苯甲酯。

苯甲基((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基)胺基甲酸苯甲酯。向

苯甲基((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基甲酸苯甲酯(400 g, 1.18 mol)於氯仿(2 L)中之溶液中添加50%氟硼酸水溶液(20 mL)及重氮三氟乙烷液流(藉由將三氟乙胺鹽酸鹽(1.6 kg, 11.8 mol)及NaNO₂(814 g, 11.8 mol)於水(3 L)中混合而新鮮製備, 接著使其鼓泡通入上述反應溶液中)。由TLC監測反應, 且在完成後添加飽和碳酸鉀水溶液(300 mL)。分離氯仿層, 在減壓下濃縮, 且藉由管柱層析(含0%至10%乙酸乙酯之己烷)純化, 得到苯甲基((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基)胺基甲酸苯甲酯(192 g, 0.456 mol, 產率38%)。重複此反應, 且獲得另一批苯甲基((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基)胺基甲酸苯甲酯(185 g, 0.439 mol)。

(1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己胺。向苯甲基((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基)胺基甲酸苯甲酯(377 g, 0.89 mol)於乙酸乙酯(2 L)中之溶液中添加20%氫氧化鈣/碳(50 g), 且在室溫下於55 psi氫氣氛圍下攪拌混合物24小時。藉由過濾移除催化劑, 且在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於2 N鹽酸(1.5 L)中, 且用甲基第三丁基醚(300 mL×5)洗滌溶液。添加固體碳酸鉀以將pH值調整至高於10。將產物萃取至二氯甲烷(500 mL×5)中。乾燥經合併之有機相且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(含10%至30%甲醇之二氯甲烷)純化殘餘物, 得到(1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己胺(115 g, 0.584 mol, 產率66%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.01 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.08-0.97 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 198.2 [*M*+1]⁺。

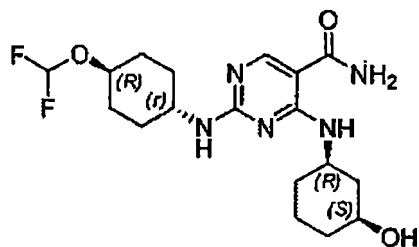
使用上述中間物時, 顯示以峰1形式獲得之物質對應於4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺, 而以峰2形式獲得之物質對應於4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯

胺。

峰 1： 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (d, *J*=6.25 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 1H), 6.91 (dd, *J*=8.59, 2.73 Hz, 1H), 4.60-4.76 (m, 1H), 4.02 (q, *J*=9.63 Hz, 2H), 3.39-3.96 (m, 4H), 0.92-2.24 (m, 16H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -76.47-72.01 (m, 3F)。⁺MS (ESI) *m/z* 432.0 [M+H]⁺。

峰 2： 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.79-7.50 (m, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.42 (d, *J*=4.69 Hz, 4H), 0.91-2.25 (m, 16H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -73.63 (t, *J*=9.47 Hz, 3F)。⁺MS (ESI) *m/z* 432.0 [M+H]⁺。

實例 14： 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-氯-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲酸甲酯。 向2,4-二氯嘧啶-5-甲酸甲酯(4.00 g, 19.32 mmol)於THF(85 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(3.37 mL, 19.32 mmol)。在乾冰/丙酮浴中將所得混合物冷卻至-78℃。以保持溫度為-78℃之速率，添加(1S,3R)-3-胺基環己醇(2.448 g, 21.25 mmol；如 *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056(2004)中所述而製備)於40 mL THF中之溶液。在-78℃下攪拌所

得混合物1小時。接著將反應混合物濃縮至乾燥，且用200 mL乙酸乙酯及75 mL水與飽和碳酸氫鈉水溶液之1:1混合物稀釋。分離各層，且用100 mL乙酸乙酯反萃取水層。用50 mL飽和氯化鈉水溶液洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮成油狀物，該油狀物在靜置時凝固。用乙醚(5 mL)濕磨固體，過濾，用乙醚(5 mL)沖洗且在真空中乾燥，得到2-氯-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲酸甲酯(3.7 g, 12.95 mmol, 產率67%)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI) m/z 286.0 $[M+1]^+$ 。

B. (1r,4r)-4-(二苯甲基胺基)環己醇。將反-4-胺基環己醇鹽酸鹽(25 g, 217 mmol)懸浮於乙腈(500 mL)中。向懸浮液中添加苯甲基溴(54.2 mL, 456 mmol)及碳酸鉀(120 g, 868 mmol)，且在室溫下劇烈攪拌所得混合物隔夜。經矽藻土栓塞過濾反應混合物，且用乙腈充分洗滌栓塞。濃縮濾液，得到白色固體。藉由矽膠層析(含0%至60%乙酸乙酯之己烷)純化粗固體。合併含有純產物之溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(1r,4r)-4-(二苯甲基胺基)環己醇(25 g, 85 mmol, 產率39.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.26-7.36 (m, 8H), 7.16-7.22 (m, 2H), 4.43 (d, $J=4.69$ Hz, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.27-3.33 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 4H), 1.40 (qd, $J=12.56$, 2.93 Hz, 2H), 0.89-1.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 296.3 $[M+1]^+$ 。

C. (1r,4r)-N,N-二苯甲基-4-(二氟甲氧基)環己胺。將(1r,4r)-4-(二苯甲基胺基)環己醇(5 g, 16.93 mmol)及碘化銅(I)(0.645 g, 3.39 mmol)溶解於170 mL乙腈中，且在氮氣氛圍下加熱至45°C。經10分鐘，向此混合物中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(3.50 mL, 33.9 mmol)於30 mL乙腈中之溶液。添加完成時，在45°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物1小時。接著，經10分鐘，再添加一份含2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(2.86 mL, 27.7 mmol)試劑之30 mL乙腈。在45°C下於氮氣

氛圍下再攪拌反應混合物1小時。接著經由蒸發移除揮發性組分，且用175 mL乙酸乙酯及75 mL水與飽和碳酸氫鈉水溶液之1:1混合物稀釋殘餘物。經燒結玻璃布氏漏斗(Buchner funnel)過濾含有所得兩相混合物之固體。分離濾液層，且用50 mL乙酸乙酯萃取水層。用50 mL飽和氯化鈉與水之1:1混合物洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮成油狀物。藉由矽膠層析(含0%至30%乙酸乙酯之己烷)純化粗油狀物。合併含有產物之溶離份且濃縮，得到呈油狀之(1*r*,4*r*)-*N,N*-二苯甲基-4-(二氟甲氧基)環己胺(3.12 g, 9.03 mmol, 產率53.4%)，其凝固成灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.26-7.38 (m, 8H), 7.17-7.23 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.97 (t, *J*=4.49 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.98 (d, *J*=10.54 Hz, 2H), 1.83 (d, *J*=12.10 Hz, 2H), 1.49 (d, *J*=12.89 Hz, 2H), 1.22 (d, *J*=12.49 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -79.28 (d, *J*=73.00 Hz, 2F)。MS(ESI) *m/z* 346.1 [*M*+1]⁺。

D. (1*r*,4*r*)-4-(二氟甲氧基)環己胺。在帕爾(Parr)震盪燒瓶中將(1*r*,4*r*)-*N,N*-二苯甲基-4-(二氟甲氧基)環己胺(1.6 g, 4.63 mmol)溶解於乙醇(23 mL)中，且添加20重量%氫氧化鈾/碳(0.650 g, 0.926 mmol)。將容器抽真空，置於帕爾震盪設備上，且在50 psi氫氣氛圍下震盪隔夜。藉由經(用乙醇)預濕潤之矽藻土床過濾來移除氫氧化鈾。用乙醇充分沖洗濾餅。將濾液濃縮成油狀物，將其溶解於100 mL乙酸乙酯中，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮成油狀物，該油狀物凝固得到(1*r*,4*r*)-4-(二氟甲氧基)環己胺(0.621 g, 3.76 mmol, 產率81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.46-6.93 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.29-1.43 (m, 2H), 1.01-1.14 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -78.93 (d, *J*=91.00 Hz, 2F)。MS(ESI) *m/z* 166.2 [*M*+1]⁺。

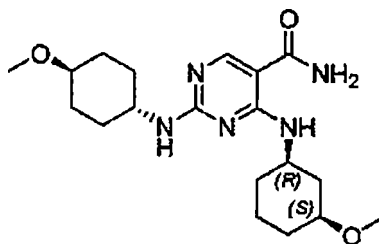
E. 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲酸甲酯。向2-氯-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲酸甲酯(300 mg, 1.050 mmol)及(1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己胺(260 mg, 1.575 mmol)於DMSO(5 mL)中之攪拌混合物中添加DIEA(0.550 mL, 3.15 mmol)。在70℃下攪拌所得混合物1小時。濃縮粗反應混合物，接著藉由矽膠層析(含0%至60%乙酸乙酯之己烷)純化。合併含有產物之溶離份且濃縮，得到2-((1r,4R)-4-(二氟-甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲酸甲酯(165 mg, 0.398 mmol, 產率37.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.37-8.49 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 7.22-7.55 (m, 1H), 6.49-6.94 (m, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 3.75-4.10 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.43-3.69 (m, 2H), 1.63-2.24 (m, 8H), 1.08-1.54 (m, 8H)。MS(ESI) *m/z* 415.5 [M+1]⁺。

F. 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲酸。向2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲酸甲酯(170 mg, 0.410 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加一份氫氧化鈉水溶液(1 M, 3.075 mL, 3.075 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物2天。濃縮反應混合物以移除甲醇，再用水(10 mL)稀釋，且緩慢添加檸檬酸水溶液(2 M, 4.10 mL, 8.20 mmol)。在室溫下攪拌所得沈澱物30分鐘，過濾，接著用水充分洗滌固體。在真空中乾燥固體，得到呈固體狀之2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲酸(117 mg, 0.292 mmol, 產率71.2%)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI) *m/z* 401.5 [M+1]⁺。

G. 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲酸(117 mg, 0.292 mmol)及

HATU(167 mg, 0.438 mmol)於DMF(2 mL)中之攪拌懸浮液中添加氯化銨(78 mg, 1.461 mmol)及DIEA(0.255 mL, 1.461 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。濃縮粗反應混合物以移除揮發性組分，接著藉由矽膠層析(含10%至90%乙酸乙酯(含有10%氨飽和甲醇)之己烷)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈固體狀之2-((1*r*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺(35.3 mg, 0.088 mmol, 產率30.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.50-7.14 (m, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 3.42-4.11 (m, 4H), 0.87-2.23 (m, 16H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -78.98 (d, *J*=110.82 Hz, 2F)。MS (ESI) *m/z* 400.5 [M+1]⁺。

實例15：4-((1*R*,3*S*)-3-甲氧基環己基胺基)-2-((1*r*,4*R*)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. (1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基甲酸第三丁酯。向(1*S*,3*R*)-3-胺基環己醇(1.0 g, 8.68 mmol；如*Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)中所述而製備)於二噁烷(8.04 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二第三丁酯(2.369 g, 10.85 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物18小時。濃縮反應物，添加氯化鈉(0.507 g, 8.68 mmol)，且用水(20 mL)及己烷(20 mL)稀釋所得溶液。劇烈攪拌懸浮液20分鐘，接著過濾，且用己烷沖洗固體並在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.7836 g, 8.28 mmol, 產率95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.74 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 4.58 (d,

$J=4.29$ Hz, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.11-3.27 (m, 1H), 1.90 (d, $J=11.32$ Hz, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.63 (d, $J=3.12$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.87-1.23 (m, 4H); MS (ESI) m/z 216.3 $[M+1]^+$ 。

B. (1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基甲酸第三丁酯。在 0°C 下於氮氣下，向(1R,3S)-3-羥基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.78 g, 8.27 mmol)於無水THF(8 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(0.230 g, 9.09 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌30分鐘。在 0°C 下，向混合物中逐滴添加碘甲烷(0.824 mL, 13.23 mmol)於無水THF(4 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得混合物20小時。用水(50 mL)淬滅粗混合物，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，接著藉由矽膠層析(含0%至50%乙酸乙酯之己烷)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.0686 g, 4.66 mmol, 產率56.4%); MS (ESI) m/z 230.5 $[M+1]^+$ 。

C. (1R,3S)-3-甲氧基環己胺三氟乙酸鹽。向(1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.0686 g, 4.66 mmol)於無水DCM(18.64 mL)中之溶液中添加TFA(3.59 mL, 46.6 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液1小時。此後，在真空中移除溶劑，且用乙醚(2×50 mL)濕磨所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(1R,3S)-3-甲氧基環己胺三氟乙酸鹽(1.133 g, 4.66 mmol, 產率100%)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

D. 4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸乙酯。向4-氯-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸乙酯(1.084 g, 4.66 mmol)及(1R,3S)-3-甲氧基環己胺三氟乙酸鹽(1.133 g, 4.66 mmol)於乙醇(18.63 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(2.434 mL, 13.97 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C ，維持17小時。將反應物移除熱，冷卻至室溫且

濃縮。藉由矽膠層析(含0%至25%乙酸乙酯之己烷)純化粗物質，得到呈透明油狀之4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.4284 g, 4.39 mmol, 產率94%)。MS (ESI) m/z 326.2 $[M+1]^+$ 。

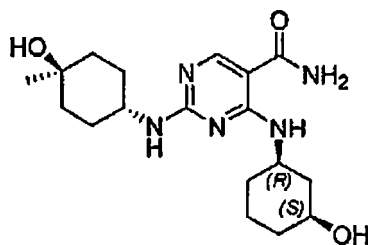
E. 4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。 向4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.4284 g, 4.39 mmol)於乙醇(12.54 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉水溶液(1 N, 8.78 mL, 8.78 mmol)，且攪拌混合物2小時。濃縮反應物，用水(50 mL)稀釋，接著在攪拌下用檸檬酸水溶液(2 M, 5.49 mL, 10.97 mmol)中和。過濾沈澱物，接著用水(2×50 mL)洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(1.1679 g, 3.93 mmol, 產率89%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.22 (s, 1H), 8.65 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.07-4.24 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (d, $J=12.10$ Hz, 1H), 1.63-1.88 (m, 3H), 1.21-1.48 (m, 4H); MS (ESI) m/z 298.1 $[M+1]^+$ 。

F. 4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。 在室溫下，將4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(1.1662 g, 3.92 mmol)及HATU(2.237 g, 5.88 mmol)於DMF(7.84 mL)中攪拌5分鐘，接著在攪拌下添加氯化銨(1.049 g, 19.61 mmol)及DIEA(3.42 mL, 19.61 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。將反應混合物傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用水(50 mL)、鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由將油性殘餘物懸浮於100 mL水及100 mL己烷中來移除殘餘DMF。劇烈攪拌兩相懸浮液30分鐘，過濾且用己烷洗滌，得到呈灰白色固體狀之4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(1.1081 g, 3.74 mmol, 產率95%)。MS (ESI) m/z 397.2 $[M+1]^+$ 。

G. 4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺。在室溫下，經2分鐘，向4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(1.1081 g, 3.74 mmol)於DCM(18.69 mL)及丙酮(18.69 mL)中之溶液中分5批添加mCPBA(1.676 g, 7.48 mmol)，且在室溫下攪拌16小時。向粗反應混合物中添加10%硫代硫酸鈉水溶液(35 mL)且攪拌混合物5分鐘，接著蒸發揮發性溶劑。將物質分配於乙酸乙酯與水之間，接著依序用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層。接著用乙酸乙酯(3×)洗滌經合併之水層，合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。在高真空下乾燥後，獲得呈白色固體狀之4-((1R,3S)-3-甲氧基-環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.9887 g, 3.01 mmol, 產率81%)。MS (ESI) m/z 329.3 $[M+1]^+$ 。

H. 4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.3 g, 0.914 mmol)及(1r,4r)-4-甲氧基環己胺(0.236 g, 1.827 mmol)於DMSO(0.914 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(0.637 mL, 3.65 mmol)，且在100℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮粗反應混合物，接著藉由矽膠層析(含0%至10%甲醇之乙酸乙酯)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺(0.155 g, 0.411 mmol, 產率44.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.95 (d, $J=7.42$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.01-7.17 (m, 1H), 6.76-6.88 (m, 1H), 3.51-4.07 (m, 2H), 2.97-3.29 (m, 8H), 1.63-2.42 (m, 8H), 0.98-1.39 (m, 9H); MS (ESI) m/z 378.4 $[M+1]^+$ 。

實例16：2-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. (1r,4r)-4-胺基-1-甲基環己醇鹽酸鹽。在500 mL帕爾容器中，藉由使氫氣鼓泡通過(1r,4r)-4-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇(15.3 g，49.4 mmol；如PCT國際申請公開案WO2010/027500中所述而製備)於甲醇(137 mL)及乙酸乙酯(137 mL)中之溶液持續5分鐘來將該溶液脫氣。向溶液中添加氫氧化鈣/碳(6.94 g，4.94 mmol)，且在3 atm氫氣下將容器置於帕爾震盪器上6天。自帕爾震盪器移出容器，接著經矽藻土過濾懸浮液。濃縮濾液，將殘餘物溶解於50 mL甲醇中，用鹽酸水溶液(6 M，9.06 mL，54.4 mmol)酸化且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(1r,4r)-4-胺基-1-甲基環己醇鹽酸鹽(8.31 g，50.2 mmol，產率101%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

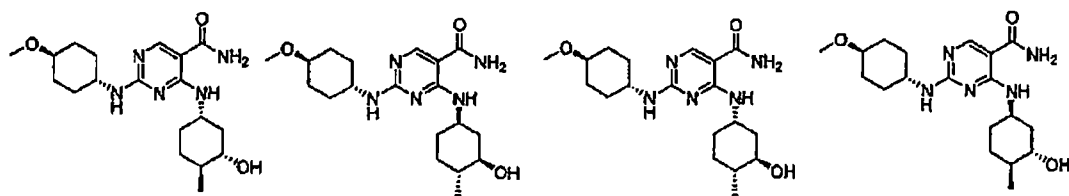
B. (1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯。向(1r,4r)-4-胺基-1-甲基環己醇鹽酸鹽(8.31 g，50.2 mmol)於氫氧化鈉水溶液(1 N，100 mL，100 mmol)中之攪拌溶液中添加二碳酸二第三丁酯(13.68 g，62.7 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應物，接著藉由矽膠層析(含0%至100%乙酸乙酯之己烷)純化。合併產物溶離份且濃縮。如由LCMS顯示，物質含有約50%所要產物，因此在矽膠上使用含0%至50%乙酸乙酯之己烷作為移動相將該物質再純化兩次。合併產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之(1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯(2.2 g，9.59 mmol，產率19.13%)。MS (ESI) m/z 230.5 $[M+1]^+$ 。

C. (1r,4r)-4-胺基-1-甲基環己醇三氟乙酸鹽。向(1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯(2.04 g，8.90 mmol)於DCM(44 mL)中

之攪拌溶液中添加TFA(13.71 mL, 178 mmol), 且在室溫下攪拌溶液22小時。濃縮反應物, 用乙醚濕磨殘餘物兩次, 得到呈白色固體狀之(1r,4r)-4-胺基-1-甲基環己醇三氟乙酸鹽(2.106 g, 8.66 mmol, 產率97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.73 (br. s., 3H), 4.39 (br. s., 1H), 3.05 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 1.27-1.97 (m, 8H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 130.2 [M+1]⁺。

D. 2-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.432 g, 1.374 mmol; 如本文所述合成)及(1r,4r)-4-胺基-1-甲基環己醇三氟乙酸鹽(0.435 g, 1.786 mmol)於二噁烷(2.75 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(0.718 mL, 4.12 mmol), 且在110°C下攪拌所得溶液23小時。濃縮粗反應混合物且藉由HPLC(含20%至100%甲醇之水)純化殘餘物。合併產物溶離份, 濃縮且用乙腈濕磨殘餘物。收集所得沈澱物, 得到呈灰白色固體狀之2-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.0483 g, 0.133 mmol, 產率9.67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.91 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.56-7.26 (m, 1H), 3.39-4.78 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 0.66-2.25 (m, 19H); MS (ESI) *m/z* 364.5 [M+1]⁺。

實例17: 4-((1S,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1S,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮。 在0℃下，向(1s,4s)-4-胺基-1-甲基環己醇(10 g, 77 mmol；如PCT國際申請公開案WO2010/027500中所述而製備)及碳酸鉀(18.72 g, 135 mmol)於水(155 mL)中之攪拌溶液中添加N-乙氧羰基鄰苯二甲醯亞胺(18.66 g, 85 mmol)，且在室溫下攪拌溶液2小時。過濾精細懸浮液，再懸浮於100 mL水中且再過濾，得到呈白色粉末狀之2-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮(11.413 g, 44.0 mmol，產率56.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.79-7.88 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.33-1.47 (m, 4H), 1.13 (s, 3H)；MS (ESI) *m/z* 260.5 [M+1]⁺。

B. 2-(4-甲基環己-3-烯基)異吲哚啉-1,3-二酮。 將2-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮(4.6568 g, 17.96 mmol)及硫酸氫鉀(4.89 g, 35.9 mmol)組合，且加熱至140℃，維持20分鐘。未觀測到反應，故添加水(11.22 mL)及硫酸(7.66 mL, 144 mmol)，且將反應混合物加熱至100℃，維持2小時。將粗懸浮液冷卻至室溫且傾倒至200 mL碎冰/水中，劇烈攪拌30分鐘，接著過濾，得到呈白色固體狀之粗產物。藉由矽膠層析(含0%至10%乙酸乙酯之己烷)純化白色固體，且合併產物溶離份並濃縮，得到呈白色固體狀之2-(4-甲基環己-3-烯基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.33 g, 13.80 mmol，產率77%)。MS (ESI) *m/z* 242.0 [M+1]⁺。

C. 4-甲基環己-3-烯胺。 向2-(4-甲基環己-3-烯基)異吲哚啉-1,3-二酮(5.24 g, 21.72 mmol)於甲醇(163 mL)及DCM(54.3 mL)中之攪拌懸浮液中添加水合肼(3.69 mL, 76 mmol)，且攪拌反應物15小時。向粗

懸浮液中添加400 mL水，且攪拌混合物10分鐘，接著用DCM(4×400 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，接著濃縮，得到呈淡黃色油狀之4-甲基-環己-3-烯胺(2.415 g, 21.72 mmol, 產率100%)。MS (ESI) m/z 112.2 $[M+1]^+$ 。

D. 4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯。在0℃下，向4-甲基環己-3-烯胺(2.415 g, 21.72 mmol)及TEA(3.33 mL, 23.89 mmol)於DCM(43.4 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二第三丁酯(7.11 g, 32.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3天。濃縮粗反應混合物，接著藉由矽膠層析(含0%至10%乙酸乙酯之己烷)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯(1.65 g, 7.81 mmol, 產率36.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.72 (d, $J=7.42$ Hz, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 3.35-3.49 (m, 1H), 1.66-2.22 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (s, 10H); MS (ESI) m/z 212.4 $[M+1]^+$ 。

E. 3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯。在0℃下，向4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯(1.5844 g, 7.50 mmol)於THF(94 mL)中之攪拌溶液中添加1 M甲硼烷THF複合物(33.7 mL, 33.7 mmol)。在0℃下攪拌溶液1小時，接著在室溫下攪拌2小時。用水(40.5 mL, 2249 mmol)極緩慢地淬滅反應物，用乙醇(39.8 mL, 682 mmol)稀釋，且用氫氧化鈉水溶液(5 N, 37.5 mL, 187 mmol)鹼化。向攪拌兩相混合物中緩慢添加過氧化氫(38.3 mL, 375 mmol)，且將所得混合物加熱至45℃，維持20小時。用飽和亞硫酸鈉水溶液(70 mL)淬滅粗反應物，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(含0%至100%乙酸乙酯之己烷)純化粗產物。合併產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯(3-羥基部分與4-甲基部分之間為反式關係)之4種異構體之混合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.60-

6.85 (m, 1H), 4.29-4.58 (m, 1H), 3.35-3.80 (m, 1H), 2.81-3.28 (m, 1H), 1.20-1.96 (m, 14H), 0.79-1.14 (m, 5H); MS (ESI) m/z 230.5 $[M+1]^+$ 。

F. 5-胺基-(反)-2-甲基環己醇鹽酸鹽。在0℃下，向劇烈攪拌之甲醇(10.47 mL)中添加乙醯氯(0.893 mL, 12.57 mmol)。攪拌溶液30分鐘，接著添加3-羥基-4-甲基環己基-胺基甲酸第三丁酯(0.9608 g, 4.19 mmol)，且在室溫下繼續攪拌22小時。濃縮粗反應混合物，且用乙醚(2×50 mL)濕磨殘餘物，得到呈白色固體狀之5-胺基-(反)-2-甲基環己醇鹽酸鹽(0.694 g, 4.19 mmol, 產率100%)。MS (ESI) m/z 112.2 $[M+1]^+$ 。

G. 2-(反-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲硫基)-嘧啶-5-甲醯胺(1.24 g, 4.18 mmol; 如本文所述合成)於NMP(12.30 mL)中之溶液中逐份添加mCPBA(0.938 g, 4.18 mmol)，且攪拌反應混合物1小時，同時緩慢達到室溫。用水(120 mL)稀釋反應混合物，攪拌10分鐘，且藉由過濾移除所得固體。在低於30℃下於真空中濃縮濾液，得到2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(1.307 g, 4.18 mmol, 產率100%)於NMP(約10 mL)中之白色懸浮液。此粗懸浮液未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 313.5 $[M+1]^+$ 。

H. 4-((1S,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1S,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向(2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(1.31 g, 4.19 mmol)於NMP(10 mL)中之粗反

應混合物中添加粗物質5-胺基-(反)-2-甲基環己醇鹽酸鹽(0.695 g, 4.19 mmol)於NMP(15.00 mL)中之溶液。向懸浮液中添加DIEA(3.65 mL, 20.97 mmol), 且將反應物加熱至100°C, 維持46小時。藉由在70°C下蒸發移除NMP, 用DCM稀釋殘餘物且藉由矽膠層析(含0%至15%甲醇之DCM)純化。合併產物溶離份, 濃縮, 接著藉由矽膠層析(含0%至10%甲醇之DCM)再純化。合併產物溶離份且濃縮, 得到4種產物之混合物(兩種非對映異構體及其相對映異構體)(1.665 g)。混合物之NMR: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.35 (d, $J=5.45$ Hz, 1H), 4.50-4.71 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.53-3.69 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03-3.19 (m, 2H), 1.77-2.09 (m, 5H), 1.65 (br. s., 1H), 1.07-1.39 (m, 13H), 0.94 (d, $J=6.49$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 378.0 $[\text{M}+1]^+$ 。藉由使用AD-H管柱進行對掌性SFC來分離粗物質, 得到4種化合物, 標記為峰1至峰4, 其中峰1為第一溶離化合物, 且峰4為最末溶離化合物。藉由熟習此項技術者已知之方法測定峰1至峰4之立體化學。

峰1: 4-((1S,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。0.3482 g, 0.922 mmol, 產率22%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.88 (d, $J=6.64$ Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.07 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=5.08$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J=5.08$ Hz, 1H), 3.51-3.92 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=7.03, 5.08$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (d, $J=5.47$ Hz, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 1H), 2.55 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 1.77-2.23 (m, 5H), 1.66 (d, $J=12.49$ Hz, 1H), 1.04-1.35 (m, 6H), 0.94 (d, $J=5.86$ Hz, 3H)。

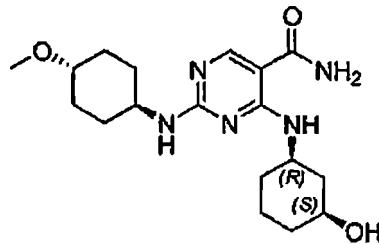
峰2: 4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。0.4146 g, 1.098 mmol, 產率26.2%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.88 (d, $J=6.25$ Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.07 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.11 (br. s.,

1H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.17 (br. s., 2H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.89 (q, $J=7.16$ Hz, 4H), 1.60-2.22 (m, 4H), 0.87-1.37 (m, 13H)。

峰3：4-((1S,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。0.3145 g，0.833 mmol，產率19.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.25 (d, $J=7.42$ Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 7.05 (d, $J=6.64$ Hz, 1H), 6.76-6.92 (m, 1H), 4.53 (d, $J=3.90$ Hz, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 4.03-4.17 (m, 1H), 3.52-3.84 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 4H), 3.00-3.12 (m, 1H), 1.77-2.12 (m, 5H), 1.10-1.69 (m, 9H), 0.94 (d, $J=6.64$ Hz, 3H)。

峰4：4-((1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。0.4715 g，1.249 mmol，產率29.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.46-9.75 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.60-3.79 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 3.00-3.15 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H), 1.75-2.06 (m, 5H), 1.06-1.73 (m, 11H), 0.94 (d, $J=6.25$ Hz, 3H)。

實例18：4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-環己-2-烯基-異吡啶-1,3-二酮。向3-溴-環己烯(500 g，3.12 mmol)於DMF(2000 mL)中之溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺鉀(580 g，3.12 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30小時。用水(1000 mL)稀釋反應混合物，用乙酸乙酯萃取(3次)，且濃縮經合併之有機層，得到

呈灰色固體狀之2-環己-2-烯基-異吡啶-1,3-二酮(520 g, 2.30 mol)。

B. 2-(2-溴-3-羥基-環己基)-異吡啶-1,3-二酮。將2-環己-2-烯基-異吡啶-1,3-二酮(520 g, 2.30 mol)及*N*-溴代丁二醯亞胺(416 g, 2.35 mol)於氯仿(3000 mL)與乙醇(120 mL)之共溶劑中混合，且在室溫下攪拌16小時。當HPLC顯示起始物質耗盡時，濃縮反應混合物，得到殘餘物，用鹽酸溶液(450 mL, 2.0 mol)及THF(2000 mL)稀釋該殘餘物，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應混合物，得到粗產物。用乙醇洗滌粗產物(2次)，得到呈白色固體狀之2-(2-溴-3-羥基-環己基)-異吡啶-1,3-二酮(400 g, 1.23 mol)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm 7.87 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。

C. 2-(3-羥基-環己基)-異吡啶-1,3-二酮。將氫化三正丁基錫(430 g, 1.48 mol)添加至2-(2-溴-3-羥基-環己基)-異吡啶-1,3-二酮(400 g, 1.23 mol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)(20 g)於甲苯(4000 mL)及甲醇(400 mL)中之經攪拌溶液中，且在80℃下攪拌反應混合物64小時。濃縮反應混合物，得到粗產物。用石油醚及乙酸乙酯(1:1)洗滌粗產物，得到呈白色固體狀之2-(3-羥基-環己基)-異吡啶-1,3-二酮(240 g, 0.98 mol)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm 7.82 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (t, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.31 (m, 1H)。

D. (1*S*,3*R*)-2-(3-羥基-環己基)-異吡啶-1,3-二酮及(1*R*,3*S*)乙酸3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-環己酯。在室溫下於氮氣下，將2-(3-羥基-環己基)-異吡啶-1,3-二酮(240 g, 0.98 mol)及脂肪酶B(87 g)於THF(3000 mL)中之溶液攪拌1至2小時。接著向溶液中添加乙酸乙酯(252 g, 2.88 mol)，且在室溫下攪拌反應混合物3至5小時。接著過濾反應混合物且濃縮濾液，得到粗產物。在矽膠上(用石油醚/乙酸

乙酯=10:1溶離)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(1*S*,3*R*)-2-(3-羥基-環己基)-異吲哚-1,3-二酮(R_f =0.6，石油醚/乙酸乙酯=3/1，90 g，0.37 mol，產率：39%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm 7.82 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.31 (m, 1H)。

呈白色固體狀之(1*R*,3*S*)乙酸3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-環己酯(R_f =0.2，石油醚/乙酸乙酯=3/1，110 g，0.38 mol，產率：39%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm 7.83 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.46 (m, 1H)。

E. (1*S*,3*R*)-3-胺基-環己醇。向(1*S*,3*R*)-2-(3-羥基-環己基)-異吲哚-1,3-二酮(90 g，0.37 mol)於乙醇(1500 mL)中之溶液中添加胼(90 g，1.8 mol)，且在100℃下攪拌反應溶液3小時。過濾反應溶液，且濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之(1*S*,3*R*)-3-胺基-環己醇(25 g，0.21 mmol)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.54 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.06 (m, 2H)。

F. 4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸乙酯。向4-氯-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲酸乙酯(4.38 g，18.82 mmol)及(1*S*,3*R*)-3-胺基環己醇(2.276 g，19.76 mmol)於乙醇(75 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(4.93 mL，28.2 mmol)。將反應混合物加熱至60℃，維持2小時，移除熱且濃縮，接著藉由矽膠層析(20%至100%乙酸乙酯/己烷)純化。合併所要產物溶離份且濃縮，得到呈白色泡沫狀之4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5 g，16.06 mmol，產率85%)。MS (ESI) m/z 312.1 [M+1]⁺。

G. 4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。向4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基-胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5 g，16.06

mmol)於乙醇(50 ml)中之攪拌溶液中添加2 M氫氧化鈉(20 ml, 40.0 mmol)。在室溫下持續攪拌1小時。藉由添加飽和檸檬酸中和反應混合物。過濾所得沈澱物且乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(4.5 g, 15.88 mmol, 產率99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.21 (br. s., 1H), 8.44-8.54 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H), 3.56 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.84 (d, *J*=10.15 Hz, 1H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.11-1.36 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 284.1 [M+1]⁺。

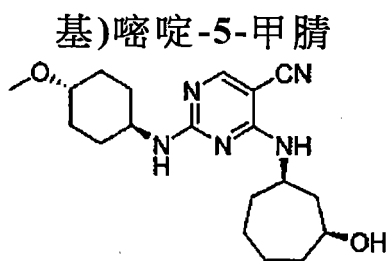
H. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(4.5 g, 15.88 mmol)及HATU(9.06 g, 23.82 mmol)溶解於DMF(75 mL)中且在室溫下攪拌5分鐘，接著添加氯化銨(4.25 g, 79 mmol)及DIEA(13.87 mL, 79 mmol)。添加鹼時，反應物變成黃色。在室溫下攪拌反應物1小時，接著分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層一次，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(4.19 g, 14.84 mmol, 產率93%)。MS (ESI) *m/z* 283.2 [M+1]⁺。

I. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(302 mg, 1.070 mmol)於DCM(10 ml)及丙酮(10 ml)中之攪拌懸浮液中添加3-氯過氧苯甲酸(479 mg, 2.139 mmol)。在室溫下攪拌反應物1.5小時。藉由添加10 mL 10%硫代硫酸鈉溶液淬滅粗反應混合物，攪拌5分鐘，接著分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌有機層。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取經合併之水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環

己基-胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(259 mg, 0.824 mmol, 產率 77%)。MS (ESI) m/z 315.2 $[M+1]^+$ 。

J. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1R,3S)-3-羥基-環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.178 g, 0.566 mmol)及(1r,4r)-4-甲氧基環己胺(0.146 g, 1.132 mmol)於DMSO(1.132 ml)中之攪拌溶液中添加DIEA(0.395 ml, 2.265 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物17小時。濃縮粗反應混合物，且藉由矽膠層析(0%至15%甲醇/乙酸乙酯)純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈淺褐色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺(0.08 g, 0.220 mmol, 產率38.9%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.50-3.63 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 6H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.19-1.41 (m, 8H)。MS (ESI) m/z 364.6 $[M+1]^+$ 。

實例19：4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈



A. 4-羥-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈。在-10℃(鹽冰浴)下，將(1r,4r)-4-甲氧基環己胺(6.37 g, 49.3 mmol)、2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(6 g, 34.5 mmol)及DIEA(9.03 mL, 51.7 mmol)於THF(180 mL)中混合，且在相同溫度下攪拌5小時。進一步攪拌反應混合物隔夜，同時溫度緩慢升至室溫。由LC/MS分析反應混合物，顯示以約3:7之比率形成產物。在減壓下濃縮反應混合物，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸

鎂乾燥。藉由過濾移除乾燥劑，且濃縮溶液。藉由急驟層析(含0%至20%乙酸乙酯之己烷)純化所得粗混合物，得到呈白色固體狀之4-氯-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(5.79 g, 21.71 mmol, 產率62.9%； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ ppm 8.74 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.60-8.72 (m, 1H), 3.58-3.80 (m, 1H), 3.18 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 2.97-3.12 (m, 1H), 1.96 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.21-1.39 (m, 2H), 1.06-1.22 (m, 2H)；MS (ES) m/z 267.2 $[\text{M}+1]^+$)及呈白色固體狀之2-氯-4-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(2.5 g, 9.37 mmol, 產率27.2%； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.90 (dtd, $J=11.6, 7.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.98-3.10 (m, 1H), 1.98 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 1.36-1.54 (m, 2H), 1.05-1.22 (m, 2H)。MS (ES) m/z 267.1 $[\text{M}+1]^+$)。

在以下實驗中確認經分離異構體之區位化學：

在70°C下，將4-氯-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(50 mg, 0.187 mmol)、二乙醯氧基鈣(42.1 mg, 0.187 mmol)及甲酸銨(59.1 mg, 0.937 mmol)於甲醇(1 mL)中攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土襯墊過濾。濃縮所得溶液且進行急驟層析(含0%至15%甲醇之DCM)，得到呈白色固體狀之2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz；在室溫下量測): δ ppm 8.66 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.62-3.77 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99-3.12 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.84 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.21-1.37 (m, 2H), 1.06-1.21 (m, 2H)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz；在80°C下量測): δ ppm 8.57 (br. s., 1H), 7.91 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.68-3.85 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.87 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 1.26-1.41 (m, 2H),

1.11-1.26 (m, 2H)。

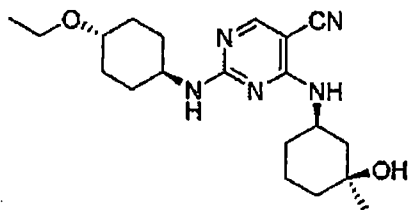
將與上文所述相同之方法應用於2-氯-4-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈，得到呈白色固體狀之4-((1R,4R)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz；在室溫下量測): δ ppm 8.56 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 7.74-7.91 (m, 1H), 3.86-4.11 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.12 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.78 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.05-1.18 (m, 2H)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz；在80°C下量測): δ ppm 8.53 (d, *J*=28.1 Hz, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 3.93-4.08 (m, 1H), 3.16 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 1.91-2.07 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.37-1.54 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 2H)。

B. (1S,3R)-3-胺基環庚醇鹽酸鹽。在0°C下，向劇烈攪拌之甲醇(60 mL)中添加乙醯氯(5.11 mL, 72.0 mmol)，且攪拌所得混合物30分鐘。添加(1R,3S)-3-羥基-環庚基胺基甲酸第三丁酯(5500 mg, 23.98 mmol；如本文所述合成)，接著在室溫下攪拌所得混合物隔夜。在減壓下將反應混合物濃縮成油狀物，用乙醚(100 mL)濕磨隔夜。過濾固體，用乙醚沖洗，且在減壓下乾燥數小時，得到呈白色固體狀之(1S,3R)-3-胺基環庚醇鹽酸鹽(3780 mg, 22.82 mmol, 產率95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.85 (br. s., 3H), 4.69 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 3.64 (t, *J*=8.79 Hz, 1H), 3.07-3.21 (m, 1H), 2.05 (d, *J*=12.89 Hz, 1H), 1.69-1.94 (m, 2H), 1.28-1.68 (m, 7H)。MS (ESI) *m/z* 130.1 [M+1]⁺。

C. 4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(200 mg, 0.750 mmol)及(1S,3R)-3-胺基環庚醇鹽酸鹽(186 mg, 1.125 mmol)於DMF(4 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(0.458 mL, 2.62 mmol)。在70°C下攪拌所得混合物4小時，接著冷卻至環境溫度隔

夜。在減壓下移除DMF，且使用矽膠層析(含0%至50%乙酸乙酯+10% 7 N氨之甲醇溶液之己烷)純化剩餘殘餘物，得到4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(210 mg，0.584 mmol，產率78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07-8.23 (m, 1H), 7.06-7.61 (m, 2H), 4.49-4.63 (m, 1H), 4.00-4.27 (m, 1H), 3.55-3.82 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.00-3.16 (m, 1H), 1.07-2.08 (m, 18H)。MS (ESI) *m/z* 360.5 [M+1]⁺。

實例 20：2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈



A. (1r,4r)-4-(三苯甲基胺基)環己醇。向(1r,4r)-4-胺基環己醇(10 g，87 mmol)於DCM(250 mL)及TEA(11.2 g，112 mmol)中之經冷卻(0℃)溶液中添加三苯甲基氯(24.2 g，87 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液以淬滅反應物，且用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含50%乙酸乙酯之DCM)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(24.8 g，70 mmol，產率80%)。MS (ESI) *m/z* 243.2 [M - 4-胺基環己醇]⁺。

B. (1r,4r)-4-乙氧基-N-三苯甲基環己胺。在0℃下，向(1r,4r)-4-(三苯甲基胺基)環己醇(15.0 g，42 mmol)於DMF(100 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中添加氫化鈉(3.4 g，84 mmol，60%，於礦物油中)及碘乙烷(7.2 g，46 mmol)。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。添加飽和氯化氨(ammonia chloride)水溶液以淬滅反應物，且用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之萃取物且經無水硫酸鈉乾燥。過濾

且在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(11.9 g, 31 mmol, 產率79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56-7.54 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 3H), 3.42-3.38 (q, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.10 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.01-0.88 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 243.2 [M - 4-乙氧基環己胺]⁺。

C. (1r,4r)-4-乙氧基環己胺。在0℃下，向(1r,4r)-4-乙氧基-*N*-三苯甲基環己胺(13.1 g, 34 mmol)於DCM(10 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中添加三氟乙酸(18 mL)。所得混合物呈暗紅色。添加三乙基矽烷(5 mL)直至所得混合物無色為止。在0℃下再攪拌反應物15分鐘。在真空中移除所有揮發物後，在高真空下進一步乾燥殘餘物2小時，得到呈白色固體狀之粗產物。將粗產物溶解於乙酸乙酯及鹽酸鹽水溶液(150 mL, 0.25 mol/L)中。移除有機層，且用乙酸乙酯洗滌水層兩次。在高真空下濃縮水層，得到呈白色固體狀之所要胺之粗鹽酸鹽(6.1 g, 34 mmol, 產率100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* 144.0 [M+H]⁺。

D. 4-氯-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。向(1r,4r)-4-乙氧基環己胺(6.82 g, 37.9 mmol)及2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(6 g, 34.5 mmol)於THF(115 mL)中之經冷卻(-60℃)溶液中逐滴添加DIEA(15.02 mL, 86 mmol)。在-60℃下攪拌所得混合物1小時，接著升溫至室溫隔夜。濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析(含14%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物。合併產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之2-氯-4-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈(3.33 g, 11.86 mmol, 產率34.4%)及4-氯-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(5.5 g, 19.59 mmol, 產率56.8%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 8.62-8.87 (m, 2H), 3.61-3.86 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=7.03, 2.34$ Hz, 2H), 3.12-3.26 (m, 1H), 1.75-2.15 (m, 4H), 1.13-1.44 (m, 4H), 1.08 (td, $J=6.93, 1.76$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 281.1 $[M+1]^+$ 。藉由與4-氯-2-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(如本文所述合成)之質子光譜進行比較來確認主要異構體之區位化學。

E. (1*S*,3*R*)-3-(二苯甲基胺基)環己醇。在室溫下，向(1*S*,3*R*)-3-胺基環己醇(5 g, 43.4 mmol; 如Tetrahedron: Asymmetry 15 (2004) 2051-2056中所述而製備)及碳酸氫鈉(12.03 g, 143 mmol)於乙醇(100 mL)中之懸浮液中添加(氯甲基)苯(15.01 mL, 130 mmol)。在75°C下加熱反應混合物隔夜。如由LCMS及TLC指示反應完成時，過濾反應混合物且濃縮濾液。接著將殘餘物溶解於DCM(250 mL)中，且用氫氧化鈉水溶液(1 N, 2×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，濃縮，且藉由矽膠層析(含0%至80%乙酸乙酯之己烷)純化，得到呈濃稠黃色油狀之(1*S*,3*R*)-3-(二苯甲基胺基)環己醇(11.70 g, 91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.26-7.37 (m, 8H), 7.17-7.22 (m, 2H), 4.56 (d, $J=4.30$ Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.41 (tt, $J=3.17, 11.86$ Hz, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.72 (d, $J=8.20$ Hz, 2H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.18-1.28 (m, 2H), 0.98 (t, 2H); MS (ESI) m/z 296.4 $[M+1]^+$ 。

F. (R)-3-(二苯甲基胺基)環己酮。將乙二醯氯(3.81 mL, 43.6 mmol)溶解於無水DCM(150 mL)中且冷卻至-78°C。向反應混合物中逐滴添加含DMSO(6.75 mL, 95.0 mmol)之無水DCM(20 mL)，且在-78°C下攪拌反應物15分鐘。接著，使用加料漏斗逐滴添加含(1*S*,3*R*)-3-(二苯甲基胺基)-環己醇(11.7 g, 39.6 mmol)之無水DCM(100 mL)，且在-78°C下攪拌反應物15分鐘。接著添加TEA(27.6 mL, 198 mmol)，且在-78°C下攪拌反應物1小時。移除乾冰浴，且使反應混合物升溫至室溫

並攪拌隔夜。用鹽水(5×500 mL)洗滌反應混合物，分離有機層，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈褐色固體狀之(R)-3-(二苯甲基胺基)環己酮(10.2 g, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.26-7.39 (m, 8H), 7.17-7.25 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 4H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 294.4 [M+1]⁺。

G. (3R,5R)-N,N-二苯甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-胺及(3S,5R)-N,N-二苯甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-胺。在室溫下於氮氣氛圍下，向(R)-3-(二苯甲基胺基)環己酮(10.2 g, 34.8 mmol)及碘化三甲基銻(14.90 g, 73.0 mmol)於無水DMSO(260 mL)中之黃色溶液中逐份添加第三丁醇鈉(6.68 g, 69.5 mmol)。在室溫下於氮氣下攪拌反應混合物隔夜。如由LCMS及TLC指示反應完成時，用1 L水淬滅反應物且用乙酸乙酯(2×800 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥有機相，濃縮且乾燥，得到呈黃色固體狀之(3R,5R)-N,N-二苯甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-胺與(3S,5R)-N,N-二苯甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-胺之混合物(10.6 g, 99%)。該混合物未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 308.4 [M+1]⁺。

H. (1R,3R)-3-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇及(1S,3R)-3-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇。在0℃下於氮氣下，向固體氫化鋰鋁(95% LAH, 3.47 g, 87 mmol)於THF(230 mL)中之混合物中極緩慢地添加上述(3R,5R)-N,N-二苯甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-胺與(3S,5R)-N,N-二苯甲基-1-氧雜螺[2.5]辛-5-胺之混合物(10.69 g, 34.8 mmol)於THF(230 mL)中之澄清淺黃色溶液。使反應混合物達到室溫，接著在65℃下於氮氣下加熱隔夜。如由LCMS及TLC指示反應完成時，將反應混合物轉移至圓底燒瓶中，接著用THF(100 mL)稀釋，冷卻至0℃，且在攪拌下逐滴添加飽和硫酸鈉水溶液直至反應物停止鼓泡為止。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著在粗製燒結漏斗中經矽藻土過濾至圓底燒瓶

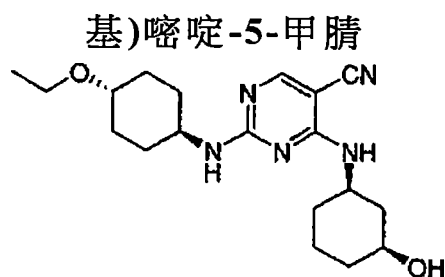
中。用THF充分洗滌濾餅，且在減壓下濃縮無色濾液。藉由矽膠層析(含0%至60%乙酸乙酯之己烷)純化所得粗混合物，得到呈白色固體狀之較快溶離異構體(1R,3R)-3-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇(5.5 g, 50%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.25-7.36 (m, 8H), 7.15-7.21 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.86 (tt, $J=3.37, 12.06$ Hz, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 3H), 1.32 (t, $J=12.30$ Hz, 1H), 1.15-1.27 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 310.4 $[\text{M}+1]^+$)，接著得到呈濃稠黃色油狀之較慢溶離異構體(1S,3R)-3-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇(5.1 g, 47%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.26-7.36 (m, 8H), 7.16-7.23 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.49-3.63 (m, 4H), 2.46 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.59 (d, $J=9.76$ Hz, 1H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.17-1.30 (m, 2H), 0.98-1.13 (m, 1H), 0.89 (s, 3H); MS (ESI) m/z 310.4 $[\text{M}+1]^+$)。使用COSY NMR實驗及上文所報導之 ^1H NMR數據來驗證胺基醇之區位化學。對於較慢溶離異構體，在胺基環己基碳與甲基碳上之質子之間觀測到NOE(經由NOESY實驗)。由此驗證此兩種官能基之間的順式關係(缺乏此空間接近性之反式關係不會展示此種效應)，繼而確認此異構體為(1S,3R)-3-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇。

I. (1S,3R)-3-胺基-1-甲基環己醇。用氫氧化鈾/碳處理(1S,3R)-3-(二苯甲基胺基)-1-甲基環己醇(5.0 g, 16.16 mmol)於乙醇(150 mL)中之溶液，且在經氫氣填充之氣球下攪拌隔夜。如由LCMS指示反應完成時，經矽藻土襯墊過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈濃稠黃色油狀之(1R,3R)-3-胺基-1-甲基環己醇(1.3 g, 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.87 (br. s., 1H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.21-1.40 (m, 4H), 1.11-1.20 (m, 1H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z 130.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

J. 2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環

己基胺基)嘧啶-5-甲腈。在螺旋蓋小瓶中，將4-氯-2-((1*r*,4*r*)-4-乙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(350 mg, 1.247 mmol)、(1*S*,3*R*)-3-胺基-1-甲基環己醇(242 mg, 1.870 mmol)及DIEA(0.327 mL, 1.870 mmol)溶解於DMF(3.5 mL)中。在70℃下攪拌反應混合物4小時。如由LCMS及TLC指示反應完成後，濃縮反應混合物，且藉由使用含0%至100%乙酸乙酯之己烷梯度進行矽膠層析來純化所得殘餘物。合併所要產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之2-((1*r*,4*R*)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(0.356 g, 產率76%, 純度98.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.09-8.24 (m, 1H), 7.28-7.63 (m, 2H), 4.71-4.90 (m, 1H), 4.21 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 3.57-3.78 (m, 1H), 3.43 (q, *J*=7.03 Hz, 2H), 3.11-3.23 (m, 1H), 1.78-2.02 (m, 4H), 1.48-1.74 (m, 5H), 1.16-1.47 (m, 6H), 1.11-1.16 (m, 4H), 1.08 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* 374.5 [*M*+1]⁺。

實例21：2-((1*r*,4*R*)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈



A. 2-氯-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈及4-氯-2-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。在-60℃下，將含2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(900 mg, 5.17 mmol)之無水乙醇(5 mL)及含(1*R*,3*S*)-*S*-胺基-環己醇(624 mg, 5.43 mmol; 如Tetrahedron: Asymmetry 15 (2004) 2051-2056中所述而製備)之無水乙醇(5 mL)混合，接著逐滴添加DIEA(1.0 g, 7.75 mmol)。在-60℃下攪拌混合物1小時，接著在室溫下攪拌隔夜。移除揮發性部分，且在矽膠上(用含9.1%至33%乙酸乙

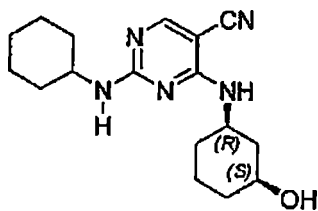
酯之石油醚溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-氯-2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈(600 mg, 2.38 mmol, 產率46%)及呈白色固體狀之2-氯-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(270 mg, 1.07 mmol, 產率20%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=3.90$ Hz, 1H), 3.95-4.11 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 1H), 1.93 (d, $J=11.71$ Hz, 1H), 1.60-1.84 (m, 3H), 1.03-1.50 (m, 4H); MS (ESI) m/z 253.2 $[\text{M}+1]^+$)。在以下步驟B中確認次要區位異構體之區位化學。

B. (1S,3R)-3-(5-(胺基甲基)嘧啶-4-基胺基)環己醇。向2-氯-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈(70 mg, 0.277 mmol)及氫氧化鉍(500 μl , 12.84 mmol)於乙醇(4 mL)中之混合物中添加阮尼鎳(16.26 mg, 0.277 mmol)。將所得混合物抽真空，接著在大氣壓及環境溫度下於氫氣球下攪拌隔夜。在真空中移除乙醇，且使用逆相製備型HPLC(5%至80%乙腈+含0.1% TFA之水+0.1% TFA, 經30分鐘)純化剩餘殘餘物。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO_3 樹脂SPE管以移除TFA(0.9 mmol碳酸氫鹽當量)，接著在減壓下濃縮，得到呈油狀之標題化合物，其僅用於NMR目的。由 ^1H NMR光譜中存在兩個不同芳族峰且NOESY光譜中在C5亞甲基氫與此等芳族峰中僅一者之間觀測到NOE信號來確認區位化學。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.32 (d, $J=7.48$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=3.87$ Hz, 1H), 3.88-4.01 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (d, $J=3.61$ Hz, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.99 (br. s., 2H), 1.81 (t, $J=13.28$ Hz, 2H), 1.69 (dt, $J=13.35$, 3.51 Hz, 1H), 1.01-1.35 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 223.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

C. 2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。將2-氯-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈

(270 mg, 1.07 mmol)、(1*r*,4*r*)-4-乙氧基環己胺鹽酸鹽(289 mg, 1.60 mmol；如本文所述合成)及碳酸銨(698 mg, 2.14 mmol)於無水正丁醇(10 mL)中之混合物在80℃下攪拌1天，接著在120℃下攪拌5小時。在水與DCM之間萃取混合物。合併有機層，濃縮且在矽膠上(用含9.1%至33%乙酸乙酯之石油醚溶離)純化，得到呈白色粉末狀之2-((1*r*,4*R*)-4-乙氧基環己基-胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(202 mg, 0.56 mmol, 產率52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.51 (d, *J*=3.6, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.47 (q, *J*=6.8, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.47-1.25 (m, 8H), 1.10 (t, *J*=7.2, 3H)；MS(ESI): *m/z* 359.9 [M+1]⁺。

實例22：2-(環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈

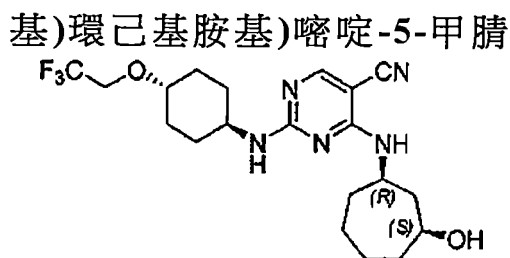


A. 2-(環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈。

在70℃下，將環己胺(0.181 mL, 1.583 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液、2-氯-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈(0.200 g, 0.791 mmol；如本文所述合成)及DIEA(0.276 mL, 1.583 mmol)加熱隔夜。如由LCMS及TLC指示反應完成後，使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。藉由使用含0%至70%乙酸乙酯(含有10%氨飽和甲醇)之己烷梯度進行矽膠層析來純化所得粗物質。合併所要產物溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之2-(環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈(0.220 g, 產率88%，純度98.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08-8.21 (m, 1H), 7.08-7.56 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 3.93-4.13 (m, 1H), 3.44-3.77 (m, 2H), 1.83-2.02 (m, 2H), 1.65-1.82

(m, 6H), 1.58 (d, $J=14.84$ Hz, 1H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.08-1.30 (m, 7H); MS (ESI) m/z 316.4 $[M+1]^+$ 。

實例23：4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲腈

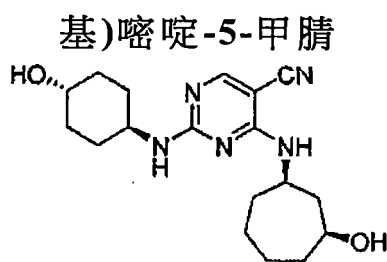


A. 4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.4 g, 2.155 mmol)及(1S,3R)-3-胺基環庚醇鹽酸鹽(0.428 g, 2.59 mmol; 如本文所述合成)於DMF(3 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(1.126 mL, 6.46 mmol), 且在60°C下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫, 且傾倒至水(50 mL)中。攪拌懸浮液5分鐘, 接著過濾, 得到呈灰白色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.404 g, 1.451 mmol, 產率67.4%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.21 (br. s., 1H), 3.74 (td, $J=8.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.66-1.97 (m, 5H), 1.35-1.66 ppm (m, 5H); MS (ESI) m/z 138.1 $[M+1]^+$ 。

B. 4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。將4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(381 mg, 1.369 mmol)溶解於NMP(7 mL)中。接著在0°C下逐份添加mCPBA(675 mg, 3.01 mmol), 且在室溫下攪拌反應物90分鐘。向反應混合物中添加(1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己胺(0.405 g, 2.054 mmol)(如本文所述而製備)及DIEA(0.956 mL, 5.48 mmol), 且在室溫下攪拌5分鐘。在80°C下再攪拌反應混合物30分鐘, 此後LCMS顯示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫且用水(30

mL)稀釋。使混合物在室溫下靜置4小時，在此期間所要產物沈澱出。過濾產物，且依序用水及己烷洗滌所收集之固體並在真空下乾燥，得到呈褐色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(0.444 g, 1.039 mmol, 產率76%)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 8.08-8.22 (m, 1H), 7.06-7.59 (m, 2H), 4.51-4.60 (m, 1H), 4.01-4.24 (m, 1H), 3.54-3.78 (m, 2H), 3.44 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.11-3.24 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 4H), 1.12-1.88 (m, 14H), 1.08 ppm (t, *J*=7.0 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z* 374.2 [M+1]⁺。

實例24：4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈



A. 4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲腈。

將4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(457 mg, 1.642 mmol；如本文所述合成)溶解於NMP(10 mL)中。接著在0℃下逐份添加mCPBA(736 mg, 3.28 mmol)，且在室溫下攪拌反應物2小時。LCMS指示起始物質耗盡且形成磺中間物。此反應物未經進一步純化即進行下一步驟。MS (ESI) *m/z* 311.1 [M+1]⁺。

B. 4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。

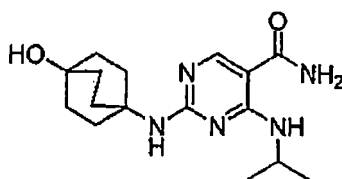
向先前步驟之反應混合物中添加(1r,4r)-4-胺基環己醇鹽酸鹽(0.374 g, 2.465 mmol)及DIEA(1.435 mL, 8.22 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物1小時，接著使反應混合物冷卻至室溫。在減壓下蒸發溶劑，且藉由急驟層析(含0%至10%氨飽和甲醇之DCM)純化所得殘餘物，得到呈褐色固體狀之4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-

4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(0.250 g, 0.724 mmol, 產率44.0%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07-8.21 (m, 1H), 7.05-7.55 (m, 2H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.02-4.25 (m, 1H), 3.51-3.79 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 1.75-1.97 (m, 8H), 1.39-1.70 (m, 6H), 1.14-1.31 (m, 4H); MS (ESI) m/z 346.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例25：2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲

醯胺



A. 環己烷-1,4-二甲酸二甲酯。在 0°C 下，向環己烷-1,4-二甲酸(100 g, 0.58 mol)於無水甲醇(800 mL)中之經攪拌溶液中添加二氯化硫(208 g, 1.75 mol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著濃縮溶液且將殘餘物傾倒至水中。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮，得到環己烷-1,4-二甲酸二甲酯(105 g, 0.53 mol, 產率90.5%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

B. 1-(2-氯乙基)環己烷-1,4-二甲酸二甲酯。在 -78°C 下，經20分鐘，向二異丙胺(88 mL, 0.62 mol)於無水THF(500 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(240 mL, 0.6 mol, 2.5 M己烷溶液)。在 0°C 下於氮氣下攪拌混合物30分鐘。在 -40°C 下，經30分鐘，向環己烷-1,4-二甲酸二甲酯(100 g, 0.5 mol)及六甲基磷醯胺(360 mL, 2 mol)於無水THF(800 mL)中之混合物中添加二異丙胺鋰(上文新製備)。在此溫度下攪拌1小時後，經1小時添加1-溴-2-氯乙烷(42 mL, 0.5 mol)。在 -78°C 下攪拌混合物3小時，接著升溫至室溫且攪拌隔夜。向反應混合物中添加鹽酸水溶液(3 N, 420 mL)，且攪拌混合物10分鐘。藉由在減壓下蒸發

移除溶劑。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取水層，且用鹽水(2×300 mL)洗滌經合併之萃取物並經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮，得到1-(2-氯乙基)環己烷-1,4-二甲酸二甲酯(116 g，產率88%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H)。

C. 雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸二甲酯。在-78℃下，經20分鐘，向二異丙胺(77 mL，0.54 mol)於無水THF(500 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(210 mL，0.53 mol，2.5 M己烷溶液)。接著在0℃下於氮氣下攪拌混合物30分鐘。在-40℃下，經30分鐘，向1-(2-氯乙基)環己烷-1,4-二甲酸二甲酯(116 g，0.44 mol)及六甲基磷醯胺(317 mL，1.7 mol)於無水THF(800 mL)中之混合物中添加二異丙胺鋰(上文新製備)。在-78℃下攪拌混合物2小時，接著攪拌隔夜，同時使其升溫至室溫。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液(200 mL)，且攪拌混合物10分鐘。藉由在減壓下蒸發移除溶劑。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取水層。用鹽水(2×300 mL)洗滌經合併之萃取物且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到標題化合物(58 g，0.25 mol，兩個步驟之產率為50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.65 (s, 6H), 1.81 (s, 12H)。

D. 4-(甲氧羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸。在回流下加熱雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸二甲酯(58.0 g，0.25 mol)於甲醇(600 mL)中之溶液。經30分鐘，向此溶液中添加氫氧化鉀(9.8 g，0.175 mol)於甲醇(100 mL)及水(12 mL)中之溶液。使反應混合物回流24小時。接著移除溶劑且用水稀釋殘餘物。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取水溶液以回收起始物質(22.0 g)，且藉由添加鹽酸將水層酸化至pH 3。形成沈澱物且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經硫酸

鈉乾燥且濃縮，得到標題產物(30.0 g, 0.14 mol, 產率55%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.65 (s, 3H), 1.81 (s, 12H); MS (ESI) m/z 211.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

E. 4-溴雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯。向4-(甲氧羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(11.0 g, 51.8 mmol)於丙酮(80 mL)中之懸浮液中添加1 M 氫氧化鈉水溶液(51.8 mL, 51.8 mmol)。接著添加硝酸銀(8.8 g, 51.9 mmol)於水(10 mL)中之溶液。藉由過濾收集所形成之沈澱物，用水、丙酮及乙醚洗滌且在115°C下於真空中乾燥4小時。將所獲得之(4-(甲氧羰基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羰氧基)銀(15.3 g, 47.9 mmol)懸浮於己烷(125 mL)中，接著在室溫下經30分鐘向反應混合物中添加溴(7.7 g, 48.1 mmol)。添加完成後，在室溫下再攪拌反應混合物30分鐘。過濾反應混合物以移除固體，且用己烷(4×150 mL)洗滌濾餅。用飽和碳酸氫鈉(2×150 mL)及鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機濾液，接著經硫酸鎂乾燥。在真空下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到標題化合物(4.2 g, 0.17 mol, 兩個步驟之產率為33%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.64 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 6H), 1.98-1.94 (m, 6H)。

F. 4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸。使4-溴雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(17.0 g, 69.0 mmol)於氫氧化鈉水溶液(1500 mL, 1%)中回流24小時。冷卻後，用鹽酸(6 N, 100 mL)酸化反應溶液且用乙醚(6×500 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之乙醚層且濃縮，得到標題化合物(10.4 g, 61.1 mmol, 產率89%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 169.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

G. 4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸苯甲酯。向4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(10.4 g, 61.1 mmol)於二噁烷(150 mL)中之溶液中添加DIEA(11.8 g, 91.5 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(25 g, 91.5

mmol)及苯甲醇(131 g, 1.22 mol)。在80℃下攪拌混合物隔夜。接著在減壓下濃縮反應物以移除二噁烷及苯甲醇(100℃, 2 mm Hg)。藉由矽膠管柱層析(含5%甲醇之DCM)純化殘餘物，得到標題產物(15.4 g, 54 mmol, 產率91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.30 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.55 (br s, 1H), 2.01-1.95 (m, 6H), 1.77-1.72 (m, 6H); MS (ESI) m/z 276.3 [M+H]⁺。

H. 4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-醇鹽酸鹽。向4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸苯甲酯(14.8 g, 53 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.5 g, 10%)。在50℃下於氫氣氛圍(50 Psi)下攪拌反應混合物隔夜，且經矽藻土過濾。濃縮濾液，且將殘餘物添加至含鹽酸之甲醇(10%, 50 mL)中。在室溫下攪拌混合物2小時。接著再濃縮混合物且添加THF(20 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時，且收集沈澱物並乾燥，得到標題產物(6.7 g, 36 mmol, 產率70%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 3H), 4.48 (br s, 1H), 1.76-1.80 (m, 6H), 1.58-1.61 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 142.1 [M+1]⁺。

I. 4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。在60℃下，將4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(10 g, 43.0 mmol)、丙-2-胺(4.21 mL, 49.4 mmol)及DIEA(9.76 mL, 55.9 mmol)於乙醇(140 mL)中之混合物加熱隔夜。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮溶劑且添加水。用乙酸乙酯萃取水相3次，且經硫酸鎂乾燥經合併之有機相，過濾並蒸發，得到呈無色油狀之4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(10.10 g, 39.5 mmol, 產率92%)。MS (ESI) m/z 256.1 [M+1]⁺。

J. 4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。在圓底燒瓶中，將4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(10.97 g, 43.0 mmol)溶解於乙醇(150 mL)中，接著添加氫氧化鈉水溶液(1 M, 129 mL, 129 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，接著在減壓下蒸發溶劑。緩

慢添加檸檬酸水溶液(2 M, 129 ml, 258 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物0.5小時。過濾懸浮液, 且用水(2×50 mL)洗滌固體兩次, 接著在45°C下於真空烘箱中乾燥隔夜, 得到4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(8.38 g, 36.9 mmol, 產率86%); MS (ESI) m/z 228.4 $[M+1]^+$ 。

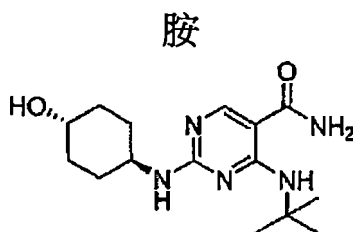
K. 4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(8.38 g, 36.9 mmol)及HATU(21.03 g, 55.3 mmol)於250 mL圓底燒瓶中組合, 接著添加DMF(92 mL)。此後添加氫鹽酸鹽(9.86 g, 184 mmol)及DIEA(32 mL, 184 mmol), 且在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮溶劑且添加水(150 mL)。過濾所得懸浮液, 用水洗滌且在高真空下乾燥隔夜, 得到4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(8 g, 35.4 mmol, 產率96%); MS (ESI) m/z 227.4 $[M+1]^+$ 。

L. 4-(異丙基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺及4-(異丙基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。在0°C下, 向4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(641 mg, 2.8 mmol)於NMP(6 mL)中之溶液中添加mCPBA(852 mg, 4.2 mmol, 純度85%)。在室溫下攪拌反應物1小時。接著添加水(25 mL), 其僅短時間溶解懸浮液以形成另一濃稠沈澱物, 濾除該沈澱物。在減壓下濃縮所得濾液, 得到含標題混合物之NMP, 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 243.3, 259.2 $[M+1]^+$ 。

M. 2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-(異丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。向4-(異丙基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺及4-(異丙基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺於NMP中之溶液(來自先前步驟, 2.8 mmol)中添加4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-醇鹽酸鹽(500 mg, 2.8 mmol)、DIEA(1.1 g, 8.4 mmol), 且在100°C下加熱3天。在減壓下濃

縮所得混合物且藉由製備型薄層層析純化殘餘物，得到最終產物 (74.1 mg，產率8.2%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.88 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.5-6.5 (br s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (brs, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.24-1.12 (m, 6H); MS (ESI) m/z 320.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 純度=96.5%(214 nm)，純度=97.7%(254 nm)。

實例26：4-(第三丁基胺基)-2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯



A. 4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。在60℃下，將4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3 g，12.89 mmol)、2-甲基丙-2-胺(1.565 mL，14.83 mmol)及DIEA(2.93 mL，16.76 mmol)於乙醇(20 mL)中之混合物加熱隔夜。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮溶劑且添加水。用乙酸乙酯萃取水相3次，且經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機相，過濾並蒸發，得到呈無色油狀之4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3.20 g，11.86 mmol，產率92%)。MS (ESI) m/z 269.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

B. 4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。在圓底燒瓶中，將4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3.2 g，11.88 mmol)溶解於乙醇(40 mL)中，接著添加1 M氫氧化鈉水溶液(35.6 mL，35.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，接著在減壓下蒸發溶劑。此後緩慢添加2 M檸檬酸水溶液(35.6 mL，71.3 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物0.5小時。過濾懸浮液，且用水(2×50 mL)洗滌固體兩次，接著在45℃下於真空烘箱中乾燥隔夜，得到4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(2.83 g，11.73 mmol，產率99%)。MS (ESI) m/z

242.3 $[M+1]^+$ 。

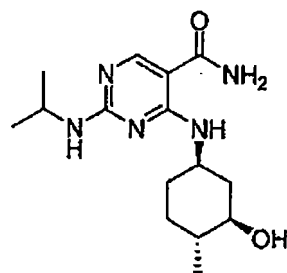
C. 4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(2.83 g, 11.73 mmol)及六氟磷酸(V)2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄(6.69 g, 17.59 mmol)於250 mL圓底燒瓶中組合，接著添加DMF(29 mL)。此後添加氦鹽酸鹽(3.14 g, 58.6 mmol)及DIEA(10.21 mL, 58.6 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮溶劑且添加水(150 mL)。過濾所得懸浮液，用水洗滌且在高真空下乾燥隔夜，得到4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲醯胺(2.54 g, 10.57 mmol, 產率90%)。MS (ESI) m/z 241.2 $[M+1]^+$ 。

D. 4-(第三丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。在0°C下，向4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(0.6 g, 2.497 mmol)於NMP(5 mL)中之攪拌溶液中添加mCPBA(0.839 g, 3.74 mmol)，且在室溫下繼續攪拌1小時。LCMS顯示完全轉化成所要產物。反應混合物未經進一步純化即進行下一反應。MS (ESI) m/z 273.2 $[M+1]^+$ 。

E. 4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。向來自先前步驟之4-(第三丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺溶液中添加DIEA(2.181 mL, 12.49 mmol)及(1r,4r)-4-胺基環己醇鹽酸鹽(0.568 g, 3.75 mmol)，且在90°C下攪拌反應物16小時。在減壓下蒸發溶劑，且使用逆相製備型HPLC(0%至50%乙腈+含0.1% TFA之水+0.1% TFA, 經30分鐘)純化所得殘餘物。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO₃樹脂SPE管以移除TFA(0.9 mmol碳酸氫鹽當量)，接著在減壓下濃縮，得到4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.350 g, 1.139 mmol, 產率45.6%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 0.82-0.88 (m, 1H) 1.14-1.30 (m, 5H) 1.42

(s, 9H) 1.85 (d, $J=4.30$ Hz, 4H) 3.38 (br. s, 1H) 3.59 (d, $J=7.42$ Hz, 1H) 4.54 (s, 1H) 7.02 (d, $J=7.81$ Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 9.18 (s, 1H) ; MS(ESI): m/z 308.1 $[M+1]^+$ 。

實例27：4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



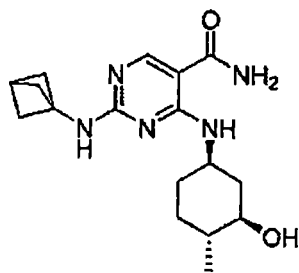
A. 4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲腈(310 mg, 1.670 mmol)及(1R,2R,5R)-5-胺基-2-甲基環己醇鹽酸鹽(304 mg, 1.837 mmol; 如本文所述合成)於DMF(2.4 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(0.873 mL, 5.01 mmol)。在60°C下攪拌所得混合物2小時。LCMS顯示反應完成。在減壓下蒸發溶劑，且用150 mL乙酸乙酯及50 mL水稀釋殘餘物。分離各層，且用75 mL乙酸乙酯萃取水相。用鹽水(2×50 mL)洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮成油狀物，該油狀物在靜置時凝固，得到4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(418 mg, 1.503 mmol, 產率90%)。MS (ESI) m/z 279.3 $[M+1]^+$ 。

B. 4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈。在0°C下，向4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(400 mg, 1.437 mmol)於NMP(5 mL)中之溶液中添加mCPBA(805 mg, 3.59 mmol)，且在室溫下攪拌反應物3小時。所得溶液未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 311.4 $[M+1]^+$ 。

C. 4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲腈。向來自先前步驟之4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(446 mg, 1.437 mmol)溶液中添加丙-2-胺(0.367 mL, 4.31 mmol)及DIEA(1.004 mL, 5.75 mmol)。在80°C下攪拌反應物4小時，接著冷卻至環境溫度。在減壓下蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(含0%至90%乙酸乙酯之己烷)純化殘餘物，得到4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(381 mg, 1.317 mmol, 產率92%)。MS (ESI) m/z 290.2 $[M+1]^+$ 。

D. 4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(0.38 g, 1.313 mmol)溶解於DMSO(5 mL)中。在室溫下，向此溶液中添加50%氫氧化鈉水溶液(0.103 mL, 1.970 mmol)及30%過氧化氫水溶液(0.101 mL, 0.985 mmol)。接著在50°C下攪拌反應混合物1小時。此後，將反應混合物傾倒至冰水(15 mL)中，且攪拌所得混合物1小時。過濾所得沈澱物且用水洗滌，得到4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.210 g, 0.683 mmol, 產率52%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0.94 (d, $J=6.40$ Hz, 4H) 1.12 (d, $J=5.91$ Hz, 9H) 1.65 (dd, $J=13.29, 2.95$ Hz, 1H) 1.92 (br. s., 1H) 2.15 (br. s., 1H) 2.97 (br. s., 1H) 3.81-4.14 (m, 2H) 4.55 (d, $J=5.41$ Hz, 1H) 6.70-7.02 (m, 1H) 8.34 (br. s., 1H) 8.92 (br. s., 1H); MS (ESI) m/z 308.0 $[M+1]^+$ 。

實例28：2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺

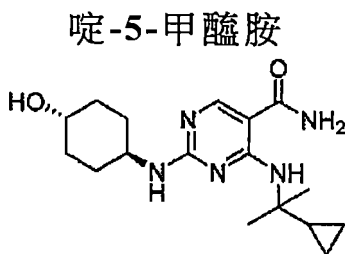


A. 2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲脞。向4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲脞(446 mg, 1.437 mmol; 如本文所述合成)於NMP(5 mL)中之溶液中添加雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽(258 mg, 2.155 mmol; 根據 *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)製備)及DIEA(1.255 mL, 7.18 mmol)。在80℃下攪拌反應物4小時，接著冷卻至環境溫度。在減壓下蒸發溶劑，且藉由急驟層析(含0%至90%乙酸乙酯之己烷)純化殘餘物，得到2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲脞(381 mg, 1.216 mmol, 產率85%)。MS(ESI): m/z 314.0 $[M+1]^+$ 。

B. 2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。在室溫下，將2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲脞(0.38 g, 1.213 mmol)溶解於DMSO(26.9 mL)中，且向此溶液中添加50%氫氧化鈉水溶液(0.097 mL, 1.213 mmol)及30%過氧化氫水溶液(0.137 mL, 1.213 mmol)。接著在50℃下攪拌反應混合物1小時。使反應物冷卻至室溫，且將其傾倒至50 mL冰水中。將白色沈澱物收集於濾紙上且用水洗滌兩次。乾燥沈澱物，得到2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺(0.269 g, 0.812 mmol, 產率67%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 0.94 (d, $J=6.25$ Hz, 3H) 1.10-1.26 (m, 3H) 1.68 (d, $J=10.54$ Hz, 1H) 1.92 (d, $J=10.93$ Hz, 1H) 2.06 (s, 6H) 2.17 (d, $J=9.76$ Hz, 1H) 2.46 (s, 1H) 2.98

(br. s., 1H) 3.82-3.95 (m, 1H) 4.63 (br. s., 1H) 7.16 (br. s., 1H) 7.77 (br. s., 1H) 8.11 (br. s., 1H) 8.33 (s, 1H) 9.24 (br. s., 1H); MS(ESI): m/z 332.3 $[M+1]^+$ 。

實例29：4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(750 mg, 4.0 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液中添加2-環丙基丙-2-胺(400 mg, 4.0 mmol)及DIEA(1560 mg, 12.0 mmol)。在60℃下攪拌所得混合物2小時。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含0%至30%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(665 mg, 2.68 mmol, 產率66%)。MS (ESI) m/z =249.2 $[M+H]^+$ 。

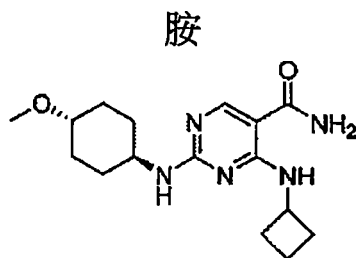
B. 4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(665 mg, 2.68 mmol)於DMSO(4 mL)中之攪拌溶液中添加過氧化氫水溶液(0.162 mL, 30%)及氫氧化鈉水溶液(2.2 mL, 6 mol/L)。在50℃下攪拌所得混合物12分鐘，接著添加水。過濾所要產物且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之粗產物(392 mg, 1.47 mmol, 產率55%)。MS (ESI) m/z 267.3 $[M+H]^+$ 。

C. 4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺及4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(390 mg, 1.46 mmol)於

THF(6 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中逐份添加mCPBA(447 mg, 2.2 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時。在真空下濃縮混合物，且藉由矽膠管柱層析(含2.5%至10% DCM之甲醇)純化，得到4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺與4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物(382 mg, 1.32 mmol, 產率90%)。MS (ESI) m/z 299.1 $[M+H]^+$ 及283.1 $[M+H]^+$ 。

D. 4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(((1r,4r)-4-羥基環己基)-胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺、4-((2-環丙基丙-2-基)胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(191 mg, 0.66 mmol)、(1r,4r)-4-胺基環己醇(114 mg, 0.99 mmol)、DIEA(256 g, 1.98 mmol)及NMP(5 mL)組合，且在100℃下加熱隔夜。濃縮所得混合物，且藉由HPLC(含5%至95%乙腈之水)純化殘餘物，得到標題化合物(129.5 mg, 0.39 mmol, 產率59%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.98-4.96 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 2.14-2.11 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H), 0.48-0.39 (m, 4H); MS (ESI) m/z 334.3 $[M+H]^+$ 。

實例30：4-環丁基胺基-2-(((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-(環丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。在0℃下，向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(2 g, 10.8 mmol)於DMF(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(4.2 g, 32.4 mmol)及環丁胺(2.3 g, 32.4 mmol)。在60℃下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物傾倒至飽和氯化鈉中，且用乙

酸乙酯萃取三次。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到粗產物。經由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗產物，得到呈白色固體狀之所要產物(1.7 g, 7.7 mmol, 產率71%)。MS (ESI) $m/z = 221.2$ $[M+H]^+$ 。

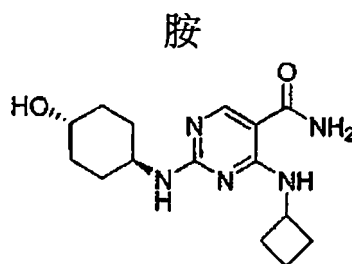
B. 4-(環丁基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲腈及4-(環丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈。將4-(環丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(1.7 g, 7.7 mmol)溶解於DCM(30 mL)中，且冷卻至0℃。向此混合物中逐份添加mCPBA(4.6 g, 23 mmol)，且攪拌反應物1小時。將所得混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液中。用DCM萃取水層三次。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到呈黃色濃稠油狀之4-(環丁基-胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲腈與4-(環丁基胺基)-2-(甲基-磺醯基)嘧啶-5-甲腈之混合物(1.6 g粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) $m/z = 237.2/253.2$ $[M+H]^+$ 。

C. 4-(環丁基胺基)-2-(((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)嘧啶-5-甲腈。向來自先前步驟之4-(環丁基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲腈與4-(環丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈之混合物(1.6 g, 粗物質)中添加(1r,4r)-4-甲氧基環己胺(0.96 g, 7.4 mmol)、1,4-二噁烷(100 mL)及DIEA(4.3 g, 33.4 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔夜。在減壓下移除所有揮發性溶劑後，藉由矽膠管柱層析(含33.3%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所要產物(1.3 g, 產率57%)。MS (ESI) $m/z = 302.1$ $[M+H]^+$ 。

D. 4-(環丁基胺基)-2-(((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-(環丁基胺基)-2-(((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-胺基)嘧啶-5-甲腈(700 mg, 2.3 mmol)於DMSO(8 mL)中之混合物中添加過氧化氫水溶液(1.3 g, 30%, 11.5 mmol)，接著添加氫氧化鈉水溶液(2 mL, 6 mol/L, 11.5 mmol)。在50℃下攪拌混合物0.5小時，接著向反應混合

物中添加水(30 mL)，收集產物且乾燥，得到所要化合物(400 mg，1.25 mmol，產率54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 1.43-1.20 (m, 4H); MS (ESI) m/z =319.9 [M+H]⁺。

實例31：4-(環丁基胺基)-2-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)-嘧啶-5-甲醯



A. 4-(環丁基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲腈及4-(環丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈。將4-(環丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(889 mg，4.04 mmol；如本文所述合成)溶解於DCM(20 mL)中，且冷卻至0℃。向此混合物中逐份添加mCPBA(2.1 g，12.1 mmol)，且攪拌反應物1小時。將所得混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液中。用DCM萃取水層三次。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到呈黃色濃稠油狀之4-(環丁基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲腈與4-(環丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈之混合物(893 mg粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z =237.2/253.2 [M+H]⁺。

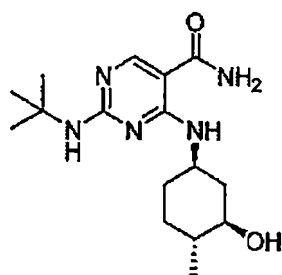
B. 4-(環丁基胺基)-2-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)嘧啶-5-甲腈。向來自先前步驟之4-(環丁基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲腈與4-(環丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈之混合物(424 mg，約1.93 mmol)中添加(1r,4r)-4-胺基環己醇(244 mg，2.12 mmol)、1,4-二噁烷(50 mL)及DIEA (1.2 g，9.65 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔

夜。在減壓下移除所有揮發性溶劑後，藉由矽膠管柱層析(含50%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所要產物(305 mg，1.06 mmol，產率55.4%)。MS (ESI) m/z =288.2 $[M+H]^+$ 。

C. 4-(環丁基胺基)-2-(((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-(環丁基胺基)-2-(((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)-胺基)嘧啶-5-甲腈(305 mg，1.06 mmol)於DMSO(6 mL)中之溶液中添加過氧化氫水溶液(600.1 mg，30%，5.3 mmol)，接著添加氫氧化鈉水溶液(1 mL，6 mol/L，5.3 mmol)。在50℃下攪拌混合物0.5小時，接著添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含0%至10%甲醇之DCM)純化該粗產物，得到標題化合物(248.2 mg，0.81 mmol，產率76.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.46 (brs, 2H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 6H), 1.91-1.88 (s, 2H), 1.55-1.19 (m, 4H)；MS (ESI) m/z =306.0 $[M+H]^+$ 。

實例32：2-(第三丁基胺基)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-

嘧啶-5-甲醯胺



A. (R)-4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯及(S)-4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯。在0℃下，經30分鐘，向(R)-4-甲基環己-3-烯胺與(S)-4-甲基環己-3-烯胺之混合物(40.2973 g，359 mmol；如*J. Org. Chem.* 1992, 57, 3454-3462中所述而製備)於乙醚(498 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二碳酸二第三丁酯(81 g，362 mmol)於乙醚(100

mL)中之溶液。在0°C下攪拌反應物1小時，使其經4小時緩慢達到室溫，接著在室溫下攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗殘餘物。用己烷(500 mL)濕磨粗殘餘物，在0°C下攪拌5分鐘，接著過濾且用己烷(50 mL)洗滌，得到第一批產物(約55 g)。在減壓下濃縮濾液，用己烷濕磨且過濾沈澱物，得到第二批產物(約15 g)。重複此步驟，得到第三批產物(4.25 g)。合併三批產物，得到呈白色固體狀之(R)-4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯與(S)-4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯之混合物(74.25 g, 351 mmol, 產率98%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.72 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 1.93 (br. s., 5H), 1.60 (s, 3H), 1.32-1.44 (m, 10H)。

B. (1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯、(1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯、(1S,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯、(1S,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯。在0°C下，向(R)-4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯與(S)-4-甲基環己-3-烯基胺基甲酸第三丁酯之混合物(13 g, 61.6 mmol)於THF(780 mL)中之攪拌溶液中添加1 M甲硼烷THF複合物(277 mL, 277 mmol)。在0°C下攪拌溶液，使其經1小時達到室溫，接著在室溫下攪拌20小時。用水(330 mL)極緩慢地淬滅反應物，用乙醇(326 mL)稀釋且用5 N氫氧化鈉水溶液(308 mL, 1.54 mol)鹼化。向攪拌兩相混合物中緩慢添加30%過氧化氫(316 mL, 3.08 mol)，且將所得混合物加熱至45°C，維持20小時。用飽和亞硫酸鈉水溶液(573 mL)淬滅粗反應物，且用乙酸乙酯(4×1 L)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。重複上述反應5次(使用3×13 g及2×11 g起始物質)。藉由矽膠層析(含0%至100%乙酸乙酯之己烷)純化來自所有6次反應之經合併粗產物。合併含有產物之溶離份且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之(1R,3R,4R)-3-羥基-4-

甲基環己基胺基甲酸第三丁酯、(1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯、(1S,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯及(1S,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯之混合物(55 g, 242 mmol, 產率72%)。藉由在串聯之3個獨立管柱上利用多次注入進行製備型對掌性SFC來分離4種組成立體異構體。第一管柱：ChiralPak AD-H, 250×50 mm I.D., 於CO₂中之等強度35%甲醇。第二管柱：ChiralPak AD-H, 250×50 mm I.D., 於CO₂中之等強度25%甲醇。第三管柱：ChiralPak AD-H, 250×50 mm I.D., 於CO₂中之等強度15%乙醇。在分析級ChiralPak AD-3管柱(150×4.6 mm I.D., 於CO₂中之5%至40%甲醇(及0.05%二乙胺)(15分鐘過柱時間))上表徵分離之異構體，且標記為中間物1至中間物4。

中間物1：2.0 g (8.72 mmol, 產率3.6%, 根據SFC純化)。滯留時間：4.77分鐘。MS (ESI) m/z 252.1 [M+23]⁺。

中間物2：1.5 g (6.54 mmol, 產率2.7%, 根據SFC純化)。滯留時間：5.08分鐘。MS (ESI) m/z 252.1 [M+23]⁺。

中間物3：16.0 g (69.78 mmol, 產率29.1%, 根據SFC純化)。滯留時間：5.48分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.64-6.86 (m, 1H), 4.43-4.60 (m, 1H), 3.10-3.29 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 1H), 1.49-1.72 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.98-1.14 (m, 3H), 0.76-0.96 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 252.1 [M+23]⁺。

中間物4：18.5 g (80.68 mmol, 產率33.6%, 根據SFC純化)。滯留時間：7.79分鐘。MS (ESI) m/z 252.1 [M+23]⁺。

求解中間物3之小分子X射線晶體結構，且證實該結構為(1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯。如下求解X射線結構。在配備有Cu K α 輻射(λ =1.5478)之Bruker Kappa APEX CCD繞射儀上進行單晶X射線繞射研究。藉由己烷氣相擴散使主題化合物之晶

體於己烷/THF溶液中生長。將 $0.21 \times 0.05 \times 0.03$ mm無色針安裝於含巴拉東油(Paratone oil)之冷凍環(Cryoloop)上。在120(2)K下使用 ϕ 及 ω 掃描在氬氣流中收集數據。晶體與偵測器之距離為60 mm，在 1.0° 之掃描寬度下使用視 θ 而定之可變曝光時間(2 s至20 s)。 θ 達到 68.00° 時，數據收集完成97.0%。總共收集9000次反射，涵蓋指數 $-33 \leq h \leq 32$ 、 $-31 \leq k \leq 30$ 、 $-6 \leq l \leq 5$ 。發現2554次反射與對稱性無關， R_{int} 為0.0602。指數化及單位晶胞修正指示菱形六方晶格。發現空間群為 $R3$ 。使用Bruker SAINT軟體程式對數據進行積分且使用SADABS軟體程式定標。直接法(SHELXS)求解產生與(1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯之結構一致的完全定相模型。

藉由全矩陣最小平方法(SHELXL-97)各向異性地修正所有非氫原子。使用騎式模型(riding model)置放所有氫原子。使用SHELXL-97中之適當HFIX命令，相對於所有氫原子之母原子限制該等氫原子之位置。

C. (1R,2R,5R)-5-胺基-2-甲基環己醇鹽酸鹽。在 0°C 下，向劇烈攪拌之甲醇(149 mL)中添加乙醯氯(15.87 mL, 223 mmol)，且攪拌所得混合物10分鐘。向此溶液中添加(1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基甲酸第三丁酯(17.08 g, 74.5 mmol)，且在室溫下攪拌混合物22小時。濃縮粗反應物，接著用乙醚(2×300 mL)濕磨，得到呈白色固體狀之(1R,2R,5R)-5-胺基-2-甲基環己醇鹽酸鹽(12.2 g, 73.6 mmol，產率99%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.02 (br. s., 3H), 4.77 (d, $J=5.86$ Hz, 1H), 2.85-3.10 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 1H), 1.83 (d, $J=11.71$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J=13.47, 3.32$ Hz, 1H), 1.24 (q, $J=11.58$ Hz, 2H), 1.12 (dd, $J=6.05, 3.32$ Hz, 1H), 0.82-1.03 (m, 4H)。

D. 5-溴-N-第三丁基-4-(甲硫基)嘓啶-2-胺。向含5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘓啶(3 g, 12.53 mmol)之二噁烷(12.53 mL)中添加2-甲基丙-2-胺

(7.93 mL, 75 mmol)。在100°C下於密封容器中攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物溶解於100 mL乙酸乙酯中並用50 mL 1 M磷酸氫二鈉水溶液洗滌。用50 mL乙酸乙酯反萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到呈固體狀之5-溴-N-第三丁基-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺(3.4 g, 12.31 mmol, 產率98%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61-8.72 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.95-7.17 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 1.38 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 276.0 [M+1]⁺及278.2 [M+1]⁺。

E. 2-(第三丁基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。將5-溴-N-第三丁基-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺(3400 mg, 12.31 mmol)、鋅粉(201 mg, 3.08 mmol)、氰化鋅(940 mg, 8.00 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵(552 mg, 0.985 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(564 mg, 0.616 mmol)及DMF(20.5 mL)組合，且在90°C下於氮氣下加熱隔夜。用125 mL乙酸乙酯及50 mL水稀釋反應混合物，接著經矽藻土襯墊過濾。分離濾液層，且用75 mL乙酸乙酯萃取水層。用2×50 mL鹽水洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮成油狀物。藉由矽膠層析(0%至30%乙酸乙酯/己烷)純化粗油狀物，得到2-(第三丁基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(2.26 g, 10.17 mmol, 產率83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.37-8.51 (m, 1H), 7.85-8.10 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 223.1 [M+1]⁺。

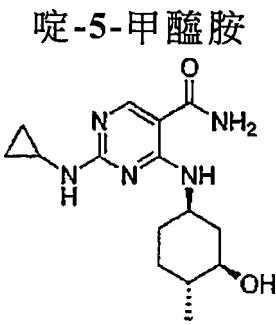
F. 2-(第三丁基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在0°C下，向2-(第三丁基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.6 g, 2.70 mmol)於DMSO(7 mL)中之攪拌溶液中添加6 M氫氧化鈉水溶液(2.249 mL, 13.49 mmol)及30%過氧化氫水溶液(1.530 mL, 13.49 mmol)。接著在50°C下攪拌混合物15分鐘。將反應混合物傾倒至水(40 mL)中，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且

過濾。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含5%甲醇之DCM)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之2-(第三丁基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(0.462 g, 1.922 mmol, 產率71.2%)。MS (ESI) m/z 241.0 $[M+1]^+$ 。

G. 2-(第三丁基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。向2-(第三丁基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(0.1 g, 0.416 mmol)於氯仿(12 mL)中之攪拌溶液中逐份添加3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啉(0.130 g, 0.499 mmol)。在環境溫度下攪拌所得淺黃色溶液隔夜。在減壓下濃縮反應溶液，得到呈白色固體狀之粗產物。添加乙酸乙酯(1 mL)，且在室溫下攪拌漿液1小時。過濾固體，用乙酸乙酯洗滌，且在真空下乾燥，得到2-(第三丁基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.092 g, 0.359 mmol, 產率86%)。MS (ESI) m/z 257.3 $[M+1]^+$ 。

H. 2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向2-(第三丁基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.092 g, 0.359 mmol)及(1R,2R,5R)-5-胺基-2-甲基環己醇鹽酸鹽(0.065 g, 0.395 mmol)於DMF(2 mL)中之攪拌懸浮液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.157 mL, 0.897 mmol)，且將反應物加熱至90℃隔夜。在減壓下濃縮粗反應混合物，接著向殘餘物中添加冰冷水(20 mL)。劇烈攪拌所得混合物1小時，接著過濾產物，用水洗滌且在真空下乾燥，得到2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.074 g, 0.230 mmol, 產率64.1%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.94 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 4.59 (d, $J=5.47$ Hz, 1H), 3.87 (br. s., 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.14 (d, $J=10.15$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J=11.71$ Hz, 1H), 1.67 (dd, $J=13.28, 3.12$ Hz, 1H), 1.07-1.24 (m, 3H), 0.91-0.99 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 322.3 $[M+1]^+$ 。

實例33：2-(環丙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧



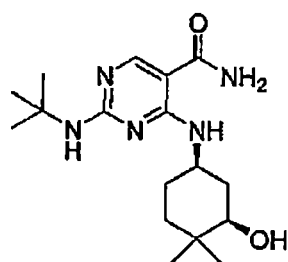
A. 2-(環丙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啖-5-甲腈。向4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲磺醯基)嘧啖-5-甲腈(362 mg, 1.166 mmol; 如本文所述合成)於NMP(5.832 mL)中之溶液中添加環丙胺(0.485 mL, 7.00 mmol)。在80℃下於密封容器中攪拌反應物5小時，接著冷卻至環境溫度隔夜。在減壓下將反應混合物濃縮成油狀物，藉由矽膠層析(0%至60%乙酸乙酯/己烷)純化該油狀物，得到呈固體狀之2-(環丙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啖-5-甲腈(265 mg, 0.922 mmol, 產率79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.99-8.32 (m, 3H), 4.54 (d, *J*=5.08 Hz, 1H), 3.85-4.13 (m, 1H), 2.80-3.03 (m, 1H), 2.58-2.75 (m, 1H), 1.50-2.08 (m, 3H), 1.03-1.42 (m, 3H), 0.88 (d, *J*=6.25 Hz, 4H), 0.29-0.68 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 288.1 [*M*+1]⁺。

B. 2-(環丙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啖-5-甲醯胺。將2-(環丙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啖-5-甲腈(265 mg, 0.922 mmol)溶解於DMSO(9.222 mL)中。在室溫下向溶液中依序添加10滴50%氫氧化鈉水溶液及10滴30%過氧化氫水溶液。在50℃下攪拌所得反應混合物2小時，接著緩慢添加至60 mL冰水中。攪拌所得沈澱物30分鐘，過濾且用水洗滌。在45℃下於真空烘箱中乾燥固體隔夜，得到2-(環丙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啖-5-甲醯胺(229 mg, 0.750 mmol, 產率

81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73-8.95 (m, 1H), 8.18-8.42 (m, 1H), 7.17-7.37 (m, 1H), 4.39-4.62 (m, 1H), 3.75-3.99 (m, 1H), 2.81-3.06 (m, 1H), 2.53-2.74 (m, 1H), 2.09-2.34 (m, 1H), 1.82-2.05 (m, 1H), 1.50-1.69 (m, 1H), 0.99-1.24 (m, 3H), 0.81-0.98 (m, 4H), 0.50-0.67 (m, 2H), 0.26-0.47 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 306.3 [M+1]⁺。

實例34：2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)

嘧啶-5-甲醯胺



A. 4,4-二甲基環己-2-烯醇。 在水浴中，將硼氫化鈉(5.03 g，133 mmol)逐份添加至4,4-二甲基環己-2-烯酮(15.0 g，121 mmol)於甲醇(403 mL)中之經攪拌溶液中。添加完成時，在室溫下於氮氣氛圍下攪拌溶液3小時。用水(150 mL)稀釋反應混合物，且在減壓下移除大部分甲醇。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之乙酸乙酯萃取物，過濾且在減壓下濃縮成油狀物，得到4,4-二甲基環己-2-烯醇(13.4 g，106 mmol，產率88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.41-5.57 (m, 1H), 5.24-5.42 (m, 1H), 4.61 (d, *J*=5.47 Hz, 1H), 3.82-3.99 (m, 1H), 1.65-1.83 (m, 1H), 1.21-1.59 (m, 3H), 0.93 (d, *J*=15.23 Hz, 6H)。

B. 2-(4,4-二甲基環己-2-烯基)異吲哚啉-1,3-二酮。 將樹脂負載型三苯膦(32.7 g，106 mmol)、異吲哚啉-1,3-二酮(17.19 g，117 mmol)及4,4-二甲基環己-2-烯醇(13.4 g，106 mmol)組合，且添加THF(197 mL)。攪拌混合物且冷卻至0℃，接著經2分鐘逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(21.09 mL，107 mmol)。攪拌反應物，且使其緩慢升溫至環境

溫度隔夜。過濾反應混合物，接著在減壓下濃縮成黃色固體。添加乙酸乙酯(200 mL)且再濾除所得固體。用水(100 mL)洗滌乙酸乙酯濾液，用乙酸乙酯(100 mL)萃取水層，經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮成油狀物，藉由矽膠層析(0%至20%乙酸乙酯/己烷)純化該油狀物，得到呈油狀之2-(4,4-二甲基環己-2-烯基)異吲哚啉-1,3-二酮(11.59 g, 45.4 mmol, 產率42.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.84 (s, 4H), 5.51-5.62 (m, 1H), 5.43 (d, *J*=10.15 Hz, 1H), 4.59-4.74 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.44-1.68 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 256.2 [*M*+1]⁺。

C. 2-((1R,2S,3S)-2-溴-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮、2-((1S,2R,3R)-2-溴-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮、2-((1R,2R,3R)-3-溴-2-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮、2-((1S,2S,3S)-3-溴-2-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮之混合物。在環境溫度下，經數分鐘，向2-(4,4-二甲基環己-2-烯基)異吲哚啉-1,3-二酮(11.59 g, 45.4 mmol)於氯仿(110 mL)及乙醇(3.83 mL)中之溶液中添加呈固體狀之N-溴代丁二醯亞胺(10.34 g, 58.1 mmol)。添加完成後，在環境溫度下於氮氣下攪拌反應混合物隔夜。用1 M硫代硫酸鈉水溶液(100 mL)洗滌反應混合物。用氯仿(100 mL)萃取水層，且經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮成油狀物。向此油狀物中添加150 mL THF(150 mL)及1 N鹽酸水溶液(30 mL)。在環境溫度下攪拌所得混合物2小時。在減壓下移除THF，且用乙酸乙酯(150 mL)及75 mL 1:1水:飽和碳酸氫鈉水溶液混合物稀釋剩餘水層。分離各層，且用乙酸乙酯(75 mL)反萃取水層。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮成油狀物，藉由矽膠層析(0%至25%乙酸乙酯/己烷)純化該油狀物，得到2-((1R,2S,3S)-2-溴-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮、2-

((1S,2R,3R)-2-溴-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮、2-((1R,2R,3R)-3-溴-2-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮及2-((1S,2S,3S)-3-溴-2-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮之混合物(11.4 g, 32.4 mmol, 產率71.3%)。MS (ESI) m/z 374.5 $[M+1]^+$ 及376.5 $[M+1]^+$ 。

D. 2-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮與2-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮之混合物。將2-((1R,2S,3S)-2-溴-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮、2-((1S,2R,3R)-2-溴-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮、2-((1R,2R,3R)-3-溴-2-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮及2-((1S,2S,3S)-3-溴-2-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮之混合物(5.7 g, 16.18 mmol)溶解於甲苯(90 mL)及甲醇(9 mL)中。在氮氣下，經由注射器經10分鐘，向溶液中添加氫化三丁基錫(5.66 mL, 21.04 mmol)，接著添加一份偶氮二異丁腈(0.266 g, 1.618 mmol)。在回流下於氮氣氛圍下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，藉由矽膠層析(0%至50%乙酸乙酯/己烷)純化該殘餘物，得到2-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮與2-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吲哚啉-1,3-二酮之混合物(0.9 g, 3.29 mmol, 產率20.35%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.82 (s, 4H), 4.51-4.80 (m, 1H), 3.80-4.03 (m, 2H), 2.84-3.11 (m, 1H), 1.49-1.67 (m, 3H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.80-0.93 (m, 3H)。MS (ESI) m/z 274.0 $[M+1]^+$ 。藉由小分子X射線晶體繞射來驗證產物混合物之區位化學。如下求解X射線結構。在配備有Mo K_α 輻射($\lambda=0.71073$ Å)之Bruker Kappa APEX-II CCD繞射儀上進行單晶X射線繞射研究。藉由戊烷氣相擴散使晶體於DCM溶液中生長。將 $0.25\times0.20\times0.05$ mm無色板安裝於含巴拉東油之冷凍環上。在

90(2)K下使用 ϕ 及 ω 掃描在氬氣流中收集數據。晶體與偵測器之距離為60 mm且曝光時間為20秒/幀，使用 0.5° 之掃描寬度。 θ 達到 25.00° 時，數據收集完成100%。總共收集10827次反射，涵蓋指數 $-21 \leq h \leq 12$ 、 $-7 \leq k \leq 8$ 、 $-28 \leq l \leq 29$ 。發現2892次反射與對稱性無關， R_{int} 為0.0821。指數化及單位晶胞修正指示原始斜方晶格。發現空間群為 $Pbcn$ 。使用Bruker SAINT軟體程式對數據進行積分且使用SADABS軟體程式定標。直接法(SHELXS)求解產生與對映異構體對**2-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮**與**2-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮**之混合物之所提出結構一致的完全定相模型。

藉由全矩陣最小平方法(SHELXL-97)各向異性地修正所有非氫原子。使用騎式模型置放所有氫原子。使用SHELXL-97中之適當HFIX命令，相對於所有氫原子之母原子限制該等氫原子之位置。

E. (1R,5R)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽與(1S,5S)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽之混合物。向含**2-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮**與**2-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮**之混合物(1.1 g, 4.02 mmol)之乙醇(50 mL)中添加水合肼(0.195 mL, 4.02 mmol)。在回流下於氬氣氛圍下攪拌所得溶液隔夜。使反應物冷卻至環境溫度，接著經由添加濃鹽酸水溶液將pH值調整至 <2 。濾出沈澱物，用乙醇沖洗，接著在減壓下將所得濾液濃縮至20 mL。添加等體積之水，且在環境溫度下攪拌此混合物15分鐘。濾出固體，用水沖洗，且在減壓下濃縮濾液，得到固體，在真空烘箱中乾燥該固體數小時，得到**(1R,5R)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽與(1S,5S)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽之混合物**(835 mg, 4.65 mmol, 產率115%)，其未經進一步純化即使用。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.87-8.21 (m, 3H), 2.98-3.23 (m, 1H), 2.75-3.02

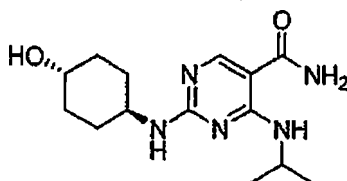
(m, 1H), 1.49-1.92 (m, 2H), 1.26-1.47 (m, 3H), 0.96-1.16 (m, 1H), 0.48-0.93 (m, 6H)。

F. 2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺及2-(第三丁基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向2-(第三丁基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(375 mg, 1.46 mmol)、及(1R,5R)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽與(1S,5S)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽之混合物(342 mg, 1.902 mmol)於DMF(4.877 mL)中之攪拌懸浮液中添加DIEA(0.767 mL, 4.39 mmol)，且將反應物加熱至90℃隔夜。在減壓下濃縮粗反應混合物，接著使用逆相半製備型HPLC(5%至80%乙腈+含0.1% TFA之水+0.1% TFA，經30分鐘)純化。在減壓下濃縮含有產物之溶離份，且再溶解於乙酸乙酯(125 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之混合物中。分離各層，且用乙酸乙酯(75 mL)萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之乙酸乙酯層，過濾且在減壓下濃縮。將所得殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO₃樹脂SPE管以移除TFA(0.9 mmol碳酸氫鹽當量)，接著在減壓下濃縮，得到油狀物，用乙醚濕磨該油狀物且再濃縮，得到固體。在45℃下於真空烘箱中乾燥固體數小時，得到2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺與2-(第三丁基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物(373 mg, 1.112 mmol，產率76%)。

G. 2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺與2-(第三丁基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物之SFC分離。藉由利用ChiralPak AD-H 250×30 mm I.D.管柱，以於CO₂中之等強度32%乙醇+0.1%氫氧化銨梯度，在50 mL/min流動速率下進行製備型對掌性SFC來分離對映異

構體2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺與2-(第三丁基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物(373 mg)。較快溶離異構體以峰1表示，且獲得155 mg(0.462 mmol)。較慢溶離異構體以峰2表示，且獲得170.0 mg(0.502 mmol)。峰1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.82-9.11 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.50-6.82 (m, 1H), 4.40-4.72 (m, 1H), 3.72-4.01 (m, 1H), 3.01-3.25 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 1H), 1.65-1.81 (m, 1H), 1.37 (s, 13H), 0.89-0.95 (m, 3H), 0.72-0.88 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* 336.2 [M+1]⁺。峰2：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.15 (dt, *J*=11.3, 4.6 Hz, 1H), 1.90 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.34-1.05 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 336.2 [M+1]⁺。藉由與本文所提供之具有已知絕對立體化學之類似化合物進行SAR效能比較，將峰1指定為2-(第三丁基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將峰2指定為2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。

實例35：2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。將4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(900 g, 3.87 mol)、乙醇(12 L)、DIEA(876 mL, 5.05 mol)及異丙胺(379 mL, 4.45 mol)組合，且在環境溫度下混合4小時。再添加一定量之異丙胺(50 mL, 0.59 mol)，且在環境溫度下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮反應物，且用水(2 L)稀釋粗產物。用氯仿

(2×3 L)萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺棕色油狀之4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1042 g，4.08 mol，產率>100%，受痕量DIEA污染)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI) m/z 256.4 $[M+1]^+$ 。

B. 4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。將4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1042 g，4.08 mol，>100%，受痕量DIEA污染)溶解於乙醇(10 L)中，且向所得溶液中添加2 M氫氧化鈉水溶液(3.87 L，7.74 mol)。在環境溫度下攪拌所得混合物隔夜，接著在減壓下濃縮。用2 L水稀釋所得殘餘物，接著用甲基第三丁基醚(2×1.2 L)洗滌。用2 N鹽酸水溶液將水層之pH值調整至pH 4.2-4.5。藉由過濾收集所得固體，用水(2 L)及己烷(2 L)洗滌，接著在45℃下於真空烘箱中乾燥隔夜，得到呈灰白色固體狀之4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(848 g，經兩個步驟之產率為96.5%)。MS (ESI) m/z 228.1 $[M+1]^+$ 。

C. 4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在環境溫度下，向4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(180 g，0.792 mol)及HOBt(123 g，0.911 mol)於無水THF(6.9 L)中之溶液中逐滴添加EDC(174.6 g，0.911 mol)於乙腈(3.7 L)中之混合物。在環境溫度下攪拌混合物1小時，接著經30分鐘逐滴添加氫氧化銨水溶液(989 mL，濃度28%至30%，10當量)。將所得混合物加熱至緩緩回流，維持3小時，接著在減壓下濃縮。用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 L)稀釋剩餘殘餘物，接著用乙酸乙酯(分別為9 L及2 L)萃取兩次。用飽和碳酸氫鈉水溶液(4 L)、水(4 L)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之4-(異丙基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲醯胺(171.2 g，產率95.5%)。MS (ESI) m/z 227.4 $[M+1]^+$ 。

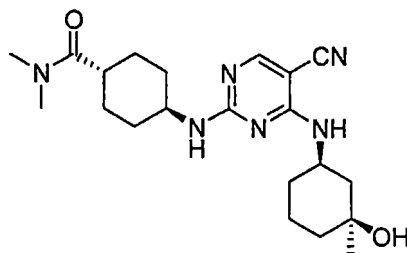
D. 4-(異丙基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-(異丙

基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(170 g, 0.751 mol)於氯仿(22 L)中之攪拌溶液中逐份添加3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啶(235.6 g, 0.902 mol), 且在環境溫度下攪拌所得溶液隔夜。再添加一定量之3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啶(19.6 g, 0.075 mol), 接著在環境溫度下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮反應溶液, 得到呈白色固體狀之粗產物。在環境溫度下用乙酸乙酯(1.5 L)濕磨固體1小時, 過濾, 用乙酸乙酯(250 mL)洗滌, 且在45°C下於真空烘箱中乾燥隔夜, 得到呈白色固體狀之4-(異丙基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(167.7 g, 產率92%)。MS (ESI) m/z 243.2 $[M+1]^+$ 。

E. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。將(1r,4r)-4-胺基環己醇(262.4 g, 2.278 mol)與無水DMF(79 mL)之混合物加熱至100°C。向此混合物中逐份添加4-(異丙基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(157.7 g, 651 mol)。在110°C下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物以移除DMF。向剩餘殘餘物中添加水(2 L), 且用乙酸乙酯(3×2 L)萃取混合物。用水(2×2 L)洗滌經合併之有機萃取物, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 直至剩餘體積達到500 mL。過濾所得物質且用乙酸乙酯(800 mL)洗滌。在45°C下於真空烘箱中乾燥產物隔夜。在50°C下用水(2.1 L)濕磨產物4.5小時, 過濾, 接著在45°C下於真空烘箱中乾燥隔夜, 得到2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(134 g, 產率70%); ^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.71-9.01 (m, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.42-7.70 (m, 1H), 6.67-7.12 (m, 2H), 4.51 (d, $J=3.94$ Hz, 1H), 3.98-4.25 (m, 1H), 3.51-3.77 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 1.82 (br. s., 4H), 1.06-1.33 (m, 10H)。MS (ESI) m/z 294.1 $[M+1]^+$ 。

實例36: (1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧

啉-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺



A. (1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基甲酸第三丁酯。 在室溫下，將(1r,4r)-4-(第三丁氧羰基胺基)環己烷甲酸(7.5 g, 30.8 mmol)、EDC(20.09 g, 105 mmol)、HOBT(16.05 g, 105 mmol)於NMP(60 mL)中之混合物攪拌2小時。添加二甲胺溶液(46.2 mL, 92 mmol)(2.0 M THF溶液)且攪拌反應混合物2天。添加水及乙酸乙酯且分離各相。用飽和碳酸鉀水溶液，接著用1 M氯化氫水溶液及鹽水洗滌有機相兩次。經無水硫酸鎂乾燥有機相，過濾且蒸發溶劑，得到所要產物(5.8 g, 19.3 mmol, 產率96%)。MS (ESI) m/z 271.4 $[M+1]^+$ 。

B. (1r,4r)-4-胺基-N,N-二甲基環己烷甲醯胺鹽酸鹽。 將(1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基甲酸第三丁酯(8.27 g, 30.6 mmol)溶解於二噁烷(110 mL)中，且添加鹽酸(38.5 mL, 1267 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時，添加甲苯且蒸發溶劑，得到產物(6.0 g, 29.0 mmol, 產率95%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.22 (br. S., 3H), 3.01 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.72 (d, $J=7.81$ Hz, 2H), 1.31-1.48 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 171.4 $[M+1]^+$ 。

C. (1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺。 向5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(1.5 g, 6.26 mmol)於乙醇(7.5 mL)中之攪拌懸浮液中添加(1r,4r)-4-胺基-N,N-二甲基環己烷甲醯胺鹽酸鹽(1.618 g, 7.83 mmol)及DIEA(3.28 mL, 18.79 mmol)。在80°C下攪拌所得混合物隔夜。在減壓下移除乙醇，且使用矽膠層析(含0%至

90%乙酸乙酯之己烷)純化剩餘殘餘物，得到(1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺(1085 mg, 2.91 mmol, 產率46.4%)。MS (ESI) m/z 373.0 $[M+1]^+$, 375.2 $[M+1]^+$ 。

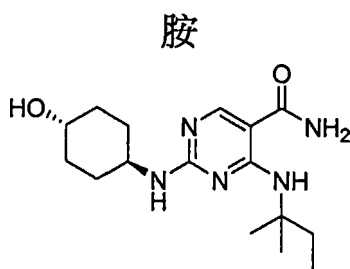
D. (1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲硫基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺。將(1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺(500 mg, 1.339 mmol)、鋅粉(21.90 mg, 0.335 mmol)、氰化鋅(102 mg, 0.871 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵(60.0 mg, 0.107 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0)(61.3 mg, 0.067 mmol)及N,N-二甲基乙醯胺(2.178 mL)組合，且混合所得混合物並在90°C下加熱隔夜。用乙酸乙酯(125 mL)及水(50 mL)稀釋反應混合物，且經矽藻土襯墊過濾。分離濾液層且用乙酸乙酯(75 mL)萃取水層。用鹽水(50 mL)洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮成油狀物。使用矽膠層析(含0%至10%甲醇之DCM)純化該油狀物，得到呈固體狀之(1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲硫基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺(400 mg, 1.252 mmol, 產率93%)。MS (ESI) m/z 320.2 $[M+1]^+$ 。

E. (1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲基磺醯基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺。在0°C下，向(1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲硫基)-嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺(400 mg, 1.252 mmol)於NMP(6.261 mL)中之溶液中添加mCPBA(702 mg, 3.13 mmol)。在0°C下攪拌反應物1小時，接著在環境溫度下攪拌隔夜。在假定(1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲基磺醯基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺(440 mg, 1.25 mmol, 產率100%)之理論產率下，溶液接著未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/z 352.3 $[M+1]^+$ 。

F. (1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺。向(1r,4r)-4-(5-氰基-4-(甲基磺

噻基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷甲醯胺(440 mg, 1.252 mmol)於NMP(6.261 mL)中之溶液中添加(1S,3R)-3-胺基-1-甲基環己醇鹽酸鹽(259 mg, 1.565 mmol)及DIEA(1.312 mL, 7.51 mmol)。在80℃下攪拌反應物4小時，接著冷卻至環境溫度隔夜。在減壓下濃縮粗反應混合物，且使用逆相半製備型HPLC(5%至60%乙腈+含0.1% TFA之水+0.1% TFA，經30分鐘)純化。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO₃樹脂SPE管以移除TFA(0.9 mmol碳酸氫鹽當量/管)，在減壓下濃縮，且在45℃下於真空烘箱中乾燥隔夜，得到(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基-環己烷甲醯胺(138 mg, 0.345 mmol, 產率27.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=7.81 Hz, 2H), 4.70-5.01 (m, 1H), 4.12-4.42 (m, 2H), 3.52-3.79 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.21-2.07 (m, 16H), 1.03-1.20 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* 401.5 [M+1]⁺。

實例37：2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯



A. 2-(甲硫基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈。將4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(500 mg, 2.69 mmol)溶解於DMF(5 mL)中，添加2-甲基丁-2-胺(0.378 mL, 3.24 mmol)及DIEA(1.411 mL, 8.08 mmol)，且在70℃下加熱反應物隔夜。LCMS顯示所要產物物質為主峰且起始物質無剩餘。將反應物移除熱，且分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層一次，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(含0%至80%乙酸乙酯之己烷，1650 mL；40 mL/min)純化粗物質。合併產

物溶離份，蒸發，且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之2-(甲硫基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈(359 mg, 1.519 mmol, 產率56.4%); MS (ESI) m/z 236.9 $[M+1]^+$ 。

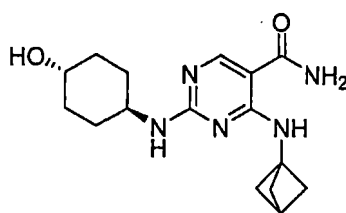
B. 2-(甲磺醯基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈。將2-(甲硫基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈(350 mg, 1.481 mmol)溶解於NMP(5 mL)中，且冷卻至0°C，接著逐份添加mCPBA(664 mg, 2.96 mmol)。將反應物保持於0°C下且使其緩慢升溫至室溫。2小時後，LCMS顯示所要產物為主峰且不存在起始物質。在假定磺之理論產率下，粗反應混合物直接用於下一步驟中；MS (ESI) m/z 269.2 $[M+1]^+$ 。

C. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈。向來自先前步驟之粗反應混合物中添加(1r,4r)-4-胺基環己醇鹽酸鹽(269 mg, 1.775 mmol)及DIEA(1.034 mL, 5.92 mmol)。接著在70°C下加熱反應物隔夜。LCMS顯示所要產物為主峰且起始物質無剩餘。將反應物移除熱，接著分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層一次，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由半製備型HPLC(5%至80%乙腈+含0.1% TFA之水+0.1% TFA)純化物質。合併產物溶離份且在減壓下濃縮至體積<5 mL。接著用飽和碳酸氫鈉中和物質且用乙酸乙酯(2×)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。將所得固體溶解於甲醇中，且在用甲醇溶離下經StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP-樹脂管柱洗滌。在減壓下蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈(200 mg, 0.659 mmol, 產率45%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07-8.24 (m, 1H), 7.24-7.63 (m, 1H), 5.67-5.95 (m, 1H), 4.56 (d, $J=4.69$ Hz, 1H), 3.35-3.60 (m, 2H), 1.74-1.96 (m, 6H), 1.09-1.43 (m, 10H), 0.72-0.86 (m, 3H); MS (ESI) m/z 304.1 $[M+1]^+$ 。

D. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯

胺。在室溫下，將2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈(141 mg, 0.465 mmol)溶解於DMSO(3 mL)中，且添加10滴50%氫氧化鈉水溶液及10滴30%過氧化氫水溶液。接著在50℃下加熱反應物。30分鐘後，LCMS顯示所要產物為主峰且起始物質無剩餘。將反應物移除熱且緩慢添加至約50 mL冰水中。將所得物質混合3小時，接著過濾且在60℃下於高真空下乾燥隔夜。獲得2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(125 mg, 0.389 mmol, 產率84%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=4.29 Hz, 1H), 3.38 (d, *J*=3.51 Hz, 2H), 1.74-1.92 (m, 6H), 1.36 (s, 7H), 1.13-1.31 (m, 4H), 0.80 (t, *J*=7.42 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z* 322.0 [M+1]⁺。

實例38：4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。在室溫下，將4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(200 g, 0.86 mol)、雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽(171 g, 1.11 mol；根據*Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)製備)及DIEA(278 g, 2.15 mol)於乙醇(2.4 L)中之混合物攪拌隔夜。反應完成後，在減壓下濃縮溶劑，得到粗產物，用水(1 L)稀釋該粗產物。用氯仿(2×1 L)萃取水層，且用鹽水洗滌經合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，得到呈淺棕色油狀之所要化合物(231 g, 0.83 mol, 產率96%)，其受痕量DIEA污染。此產物未經進一步純化即用於下一反應中；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61

(s, 2H), 4.30 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.35(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

B. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸。將4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(120 g, 0.43 mol)溶解於乙醇(1.5 L)中，接著添加氫氧化鈉水溶液(530 mL, 1.06 mol, 2 M)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。此後，在減壓下蒸發溶劑(<42 °C 浴溫)。用500 mL水稀釋混合物，且用第三丁基甲基醚(2×500 mL)洗滌。用鹽酸水溶液(2 N)將水層處理至pH 4.2-4.5。藉由過濾收集所得固體，接著用水(500 mL)及己烷(500 mL)洗滌。在45°C下於減壓下乾燥濕濾餅隔夜，得到呈灰白色固體狀(116 mg, 0.365 mmol, 產率 54.7%)之所要化合物(108 g, 0.43 mol, 產率100%)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.24 (s, 6H)。

C. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在室溫下，向4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(108 g, 0.43 mol)及HOBt(67 g, 0.49 mol)於無水THF(4 L)中之攪拌溶液中逐滴添加EDC(94 g, 0.49 mol)於乙腈(2 L)中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物1小時後，經30分鐘逐滴添加氫氧化銨水溶液(600 mL, 濃度 28%至30%，10當量)，接著將混合物加熱至緩緩回流，維持3小時(60±5°C)。在減壓下移除所有溶劑後，用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 L)稀釋殘餘糊狀物/固體，且過濾所得懸浮液，得到呈灰白色疏鬆固體狀之所要化合物(100 g, 0.4 mol, 產率 93%)；MS(ESI): m/z 251.1 [M+1]⁺。

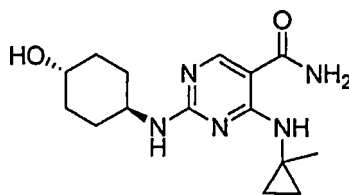
D. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(76 g, 0.304 mol)於氯仿(7 L)中之攪拌溶液中添加3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡

丙啶(143 g, 0.547 mol, 1.8當量), 且在環境溫度下攪拌所得淺黃色溶液隔夜。在減壓下濃縮反應溶液, 得到呈白色固體狀之粗產物, 用乙酸乙酯(1.5 L)稀釋該粗產物且在室溫下攪拌漿液1小時。過濾所得懸浮液, 用乙酸乙酯洗滌, 且在真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之所要化合物(73 g, 0.274 mol, 產率90%); MS(ESI): m/z 267.0 $[M+1]^+$ 。

E. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺。在約100°C下加熱(1r,4r)-4-胺基環己醇(151.4 g, 1.314 mol)與無水DMF(500 mL)之混合物。在氮氣氛圍下向此混合物中逐份添加4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(100 g, 0.376 mol), 且在110°C下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物冷卻至約45°C, 且在減壓下移除DMF, 接著添加水(500 mL)及乙酸乙酯(500 mL)。過濾所得白色漿液且用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。在55°C下於真空下乾燥固體48小時, 得到100 g粗產物。為除去痕量有機溶劑, 將粗產物懸浮於水(1 L)中且在保持內部溫度為 $50\pm 1^\circ\text{C}$ 下攪拌4.5小時。在45°C至50°C下過濾漿液且用水(50 mL)沖洗。在45°C至50°C下於真空下乾燥濕濾餅48小時, 得到所要化合物(92 g, 0.289 mol, 產率77%); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ ppm 8.26 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.98-2.06 (m, 4H), 1.32-1.39 (m, 4H); MS(ESI): m/z 318.1 $[M+1]^+$ 。

實例39: 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-

甲醯胺



A. (1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基胺基)-環己醇。3 L三頸圓底燒瓶配備有J-KEM溫度控制器、機械攪拌器及氮氣入口。向燒瓶中

饋入5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(100 g, 417.5 mmol)、(1r,4r)-4-胺基環己醇(76.4 g, 663.4 mmol)及乙醇(1 L)。添加DIEA(109 mL, 626.3 mmol)，且將混合物加熱至回流隔夜。20小時後，TLC(1:1己烷/乙酸乙酯)分析指示完全反應。使反應物冷卻至室溫。添加水(300 mL)，且沈澱物逐漸形成。過濾固體且用水洗滌，得到111.7 g白色固體。用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取濾液。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮成半固體。使半固體在1:1己烷/乙酸乙酯中形成漿液且過濾，再得到12.1 g白色固體。合併兩批物質，得到123.8 g(93%)呈白色固體狀之(1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基胺基)環己醇。MS (ESI) m/z 318,320 $[M+1]^+$ 。

B. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。 2 L三頸圓底燒瓶配備有J-KEM溫度控制器、機械攪拌器及氮氣入口。在氮氣下，向燒瓶中饋入(1r,4r)-4-(5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-基胺基)環己醇(123.8 g, 389 mmol)、氰化鋅(29.2 g, 249 mmol)、鋅粉(6.36 g, 97 mmol)及*N,N*-二甲基乙醯胺(478 mL)。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(17.8 g, 0.05當量)及1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵(17.25 g, 0.08當量)，且用氮氣吹掃混合物。將反應物加熱至100℃隔夜。17小時後，TLC(2:1乙酸乙酯/己烷)分析指示完全反應。使反應物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(2 L)稀釋。經短矽藻土襯墊過濾混合物，且用乙酸乙酯(3×400 mL)洗滌襯墊。用水(1 L)及鹽水(400 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液以移除大部分溶劑，且形成米色沈澱物。過濾固體且用乙酸乙酯(2×50 mL)洗滌，得到55 g(54%)呈米色固體狀之2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。MS (ESI) m/z 265 $[M+1]^+$ 。

C. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基亞磺基)-嘧啶-5-甲腈及2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基磺基)嘧啶-5-甲腈。 在0℃

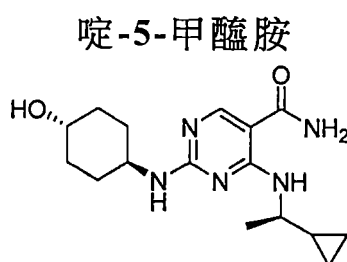
下，向2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.700 g, 2.65 mmol)於NMP(10 mL)中之經攪拌無色溶液中添加mCPBA(1.306 g, 5.83 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物2小時，直至如由LCMS指示反應完成為止。反應混合物未經進一步純化即進行下一步驟。MS (ESI) m/z 281.4 $[M+1]^+$ 及297.2 $[M+1]^+$ 。

D. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丙基-胺基)嘧啶-5-甲腈。向來自先前步驟之2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲腈與2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈之反應混合物中添加DIEA(2.78 mL, 15.89 mmol)及1-甲基環丙胺鹽酸鹽(0.627 g, 5.83 mmol)。在90°C下攪拌反應物16小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，濃縮反應混合物，且藉由使用含0%至80%乙酸乙酯之己烷梯度進行矽膠層析來純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之2-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(0.147 g, 產率19%)。MS (ESI) m/z 288.2 $[M+1]^+$ 。

E. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丙基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(0.225 g, 0.783 mmol)溶解於DMSO(15 mL)中。在室溫下，向反應混合物中添加氫氧化鈉(50重量%，175 μ L, 0.783 mmol)及30%過氧化氫(175 μ L, 1.543 mmol)。在50°C下攪拌反應混合物1小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，將反應混合物冷卻至室溫且傾倒至300 mL冰水中。用含20%異丙醇之氯仿($\times 3$)萃取水層，且經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層並濃縮。藉由使用含0%至90%甲醇之水之梯度進行逆相矽膠層析來純化粗混合物。合併產物溶離份且濃縮，得到2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.181 g, 產率76%)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 (s,

1H), 8.33 (s, 1H), 7.06 (d, $J=7.42$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=4.30$ Hz, 1H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 1.96 (d, $J=9.76$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J=9.76$ Hz, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.20-1.34 (m, 4H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.58-0.71 (m, 4H); MS (ESI) m/z 306.4 $[M+1]^+$ 。

實例40：4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



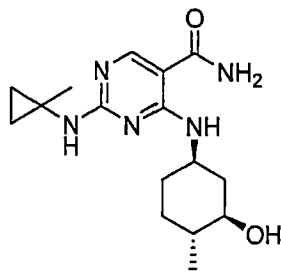
A. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。 2 L 三頸圓底燒瓶配備有J-KEM溫度控制器、機械攪拌器及氮氣入口。向燒瓶中饋入2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(54 g, 204.3 mmol; 如本文所述合成)及DMSO(270 mL)，且將溶液冷卻至0℃。向反應混合物中緩慢添加氫氧化鈉溶液(170 mL, 1021 mmol, 6 M水溶液)及過氧化氫溶液(99 mL, 1021 mmol, 35%水溶液)。觀測到放熱升溫至30℃。將反應物加熱至50℃，維持15分鐘。TLC(10%甲醇/乙酸乙酯)分析指示完全反應。將混合物冷卻至10℃，用水(800 mL)稀釋且攪拌10分鐘。過濾混合物，得到18 g粗固體。為回收更多產物，用乙酸乙酯(18×250 mL)萃取濾液。用鹽水(75 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到33 g粗固體。合併粗固體且在矽膠上用0%至15%甲醇/乙酸乙酯溶離來純化，得到26 g灰白色固體。使固體在乙腈中形成漿液且過濾，得到19.5 g(33%)呈灰白色固體狀之2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺；MS (ESI) m/z 283.3 $[M+1]^+$ 。

B. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺及2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。 在

0℃下，向2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(0.400 g, 1.42 mmol)於NMP(5 mL)中之經攪拌黃色溶液中添加mCPBA(0.635 g, 2.83 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物1.5小時，直至如由LCMS指示反應完成為止。反應混合物未經進一步純化即進行下一步驟。MS (ESI) m/z 298.0 $[M+1]^+$ 及315.1 $[M+1]^+$ 。

C. 4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。向來自先前反應之2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺與2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺之反應混合物中添加DIEA(1.56 mL, 8.95 mmol)及(R)-1-環丙基乙胺(0.254 g, 2.98 mmol)。在90℃下攪拌反應物16小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，濃縮反應混合物且藉由使用含0%至90%甲醇之水之梯度進行逆相矽膠層析來純化。再藉由使用含0%至15%氨飽和甲醇之DCM梯度進行 矽膠層析，接著進行逆相半製備型HPLC(0%至50%乙腈+含0.1% TFA之水+0.1% TFA，經30分鐘)純化所要溶離份。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO₃樹脂SPE管以移除TFA(0.9 mmol碳酸氫鹽當量/管)，接著在減壓下濃縮，得到4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.104 g, 產率22%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87-9.10 (m, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 6.68-7.02 (m, 1H), 4.51 (d, $J=3.94$ Hz, 1H), 3.52-3.72 (m, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 4H), 1.12-1.32 (m, 8H), 0.95 (d, $J=6.89$ Hz, 1H), 0.25-0.50 (m, 3H), 0.10-0.23 (m, 1H)；MS (ESI) m/z 320.1 $[M+1]^+$ 。

實例41：4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 5-溴-N-(1-甲基環丙基)-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺。向5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(1.0 g, 4.18 mmol)於乙醇(6.0 mL)中之攪拌懸浮液中添加1-甲基環丙胺鹽酸鹽(0.674 g, 6.26 mmol)及DIEA(2.188 mL, 12.53 mmol)。在90℃下攪拌混合物16小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，濃縮反應混合物且藉由使用含0%至20%乙酸乙酯之己烷梯度進行矽膠層析來純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之5-溴-N-(1-甲基環丙基)-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺(0.665 g, 產率58%)。MS (ESI) m/z 276.2 $[M+1]^+$ 。

B. 2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。用氮氣吹洗5-溴-N-(1-甲基環丙基)-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺(0.665 g, 2.425 mmol)、鋅(0.040 g, 0.606 mmol)、氰化鋅(0.185 g, 1.577 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵(0.109 g, 0.194 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(0.111 g, 0.121 mmol)及*N,N'*-二甲基乙醯胺(6 mL)之黑色懸浮液，且在90℃下加熱16小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，用125 mL乙酸乙酯及50 mL水稀釋反應混合物，且經矽藻土襯墊過濾。分離濾液層，且用75 mL乙酸乙酯萃取水層。用2×50 mL鹽水洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮成油狀物。藉由使用含0%至30%乙酸乙酯之己烷梯度進行矽膠層析來純化粗油狀物。合併產物溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.449 g, 產率84%)。MS (ESI) m/z 221.2 $[M+1]^+$ 。

C. 2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲基磺基)嘧啶-5-甲腈。在0℃

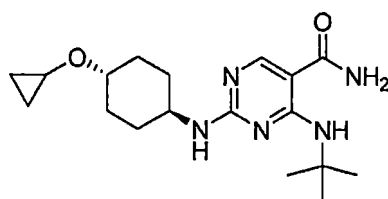
下，向2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲硫基)-嘧啶-5-甲腈(0.449 g, 2.04 mmol)於NMP(6 mL)中之經攪拌無色溶液中添加mCPBA(1.142 g, 5.10 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物1小時，直至如由LCMS指示反應完成為止。反應混合物未經進一步純化即進行下一步驟。MS (ESI) m/z 253.3 $[M+1]^+$ 。

D. 4-((3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基-胺基)嘧啶-5-甲腈。向來自先前步驟之2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈之反應混合物中添加DIEA(2.14 mL, 12.22 mmol)及(1R,2R,5R)-5-胺基-2-甲基環己醇鹽酸鹽(0.371 g, 2.241 mmol；如本文所述合成)。在90℃下攪拌反應物16小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，濃縮反應混合物且藉由使用含0%至60%乙酸乙酯之己烷梯度進行矽膠層析來純化。合併產物溶離份且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-((3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(0.185 g, 產率30%)。MS (ESI) m/z 302.1 $[M+1]^+$ 。

E. 4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲腈。將4-((3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(0.181 g, 0.601 mmol)溶解於DMSO(6 mL)中。在室溫下添加10滴50%氫氧化鈉水溶液(0.047 mL, 0.901 mmol)及10滴30%過氧化氫水溶液。在50℃下攪拌反應混合物1小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，將反應混合物冷卻至室溫且傾倒至300 mL冰水中。用20% iPrOH/氯仿($\times 3$)萃取水層，且經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層並濃縮。藉由逆相半製備型HPLC(0%至50%乙腈+含0.1% TFA之水+0.1% TFA, 經30分鐘)純化粗混合物。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO₃樹脂SPE管以移除TFA(0.9 mmol碳酸氫鹽當量/管)，接著在減壓下濃縮，得到4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基

胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.069 g, 產率36%)； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.79-8.92 (m, 1H), 8.28-8.39 (m, 1H), 7.32-7.48 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.83-3.97 (m, 1H), 2.89-3.08 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.35 (s, 4H), 1.05-1.26 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.64$ Hz, 5H), 0.66 (s, 3H), 0.54 (br. s., 3H)；MS (ESI) m/z 320.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

實例42：4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮。在130℃下，將異苯并呋喃-1,3-二酮(90 g, 0.6 mol)及(1r,4r)-4-胺基環己醇(70 g, 0.6 mol)於甲苯(250 mL)及DMF(250 mL)中之攪拌溶液攪拌隔夜。將反應物冷卻至室溫，添加水且過濾產物，用水洗滌並在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之所要產物，其未經進一步純化即用於下一步驟(119 g, 0.48 mol, 產率：81%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.84-7.79 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.40-2.29 (qd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=130$ Hz, 2H), 2.12-2.09 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.78-1.74 (dd, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.49-1.39 (qd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=125$ Hz, 2H)。

B. 2-((1r,4r)-4-(乙氧基)環己基)異吡啶啉-1,3-二酮。在0℃下將含乙酸鈣(11 g, 0.048 mol)之乙氧基乙烯(500 mL)攪拌15分鐘，接著添加2-((1r,4r)-4-羥基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮(118 g, 0.48 mol)於乙氧基乙烯(1000 mL)中之溶液。在60℃下攪拌混合物3天。此後，將混合物冷卻至室溫，過濾且用乙酸乙酯洗滌。濃縮所得濾液，得到粗

產物，藉由矽膠管柱層析(含16.7%至25%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(80 g，0.29 mol，產率：61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84-7.80 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 6.37-6.32 (dd, J=6.4 Hz, 1H), 4.34-4.30 (dd, J=1.2 Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.04-4.02 (dd, J=2.0 Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 2.40-2.29 (qd, J₁=3.4 Hz, J₂=130.6 Hz, 2H), 2.21-2.17 (dd, J=6.4 Hz, 2H), 1.82-1.78 (dd, J=6.4 Hz, 2H), 1.53-1.43 (qd, J₁=3.3 Hz, J₂=126.6 Hz, 2H)。

C. 2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮。在0℃下，向乙醚(100 mL)與氫氧化鉀(2.5 N，50 mL)之攪拌混合物中添加1-亞硝基脲(38 g，0.37 mol)。15分鐘後，收集乙醚相且小心添加至2-((1r,4r)-4-(乙烯氧基)環己基)異吡啶啉-1,3-二酮(10 g，36.9 mmol)及乙酸鈣(826 mg，3.69 mmol)於乙醚(100 mL)及DCM(100 mL)中之混合物中。在0℃下攪拌所得溶液0.5小時。接著將產生及添加重氮甲烷醚溶液之程序重複三次。反應完成後，濾除反應混合物中之固體，收集濾液且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含25%乙酸乙酯之石油醚，接著含33%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮(9.3 g，32.6 mmol，產率：88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84-7.79 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.38-2.27 (qd, J₁=3.6 Hz, J₂=130.6 Hz, 2H), 2.21-2.18 (dd, J=6.4 Hz, 1H), 1.79-1.76 (dd, J=6.4 Hz, 2H), 1.50-1.33 (qd, J₁=3.5 Hz, J₂=126 Hz, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H), 0.50-0.46 (m, 2H)。

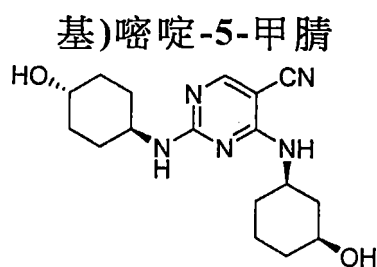
D. (1r,4r)-4-環丙氧基環己胺。在80℃下，將2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基)異吡啶啉-1,3-二酮(30 g，0.10 mol)及水合肼(18.9 g，0.31 mol)於甲醇(600 mL)中之混合物加熱2小時。將反應物冷卻至室溫且

過濾。收集濾液且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含3.33%甲醇之DCM)純化該粗產物，得到呈黃色油狀之(1r,4r)-4-環丙氧基環己胺(10 g, 64.5 mmol, 產率: 61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.40-3.28 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.06-2.03 (dd, J =3.8 Hz, 2H), 1.88-1.85 (dd, J =6.2 Hz, 2H), 1.34-1.24 (qd, J_1 =28 Hz, J_2 =123.3 Hz, 2H), 1.19-1.09 (qd, J_1 =28 Hz, J_2 =123.3 Hz, 2H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H); MS(ESI) m/z =156.1 [M+1]⁺。

E. 4-(第三丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向4-(第三丁基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(0.500 g, 2.081 mmol; 如本文所述合成)於NMP(6 mL)中之經攪拌溶液中添加mCPBA(0.933 g, 4.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，直至如由LCMS指示反應完成為止。反應混合物未經進一步純化即進行下一步驟。MS (ESI) m/z 273.2 [M+1]⁺。

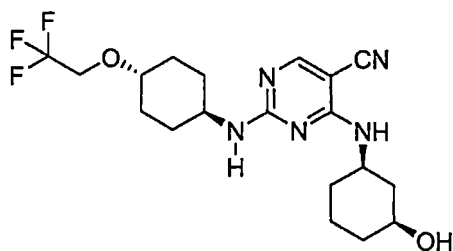
F. 4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。向來自先前步驟之4-(第三丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)-嘧啶-5-甲醯胺之反應混合物中添加DIEA(1.5 mL, 8.33 mmol)及(1r,4r)-4-環丙氧基環己胺(0.485 g, 3.12 mmol)。在90℃下攪拌反應物16小時。如由LCMS及TLC指示反應完成時，將反應混合物緩慢添加至約70 mL冰水中。過濾此產物，用水洗滌，接著用最少量之乙醇及乙醚洗滌，接著乾燥，得到標題化合物4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.214 g, 產率30%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.30 (t, J =2.93 Hz, 1H), 1.99-2.09 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.41 (s, 11H), 1.28 (br. s., 5H), 0.37-0.46 (m, 4H); MS (ESI) m/z 348.3 [M+1]⁺。

實例43：4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺



A. 4-((1R,3S)-3-羟基环己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基胺基)嘧啶-5-甲腈。將2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基胺基)嘧啶-5-甲腈(240 mg, 0.950 mmol; 如本文所述合成)、(1R,4R)-4-胺基环己醇鹽酸鹽(216 mg, 1.425 mmol)及碳酸銨(619 mg, 1.899 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(10 mL)中, 且在80℃下加熱3小時。LCMS顯示所要產物物質為主峰且起始物質無剩餘。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(含10%至100%乙酸乙酯之己烷, 接著含0%至15%甲醇之DCM)純化, 得到標題化合物(159 mg, 0.480 mmol, 產率50.5%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8.06-8.24 (m, 1H), 7.09-7.57 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 4.48-4.63 (m, 1H), 3.89-4.16 (m, 1H), 3.34-3.74 (m, 3H), 1.53-2.09 (m, 8H), 0.99-1.51 ppm (m, 8H); MS (ESI) *m/z* 332.1 [M+1]⁺。

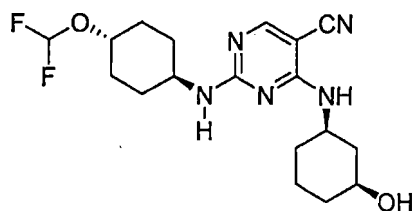
實例44: 4-((1R,3S)-3-羟基环己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基胺基)嘧啶-5-甲腈



A. 4-((1R,3S)-3-羟基环己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基胺基)嘧啶-5-甲腈。向2-氯-4-((1R,3S)-3-羟基环己基胺基)嘧啶-5-甲腈(113 mg, 0.447 mmol; 如本文所述合成)及(1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己胺(150 mg, 0.761 mmol; 如本文所述合成)於DMSO(6.0 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(0.156 mL, 0.895 mmol)。

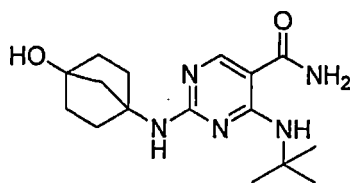
在環境溫度下攪拌所得混合物3天。在減壓下移除DMSO，且使用矽膠層析(含0%至40%乙酸乙酯+10% 7 N氨之甲醇溶液之己烷)純化剩餘殘餘物，得到標題化合物(156 mg，0.378 mmol，產率84.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03-8.29 (m, 1H), 7.10-7.62 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 4.05 (q, *J*=9.37 Hz, 3H), 3.36-3.82 (m, 3H), 1.55-2.13 (m, 8H), 1.00-1.50 (m, 8H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -73.64 (t, *J*=9.19 Hz, 3F)。MS (ESI) *m/z* 414.2 [M+1]⁺。

實例45：2-((1*r*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈



A. 2-((1*r*,4*R*)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。向2-氯-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈(100 mg，0.396 mmol；如本文所述合成)及(1*r*,4*r*)-4-(二氟甲氧基)環己胺(131 mg，0.791 mmol；如本文所述合成)於DMSO(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(0.138 mL，0.791 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物隔夜。在減壓下移除DMSO，且使用矽膠層析(含5%至40%乙酸乙酯+10%氨飽和甲醇之己烷)純化剩餘殘餘物，得到標題化合物(130 mg，0.340 mmol，產率86.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08-8.25 (m, 1H), 7.12-7.62 (m, 2H), 6.47-6.94 (m, 1H), 4.74 (d, *J*=4.29 Hz, 1H), 3.88-4.18 (m, 2H), 3.41-3.85 (m, 2H), 1.01-2.11 (m, 16H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -79.21 - -78.76 (m, 2F)。MS (ESI) *m/z* 382.3 [M+1]⁺。

實例46：4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 環戊烷-1,3-二甲酸。 22 L三頸圓底燒瓶配備有機械攪拌器、J-KEM溫度控制器及氮氣入口。向燒瓶中饋入降冰片烯(200 g, 2.123 mol)、乙酸乙酯(1.95 L)及乙腈(1.95 L)。使用丙酮/乾冰浴將反應混合物冷卻至5℃。添加一份三氯化釕(9.69 g, 46.72 mmol)，接著經30分鐘緩慢添加過碘酸鈉(1.816 kg, 8.707 mol)於水(2.925 L)中之懸浮液。反應物緩慢開始放熱升溫，且加以監測以保持溫度在10℃與15℃之間。90分鐘後，反應混合物突然變稠，屆時難以攪拌且快速放熱升溫至39℃(向冷卻浴中添加大量乾冰以控制放熱升溫)。將反應混合物冷卻至20℃，移除乾冰/丙酮浴，且在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由經矽藻土襯墊過濾移除固體，且將濾液濃縮成固體，用己烷(2 L)濕磨該固體，過濾且用己烷(2×500 mL)沖洗，得到195 g(58%)環戊烷-1,3-二甲酸。¹H NMR (500 Hz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.07 (s, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 4H)。

B. 環戊烷-1,3-二甲酸二甲酯。 5 L三頸圓底燒瓶配備有機械攪拌器、J-KEM溫度控制器及回流冷凝器。向燒瓶中饋入環戊烷-1,3-二甲酸(357 g, 2.262 mol)及甲醇(1.75 L)。使用冰/水浴將溶液冷卻至7℃。經30分鐘逐滴添加濃硫酸(70 mL)，從而放熱升溫至12℃。將反應混合物加熱至回流且攪拌16小時，此時TLC分析(10%甲醇/乙酸乙酯)指示反應完成。濃縮反應混合物，再溶解於甲基第三丁基醚中，且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×150 mL)及鹽水(2×150 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃縮。將所得透明油狀物溶解於己烷(2 L)中且

用2 N氫氧化鈉水溶液(950 mL)處理，直至pH值約為10。分離各層且用己烷(4×1 L)萃取水層。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到360 g(100%)呈透明油狀之環戊烷-1,3-二甲酸二甲酯。¹H NMR (500 Hz, CDCl₃) δ ppm 3.67 (s, 6H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.90-2.0 (m, 4H)。

C. 雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯。22 L三頸圓底燒瓶配備有J-KEM溫度控制器、機械攪拌器、氮氣入口及加料漏斗。用氮氣吹洗燒瓶，接著饋入無水THF(5 L)及二異丙胺(731 mL, 5.219 mol)。使用乾冰/丙酮浴將溶液冷卻至-20℃。經由套管經1小時用1.6 M正丁基鋰之己烷溶液(3.02 L, 4.833 mol)緩慢處理攪拌混合物，同時維持溫度在-20℃與-27℃之間。將反應混合物冷卻至-40℃且經由加料漏斗經40分鐘緩慢添加六甲基磷醯胺(2.7 L, 16.317 mol)。將反應混合物冷卻至-73℃，且經由加料漏斗經2小時緩慢添加溶解於無水THF(2 L)中之環戊烷-1,3-二甲酸二甲酯(360 g, 1.933 mol)。使反應混合物升溫至-10℃，且在彼溫度下攪拌30分鐘，接著冷卻至-70℃，且經由加料漏斗經4小時用1-溴-2-氯乙烷(267 mL, 3.209 mol)處理。使反應混合物經12小時緩慢升溫至室溫，接著經90分鐘用飽和氯化銨水溶液(2 L)淬滅。用己烷(2 L)稀釋反應混合物，分離各層，且用己烷(3×2 L)進一步萃取水層。用鹽水(2×1 L)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮成棕色油狀物。藉由矽膠純化(0%至10%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物。將含有產物之溶離份濃縮至接近乾燥且用己烷稀釋。過濾所得結晶固體且用己烷(200 mL)洗滌，得到呈透明結晶固體狀之純產物。以類似方式自濾液獲得其他批次之產物。合併所有產物批次，得到208 g(51%)呈透明結晶固體狀之雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯。¹H NMR (500 Hz, CDCl₃) δ ppm 3.68 (s, 6H), 2.03 (d, *J*=6.4 Hz, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.67 (d, *J*=7.0, 4H)。

D. 4-(甲氧羰基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸。 12 L三頸圓底燒瓶配備有機械攪拌器、J-KEM溫度控制器及250 mL加料漏斗。向燒瓶中饋入雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯(208 g, 980 mmol)及THF(6.7 L)。使用冰/水浴將所得溶液冷卻至15℃。將氫氧化鈉丸粒(39.2 g, 980 mmol)溶解於甲醇(400 mL)中，且經30分鐘緩慢添加至攪拌溶液中。添加完成後，白色固體開始沈澱。在室溫下攪拌反應混合物16小時，此時TLC分析(100%乙酸乙酯)指示約90%轉化。將反應混合物濃縮至乾燥，在己烷(2 L)中形成漿液，過濾且用己烷(2×400 mL)洗滌。將所得羧酸鈉鹽轉移至配備有機械攪拌器之3 L三頸圓底燒瓶中，溶解於水(1 L)中，且在10℃下用2 N鹽酸水溶液(430 mL)緩慢處理直至pH值約為4。用乙酸乙酯(1 L)稀釋濃稠懸浮液且轉移至分液漏斗中。分離各層，且再用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取水層，用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到170 g(87%)4-(甲氧羰基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸。¹H NMR (500 Hz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.21 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.91 (d, J=6.7 Hz, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.56-1.62 (m, 4H)。

E. 4-(苯甲氧羰基胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸。 2 L三頸圓底燒瓶配備有機械攪拌器、J-KEM溫度控制器、回流冷凝器及氮氣入口。向燒瓶中饋入4-(甲氧羰基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(100 g, 0.504 mol)及無水甲苯(500 mL)。將燒瓶冷卻至10℃且經5分鐘緩慢添加DIEA(175 mL, 1.008 mol)，從而輕微放熱升溫至14℃。向反應混合物中緩慢添加二苯基膦酸疊氮化物(130 mL, 0.605 mol)。將混合物加熱至約60℃，此時開始放出氣體。反應快速產生大量氣體且放熱升溫至回流。在回流(110℃)下攪拌反應物2小時，接著冷卻至50℃，且經5分鐘用苯甲醇(104 mL, 1.008 mol)緩慢處理。將反應物再加熱至110℃且攪拌40小時。在真空中將反應混合物濃縮成油狀物，溶解於乙酸乙酯(2 L)中，用鹽水(500 mL)洗滌，且用乙酸乙酯(2×400 mL)萃取鹽

水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機物，過濾且濃縮成粗油狀物，將其轉移至配備有機械攪拌器、J-KEM溫度控制器及氮氣入口之5 L三頸圓底燒瓶中。向燒瓶中饋入甲醇(2 L)。將混合物冷卻至10℃且經5分鐘用2 N氫氧化鈉(500 mL)處理，從而放熱升溫至16℃。在60℃下攪拌反應物20小時，此時TLC分析(20%甲醇/乙酸乙酯)指示完全反應。將反應物冷卻至室溫且在真空中移除甲醇。在冷卻下，使用2 N鹽酸(480 mL)將反應混合物酸化至pH 2-3。使用乙酸乙酯(2 L，接著500 mL)萃取水性混合物。用鹽水(400 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈棕色油狀之粗產物。藉由矽膠層析(20%至100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，得到132 g(91%)4-(苯甲氧羰基胺基)-雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸。¹H NMR (500 Hz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 1.80-1.93 (m, 4H), 1.79 (s, 2H), 1.64 (t, *J*=9.1 Hz, 2H), 1.57 (t, *J*=8.8 Hz, 2H)。

F. 4-胺基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸。向2 L帕爾瓶中饋入4-(苯甲氧羰基胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(105 g, 363 mmol)、甲醇(500 mL)、0.8 N鹽酸(500 mL)及10%鈦/碳(38.6 g, 18.15 mmol, 50%經水濕潤)。在帕爾震盪器上於30 gpsi氮氣下使反應混合物反應10小時，此時TLC分析(10%甲醇/乙酸乙酯)指示完全反應。藉由經短矽藻土栓塞過濾移除催化劑，且用水(4×100 mL)充分洗滌栓塞。濃縮濾液，得到呈濕潤白色固體狀之4-胺基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(56.3 g, 100%)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中；MS (ESI) *m/z* 156.2 [*M*+1]⁺。

G. 4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸。2 L三頸圓底燒瓶配備有機械攪拌器、回流冷凝器、J-KEM溫度控制器及氮氣入口。向燒瓶中饋入4-胺基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(56.3 g, 363 mmol)及10%乙酸水溶液

(340 mL)。將反應混合物冷卻至10℃，且經由加料漏斗經45分鐘用含亞硝酸鈉(75.0 g, 1.088 mol)之水(125 mL)緩慢處理。觀測到大量氣體逸出，且在65℃下攪拌反應混合物隔夜。將反應物冷卻至5℃，且經由加料漏斗經30分鐘用含氫氧化鉀(183 g, 3.265 mol)之甲醇(400 mL)緩慢處理。在65℃下攪拌反應物5小時，此時TLC分析(10%甲醇/乙酸乙酯)指示完全反應。濃縮反應混合物以移除甲醇，且用乙酸乙酯(2×400 mL)萃取剩餘水性混合物。使用濃鹽酸(210 mL)將水層酸化至pH 3，同時在冰/水浴中冷卻。過濾所得固體(雜質)且用水(2×30 mL)洗滌。用乙酸乙酯(10×400 mL)萃取濾液，經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥，得到53 g(94%)4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；MS (ESI) m/z 155.2 $[M-1]^-$ 。

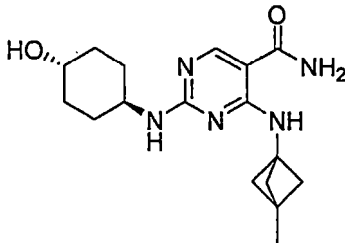
H. 4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基甲酸苯甲酯。 3 L三頸圓底燒瓶配備有機械攪拌器、J-KEM溫度控制器、氮氣入口及125 mL加料漏斗。用氮氣吹洗燒瓶，且饋入4-羥基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(53 g, 339 mmol)及無水甲苯(350 mL)。將反應混合物冷卻至10℃且用苯甲醇(175 mL, 1.695 mol)處理。接著用DIEA(118 mL, 678 mmol)及二苯基膦酸疊氮化物(87.7 mL, 407 mmol)緩慢處理反應混合物。將反應混合物緩慢加熱至50℃，此時開始放出氣體。移除加熱套，且反應混合物緩慢放熱升溫至75℃，同時大量放出氣體。將反應物加熱至110℃且攪拌20小時，此時TLC分析(10%甲醇/乙酸乙酯)指示完全反應。濃縮反應混合物以移除溶劑，且分配於乙酸乙酯(1.2 L)與鹽水(700 mL)之間。經硫酸鈉乾燥有機層，濃縮，且藉由矽膠層析(20%至60%乙酸乙酯/己烷)純化，得到61 g(69%)4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基甲酸苯甲酯；MS (ESI) m/z 260.1 $[M-1]^-$ 。

I. 4-胺基雙環[2.2.1]庚-1-醇鹽酸鹽。 向2 L帕爾瓶中饋入4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基甲酸苯甲酯(61 g, 233 mmol)、甲醇(400 mL)

及水(200 mL)。用氮氣吹洗帕爾瓶且饋入10%鈦/碳(25 g, 11.65 mmol, 50%經水濕潤)。在帕爾震盪器上於30 gpsi氮氣下使反應進行3小時, 此時TLC分析(15%甲醇/DCM及2%氫氧化銨)指示完全反應。經矽藻土栓塞過濾反應物且濃縮以移除甲醇。用2 N鹽酸(115 mL)處理所得水性混合物直至其達到pH 1-2。使用乙酸乙酯(5×400 mL)萃取水性混合物以移除雜質。將水性混合物濃縮至乾燥且在40°C下於真空烘箱中乾燥隔夜, 得到36.91 g(97%)4-胺基雙環[2.2.1]庚-1-醇鹽酸鹽; MS (ESI) m/z 128.1 $[M+1]^+$ 。

J. 4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。將4-(第三丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.165 g, 0.606 mmol; 如本文所述合成)、4-胺基雙環[2.2.1]庚-1-醇鹽酸鹽(0.105 g, 0.644 mmol)及DIEA(0.337 mL, 1.931 mmol)於DMF(8 mL)中混合, 且在90°C下加熱隔夜。蒸發溶劑且藉由矽膠管柱層析(含0%至10%甲醇之乙酸乙酯)純化殘餘物, 得到所要產物(41 mg, 0.127 mmol, 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.43 (br. s., 0H) 8.32 (s, 1H) 7.07 (br. s., 1H) 4.88 (br. s., 1H) 1.94-2.14 (m, 2H) 1.61-1.87 (m, 6H) 1.49-1.60 (m, 2H) 1.42 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 320.0 $[M+1]^+$ 。

實例47：2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 3-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸。在-78°C下, 經40分鐘時間, 向1-碘-3-甲基雙環[1.1.1]戊烷(1.62 g, 7.79 mmol; 根據*Eur. J. Org.*

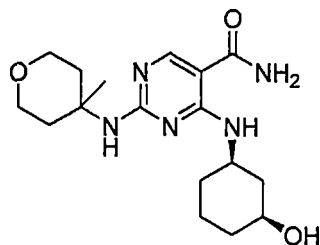
Chem. 1137-1155 (2000)製備)於乙醚(26 mL)中之溶液中添加第三丁基鋰溶液(9.16 mL, 15.57 mmol, 1.7 M戊烷溶液)。在此溫度下攪拌反應混合物1小時後，使二氧化碳氣體鼓泡通過反應混合物5分鐘，接著使混合物升溫至室溫。用5%碳酸氫鈉水溶液萃取反應混合物兩次。在0°C下用濃鹽酸將經合併之水相酸化至pH 2-3，用氯化鈉飽和，且用乙醚萃取。乾燥經合併之有機相，且在減壓下蒸發溶劑後，藉由管柱層析(含0%至20%乙酸乙酯之己烷)純化，得到3-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(0.5 g, 3.96 mmol, 產率50.9%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.21 (s, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.14 (s, 3H)。

B. 3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基甲酸第三丁酯。將二苯基膦酸疊氮化物(0.340 mL, 1.577 mmol)逐滴添加至3-甲基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(0.199 g, 1.577 mmol)及TEA(0.220 mL, 1.577 mmol)於無水第三丁醇(6 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌溶液4小時，接著加熱至回流，維持24小時。在減壓下蒸發溶劑，且用第三丁基甲基醚萃取殘餘物三次。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌經合併之有機相且經無水硫酸鎂乾燥。過濾且在減壓下蒸發溶劑後，藉由管柱層析(含0%至5%乙酸乙酯之己烷)純化殘餘物，得到3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基甲酸第三丁酯(0.111 g, 0.563 mmol, 產率35.7%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.74 (s, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.17 (s, 3H)。

C. 3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽。在室溫下，向3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.507 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(0.760 mL, 3.04 mmol, 4 M二噁烷溶液)。在室溫下攪拌反應物16小時。濃縮反應混合物，用乙醚洗滌所得固體且過濾所得懸浮液，得到3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽(0.04 g, 0.299 mmol, 產率59.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.59 (br. s., 3H), 1.84 (s, 6H), 1.22(s, 3H)。

D. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.25 g, 0.838 mmol; 如本文所述合成)及3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽(0.123 g, 0.922 mmol)於DMF(3 mL)中之攪拌懸浮液中添加DIEA(0.366 mL, 2.095 mmol), 且將反應物加熱至80℃隔夜。在減壓下濃縮粗反應混合物, 接著向殘餘物中添加冰冷水(20 mL)。劇烈攪拌所得混合物1小時, 接著過濾所形成之沈澱物, 用水洗滌且在真空下乾燥, 得到2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.222 g, 0.670 mmol, 產率80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15-1.31 (m, 7H), 1.81-1.93 (m, 4H), 1.98 (s, 6H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 4.56 (d, *J*=4.29 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 332.4 [M+1]⁺。

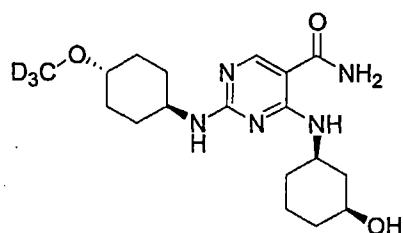
實例48：4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.740 g, 2.354 mmol; 如本文所述合成)、4-甲基四氫-2H-哌喃-4-胺鹽酸鹽(0.892 g, 5.88 mmol)、DIEA(1.645 mL, 9.42 mmol)及NMP(20 mL)組合, 且在180℃下於微波中加熱1小時。在減壓下濃縮溶劑, 且藉由管柱層析(含0%至10%甲醇之DCM)純化殘餘物, 得到4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基胺基)

嘧啶-5-甲醯胺(88 mg, 0.252 mmol, 產率10.70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 6.76 (br. s., 1H), 4.65 (d, *J*=4.69 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J*=3.32, 6.83 Hz, 4H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.10 (d, *J*=10.93 Hz, 1H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.16-1.26 (m, 1H), 1.03-1.12 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* 350.4 [*M*+1]⁺。

實例49：4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基胺基)-2-((1*r*,4*r*)-4-[(²H₃)甲氧基]-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



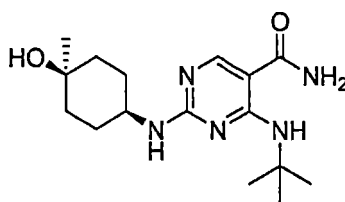
A. (1*r*,4*r*)-4-[(²H₃)甲氧基]-*N*-三苯甲基環己胺。在0℃下，向(1*r*,4*r*)-4-(三苯甲基胺基)環己醇(2.34 g, 6.55 mmol)於無水THF(15 mL)中之溶液中添加氫化鈉(524 mg, 13.1 mmol, 60%，於礦物油中)。在0℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物30分鐘後，在0℃下逐滴添加碘(²H₃)甲烷(1.0 g, 6.89 mmol)於THF(5 mL)中之溶液。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜，接著傾倒至冰水中且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空下蒸發濾液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.0 g, 5.35 mmol, 產率83%)。MS (ESI) *m/z* 375.0 [*M*+1]⁺。

B. (1*r*,4*r*)-4-[(²H₃)甲氧基]環己胺。在0℃下，向(1*r*,4*r*)-4-[(²H₃)甲氧基]-*N*-三苯甲基環己胺(2.0 g, 5.35 mmol)於DCM(10 mL)中之經冷卻(0℃)溶液中添加TFA(3 mL)。所得混合物呈暗紅色。添加三乙基矽烷(0.4 mL)直至所得混合物變成無色。在0℃下再攪拌反應物15分

鐘。在真空中移除所有揮發性溶劑後，在高真空下進一步乾燥殘餘物2小時，得到呈白色固體狀之粗產物。將粗產物溶解於乙酸乙酯中且添加鹽酸水溶液(20 mL, 0.25 mol/L)。移除有機層，且用乙酸乙酯洗滌無機層兩次。向無機層中添加氨水溶液(2 mL)且攪拌混合物15分鐘。在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物(706 mg, 5.35 mmol, 產率100%)。MS (ESI) m/z 133.0 $[M+1]$ 。

C. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-[(²H₃)甲氧基]環己胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(160 mg, 0.5 mmol; 如本文所述合成)、(1r,4r)-4-[(²H₃)甲氧基]-環己胺(132 mg, 1.0 mmol)、DIEA(194 mg, 1.5 mmol)及NMP(1 mL)之混合物組合，且在80℃下加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑且藉由管柱層析(含0%至15%甲醇之DCM)純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之所要產物(120 mg, 0.33 mmol, 產率63%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.17 (s, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.50 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.06-1.72 (m, 7H), 1.29-0.99 (m, 8H); MS (ESI) m/z 367.3 $[M+1]^+$ 。

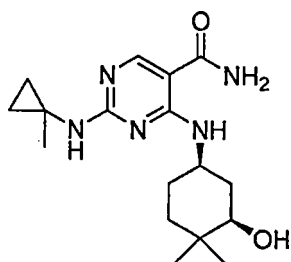
實例50：4-(第三丁基胺基)-2-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-(第三丁基胺基)-2-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-(第三丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.110 g, 0.404 mmol; 如本文所述合成)、(1s,4s)-4-胺基-1-甲基環己醇(0.055 g, 0.429 mmol; 根據PCT國際申請公開案第WO 2010027500號製備)及DIEA(0.225 mL, 1.287 mmol)於DMF(5 mL)中混合，且在90℃

下加熱隔夜。蒸發溶劑且藉由矽膠管柱層析(含0%至10%甲醇之乙酸乙酯)純化殘餘物，得到所要產物(37 mg, 0.115 mmol, 27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08-9.23 (m, 1H) 8.25-8.37 (m, 1H) 6.89-7.06 (m, 1H) 3.97-4.04 (m, 1H) 3.46-3.62 (m, 1H) 1.48-1.71 (m, 6H) 1.40 (s, 9H) 1.19-1.36 (m, 2H) 1.10 (s, 4H)。MS (ESI) *m/z* 322.4 [M+1]⁺。

實例51：4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.653 g, 2.96 mmol，如本文所述合成)於DMSO(8 mL)中之攪拌溶液中添加6 N氫氧化鈉水溶液(2.470 mL, 14.82 mmol)及30%過氧化氫水溶液(1.873 mL, 16.52 mmol)。接著在50℃下攪拌混合物20分鐘，接著用100 mL乙酸乙酯及30 mL水稀釋。分離各層，且用50 mL乙酸乙酯反萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之乙酸乙酯層，過濾且濃縮成固體，在45℃下於真空烘箱中乾燥，得到2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(305 mg, 1.280 mmol, 產率43.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.31-8.54 (m, 1H), 7.80-8.07 (m, 1H), 6.97-7.77 (m, 1H), 2.39 (br. s., 3H), 1.37 (s, 3H), 0.52-0.79 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 239.0 [M+1]⁺。

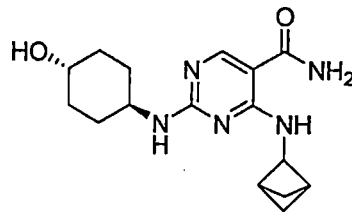
B. 2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲基亞磺基)嘧啶-5-甲醯胺。向2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲硫基)-嘧啶-5-甲醯胺(305 mg, 1.280 mmol)

於氯仿(25.6 mL)中之攪拌溶液中逐份添加3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啶(502 mg, 1.920 mmol)。在環境溫度下攪拌所得淺黃色溶液隔夜。在減壓下濃縮反應溶液，得到呈白色固體狀之粗產物。添加乙酸乙酯(10 mL)且在室溫下攪拌漿液1小時，過濾，用乙酸乙酯洗滌，且在真空烘箱中乾燥數小時，得到2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(242 mg, 0.952 mmol, 產率74.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35-8.90 (m, 2H), 7.88-8.14 (m, 1H), 7.28-7.59 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.32-1.46 (m, 3H), 0.68-0.84 (m, 2H), 0.50-0.70 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 255.0 [M+1]⁺。

C. 4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向2-(1-甲基環丙基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(242 mg, 0.952 mmol)、及(1R,5R)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽與(1S,5S)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽之混合物(222 mg, 1.237 mmol, 如本文所述合成)於DMF(4.543 mL)中之攪拌懸浮液中添加DIEA(0.499 mL, 2.85 mmol)，且將反應物加熱至90℃隔夜。將粗反應混合物傾倒至50 mL冰水中。使所得固體形成漿液，持續約1小時，過濾，用水沖洗且在45℃下於真空烘箱中乾燥數小時，得到4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺與4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物(169 mg, 0.507 mmol, 產率53.3%)。藉由利用ChiralPak AD-H 250×30 mm I.D.管柱，以於CO₂中之等強度40%乙醇+0.1%氫氧化銨梯度，在60 mL/min流動速率及38℃下進行製備型對掌性SFC來分離此物質。較快溶離異構體以峰1表示，且獲得49 mg(0.147 mmol)。較慢溶離異構體以峰2表示，且獲得51 mg(0.153 mmol)。峰1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71-9.02 (m, 1H), 8.21-8.43 (m, 1H), 7.03-7.54 (m, 1H), 4.44-4.58 (m, 1H), 3.81-3.99 (m,

1H), 3.07-3.25 (m, 1H), 1.74-2.08 (m, 1H), 1.35 (s, 8H), 0.87-0.97 (m, 3H), 0.77-0.86 (m, 3H), 0.62-0.70 (m, 2H), 0.47-0.59 (m, 2H) 。 MS(ESI) m/z 334.2 [M+1]⁺ 。 峰2 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72-9.00 (m, 1H), 8.18-8.46 (m, 1H), 7.12-7.60 (m, 1H), 4.38-4.61 (m, 1H), 3.76-3.98 (m, 1H), 3.04-3.26 (m, 1H), 1.75-2.10 (m, 1H), 1.35 (s, 8H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.61-0.72 (m, 2H), 0.47-0.60 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/z 334.2 [M+1]⁺ 。 藉由與具有已知絕對立體化學之類似化合物進行SAR效能比較，將峰1指定為4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基-環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。將峰2指定為4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。

實例52：4-(雙環[1.1.1]戊-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-苯基雙環[1.1.1]戊-2-醇。在室溫下於氮氣氛圍中，用1000 W汞弧燈照射環丁基(苯基)甲酮(3.0 g，18.8 mmol)於800 ml苯中之攪拌溶液，持續48小時。濃縮溶液且藉由管柱層析(含10%至25%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物(3.1 g)，得到呈白色固體狀之所要產物(0.9 g，5.6 mmol，產率：30%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41-7.28 (m, 5H), 3.04 (s, 2H), 2.82 (dd, J₁=10.2 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.33 (dd, J₁=9.9, J₂=3.3 Hz, 1H)。

B. 乙酸2-苯基雙環[1.1.1]戊-2-基酯。在0℃下於氮氣氛圍中，向2.7 g(16.8 mmol)2-苯基雙環[1.1.1]戊-2-醇於吡啶(15 mL)中之攪拌溶

液中逐滴添加乙醯氯(1.5 mL, 21.0 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物0.5小時，且在室溫下攪拌1小時。將溶液傾倒至冰上且用50 mL乙醚萃取兩次。用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫酸銅水溶液洗滌經合併之乙醚溶液。經無水硫酸鎂乾燥後，濃縮溶液且藉由管柱層析(含0%至5%乙酸乙酯之石油醚)純化粗產物，得到所要產物(2.7 g, 13.4 mmol, 產率：80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47-7.26 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 2.43 (dd, J₁=10.4 Hz, J₂=2.8 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (d, J=2.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J=3.2 Hz, 1H), 1.49 (dd, J₁=10.4, J₂=3.2 Hz, 1H)。

C. 2-苯基雙環[1.1.1]戊烷。將乙酸2-苯基-雙環[1.1.1]戊-2-基酯(2.7 g, 13.4 mol)於50 mL無水乙醚中之溶液置於三頸燒瓶中。將燒瓶冷卻至-78°C，且添加150 mL液氨。經10分鐘時間，向攪拌混合物中添加小塊鈉(0.62 g, 27.0 mmol)。繼續攪拌直至藍色褪去。藉由添加飽和氯化氨水溶液(5 mL)淬滅反應物，且蒸發溶劑隔夜。向殘餘物中添加戊烷(40 mL)，且用30 mL飽和氯化鈉水溶液洗滌溶液，經無水硫酸鎂乾燥，接著濃縮。藉由管柱層析(100%戊烷)純化粗產物，得到呈無色液體狀之所要化合物(1.8 g, 12.5 mmol, 產率：93%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40-7.21 (m, 5H), 3.48 (d, J=6.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.20 (dd, J₁=9.9 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H), 2.00 (d, J=2.1 Hz, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H)。

D. 雙環[1.1.1]戊烷-2-甲酸。將2-苯基雙環[1.1.1]戊烷(2.8 g, 19.4 mmol)、氧化釷(IV)(0.1 g, 0.75 mmol)、過碘酸鈉(41.5 g, 194 mmol)、水(155 mL)、全氯甲烷(110 mL)及乙腈(110 mL)之混合物攪拌4天。向混合物中添加DCM(200 mL)，且藉由過濾移除固體。用氫氧化鈉水溶液(1 M)將母液鹼化，且減壓移除有機溶劑。用乙醚(100 mL×2)萃取殘餘無機層，且用鹽酸水溶液(2 M)將水相酸化至pH<3，

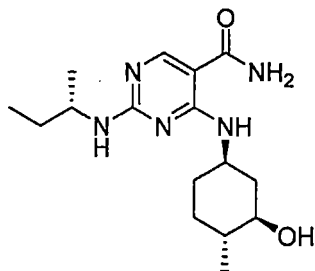
接著用乙醚(100 mL×5)萃取。合併有機層且濃縮，得到呈黃色液體狀之粗酸。接著藉由管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化粗產物，得到400 mg(3.57 mmol，產率：18%)所要產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.97 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.49 (dd, J₁=7.2 Hz, J₂=3.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, J₁=7.2 Hz, J₂=3.3 Hz, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H)。

E. 雙環[1.1.1]戊-2-胺鹽酸鹽。向雙環[1.1.1]戊烷-2-甲酸(1.0 g，8.9 mmol)於無水甲苯(25 mL)及2-甲基丙-2-醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(2.3 g，17.8 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(2.9 g，10.7 mmol)。在90℃下於氮氣氛圍下加熱混合物16小時。接著濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物，得到粗物質雙環[1.1.1]戊-2-基胺基甲酸第三丁酯。將粗產物溶解於15 mL鹽酸溶液(1 M甲醇溶液)中，且在室溫下攪拌溶液16小時。濃縮溶液且將殘餘物懸浮於50 mL乙醚中。攪拌混合物15分鐘且收集沈澱物並乾燥，得到標題化合物(350 mg，產率：33%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 8.58 (brs, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 1.90 (t, J=5.0 Hz, 1H), 1.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 1.50 (dd, J₁=10.0 Hz, J₁=2.8 Hz, 1H)。

F. 4-(雙環[1.1.1]戊-2-基胺基)-2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。在100℃下，將2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(300 mg，0.95 mmol；如本文所述合成)、雙環[1.1.1]戊-2-胺鹽酸鹽(220 mg，1.84 mmol)及DIEA(300 mg，2.33 mmol)於NMP(3 mL)中之混合物加熱16小時。藉由製備型高效液相層析(含5%至80%乙腈之水)純化所得混合物兩次，得到粗產物(105 mg)，使該粗產物自氯仿中再結晶，得到所要化合物(85.2 mg，0.27 mmol，產率：28%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.33 (s, 1H),

4.19 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.54 (dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=3.2$ Hz, 1H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.66(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.39-1.34 (m, 4H); MS (ESI) m/z 318.1 $[M+H]^+$ 。

實例53：2-((S)-第二丁基胺基)-4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(0.335 g, 1.203 mmol; 如本文所述合成)溶解於DMSO(3 mL)中。接著在室溫下添加氫氧化鈉水溶液(1.003 mL, 6 M, 6.02 mmol)及過氧化氫水溶液(0.682 mL, 6.02 mmol, 30%)。接著在50℃下攪拌反應混合物2小時。使反應物冷卻至室溫，且將其傾倒至100 mL冰水中。收集白色沈澱物且用水洗滌兩次。乾燥固體，得到4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基-環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(0.260 g, 0.877 mmol, 產率72.9%); MS (ESI) m/z 297.7 $[M+1]^+$ 。

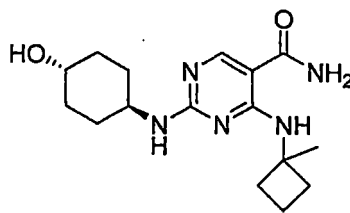
B. 4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。將4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(315 mg, 1.063 mmol)溶解於NMP(4 mL)中且冷卻至0℃，接著逐份添加mCPBA(476 mg, 2.126 mmol)。1小時後，向反應混合物中直接添加75 mL冰冷水且攪拌漿液2小時，接著濾出白色沈澱物。接著在減壓下濃縮濾液以移除水。在假定定量轉化成所要產物下，NMP溶液直接用於下一步驟中；MS (ESI) m/z 329.4 $[M+1]^+$ 。

C. 2-((S)-第二丁基胺基)-4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基)胺

基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(0.2 g, 0.609 mmol)於DMF(3 mL)中之攪拌懸浮液中添加(S)-(+)-第二丁胺(0.305 mL, 3.05 mmol)，且將反應物加熱至90℃隔夜。在減壓下濃縮粗反應混合物，接著使用逆相半製備型HPLC(5%至75%甲醇+含0.1%甲酸之水+0.1%甲酸，經26分鐘)純化。在減壓下濃縮含有產物之溶離份，且將所得殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，通過Varian StratoSpheres HCO₃樹脂SPE管以移除甲酸(0.9 mmol碳酸氫鹽當量)，接著在減壓下濃縮，得到2-((S)-第二丁基胺基)-4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.129 g, 0.402 mmol, 產率66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.80-1.24 (m, 15H) 1.35-1.45 (m, 1H) 1.54 (br. s., 1H) 1.66 (d, *J*=12.89 Hz, 1H) 1.92 (br. s., 1H) 2.14 (br. s., 1H) 2.97 (br. s., 1H) 3.71-3.99 (m, 1H) 4.55 (d, *J*=5.86 Hz, 1H) 6.96 (br. s., 1H) 8.34 (s, 1H) 8.90 (br. s., 1H)；MS (ESI) *m/z* 322.5 [M+1]⁺。

實例54：2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-

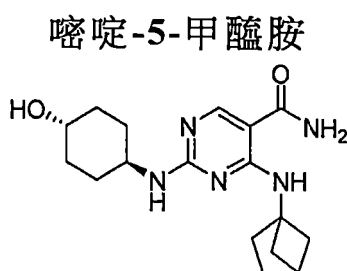
甲醯胺



A. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向含2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺與2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)-4-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物(總共1.414 mmol；如本文所述合成)之NMP(18 mL)中添加1-甲基環丁胺鹽酸鹽(0.189 g, 1.556 mmol)及DIEA(0.988 mL, 5.66 mmol)。在100℃下加熱所得溶液隔夜。向反應混合物中添加乙酸乙酯及水，且分離所得層。經無水硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，過濾且在減

壓下濃縮成油狀物，藉由矽膠層析(含0%至20%甲醇之DCM)純化該油狀物，得到2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(0.193 g, 0.604 mmol, 產率42.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.13 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.57 (br. s., 1H) 7.01 (d, *J*=7.81 Hz, 2H) 4.53 (d, *J*=4.69 Hz, 1H) 3.58 (br. s., 1H) 2.32 (d, *J*=10.54 Hz, 2H) 1.94-2.11 (m, 2H) 1.84 (d, *J*=5.08 Hz, 6H) 1.52 (s, 3H) 1.05-1.36 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 320.1 [M+1]⁺。

實例55：4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-甲基雙環[2.2.1]庚-2-醇。在0℃下，經1小時，向雙環[2.2.1]庚-2-酮(25 g, 0.23 mol)於乙醚(250 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂於THF中之溶液(3 mol/L, 90 mL, 0.27 mol)。再攪拌反應混合物30分鐘，其隨之升溫至室溫。接著用40 mL飽和氯化銨水溶液淬滅反應物。用乙醚(3×80 mL)萃取所得混合物。合併有機層且濃縮，得到所要產物(26 g, 0.205 mol, 產率：90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.20 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.61-1.49 (m, 3H), 1.34-1.20 (m, 7H)。

B. 1-甲基雙環[2.2.1]庚-2-醇。向2-甲基-雙環[2.2.1]庚-2-醇(26 g, 0.20 mol)於乙酸(50 g, 0.83 mol)中之溶液中添加1 mL硫酸。使混合物回流3小時，接著在減壓下濃縮。將殘餘物傾倒至100 mL水中。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物，且用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌經合併之萃取物，接著經無水硫酸鈉乾

燥。移除溶劑，得到呈無色油狀之乙酸1-甲基-雙環[2.2.1]庚-2-基酯(31 g, 0.173 mol, 產率：89%)，其未經進一步純化即使用。

使乙酸1-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基酯(31 g, 0.17 mol)與氫氧化鈉水溶液(5%, 250 mL)之混合物回流2小時。冷卻至室溫後，用乙醚(3×100 mL)萃取反應混合物，且經硫酸鎂乾燥經合併之有機層並濃縮，得到所要化合物(21 g, 0.167 mol, 產率：82%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.47-3.46 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 3H), 1.15 (brs, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H)。

C. 三氟甲烷磺酸亞甲基雙環[2.2.1]庚-1-基酯。在-78℃下，以連續次序向乙二醯二氯(31.75 g, 0.25 mol)於DCM(300 mL)中之溶液中依序添加DMSO(19.5 g, 0.25 mol)、1-甲基雙環[2.2.1]庚-2-醇(21 g, 0.167 mol)於DCM(50 mL)中之溶液及三乙胺(50 g, 0.5 mol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著傾倒至200 mL水中。用DCM(2×100 mL)萃取所得混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌經合併之萃取物，且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮，得到粗物質甲基雙環[2.2.1]庚-2-酮，藉由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化，得到12.4 g(0.10 mol, 產率：60%)此化合物。

在0℃下，向甲基雙環[2.2.1]庚-2-酮(26 g, 0.209 mol)及2,6-二第三丁基-4-甲基-吡啶(64 g, 0.315 mol)於DCM(300 mL)中之溶液中逐滴添加含三氟甲烷磺酸酐(88 g, 0.315 mol)之DCM(50 mL)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。將混合物傾倒至水中，且用DCM(2×100 mL)萃取。用10%鹽酸溶液(3×100 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌經合併之萃取物，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(100%正戊烷)純化該粗產物，得到所要產物(7.6 g, 0.03 mol, 14%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm

5.15 (brs, 1H), 4.89 (brs, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 1H)。

D. 三氟甲烷磺酸2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基酯。將三氟甲烷磺酸亞甲基雙環[2.2.1]庚-1-基酯(7.6 g, 0.03 mol)於甲醇(100 mL)中之溶液冷卻至-40℃，且使臭氧流通過反應混合物。當混合物之顏色變成藍色時，藉由使氫氣流通過溶液10分鐘來消除臭氧。向混合物中添加二甲基硫醚(5 mL)，且使反應混合物升溫至室溫。將所得混合物傾倒至水中且用DCM(2×40 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之萃取出物且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮溶液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到呈微黃色油狀之所要產物(4.6 g, 18.1 mmol, 產率：60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.73 (brs, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 4H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H)。

E. 雙環[2.1.1]己烷-1-甲酸。在130℃下，將三氟甲烷磺酸2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基酯(4.6 g, 18.1 mmol)於600 mL乙醇/水(60% w/w)及TEA(3.7 g, 36.2 mmol)中之混合物加熱100小時。在減壓下濃縮混合物，且將殘餘物傾倒至鹽酸水溶液(1 mol/L, 150 mL)中並用乙醚(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之萃取出物且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮溶液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到所要產物(1.00 g, 8.09 mmol, 產率：45%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.47-2.45 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.37-1.35 (m, 2H)。

F. 雙環[2.1.1]己-1-基胺基甲酸苯甲酯。向雙環[2.1.1]己烷-1-甲酸(1.0 g, 8.09 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加DIEA(2.5 g, 12.4 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(3.1 g, 11.2 mmol)及苯基甲醇(1.5 g, 14.2 mmol)。在80℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物隔夜且在減

壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物，得到所要產物(1.2 g，5.2 mmol，產率：65%)。MS (ESI) $m/z=231.2$ $[M+H]^+$ 。

G. 雙環[2.1.1]己-1-胺鹽酸鹽。向雙環[2.1.1]己-1-基胺基甲酸苯甲酯(1.2 g，5.2 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加鈦/木炭(10%，0.1 g)。在50℃下於氫氣氛圍(50 Psi)下攪拌反應混合物隔夜且經矽藻土過濾。向濾液中添加鹽酸溶液(10%甲醇溶液，20 mL)。濃縮混合物且將殘餘物懸浮於THF(20 mL)中。在室溫下攪拌混合物1小時。收集沈澱物且乾燥，得到所要產物(550 mg，4.13 mmol，產率：79%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (br. s, 3H), 2.4 (br. s, 1H), 1.71-1.69 (m, 6H), 1.32-1.31 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z=98.2$ $[M+H]^+$ 。

H. 4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(427 mg，2.3 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加DIEA(890 mg，6.9 mmol)及雙環[2.1.1]己-1-胺鹽酸鹽(320 mg，2.4 mmol)。在60℃下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物傾倒至飽和鹽水溶液中，接著用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含15%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到所要產物(502 mg，2.0 mmol，產率89%)。MS(ESI) $m/z=247.2$ $[M+1]^+$ 。

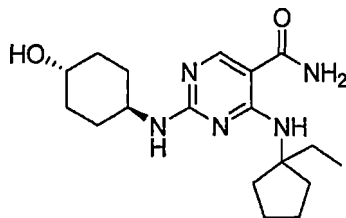
I. 4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(502.0 mg，2.0 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加過氧化氫水溶液(1.2 g，30%，10.2 mmol)及氫氧化鈉水溶液(1.7 mL，6 mol/L，10.2 mmol)。在50℃下攪拌混合物15分鐘，接著藉由添加水(30 mL)淬滅。收集所形成之固體且在真空下乾燥，得到所要產物(500 mg，1.9 mmol，產率93%)。MS (ESI) $m/z=265.3$ $[M+1]^+$ 。

J. 4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺及4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲醯胺(500 mg, 1.9 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中逐份添加mCPBA(490 mg, 2.8 mmol)。1小時後，濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(含5%至10%甲醇之DCM)純化所得粗物質，得到510 mg所要混合物。MS (ESI) m/z =281.3, 297.3 $[M+1]^+$ 。

K. 4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(((1r,4r)-4-羥基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向含4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺與4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物(200 mg, 約0.71 mmol)及(1r,4r)-4-胺基環己醇(123.3 mg, 1.02 mmol)之NMP(10 mL)中添加DIEA(183.0 mg, 1.42 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔夜。藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到所要產物(187.3 mg, 0.56 mmol, 產率72%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.07-1.93 (m, 8H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.41-1.35 (m, 4H)。MS (ESI) m/z =332.2 $[M+H]^+$ 。

實例56：4-(1-乙基環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-

甲醯胺



A. 環戊-3-烯甲酸乙酯。在0℃下，向環戊-3-烯甲酸(10 g, 89.3 mmol)於無水乙醇(30 mL)中之經攪拌溶液中添加二氯化硫(15.9 g, 134 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著濃縮。將殘餘物傾

倒至水中。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析(含2.5%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之所要產物(6.7 g, 47.9 mmol, 產率=54%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.66 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.29-1.24 (t, J=9.4, 3H)。

B. 1-乙基環戊-3-烯甲酸乙酯。在-78℃下，經20分鐘，向二異丙胺(10 mL, 72 mmol)於無水THF(50 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(29 mL, 72 mmol, 2.5 M己烷溶液)。在0℃下於氮氣下攪拌混合物1小時。在-78℃下，經20分鐘，將新製備之二異丙基胺基鋰添加至環戊-3-烯甲酸乙酯(6.7 g, 47.9 mmol)於無水THF(50 mL)中之混合物中。在此溫度下再過1小時後，經20分鐘添加碘乙烷(11.2 g, 72 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物2小時，且用飽和氯化銨水溶液淬滅。用乙醚(3×100 mL)萃取水層。用稀鹽酸(1 N)洗滌經合併之有機層，接著用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮得到標題化合物(7 g粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.60 (s, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 3H)。

C. 1-乙基環戊-3-烯甲酸。在80℃下，將1-乙基環戊-3-烯甲酸乙酯(3.5 g, 20.8 mmol)及氫氧化鈉水溶液(20.8 mL, 2 mol/L)於甲醇(30 mL)中之溶液攪拌2小時，接著濃縮。將殘餘物傾倒至水中，且用乙醚(3×100 mL)萃取。用4 mol/L鹽酸水溶液將水層酸化至pH<3，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含

5%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到標題化合物(1.9 g，13.6 mmol，產率65.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.61 (s, 2H), 2.91 (d, J =14.8, 2H), 2.32 (d, J =14.4, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J =7.4, 3H)。

D. (1-乙基環戊-3-烯-1-基)胺基甲酸苯甲酯。向1-乙基環戊-3-烯甲酸(1.9 g，13.6 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加DIEA(5.3 g，41 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(4.5 g，16.3 mmol)及苯甲醇(2.2 g，20.4 mmol)。在80℃下攪拌混合物隔夜，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(含2.5%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物，得到標題產物(1.3 g，5.3 mmol，產率：39%)。MS (ESI) m/z =246.2 [M+1]⁺。

E. 1-乙基環戊胺鹽酸鹽。向(1-乙基環戊-3-烯-1-基)胺基甲酸苯甲酯(1.3 g，5.3 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加鈦/木炭(130 mg，10%)。在50℃下於氫氣氛圍下攪拌反應混合物隔夜。向反應物中添加鹽酸溶液(20 mL，1 mol/L甲醇溶液)，且經矽藻土過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物(900 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z =114.2 [M+H]⁺。

F. 4-(1-乙基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(984 mg，5.3 mmol)於DMSO(10 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA(2.1 g，15.9 mmol)及1-乙基環戊胺鹽酸鹽(900 mg粗物質)。在60℃下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之所要產物(830 mg，3.2 mmol，產率53.5%)。MS (ESI) m/z =263.2 [M+H]⁺。

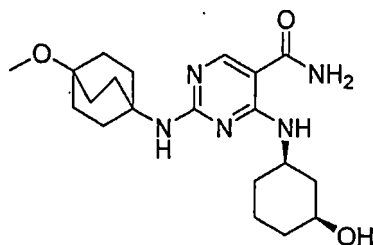
G. 4-(1-乙基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，

向4-(1-乙基環戊基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲腈(830 mg, 3.2 mmol)於DMSO(10 mL)中之經攪拌溶液中添加過氧化氫水溶液(1.8 g, 30%, 16 mmol)及氫氧化鈉水溶液(2.7 mL, 6 mol/L, 16 mmol)。在50°C下攪拌混合物15分鐘且用水稀釋。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含5%甲醇之DCM)純化該粗產物，得到呈白色固體狀之所要產物(800 mg, 2.9 mmol, 產率90%)。MS (ESI) m/z =281.2 [M+1]。

H. 4-(1-乙基環戊基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。在0°C下，將mCPBA(873 mg, 4.3 mmol)逐份添加至4-(1-乙基環戊基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(800 mg, 2.9 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中。1小時後，濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(含5%甲醇之DCM)純化所得粗物質，得到所要產物(800 mg, 2.56 mmol, 產率90%)。MS (ESI) m/z =313.2 [M+1]⁺。

I. 4-(1-乙基環戊基胺基)-2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。向4-(1-乙基環戊基胺基)-2-(甲基-磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(200 mg, 0.64 mmol)及(1*r*,4*r*)-4-胺基-環己醇(115 mg, 1 mmol)於NMP(10 mL)中之混合物中添加DIEA(255 mg, 1.98 mmol)。在100°C下攪拌所得混合物隔夜。藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到所要產物(117.0 mg, 0.34 mmol, 產率51%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.17 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 6H), 1.26-1.24 (m, 4H), 1.77-0.73 (t, J =7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z =348.2 [M+1]⁺。

實例57：4-(((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基)胺基)-2-((4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 1-(2-氯乙基)環己烷-1,4-二甲酸二甲酯。在0℃下，向環己烷-1,4-二甲酸(100 g，0.58 mol)於無水甲醇(800 mL)中之攪拌溶液中添加二氯化硫(208 g，1.75 mol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著在減壓下濃縮。將殘餘物傾倒至水中。用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮得到粗物質環己烷-1,4-二甲酸二甲酯(105 g，0.53 mol，產率90.5%)，其未經進一步純化即使用。

在-78℃下，經20分鐘，向二異丙胺(88 mL，0.62 mol)於無水THF(500 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(240 mL，0.6 mol，2.5 M己烷溶液)。在0℃下於氮氣下攪拌混合物30分鐘。

在-40℃下，經30分鐘，向上文所述之粗物質環己烷-1,4-二甲酸二甲酯(100 g，0.5 mol)及六甲基磷醯胺(360 mL，2 mol)於無水THF(800 mL)中之混合物中添加新製備之二異丙基胺基鋰溶液(如上文所述製備)。在此溫度下攪拌1小時後，經1小時添加1-溴-2-氯乙烷(42 mL，0.5 mol)。在-78℃下攪拌混合物3小時，接著在室溫下攪拌隔夜。藉由添加鹽酸水溶液(3 N，420 mL)淬滅反應物。在減壓下移除溶劑。用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取水層。用鹽水(2×300 mL)洗滌經合併之萃取物且經硫酸鈉乾燥。濃縮得到標題化合物(116 g，產率88%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H)。

B. 雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸二甲酯。在-78℃下，經20分鐘，

向二異丙胺(77 mL, 0.54 mol)於無水THF(500 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(210 mL, 0.53 mol, 2.5 M己烷溶液)。在0°C下於氮氣下攪拌混合物30分鐘。

在-40°C下，經30分鐘，向1-(2-氯乙基)環己烷-1,4-二甲酸二甲酯(116 g, 0.44 mol)及六甲基磷醯胺(317 mL, 1.7 mol)於無水THF(800 mL)中之混合物中添加新製備之二異丙基胺基鋰(如上文所述製備)。在-78°C下攪拌混合物2小時，接著攪拌隔夜，同時使其升溫至室溫。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液(200 mL)且攪拌混合物10分鐘。藉由在減壓下蒸發移除揮發性溶劑。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取水層，且用鹽水(300 mL×2)洗滌經合併之萃取物且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到標題化合物(58.0 g, 0.25 mol, 經兩個步驟之產率為50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.65 (s, 6H), 1.81 (s, 12H)。

C. 4-(甲氧羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸。將雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸二甲酯(58.0 g, 0.25 mol)於甲醇(600 mL)中之溶液加熱至回流，接著經30分鐘添加氫氧化鉀(9.8 g, 0.175 mol)於甲醇(100 mL)及水(12 mL)中之溶液。使反應混合物回流24小時且濃縮。用水稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取以回收一些起始物質(22.0 g)。藉由添加鹽酸將所得水層酸化至pH=3，且用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到標題產物(30.0 g, 0.14 mol, 產率55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.65 (s, 3H), 1.81 (s, 12H); MS (ESI) *m/z*=211.3 [M-H]⁻。

D. 4-溴雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯。向4-(甲氧羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(11.0 g, 51.8 mmol)於丙酮(80 mL)中之懸浮液中添加氫氧化鈉水溶液(1 M, 51.8 mL, 51.8 mmol)及硝酸銀(8.8 g, 51.9 mmol)

於水(10 mL)中之溶液。藉由過濾收集所形成之沈澱物，用水、丙酮及乙醚洗滌，且在115℃下於真空中乾燥4小時。將所獲得之((4-(甲氧羰基)-雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基)氧基)銀(15.3 g, 47.9 mmol)懸浮於己烷(125 mL)中，接著在室溫下經30分鐘添加溴(7.7 g, 48.1 mmol)。添加完成後，在室溫下再攪拌反應混合物30分鐘。過濾反應混合物以移除固體，且用己烷(150 mL×4)洗滌濾餅。用飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL×2)及鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機濾液，接著經硫酸鎂乾燥。在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含5%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到標題化合物(4.2 g, 0.17 mol, 經兩個步驟之產率為33%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.64 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 6H), 1.98-1.94 (m, 6H)。

E. 4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸。使4-溴雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(17.0 g, 69.0 mmol)於1.5 L 1%氫氧化鈉水溶液中回流24小時。冷卻後，用鹽酸(6 N, 100 mL)酸化反應溶液且用乙醚(6×500 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層且濃縮，得到標題化合物(10.4 g, 61.1 mmol, 產率：89%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中；MS (ESI) m/z =169.2 [M-H]⁻。

F. 4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯。向4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(14 g, 82.4 mmol)於甲醇(300 mL)中之溶液中添加濃硫酸(1 mL)。使混合物回流10小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於水(100 mL)中，且用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機相，且經硫酸鈉乾燥。濃縮得到標題化合物(14.5 g, 產率96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 6H), 1.69-1.64 (m, 6H)。

G. 4-甲氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯。在-78℃下經30分鐘向4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(8.9 g, 48 mmol)於無水THF(150

mL)中之溶液中添加正丁基鋰(23 mL, 57.5 mmol, 2.5 M己烷溶液), 接著緩慢添加碘甲烷(14 g, 98 mmol)。在60°C下攪拌混合物3小時, 且藉由添加飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅。濃縮所得溶液且用乙酸乙酯(150 mL×2)萃取殘餘物。合併有機層且用鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 接著濃縮。藉由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化殘餘物, 得到標題產物(6.5 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 6H), 1.70-1.65 (m, 6H)。

H. 4-甲氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸。使4-甲氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(6.5 g, 33 mmol)於氫氧化鈉水溶液(5%, 150 mL)中回流2小時。冷卻後, 用鹽酸溶液(6 N, 50 mL)酸化反應溶液且用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層且濃縮, 得到標題化合物(5.9 g, 32 mmol, 產率97%), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/z =183.2 [M-H]⁻。

I. (4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸苯甲酯。向4-甲氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(5.9 g, 32 mmol)於二噁烷(80 mL)中之溶液中添加DIEA(8.3 g, 64.2 mmol)、二苯基磷醯基疊氮化物(13.2 g, 48 mmol)及苯基甲醇(17.3 g, 160 mmol)。在80°C下攪拌混合物隔夜, 接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(含5%甲醇之DCM)純化殘餘物, 得到所要產物(9 g, 31 mmol, 產率96%)。MS (ESI) m/z =290.2 [M+H]⁺。

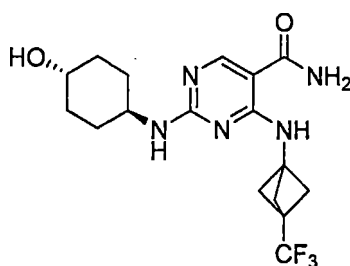
J. 4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-胺鹽酸鹽。向(4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸苯甲酯(9 g, 31 mmol)於甲醇(150 mL)中之溶液中添加鈰/木炭(0.5 g, 10%)。在50°C下於氫氣氛圍(50 psi)下攪拌反應混合物隔夜, 接著經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於鹽酸溶液(10%甲醇溶液, 50 mL)中且在室溫下攪拌2小時。濃縮混合物且將所得殘餘物懸浮於THF(20 mL)中。在室溫下攪拌混合物1小時, 且

收集沈澱物並乾燥，得到所要產物(3.8 g, 20 mmol, 產率：68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMS-}d_6$) δ ppm 8.14 (brs, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 6H), 1.68-1.64 (m, 6H); MS (ESI) $m/z=156.1$ $[\text{M}+1]^+$ 。

K. 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(4-甲氧基-雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(1.2 g, 3.8 mmol; 如本文所述合成)及4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-胺鹽酸鹽(600 mg, 3.1 mmol)於NMP(12 mL)中之溶液中添加DIEA(1.03 g, 8 mmol)。在130°C下於微波照射下攪拌所得混合物3小時。藉由逆相管柱層析純化所得混合物，得到所要產物(230 mg, 0.6 mmol, 產率15.5%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.70 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.40 (brs, 2H), 5.01 (br. s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 6H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 6H), 1.38-1.22 (m, 4H)。MS (ESI) $m/z=390.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

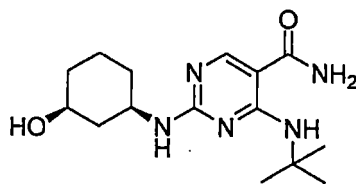
實例58：2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向(2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(445 mg, 1.416 mmol)之5 mL NMP溶液中添加3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽(266 mg, 1.416 mmol)及DIEA(0.494 mL, 2.83 mmol)。接著在90°C下加熱反應物隔夜。LCMS顯示所要產物物質為主峰。藉由半製備型HPLC(方法：5%至80%乙腈

+含0.1% TFA之水+0.1% TFA)直接純化粗反應物。合併產物溶離份且在減壓下蒸發至體積<5 mL。接著用飽和碳酸氫鈉中和該物質且用乙酸乙酯(2×)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。將所得固體溶解於甲醇中，且在用甲醇溶離下經StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP樹脂管柱洗滌。在減壓下蒸發溶劑，得到2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。藉由矽膠層析(含0%至10%甲醇之DCM，1650 mL；40 mL/min)純化該物質。合併產物溶離份且蒸發至乾燥，得到2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(135 mg，0.35 mmol，產率24.8%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57-7.86 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 6.91-7.17 (m, 1H), 4.60 (d, *J*=4.29 Hz, 1H), 3.49-3.73 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.86 (d, *J*=11.32 Hz, 4H), 1.26 (br. s., 4H)；MS (ESI) *m/z* 386.0 [M+1]⁺。

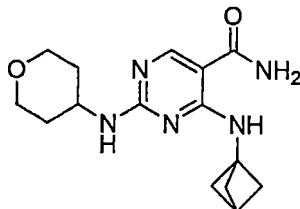
實例59：4-(第三丁基胺基)-2-(((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-(第三丁基胺基)-2-(((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基)-胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-(第三丁基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(250 mg，0.918 mmol；如本文所述合成)及(1*S*,3*R*)-3-胺基環己醇(138 mg，1.2 mmol；如*Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)中所述而製備)於NMP(10 mL)中之混合物中添加DIEA(374 mg，2.9 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔夜。藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到所要產物(212.2 mg，0.69 mmol，產率75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ ppm 8.86 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.53 (brs, 3H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.25 (m, 4H); MS (ESI) $m/z=308.2$ $[M+1]^+$ 。

實例 60：4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。向4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(3.0 g, 16 mmol)於DMSO(20 mL)中之經攪拌溶液中添加DIEA(6.2 g, 48 mmol)及雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽(1.9 g, 16 mmol; 根據 *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)製備)。在60℃下攪拌所得混合物2小時，接著傾倒至水中。用乙酸乙酯萃取混合物，且經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾並濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(含10%乙酸乙酯之石油醚)純化該粗產物，得到所要產物(3.5 g, 14.9 mmol, 產率93%)。MS (ESI) $m/z=233.2$ $[M+1]^+$ 。

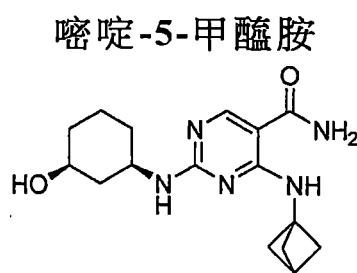
B. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)-嘧啶-5-甲腈(3.45 g, 14.9 mmol)於DMSO(15 mL)中之溶液中添加過氧化氫水溶液(8.4 g, 30%, 74.5 mmol)及氫氧化鈉水溶液(12.4 mL, 6 mol/L, 74.5 mmol)。在50℃下攪拌混合物15分鐘，接著藉由添加水(30 mL)淬滅。收集所形成之固體且在真空下乾燥，得到所要產物(3.5 g, 14.0 mmol, 產率94%)。MS (ESI) $m/z=251.2$ $[M+1]^+$ 。

C. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺及4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，將mCPBA(4.3 g, 21 mmol)逐份添加至4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺

基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(3.5 g, 14 mmol)於THF(40 mL)中之溶液中。藉由薄層層析監測反應。1小時後，濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(含5%甲醇之DCM)純化所得粗產物，得到3.1 g標題混合物。MS (ESI) $m/z=267.2$ $[M+1]^+$ / 283.2 $[M+1]^+$ 。

D. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((四氫-2H-嘧喃-4-基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺、4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(300 mg)及四氫-2H-嘧喃-4-胺鹽酸鹽(181.5 mg, 1.32 mmol)於NMP(10 mL)中之混合物中添加DIEA(426 mg, 3.3 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔夜。接著，藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到呈黃色粉末狀之所要產物(221.3 mg, 0.73 mmol, 產率67%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H); MS (ESI) $m/z=304.2$ $[M+1]^+$ 。

實例61：4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)

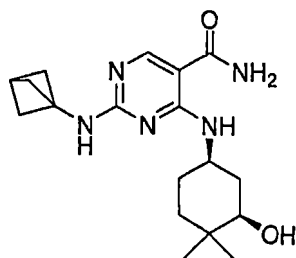


A. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺及4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，將3-氯過氧苯甲酸(4.27 g, 21 mmol)逐份添加至4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(3.50 mg, 14 mmol，如本文所述合成)於THF(40 mL)中之溶液中。在0℃下混合所得溶液1小時，接著在減壓下濃縮成油狀物，藉由矽膠管柱層析(含5%甲醇之DCM)純化該油狀物，得到310 mg呈黃色固體狀之4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-

(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺與4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物。MS (ESI) $m/z=267.2$ $[M+1]^+/283.2$ $[M+1]^+$ 。

B. 4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(((1R,3S)-3-羥基環己基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向含4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺與4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物(300 mg)及(1S,3R)-3-胺基環己醇(152 mg, 1.32 mmol; 如 *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)中所述而製備)之NMP(10 mL)中添加DIEA(426 mg, 3.3 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔夜。藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到所要產物(230.2 mg, 0.73 mmol, 產率66%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 4H); MS (ESI) $m/z=318.2$ $[M+1]^+$ 。

實例62：2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



A. N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺。向5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(1.0 g, 4.18 mmol)於NMP(10.0 mL)中之攪拌溶液中添加雙環[1.1.1]戊-1-胺鹽酸鹽(749 mg, 6.26 mmol, 根據 *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)製備)及DIEA(2.19 mL, 12.53 mmol)。在100℃下攪拌混合物16小時，接著在減壓下移除溶劑。用100 mL乙酸乙酯及50 mL 1 M磷酸氫二鈉水溶液稀釋殘餘物。分離各層，且用50

mL乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺(1250 mg, 4.37 mmol, 產率105%)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI) m/z 286.0 $[M+1]^+$ 及288.0 $[M+H]^+$ 。

B. 2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。將N-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-溴-4-(甲硫基)嘧啶-2-胺(1250 mg, 4.37 mmol)、鋅粉(71.4 mg, 1.092 mmol)、氰化鋅(333 mg, 2.84 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵(196 mg, 0.349 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0)(200 mg, 0.218 mmol)及DMA(8.35 mL)組合，且在90℃下於氮氣氛圍下加熱隔夜。用125 mL乙酸乙酯及50 mL水稀釋反應混合物，且經矽藻土襯墊過濾。分離濾液層，且用75 mL乙酸乙酯萃取水層。用2×50 mL鹽水洗滌經合併之乙酸乙酯層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮成油狀物。藉由矽膠層析(含0%至30%乙酸乙酯之己烷)純化粗油狀物。合併含有產物之溶離份且濃縮，得到呈固體狀之2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(566 mg, 2.436 mmol, 產率55.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.81-9.08 (m, 1H), 8.31-8.57 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 3H), 2.11 (s, 7H)。MS (ESI) m/z 233.3 $[M+1]^+$ 。

C. 2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺。在0℃下，向2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈(566 mg, 2.436 mmol)於DMSO(7 mL)中之攪拌溶液中添加6 M氫氧化鈉水溶液(2.030 mL, 12.18 mmol)及30%過氧化氫水溶液(1.381 mL, 12.18 mmol)。接著在50℃下攪拌混合物30分鐘，接著傾倒至冰水(50 mL)中。在冰浴中攪拌所形成之固體30分鐘，過濾，用水洗滌，接著在45℃下於真空烘箱中乾燥隔夜，得到2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(410 mg, 1.638 mmol, 產率67.2%)。 ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.03-8.34 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.35 (br. s., 3H), 2.09 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 251.3 $[M+1]^+$ 。

D. 2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺。
向2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺(410 mg, 1.638 mmol)於氯仿(39.0 mL)中之攪拌溶液中逐份添加3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啶(514 mg, 1.965 mmol)。在環境溫度下於氮氣下攪拌所得淺黃色溶液兩夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之粗產物。將乙酸乙酯(15 mL)添加至此等固體中，且在室溫下攪拌漿液1小時，過濾，用乙酸乙酯洗滌，且在真空烘箱中乾燥數小時，得到呈白色固體狀之2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(397 mg, 1.491 mmol, 產率91%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.67-9.14 (m, 2H), 7.93-8.11 (m, 1H), 7.41-7.54 (m, 1H), 2.68-2.79 (m, 3H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.02-2.21 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 267.0 $[M+1]^+$ 。

E. 2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺。向2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(397 mg, 1.491 mmol)、及(1R,5R)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽與(1S,5S)-5-胺基-2,2-二甲基環己醇鹽酸鹽之混合物(348 mg, 1.938 mmol, 如本文所述合成)於DMF(4.88 mL)中之攪拌懸浮液中添加DIEA(0.78 mL, 4.47 mmol)，且將反應物加熱至90℃隔夜。將粗反應混合物傾倒至60 mL冰水中。使所得固體形成漿液，持續約1小時，過濾，用水沖洗且在45℃下於真空烘箱中乾燥數小時，得到2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺與2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺之混合物(481 mg, 1.392 mmol, 產率93%)。藉由利用ChiralPak AD-H 250×30 mm I.D.管柱，

以於CO₂中之等強度40%乙醇+0.1%氫氧化銨梯度，在120 mL/min流動速率及38°C下進行製備型對掌性SFC來分離此物質。較快溶離異構體以峰1表示，且獲得132 mg(0.382 mmol)。較慢溶離異構體以峰2表示，且獲得120 mg(0.349 mmol)。

峰1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.85-9.12 (m, 1H), 8.14-8.44 (m, 1H), 7.63-7.90 (m, 1H), 4.47-4.63 (m, 1H), 3.76-3.96 (m, 1H), 3.08-3.23 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.87-1.99 (m, 1H), 1.66-1.83 (m, 1H), 1.04-1.47 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 346.3 [M+1]⁺。

峰2：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88-9.07 (m, 1H), 8.25-8.45 (m, 1H), 7.57-7.90 (m, 1H), 4.46-4.59 (m, 1H), 3.78-3.96 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.87-1.99 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 1H), 1.37-1.48 (m, 1H), 1.12-1.34 (m, 3H), 0.88-0.94 (m, 3H), 0.71-0.86 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* 346.3 [M+1]⁺。藉由與本文所述之具有已知絕對立體化學之類似化合物進行SAR效能比較，將峰1指定為**2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺**。將峰2指定為**2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺**。

分析

生物化學分析

A. 時差式螢光分析

JNK1分析。使用384孔時差式螢光分析來監測JNK1活性。在以下分析緩衝液中進行JNK1分析：50 mM HEPES、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、2 mM DTT及0.01% Tween 20。為引發反應，將100 nM經ULight™標記之4EBP1肽(Perkin-Elmer)及5 μM ATP與500 pM JNK1(Carna Biosciences)混合，各孔中之總分析體積為20 μL。在室溫

下培育分析物1小時，且使用30 mM EDTA與4 nM Eu-抗4EBP1之混合物，藉由向各孔中添加20 μ L停止溶液來終止。在Perkin-Elmer Envision讀取器上讀取盤數據。

JNK2分析。使用384孔時差式螢光分析來監測JNK2活性。在以下分析緩衝液中進行JNK2分析：50 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、2 mM DTT及0.01% Tween 20。為引發反應，將100 nM經ULight™標記之4EBP1肽(Perkin-Elmer)及5 μ M ATP與500 pM JNK2(Carna Biosciences)混合，各孔中之總分析體積為20 μ L。在室溫下培育分析物1小時，且使用30 mM EDTA與4 nM Eu-抗4EBP1之混合物，藉由向各孔中添加20 μ L停止溶液來終止。在Perkin-Elmer Envision讀取器上讀取盤數據。

B. Z'-LYTE®級聯分析

JNK1分析。在以下緩衝液中進行JNK1 Z'-LYTE®級聯激酶分析：50 mM HEPES(pH 7.5)、0.01% BRIJ-35、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA及1 mM DTT。製備含有1.81 ng至7.25 ng JNK1、25 ng無活性MAPKAPK2、100 μ M ATP及2 μ M Ser/Thr 04肽之10 μ L激酶反應混合物。在室溫下培育分析物1小時。接著，向反應混合物中添加顯色試劑A (Invitrogen, PV3295)之5 μ L 1:512稀釋液且在室溫下再培育1小時。接著在螢光盤讀取器上讀取數據且加以分析。

JNK2分析。在以下緩衝液中進行JNK2 Z'-LYTE®級聯激酶分析：50 mM HEPES(pH 7.5)、0.01% BRIJ-35、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、2 mM DTT。製備含有0.38 ng至1.5 ng JNK2、100 ng無活性MAPKAPK2、100 μ M ATP及2 μ M Ser/Thr 04肽之10 μ L激酶反應混合物。在室溫下培育分析物1小時。接著，向反應混合物中添加顯色試劑A (Invitrogen, PV3295)之5 μ L 1:512稀釋液且在室溫下再培育1小時。接著在螢光盤讀取器上讀取數據且加以分析。

C. 放射性分析

JNK1分析。在96孔盤格局中進行放射性JNK激酶分析，最終體積為100 μ L。最終分析濃度為6.6 μ M ATP(3倍ATP K_m)、2.64 μ g/mL至5 μ g/mL JNK1及100 μ g/mL cJUN。用以下稀釋緩衝液(20 mM HEPES pH 7.6、0.1 mM EDTA、2.5 mM $MgCl_2$ 、0.004% (w/v) Triton X100、2 μ g/ml抗纖維蛋白溶酶肽(Leupeptin)、20 mM B-甘油磷酸鹽、0.1 mM Na_3VO_4 二硫蘇糖醇)稀釋JNK1，接著與用受質溶液緩衝液(20 mM HEPES pH 7.6、50 mM NaCl、0.1 mM EDTA、2.5 mM $MgCl_2$ 、0.05% (w/v) Triton X100)稀釋之cJun預混合。將JNK1/cJun混合物(85 μ l)添加至用100% DMSO稀釋之抑制劑(5 μ l)中，得到5% (v/v)之最終DMSO分析濃度。使酶、受質及抑制劑混合物在室溫下平衡15分鐘。藉由添加10 μ L含10 $\times$ ATP之激酶緩衝液(130 mM $MgCl_2$ 、6 mM二硫蘇糖醇、150 mM磷酸對硝基苯酯、100 μ Ci/ml γ -[^{33}P]-ATP)來開始反應。使反應進行60分鐘，接著經由三氯乙酸(最終7.2% TCA)使蛋白質沈澱。與TCA一起培育30分鐘後，使用Packard Filtermate將反應產物收集於玻璃微濾器96孔盤(Millipore MAHF CIH60)上。用磷酸鹽緩衝生理鹽水洗滌沈澱物，且藉由使用Packard Topcount-NXT進行閃爍計數來定量併入cJun中之磷酸鹽之量。所有分析皆在磷酸鹽併入關於時間及酶濃度呈線性之條件下進行。以c-Jun磷酸化降至對照值之50%時的抑制劑濃度計算IC₅₀值。

JNK2分析。在96孔盤格局中進行分析，最終體積為100 μ L。最終分析濃度為6.6 μ M ATP(3倍ATP K_m)、0.2 μ g/mL至0.53 μ g/mL JNK2及100 μ g/mL cJUN。用以下稀釋緩衝液(20 mM HEPES pH 7.6、0.1 mM EDTA、2.5 mM $MgCl_2$ 、0.004% (w/v) Triton X100、2 μ g/ml抗纖維蛋白溶酶肽、20 mM B-甘油磷酸鹽、0.1 mM Na_3VO_4 二硫蘇糖醇)稀釋JNK2，接著與用受質溶液緩衝液(20 mM HEPES pH 7.6、50

mM NaCl、0.1 mM EDTA、2.5 mM MgCl₂、0.05% (w/v) Triton X100) 稀釋之cJun預混合。將JNK2/cJun混合物(85 μl)添加至用100% DMSO 稀釋之抑制劑(5 μl)中，得到5% (v/v)之最終DMSO分析濃度。使酶、受質及抑制劑混合物在室溫下平衡15分鐘。藉由添加10 μL含10× ATP 之激酶緩衝液(130 mM MgCl₂、6 mM二硫蘇糖醇、150 mM磷酸對硝基苯酯、100 μCi/ml γ-[³³P]-ATP)來開始反應。使反應進行60分鐘，接著經由三氯乙酸(最終7.2% TCA)使蛋白質沈澱。與TCA一起培育30分鐘後，使用Packard Filtermate將反應產物收集於玻璃微濾器96孔盤(Millipore MAHF CIH60)上。用磷酸鹽緩衝生理鹽水洗滌沈澱物，且藉由使用Packard Topcount-NXT進行閃爍計數來定量併入cJun中之磷酸鹽之量。所有分析皆在磷酸鹽併入關於時間及酶濃度呈線性之條件下進行。以c-Jun磷酸化降至對照值之50%時的抑制劑濃度計算IC₅₀值。

細胞分析

RAW264.7磷酸化cJun全細胞分析。RAW264.7細胞購自美國組織培養物保藏中心(American Tissue Culture Collection)，且維持於由90%高葡萄糖杜爾伯克氏改良伊戈爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(Invitrogen)、10%胎牛血清(Hyclone)及2 mM L-麩醯胺酸(Invitrogen)組成之生長培養基中。在37℃下於95%空氣及5% CO₂中培養所有細胞。將細胞於120 μL生長培養基中以1.0×10⁵個細胞/孔之密度塗於96孔盤中。用DMSO連續稀釋二胺基嘧啶化合物儲備液(30 mM)，用生長培養基進一步稀釋，且以10×濃溶液形式以15 μL之體積添加至各孔中，混合，且與細胞一起培育。在所有孔中，將化合物媒劑(DMSO)維持於0.2%之最終濃度下。30分鐘後，用脂多醣(ALEXIS Biochemicals)活化細胞，最終濃度為25 ng/mL。以於生長培養基中之10×濃溶液形式添加脂多醣，且添加體積為每孔15 μL。培養細胞盤1

小時，此後移除細胞培養基。根據製造商關於全細胞溶解物套組-磷酸化c-Jun(Ser 63)分析(Meso Scale Discovery)之說明書來量測在絲胺酸63處磷酸化之c-Jun蛋白質之含量，但其中將溶解緩衝液中之NaCl濃度增至350 mM之最終濃度。以磷酸化c-Jun蛋白質之含量降至信號窗之50%時的二胺基嘧啶化合物濃度計算IC₅₀值。在此分析中，表1、表2及表3之某些化合物的IC₅₀值在0.01 μM至30 μM之範圍內。

Jurkat T細胞IL-2產量分析。Jurkat T細胞(純系E6-1)購自美國組織培養物保藏中心，且維持於由含2 mM L-麩醯胺酸之RPMI 1640培養基(Mediatech)與10%胎牛血清(Hyclone)及青黴素/鏈黴素組成之生長培養基中。在37℃下於95%空氣及5% CO₂中培養所有細胞。將細胞於120 μL培養基中以1×10⁵個細胞/孔之密度塗於96孔盤中。用生長培養基稀釋二胺基嘧啶化合物儲備液(20 mM)，且以10×濃溶液形式以15 μL之體積添加至各孔中，混合，且與細胞一起預培育30分鐘。在所有樣品中，將化合物媒劑(二甲亞砜)維持於0.2%之最終濃度下。30分鐘後，用PMA(佛波醇肉豆蔻酸酯乙酸酯(phorbol myristate acetate)；最終濃度50 ng/mL)及PHA(植物血球凝集素；最終濃度1 μg/mL)活化細胞。以於生長培養基中配製之10×濃溶液形式添加PMA及PHA，且添加體積為每孔15 μL。培養細胞盤6小時。藉由離心使細胞集結成粒，且移除培養基並儲存於-20℃下。根據製造商關於人類IL-2組織培養套組(Meso Scale Discovery)之說明書來分析培養基等分試樣。以IL-2產量降至信號窗之50%時的二胺基嘧啶化合物濃度來計算IC₅₀值。在此分析中，來自表1、表2及表3之某些化合物的IC₅₀值在0.01 μM至10 μM之範圍內。

動物模型

大鼠或小鼠活體內LPS誘導之TNF-α產生及pcJun分析。在使用前，將獲自查爾斯河實驗室(Charles River Laboratories)之雄性CD大

鼠或C57Bl/6小鼠(分別為7週齡或20 g體重)馴養一週。在大鼠中，使用22號針外導管(over-the-needle catheter)在簡單異氟烷麻醉及20 µg LPS(大腸桿菌055:BS)下經皮插入側尾靜脈中，且用2.5 mL/kg正常可注射生理鹽水沖洗導管。在小鼠中，以200 µl之體積腹膜內投與含1 mg/kg LPS(大腸桿菌055:BS)之生理鹽水。在注射LPS前15至180分鐘藉由經口管飼，投與動物二胺基嘧啶化合物。對於大鼠及小鼠，分別在LPS攻擊後90分鐘或2小時經由心臟穿刺收集血液，且使用Mesoscale Discovery平台分離肝臟及附睪脂肪供pcJun分析。使用肝素鋰分離管製備血漿，且在-80℃下冷凍直至分析。使用大鼠或小鼠特异性TNF-α ELISA套組(Mesoscale Discovery)測定TNF-α含量。將肝臟及附睪脂肪均質化且在Mesoscale溶解緩衝液中進行音波處理，測定蛋白質含量(BCA蛋白質測定套組)且量測pcJun含量(Mesoscale Discovery)。以TNF-α或pcJun含量降至對照值之50%時的二胺基嘧啶化合物劑量來計算ED₅₀值。在此分析中，來自表1、表2及表3之某些化合物顯示或將顯示具有在30 mg/kg至100 mg/kg之範圍內的ED₅₀值。

大鼠之膽鹼缺乏型胺基酸補充劑誘導之非酒精性脂肪肝炎(NASH)模型。在使用前，將獲自查爾斯河實驗室之7週齡雄性韋斯大鼠(Wistar rat)馴養一週。向大鼠餵食膽鹼缺乏型L胺基酸補充(CDAA)之膳食(Dyets Inc)，持續至多12週。在引入膳食中時開始，藉由每日經口管飼一次或兩次，投與大鼠二胺基嘧啶化合物，持續2至12週。在研究終止時，經由心臟穿刺收集血液且分離肝臟及附睪脂肪。處理肝組織供組織學分析，且在H&E(蘇木精(hematoxylin)及伊紅(eosin))或苦味酸天狼星紅(picro Sirius red)染色後定量脂肪變性或纖維化之量。藉由分析血漿或血清中之肝酶(例如ALT及AST)來評估肝功能。另外，藉由IHC定量肝臟中之磷酸化cJun之含量，如Ma F.等人*Lab*

Invest.; 89(4):470-84 (2009)所述。以纖維化、脂肪變性、肝酶及/或p-cJun含量降至對照值之50%時的二胺基嘧啶化合物劑量來計算ED₅₀值。在此分析中，來自表1、表2及表3之某些化合物具有或將顯示具有在10 mg/kg至100 mg/kg之範圍內的ED₅₀值。

纖維化之膽管結紮模型。雄性BALB/c小鼠(22 g至24 g)獲自查爾斯河實驗室，且在手術前馴養一週。膽管結紮手術程序使用腹膜內遞送之氯胺酮(ketamine)(80 mg/kg至100 mg/kg)/甲苯噻嗪(xylazine)(8 mg/kg)麻醉劑。腹部切開提供通向膽管之入口，用置於膽管與腸連接之吻端(rostral)的兩根6.0號絲縫線結紮膽管。使用3-0號薇喬縫線(vicryl suture)閉合腹壁及皮膚。手術後，在研究期間每日皮下投與小鼠1 mL乳酸鹽林格氏溶液(lactated ringers solution)以及濕食。手術次日開始，藉由經口管飼投與測試化合物。膽管結紮後14天終止研究。經由心臟穿刺收集血液，且分離血清以供臨床化學分析肝功能(ALT、AST及膽紅素(bilirubin))。收集肝組織且進行組織學處理，用H&E(蘇木精及伊紅)或苦味酸天狼星紅染色，且用於評估膽管結紮手術程序引發之發炎、門靜脈周增生、壞死及纖維化之量。另外，藉由IHC定量肝臟中磷酸化cJun之含量，如Ma F.等人*Lab Invest.*; 89(4):470-84 (2009)所述。表1、表2及表3之某些化合物在10 mg/kg至300 mg/kg QD或BID之劑量下顯示或將顯示統計上顯著抑制發炎、門靜脈周增生、壞死、纖維化及/或磷酸化cJun含量。

纖維化之四氯化碳模型。在使用前，將獲自Harlan之雄性C57Bl/6小鼠(到達時稱重22 g至24 g)馴養一週。經由腹膜內注射含CCl₄ (0.75 mL/kg)之礦物油(15% v/v CCl₄於礦物油中)每週三次來建立纖維化。在初始CCl₄注射前1小時藉由經口管飼投與動物二胺基嘧啶化合物，接著每日投與一次或每日投與兩次直至28天後研究結束。在研究終止時，經由心臟穿刺收集血液且分離肝臟。處理肝組織供組織

學分析，且在H&E(蘇木精及伊紅)或苦味酸天狼星紅染色後定量脂肪變性或纖維化之量。藉由分析血漿或血清中之肝酶(例如ALT及AST)來評估肝功能。另外，藉由IHC定量肝臟中磷酸化cJun之含量，如Ma F.等人*Lab Invest.*; 89(4):470-84 (2009)所述。表1、表2及表3之某些化合物在10 mg/kg至300 mg/kg QD或BID之劑量下顯示或將顯示統計上顯著抑制發炎、門靜脈周增生、壞死、纖維化及/或磷酸化cJun含量。

皮膚博萊黴素(Bleomycin)模型：雄性或雌性DBA/2小鼠獲自Harlan，到達時稱重22 g至24 g，且在使用前將其馴養一週。藉由在界定之上背區域中每隔一天皮內注射博萊黴素(0.5 mg/mL，總體積100 μ L)持續6週來誘導皮膚纖維化。在初始博萊黴素注射前1小時藉由經口管飼投與動物二胺基嘧啶化合物，接著每日投與一次或每日投與兩次直至3週或6週後研究結束。在研究終止時，經由心臟穿刺收集血液且分離皮膚。處理皮膚供組織學分析，且在H&E(蘇木精及伊紅)染色後定量皮膚厚度。來自表1、表2及表3之某些化合物在10 mg/kg至300 mg/kg QD或BID之劑量下將顯示統計上顯著抑制皮膚厚度。

肺博萊黴素模型：雄性C57Bl/6小鼠獲自查爾斯河實驗室，且將動物馴養至少5天。將動物保持於12小時光/暗循環下，且在研究開始時為約8週齡。用異氟烷將小鼠輕微麻醉且露出氣管。第0天，向氣管中注射博萊黴素(30 μ L；0.05 U)。注射博萊黴素後，使用傷口夾閉合傷口且使動物復原。在投與博萊黴素前30分鐘至2小時(預防模型)或在投與博萊黴素後4天(治療模型)投與潑尼龍(prednisolone)(陽性對照，腹膜內給與)、媒劑(經口給與)或二胺基嘧啶化合物(經口給與)。在所有研究之整個過程中，每日給與媒劑或二胺基嘧啶化合物兩次，每日給與潑尼龍一次。每日監測投與測試物品對小鼠產生之不良影響，包括對體重之影響。第13天對小鼠施以安樂死。使用1 mL磷酸

鹽緩衝生理鹽水(PBS)進行支氣管肺泡灌洗，且評估總WBC計數。結果表示為總擷取細胞。定量BALF樣品中之巨噬細胞、嗜伊紅血球、嗜中性白血球及淋巴球。使用H&E(蘇木精及伊紅)染色、三色染色或TUNEL染色來處理肺葉供組織學分析。如先前所述(Ashcroft等人*J. Clin. Pathol.* 41:467-470 (1988))針對纖維化嚴重度對三色切片進行評分。來自表1、表2及表3之某些化合物在10 mg/kg至300 mg/kg QD或BID之劑量下將顯示統計上顯著抑制肺纖維化。

狼瘡模型：雌性NZB/NZW F1小鼠獲自傑克森實驗室(Jackson Laboratories)，到達時為4至12週齡，且在使用前將其馴養一週且顯現自發性類SLE疾病。在研究起始時藉由經口管飼投與動物二胺基嘧啶化合物，接著每日投與一次或每日投與兩次直至長達6個月後研究結束。在整個研究過程中收集血液且分離血清以經由標準ELISA方法量測dsDNA之出現，且量測尿中之蛋白尿。來自表1、表2及表3之某些化合物在10 mg/kg至300 mg/kg QD或BID之劑量下將顯示統計上顯著抑制蛋白尿或dsDNA。

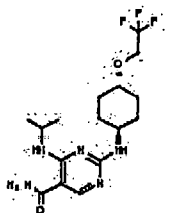
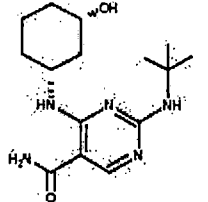
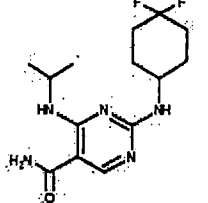
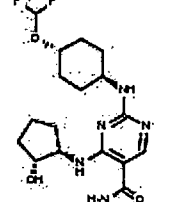
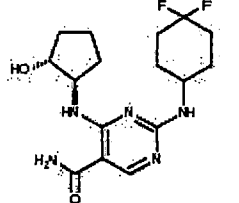
腎纖維化之UUO模型：雄性CD-1GS大鼠獲自查爾斯河實驗室，體重為約150 g至160 g，且在研究起始前將其馴養一週。使用氯胺酮/甲苯噻嗪麻醉大鼠，且用70%乙醇及優碘(betadine)將手術區域滅菌。產生中線切口後露出輸尿管，且使用間隔1 cm置放之5.0號絲縫線結紮兩次，且在結紮之間切割。使用3.0號絲縫線閉合切口且使動物復原。在輸尿管結紮前1小時藉由經口管飼投與動物二胺基嘧啶化合物，接著每日投與一次或每日投與兩次直至7天後研究結束。在研究終止時，經由心臟穿刺收集血液且分離腎。處理腎供組織學分析，且在H&E(蘇木精及伊紅)、苦味酸天狼星紅或 α -平滑肌肌動蛋白染色後定量纖維化之形態及量。來自表1、表2及表3之某些化合物在10 mg/kg至300 mg/kg QD或BID之劑量下將顯示統計上顯著抑制纖維化

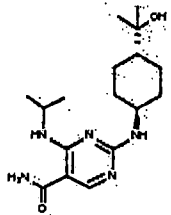
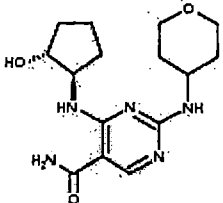
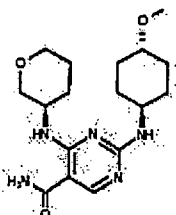
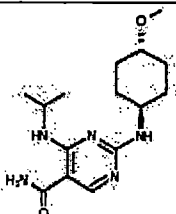
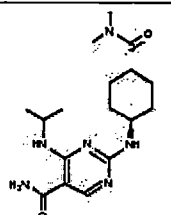
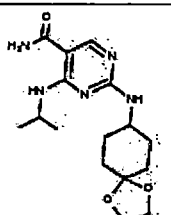
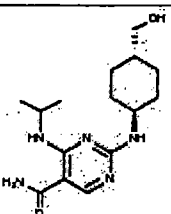
或α-平滑肌肌動蛋白染色。

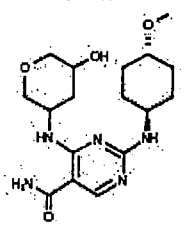
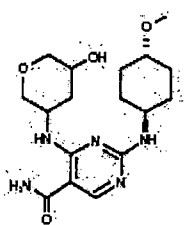
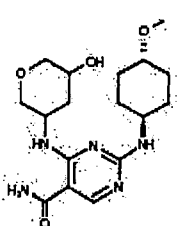
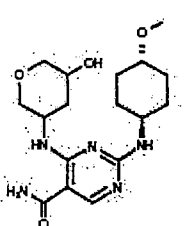
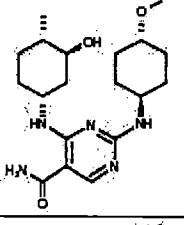
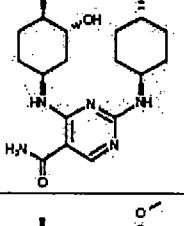
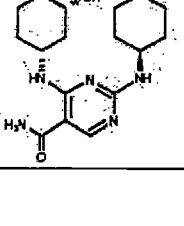
活性表

在一或多種JNK1生物化學分析中測試表1、表2及表3中之各化合物，且發現在該等分析中具有活性，其中所有化合物在分析中具有低於10 μM之IC₅₀，一些化合物具有低於200 nM之IC₅₀(活性級D)，一些化合物具有200 nM至800 nM之IC₅₀(活性級C)，一些化合物具有800 nM至1 μM之IC₅₀(活性級B)，且其他化合物具有1 μM至10 μM之IC₅₀(活性級A)。

表1.

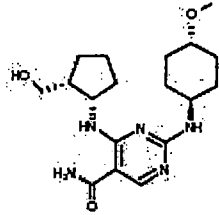
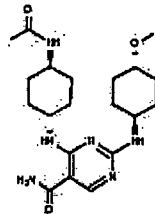
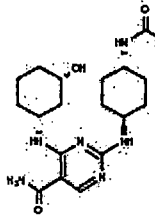
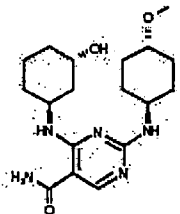
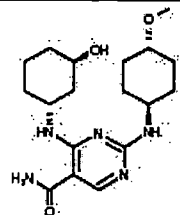
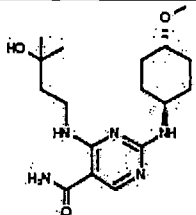
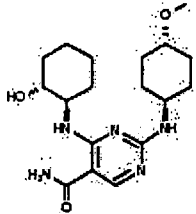
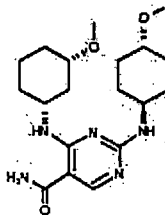
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
1		4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	376.3	D
2		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	308.4	D
3		2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-(異丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	314.2	D
4		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	386.4	D
5		2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	356.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
6		2-((1r,4r)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
7		4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.1	D
8		2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	349.4	D
9		4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	308.3	D
10		2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	349.3	D
11		2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	C
12		2-((1r,4r)-4-(羥甲基)-環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
13	可能異構體： 	峰4	366.3	D
14		峰3	336.3	D
15		峰2	366.3	D
16		峰1	366.3	D
	  	以下之一： 4-(5-羥基四氫-2H-吡喃-3-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺； 4-(5-羥基四氫-2H-吡喃-3-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺； 4-(5-羥基四氫-2H-吡喃-3-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；或 4-(5-羥基四氫-2H-吡喃-3-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺		
17		4-((1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	378	D
18		4-((1S,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	378	C
19		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	378	D

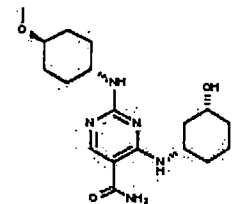
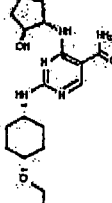
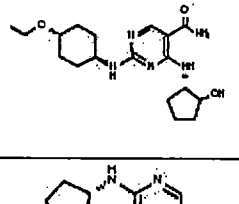
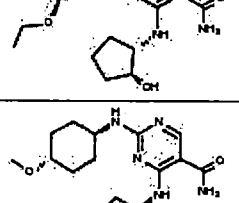
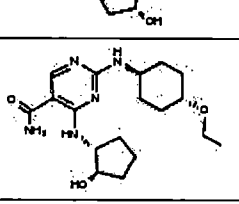
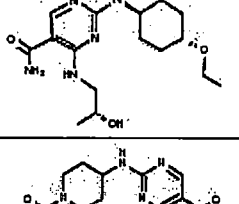
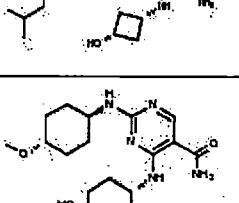
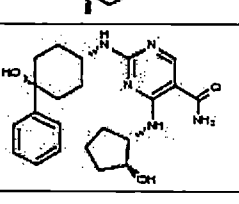
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
20		4-((1S,3S,4S)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	378	D
21		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	400.5	D
22		2-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	364.5	D
23		4-((1R,3R)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	378.5	D
24		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	378.5	D
25		2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((S)-2-侧氧基哌啶-4-基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	363.2	D
26		2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)-4-((R)-2-侧氧基哌啶-4-基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	363.2	C
27		2-((1r,4R)-4-(二甲基胺甲酰基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	405	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
28		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	432	D
29		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	432	D
30		4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	378.3	D
31		4-((1R,3R)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	378.3	D
32		4-((1S,3R)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	378.3	D
33		4-((1S,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	378.3	D
34		4-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.2	D
35		4-(4-羥基-2-甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	352.2	D
36		4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.5	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
37		4-((1S,2R)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.5	C
38		4-((1r,4r)-4-乙醯胺基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	405.2	D
39		2-((1r,4R)-4-乙醯胺基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	391.2	D
40		4-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	363.9	D
41		4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	363.9	D
42		4-(3-羥基-3-甲基丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	352.4	D
43		4-((1R,2R)-2-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.2	D
44		4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	378.4	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
45		2-(4,4-二氟環己基胺基)-4- ((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧 啉-5-甲醯胺	370.2	D
46		4-((1R,3S)-3-羥基環戊基胺基)- 2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺 基)-嘧啉-5-甲醯胺	350.1	D
47		2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺 基)-4-((R)-哌啉-3-基胺基)嘧啉- 5-甲醯胺	349.2	D
48		2-((1R,4S)-4-甲氧基環己基胺基)- 4-((S)-哌啉-3-基胺基)嘧啉-5-甲 醯胺	349.4	B
49		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-((1R,4R)-4-(甲基胺基)環己基 胺基)嘧啉-5-甲醯胺	363.5	D
50		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基) 嘧啉-5-甲醯胺	336.2	D
51		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-(異丙基胺基)嘧啉-5-甲醯胺	294.2	D
52		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-((S)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基) 嘧啉-5-甲醯胺	336.2	D

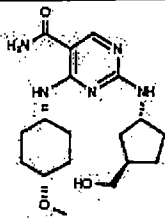
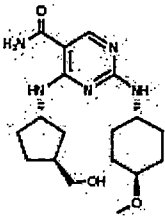
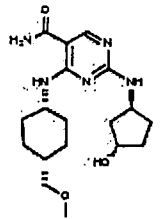
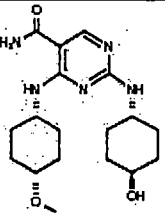
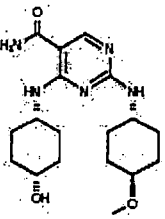
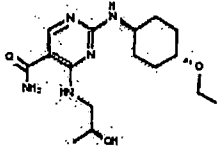
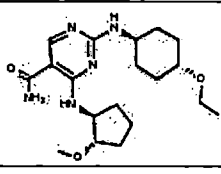
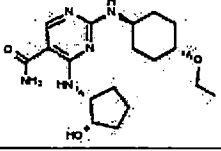
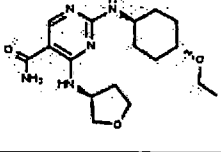
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
53		2-(環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
54		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D
55		2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(四氫-2H-嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.1	C
56		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-(甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	391.2	D
57		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(四氫-2H-嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
58		2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	377.9	D
59		2-((1R,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,3R)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	377.9	D
60		2-((1R,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-四氫-2H-嘧啶-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
61		4-((1S,3R)-3-羥基環己基胺基)- 2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)- 嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
62		2-((1s,4R)-4-乙氧基環己基胺 基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺 基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.3	B
63		2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)- 4-((1S,2R)-2-羥基環戊基胺基)- 嘧啶-5-甲醯胺	364.3	C
64		2-((1S,3S)-3-乙氧基環戊基胺 基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺 基)-嘧啶-5-甲醯胺	350.3	C
65		4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)- 2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺 基)-嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D
66		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺 基)-4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺 基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
67		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺 基)-4-((R)-2-羥丙基胺基)嘧啶-5- 甲醯胺	338.3	D
68		4-((1s,3s)-3-羥基環丁基胺基)-2- (1-(3-甲基丁醯基)哌啶-4-基胺 基)嘧啶-5-甲醯胺	391.3	D
69		4-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基 胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基 -胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.3	D
70		2-((1s,4R)-4-羥基-4-苯基環己基 胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基- 胺基)嘧啶-5-甲醯胺	412.3	C

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
71		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(2-羥乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	324.2	D
72		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-吡喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
73		2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-乙氧基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	392.4	D
74		2-((1r,3S)-3-乙氧基環丁基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.3	C
75		2-((1r,4S)-4-(2-氟乙氧基)環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	382.3	D
76		2-((1R,3R)-3-乙氧基環戊基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.3	C
77		2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.3	D
78		4-(1-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
79		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D
80		4-((1S,3R)-3-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
81		2-((1S,3S)-3-羥基環戊基胺基)-4-(((1S,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D
82		4-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-2-(((1R,4R)-4-(甲氧基甲基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	405.3	C
83		2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(((1S,4S)-4-(甲氧基甲基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	405.4	C
84		2-((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基胺基)-4-(((1S,4S)-4-(甲氧基甲基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	391.4	C
85		4-((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基胺基)-2-(((1R,4S)-4-(甲氧基甲基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	391.3	C
86		2-((1R,3R)-3-羥基環戊基胺基)-4-(1-(3-甲基丁醯基)哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	405.3	C
87		4-((1S,3R)-3-羥基環戊基胺基)-2-(1-(3-甲基丁醯基)哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	405.3	D
88		2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
89		4-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-2-(1-丙醯基哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	391.3	D
90		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-丙醯基哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	391.3	D
91		4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D
92		4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.4	D
93		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
94		4-((1S,3R)-3-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
95		4-((1s,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-2-((1R,3R)-3-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
96		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D

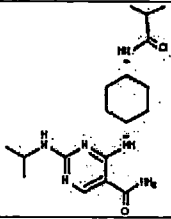
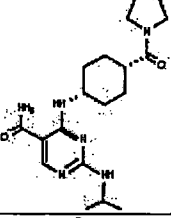
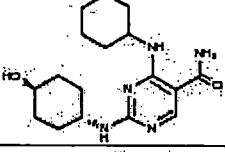
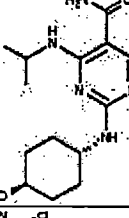
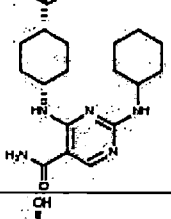
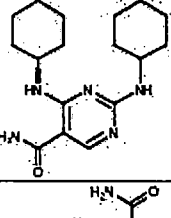
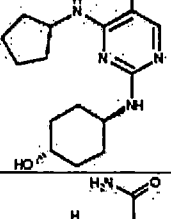
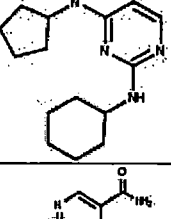
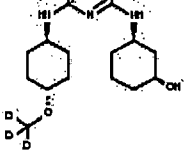
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
97		2-((1R,3R)-3-(經甲基)環戊基胺基)-4-((1S,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
98		4-((1S,3S)-3-(經甲基)環戊基胺基)-2-((1R,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
99		2-((1S,3S)-3-經基環戊基胺基)-4-((1S,4R)-4-(甲氧基甲基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
100		2-((1R,4R)-4-經基環己基胺基)-4-((1S,4S)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
101		4-((1S,4S)-4-經基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
102		2-((1R,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-2-經丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	338.3	D
103		2-((1R,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-甲氧基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.3	D
104		2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,2S)-2-經基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.3	D
105		2-((1R,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-四氫呋喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
106		4-((1s,4s)-4-乙氧基環己基胺基)- 2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺基)嘧 啶-5-甲醯胺	352.3	C
107		4-(環丁基胺基)-2-(1-(3-甲基丁 醯基)哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲 醯胺	375.2	D
108		4-((1s,4s)-4-(胺基甲基)環己基胺 基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺	349.3	D
109		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4- ((1s,4s)-4-(甲氧基甲基)-環己基 胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.1	D
110		2-(1-(3-甲基丁醯基)哌啶-4-基胺 基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺	405.2	C
111		4-((1s,4s)-4-(2-羥基丙-2-基)環己 基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺 基)嘧啶-5-甲醯胺	378.3	D
112		4-((1s,4s)-4-(吡咯啶-1-羰基)環己 基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺 基)嘧啶-5-甲醯胺	417.3	B
113		4-((1s,4s)-4-乙氧基環己基胺基)- 2-(1-丙醯基哌啶-4-基胺基)嘧啶- 5-甲醯胺	419.4	D
114		4-(環戊基胺基)-2-(1-丙醯基哌啶 -4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	361.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
115		4-((1s,4s)-4-乙氧基環己基胺基)-2-(四氫-2H-嘓喃-4-基胺基)嘓啉-5-甲醯胺	364.3	D
116		4-((1s,4s)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-2-(四氫-2H-嘓喃-4-基胺基)嘓啉-5-甲醯胺	391.3	C
117		2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)嘓啉-5-甲醯胺	364.3	D
118		4-((1s,4s)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘓啉-5-甲醯胺	419.3	D
119		4-((1s,4s)-4-(羥甲基)環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘓啉-5-甲醯胺	378.3	D
120		4-((1s,4s)-4-胺基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘓啉-5-甲醯胺	363.3	D
121		4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘓啉-5-甲醯胺	406.3	D
122		2-((S)-1-環己基乙基胺基)-4-((1s,4R)-4-(羥甲基)-環己基胺基)嘓啉-5-甲醯胺	376.3	D
123		4-(5-胺甲醯基-4-(環己基胺基)嘓啉-2-基胺基)嘓啉-1-甲酸甲酯	377.1	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
124		2-((S)-1-環己基乙基胺基)-4- ((1s,4R)-4-丙醯胺基環己基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺	417.3	D
125		2-((S)-1-環己基乙基胺基)-4- ((1s,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧 啶-5-甲醯胺	362.3	D
126		4-((1s,4R)-4-胺基環己基胺基)-2- ((S)-1-環己基乙基胺基)-嘧啶-5- 甲醯胺	361.3	D
127		(S)-4-(1-乙醯基吡啶-4-基胺基)- 2-(1-環己基乙基胺基)-嘧啶-5-甲 醯胺	389.3	D
128		2-(環戊基胺基)-4-((1s,4s)-4-羥基 環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.1	D
129		2-(環戊基胺基)-4-(1s,4s)-4-丙醯 胺基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	375.3	C
130		2-(環戊基胺基)-4-((1s,4s)-4-(甲 基胺甲醯基)環己基-胺基)嘧啶- 5-甲醯胺	361.3	A
131		4-((1s,4s)-4-(胺基甲基)-環己基 胺基)-2-(環戊基胺基)嘧啶-5-甲 醯胺	333.3	D
132		2-(環丁基胺基)-4-((1s,4s)-4-(環 丙基胺甲醯基)-環己基胺基)嘧 啶-5-甲醯胺	373.2	A

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
133		2-(環丁基胺基)-4-(((1s,4s)-4-(哌啶-1-羰基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	401.2	B
134		2-(環丁基胺基)-4-(((1s,4s)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	361.5	A
135		2-(環丁基胺基)-4-(((1s,4s)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.3	C
136		2-(環丙基胺基)-4-(((1s,4s)-4-(羥甲基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306.1	C
137		2-(環丙基胺基)-4-(((1s,4s)-4-(乙基胺甲醯基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	347.2	A
138		2-(環丙基胺基)-4-(((1s,4s)-4-(3-甲基丁醯胺基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	375.3	B
139		4-(((1s,4s)-4-(羥甲基)環己基-胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308.3	C
140		4-(((1s,4s)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.3	C
141		4-(((1s,4s)-4-(乙基胺甲醯基)環己基胺基)-2-(異丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	349.3	A

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
142		4-((1s,4s)-4-異丁醯胺基環己基-胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	363.3	C
143		2-(異丙基胺基)-4-((1s,4s)-4-(吡咯啶-1-羰基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	375.1	B
144		4-(環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
145		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	294.2	D
146		4-((1s,4s)-4-胺甲醯基環己基胺基)-2-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	361.2	D
147		2-(環己基胺基)-4-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
148		4-(環戊基胺基)-2-(1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
149		2-(環己基胺基)-4-(環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	304.3	D
150		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(² H ₃)甲氧基)-環己基胺基嘧啶-5-甲醯胺	367.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
151		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-咪唑-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	350.1	D
152		4-((R)-3,3-二氟环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基-胺基)嘧啶-5-甲酰胺	384.2	D
153		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(吡咯啉-1-基)环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	403.3	D
154		4-((S)-3,3-二氟环己基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基-胺基)嘧啶-5-甲酰胺	384.2	D
155		4-((1R,2S)-2-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基-胺基)嘧啶-5-甲酰胺	364.2	D
156		4-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)环己基-胺基)嘧啶-5-甲酰胺	418.2	D
157		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	392.3	D
158		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	392.5	D
159		2-(雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羟基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	360.1	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
160		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	446.6	D
161		4-((1R,3S)-3-乙基-3-羟基环己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	392.6	D
162		4-((1R,3S)-3-羟基环己基胺基)-2-((1S,4R)-4-甲氧基-环庚基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D
163		4-((1R,3S)-3-羟基环己基胺基)-2-((1R,4S)-4-甲氧基-环庚基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	378.3	D
164		4-(环丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	319.9	D
165		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基-胺基)-4-((1R,3S)-3-羟基-环庚基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	414.2	D
166		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基胺基)-2-(四氢-2H-哌喃-4-基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	350.3	D
167		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基胺基)-4-((R)-四氢呋喃-3-基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	350	D
168		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	446.2	D

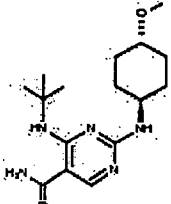
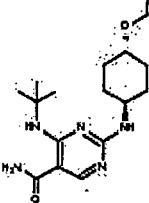
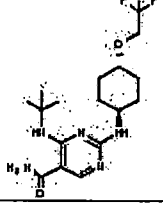
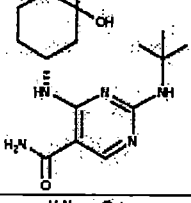
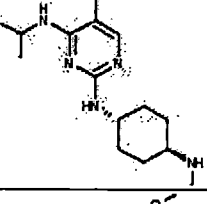
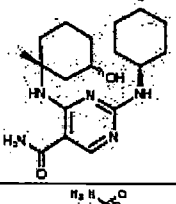
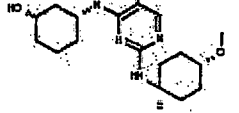
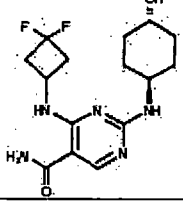
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
169		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-(四氢-2H-嘧啶-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	349.8	D
170		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	413.7	D
171		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364	D
172		2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	391.8	D
173		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)环己基氨基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	413.7	D
174		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	387.5	D
175		4-(环丙基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	292	D
176		4-(环丁基氨基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	306	D
177		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基-氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.5	D

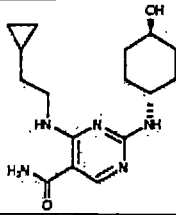
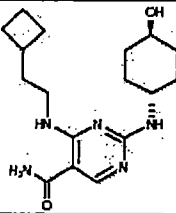
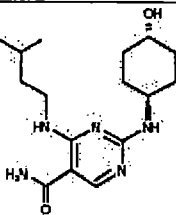
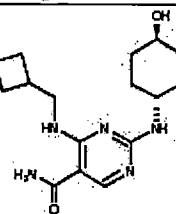
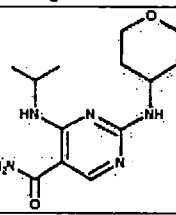
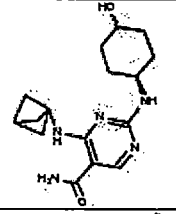
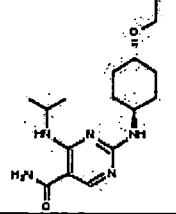
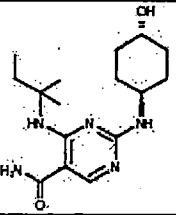
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
178		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	445.9	D
179		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364.7	D
180		4-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	432.5	D
181		4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-哌喃-4-基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	364	D
182		2-(第三丁基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-嘧啶-5-甲酰胺	322	D
183		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.2	D
184		4-((1S,3S)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.3	C
185		4-((1S,3R)-3-羟基-3-甲基环庚基氨基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基氨基)嘧啶-5-甲酰胺	392.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
186		4-((1R,3R)-3-羥基-3-甲基環庚基 胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己 基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	392.2	D
187		2-(4,4-二氟環己基胺基)-4- ((1R,3S)-3-羥基-3-甲基-環己基 胺基)嘧啶-5-甲醯胺	384.6	D
188		4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)- 2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基) 環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	418.7	D
189		4-(第二丁基胺基)-2-((1r,4R)-4- 羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	308.4	D
190		4-(環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧 基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	333.8	D
191		2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基 -胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲 醯胺	344.2	D
192		2-(4,4-二氟環己基胺基)-4- ((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)嘧 啶-5-甲醯胺	384.2	D
193		2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-4- ((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧 啶-5-甲醯胺	336.5	D

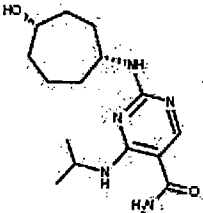
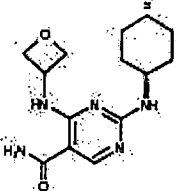
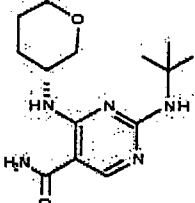
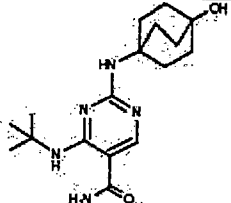
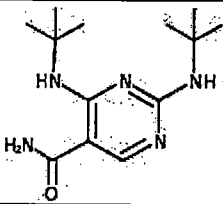
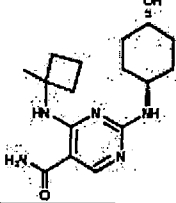
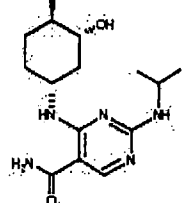
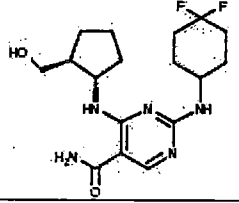
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
194		2-((1r,4R)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-嘓喃-3-基胺基)嘓啶-5-甲醯胺	391.7	D
195		4-(第二丁基胺基)-2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	308.3	D
196		4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	307.7	D
197		4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	333.8	D
198		2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	384.5	D
199		4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-(甲基胺甲醯基)-環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	335.2	D
200		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1S,4S)-4-甲氧基環庚基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	378.5	D
201		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環庚基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	378.5	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
202		2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
203		2-((1r,4r)-4-乙醯胺基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	335.2	D
204		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	321.7	D
205		2-((1r,4R)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	390.1	D
206		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)-N-甲基嘧啶-5-甲醯胺	378.2	C
207		4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(² H ₃)甲氧基)-環己基胺基嘧啶-5-甲醯胺	381.2	D
208		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D
209		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
210		4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D
211		4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	336.4	D
212		4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	390.3	D
213		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.3	D
214		4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-(甲基胺基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	307.2	D
215		4-((1R,3S)-3-羟基-1-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.2	D
216		4-((1R,3S)-3-羟基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-1-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.2	D
217		4-(3,3-二氟環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羟基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	342	D

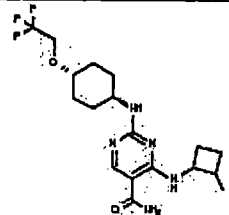
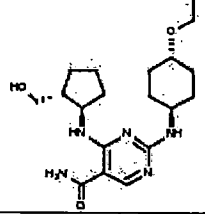
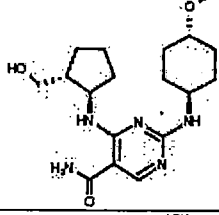
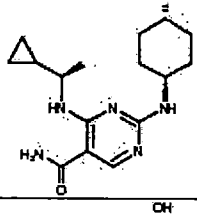
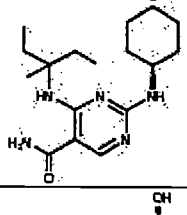
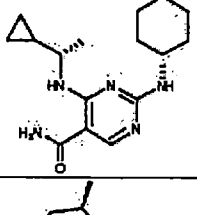
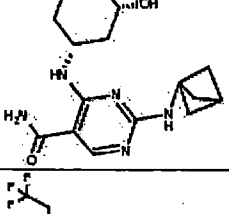
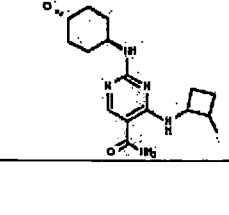
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
218		4-(2-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.1	D
219		4-(2-環丁基乙基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.1	D
220		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.5	D
221		4-(環丁基甲基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.1	D
222		4-(異丙基胺基)-2-(四氫-2H-呔喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	280	C
223		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	318.6	D
224		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322	D
225		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
226		4-(環丙基甲基胺基)-2-((1r,4r)-4- 羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306	D
227		2-(第三丁基胺基)-4-(異丙基胺 基)嘧啶-5-甲醯胺	252.4	C
228		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4- (新戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.7	D
229		2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺 基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺 基)-嘧啶-5-甲醯胺	376.2	D
230		2-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-4- (異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	294.1	C
230		2-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-4- (1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲 醯胺	306.4	D
231		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-(4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基胺 基)嘧啶-5-甲醯胺	390.2	D
232		4-(環丁基胺基)-2-(4-羥基雙環 [2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯 胺	332.2	D
233		2-((1S,4R)-4-羥基環庚基胺基)- 4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
234		2-((1R,4S)-4-羥基環庚基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308	D
235		2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308.5	D
236		(R)-2-(第三丁基胺基)-4-(四氫-2H-吡喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	294	C
237		4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
238		2,4-雙(第三丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	266.4	C
239		2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
240		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308	D
241		2-(4,4-二氟環己基-胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	370.6	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
242		2-((1r,4r)-4-甲氧基-環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
243		2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
244		2-((1r,4r)-4-羟基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
245		2-((1r,4r)-4-羟基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
246		2-((1r,4r)-4-羟基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
247		2-((1r,4r)-4-羟基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
248		4-(環丁基胺基)-2-(4-羟基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320	D
249		4-(環丁基胺基)-2-(4-羟基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
250		4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	322	D
251		4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	322.5	D
252		4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)-2-(四氫-2H-嘖喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336	D
253		2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.1	D
254		2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
255		2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
256		4-(2-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	402.2	D
257		4-(2-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	402.2	D

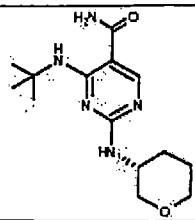
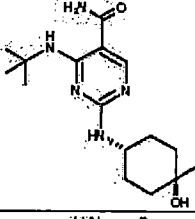
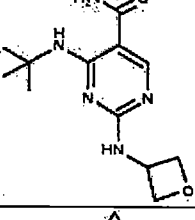
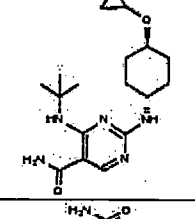
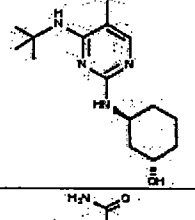
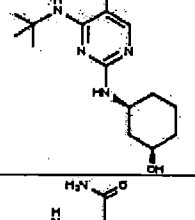
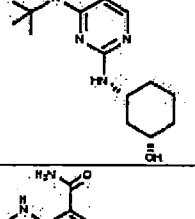
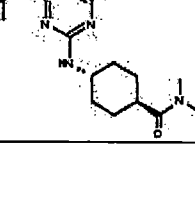
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
258		4-(2-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	402.2	D
259		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.2	D
260		4-((1R,2R)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.2	D
261		4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
262		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-甲基戊-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
263		4-((S)-1-環丙基乙基-胺基)-2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
264		2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	332.2	D
265		4-(2-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	402.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
266		4-((1R,2S)-2-(羥基-甲基)環戊基胺基)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	432.2	D
267		2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.2	D
268		2-((1R,4R)-4-(二氟-甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥基-甲基)環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	400.2	D
269		4-(乙基胺基)-2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	280.1	D
270		2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	266.1	C
271		2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	338.3	D
272		2-(環丙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	306.3	D
273		4-(2,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.2	D
274		4-(2,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	350.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
275		4-(2,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	336.3	D
276		4-((S)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.2	D
277		4-((R)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	364.2	D
278		4-((S)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	350.2	D
279		4-((R)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	350.2	D
280		4-((S)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
281		4-((R)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
282		2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.2	D
283		2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((S)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
284		2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-4-((S)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D
285		2-(環丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
286		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
287		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.1	D
288		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
289		4-(第三丁基胺基)-2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
290		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.2	D
291		2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((R)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
292		2-((1r,4R)-4-羟基环己基胺基)-4-((R)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲酰胺	322.2	D
293		4-((S)-1-环丁基乙基胺基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	362.2	D
294		4-((R)-1-环丁基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	362.2	A
295		4-((S)-1-环丁基乙基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	348.2	D
296		4-((R)-1-环丁基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	348.2	A
297		4-((S)-1-环丁基乙基胺基)-2-((1r,4S)-4-羟基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
298		4-((R)-1-环丁基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基胺基)-嘧啶-5-甲酰胺	334.2	D
299		4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3R)3-羟基环己基-胺基)嘧啶-5-甲酰胺	308.2	D
300		(S)-4-(第三丁基胺基)-2-(四氢-2H-吡喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲酰胺	294.1	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
301		(R)-4-(第三丁基胺基)-2-(四氫-2H-嘓喃-3-基胺基)嘓啶-5-甲醯胺	294.1	D
302		4-(第三丁基胺基)-2-((1R,4R)-4-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	322.2	D
303		4-(第三丁基胺基)-2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)嘓啶-5-甲醯胺	266.1	C
304		4-(第三丁基胺基)-2-((1R,4R)-4-環丙氧基環己基-胺基)嘓啶-5-甲醯胺	348.3	D
305		4-(第三丁基胺基)-2-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	308.1	D
306		4-(第三丁基胺基)-2-((1S,3R)-3-羥基環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	308.2	D
307		4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘓啶-5-甲醯胺	308.2	D
308		4-(第三丁基胺基)-2-((1R,4R)-4-(二甲基胺甲醯基)-環己基胺基)嘓啶-5-甲醯胺	363.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
309		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)- 4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺基)嘧 啉-5-甲醯胺	353.2	D
310		4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺基)-2- ((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧 啉-5-甲醯胺	338.2	D
311		4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺基)-2- ((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啉 -5-甲醯胺	324.2	D
312		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環 己基胺基)-2-(氧雜環丁烷-3-基 胺基)嘧啉-5-甲醯胺	322.3	D
313		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)- 4-((1r,3r)-3-甲基環丁基胺基)-嘧 啉-5-甲醯胺	348.3	D
314		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2- ((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧 啉-5-甲醯胺	362.2	D
315		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2- ((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧 啉-5-甲醯胺	348.2	D
316		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2- ((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啉 -5-甲醯胺	334.2	D
317		4-(第三丁基胺基)-2-(四氫-2H-吡 喃-4-基胺基)嘧啉-5-甲醯胺	294.1	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
318		4-(第三丁基胺基)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	328.1	D
319		4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	358.2	D
320		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	332.1	D
321		2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	392.4	D
322		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
323		2-(第三丁基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	C
324		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
325		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-((1r,3r)-3-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
326		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1s,3s)-3-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D
327		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-((1s,3s)-3-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
328		4-((1R,2R)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.1	D
329		2-((1r,4R)-4-(二氟-甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	400.2	D
330		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,2R)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308.2	D
331		4-((1R,2R)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	432.2	D
332		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(2,3,3-三甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	378.2	D
333		2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2,3,3-三甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	364.2	D
334		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(2,3,3-三甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
335		2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	392.4	D
336		2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((1R,3R)-3-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
337		2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((1S,3S)-3-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
338		4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308.2	D
339		2-(環丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
340		2-(環丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
341		2-(環丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D
342		2-(第三丁基胺基)-4-(2-羥基-4,4-二甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	C
343		2-(第三丁基胺基)-4-(2-羥基-4,4-二甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
344		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	346.4	D
345		4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(3-甲基戊-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.5	D
346		2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	332.2	D
347		2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(((1R,3S)-3-羥基-3-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	332.2	D
348		2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	318.1	D
349		4-(((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
350		4-(((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
351		4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	332.2	D
352		4-(((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(1-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
353		4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
354		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
355		4-(雙(環丙)基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	332.4	D
356		4-(1-乙基環丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.3	D
357		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D
358		2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	362.2	D
359		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	376.3	D
360		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-乙基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	362.2	D
361		4-(1-乙基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D

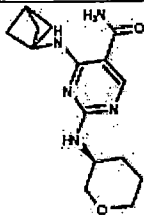
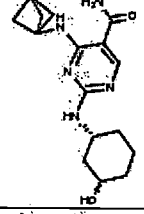
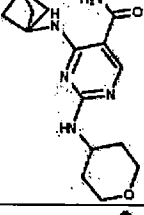
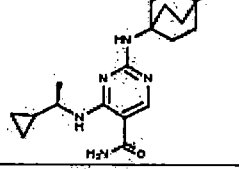
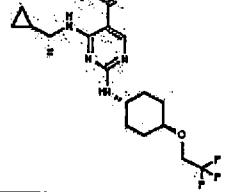
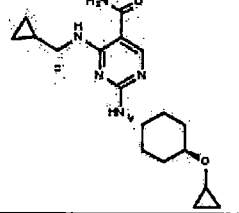
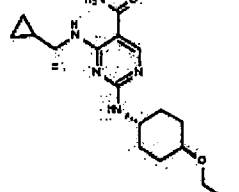
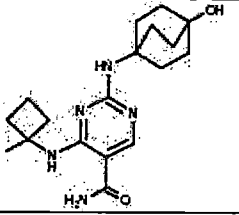
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
362		4-(1-乙基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
363		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(戊-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.4	D
364		2-(環戊基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
365		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308.3	D
366		2-(2,3-二甲基丁-2-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.4	D
367		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(新戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
368		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	358.3	D
369		4-(2,4-二甲基戊-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
370		4-((3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	404.4	D
371		4-(第三丁基胺基)-2-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D
372		4-((S)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D
373		4-((S)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	362.2	D
374		4-((R)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D
375		4-((R)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	362.3	D
376		4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D
377		2-(環丙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D
378		2-(環丙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
379		2-(環丙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	292.1	D
380		4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D
381		2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D
382		2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	362.3	D
383		2-(第二丁基胺基)-4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	322.3	D
384		4-((S)-1-環丙基丙基胺基)-2-(((1r,4S)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
385		4-((R)-1-環丙基丙基胺基)-2-(((1r,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
386		4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3R)-3-羥基環庚基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D
387		4-(第三丁基胺基)-2-((1S,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
388		4-(第三丁基胺基)-2-(1S,3R)-3- 羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D
389		4-(第三丁基胺基)-2-(4-甲基四氫 -2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯 胺	308.2	D
390		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4- (2-甲基戊-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯 胺	336.2	D
391		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)- 4-(2-甲基戊-2-基胺基)嘧啶-5-甲 醯胺	364.3	D
392		2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)- 4-(2-甲基戊-2-基胺基)嘧啶-5-甲 醯胺	350.2	D
393		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4- (3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺	332.3	D
394		2-((R)-1-環丙基乙基胺基)-4- ((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己 基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.4	D
395		2-((S)-1-環丙基乙基胺基)-4- ((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己 基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
396		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環 己基胺基)-2-(3-甲基雙環[1.1.1] 戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	346.3	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
397		2-(2-環丙基丙-2-基胺基)-4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	348.3	D
398		2-(第二丁基胺基)-4-(((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	322.3	D
399		4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
400		2-(((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	360.2	D
401		2-(((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D
402		2-(((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
403		(S)-4-(1-甲基環丁基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D
404		2-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D

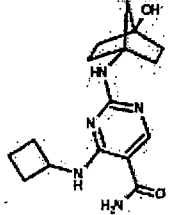
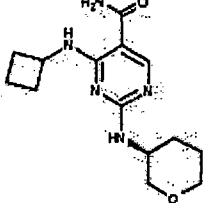
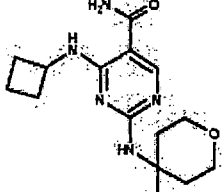
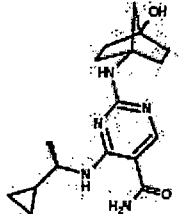
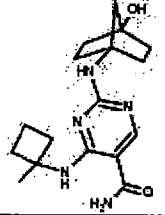
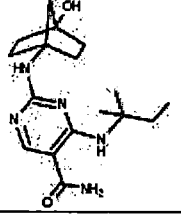
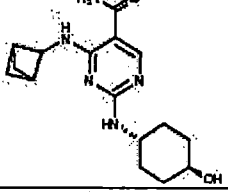
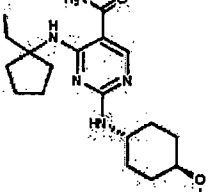
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
405		(S)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(四氫-2H-咪喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	304.2	D
406		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	318.2	D
407		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(四氫-2H-咪喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	304.2	D
408		(R)-4-(1-環丙基乙基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	346.2	D
409		4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-(((1R,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	402.2	D
410		2-(((1R,4R)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-((R)-1-環丙基乙基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	360.2	D
411		4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-(((1R,4R)-4-乙氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D
412		2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	346.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
413		4-(1-甲基環丁基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D
414		2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	375.2	D
415		4-(1-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	402.2	D
416		2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	370.2	D
417		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	344.2	D
418		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	373.3	D
419		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	400.2	D
420		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	368.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
421		4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-(((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
422		4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-(((S)-四氫-2H-呔喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D
423		4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-(((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
424		(R)-4-(1-環丙基乙基胺基)-2-(四氫-2H-呔喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D
425		4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-(((1r,4R)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	375.2	D
426		4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-(((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	370.2	D
427		2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	346.3	C
428		2-(環丁基胺基)-4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
429		2-(環丁基胺基)-4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
430		4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
431		4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
432		2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	346.3	D
433		4-(環丁基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D
434		4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	346.2	D
435		4-(環丁基胺基)-2-(四氫-2H-呔喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	292.2	D
436		4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	356.2	D
437		4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	361.2	D
438		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D

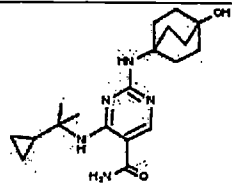
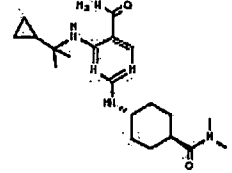
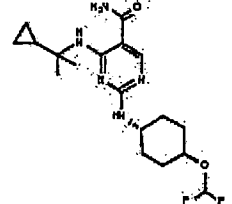
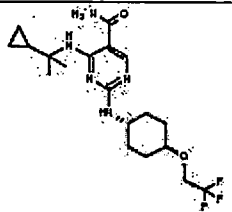
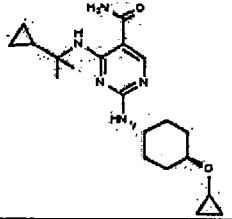
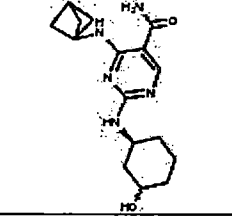
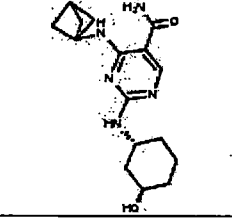
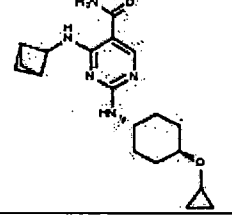
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
439		2-(環戊基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
440		2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]-戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	386	D
441		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]-戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	400	D
442		2-((1R,4R)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	372.3	D
443		2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	360.3	D
444		2-(3,3-二氟環丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	356.1	D
445		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	346.3	D
446		2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-4-(1-甲基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	346.3	D

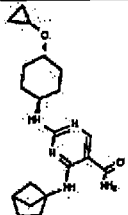
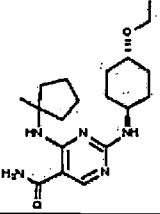
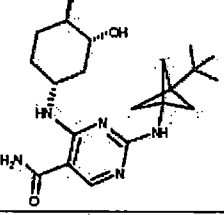
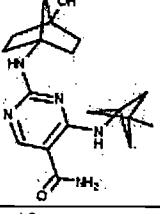
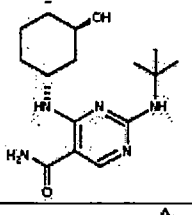
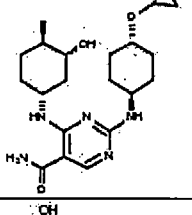
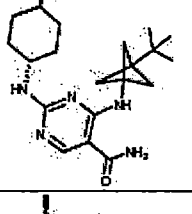
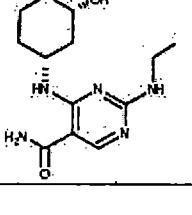
化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
447		4-(環丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	318.2	D
448		(S)-4-(環丁基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	292.1	D
449		4-(環丁基胺基)-2-(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	306.2	D
450		(R)-4-(1-環丙基乙基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	332.2	D
451		2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	332.2	D
452		2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
453		4-(雙環[1.1.1]戊-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	318.1	D
454		4-(1-乙基環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	362.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
455		4-(1-乙基環戊基胺基)-2-((1R,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D
456		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
457		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1S,3R)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
458		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1R,4R)-4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	330	D
459		2-((R)-1-環丁基乙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	348.3	D
460		2-((S)-1-環丁基乙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	348.3	D
461		2-((R)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.2	D
462		4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	360.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
463		2-((1r,4r)-4-環丙氧基-環己基胺基)-4-(1-乙基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	388.2	D
464		2-((1r,4r)-4-乙氧基-環己基胺基)-4-(1-乙基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	376.2	D
465		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
466		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	334.2	D
467		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(四氫-2H-呷喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
468		(S)-4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(四氫-2H-呷喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.2	D
469		2-((S)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	350.3	D
470		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((R)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
471		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((S)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.3	D
472		2-(環丙基甲基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	320.1	D
473		2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	348.3	D
474		2-(雙(環丙)基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	346.2	D
475		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	348.2	D
476		4-(雙環[1.1.1]戊-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	346.2	D
477		4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	332.2	D
478		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-乙基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	390.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
479		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	360.2	D
480		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	389.2	D
481		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	384.2	D
482		4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	416.2	D
483		2-(((1r,4r)-4-環丙氧基-環己基胺基)-4-(2-環丙基丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	374.2	D
484		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	318.1	D
485		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	318.2	D
486		4-(雙環[1.1.1]戊-2-基胺基)-2-(((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	358.2	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
487		4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	372.2	D
488		2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	362.3	D
489		2-(3-第三丁基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺	388.4	D
490		2-(4-羥基-雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-4-(3-甲基-雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	344	D
491		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	322.3	D
492		2-((1r,4R)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	404.2	D
493		4-(3-第三丁基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	374.4	D
494		2-(乙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	294	D

化合物A-	結構	名稱	MH ⁺	活性級
495		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-(異丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	308.2	D
496		2-(第二丁基胺基)-4-((1R,3S)-3- 羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	308.2	D
497		2-(第二丁基胺基)-4-((1R,3S)-3- 羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	308.2	D
498		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-(戊-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	322.2	D

表 2

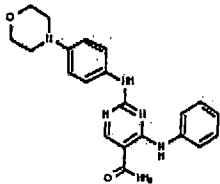
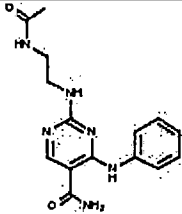
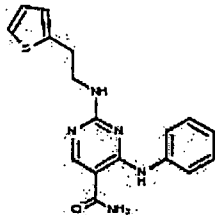
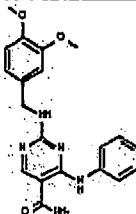
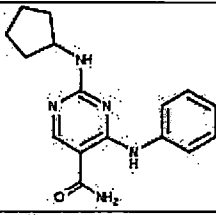
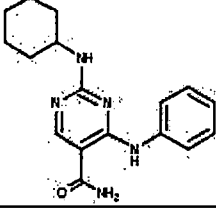
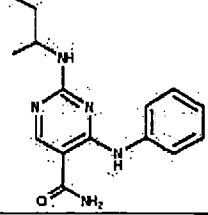
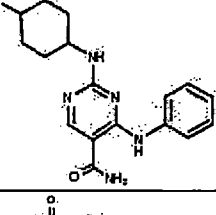
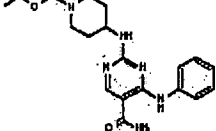
化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
1		2-(4-乙氧基苯基胺基)-4- ((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-嘧 啶-5-甲醯胺	376.2	D
2		4-(喹啉-6-基胺基)-2-(四氫-2H- 呔喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	365.2	D
3		4-(1H-吲唑-6-基胺基)-2-(四氫- 2H-呔喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯 胺	354.2	D
4		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4- (苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	328	D

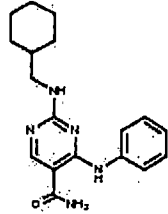
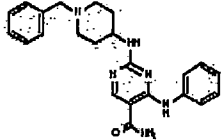
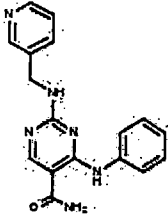
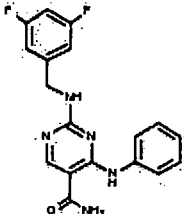
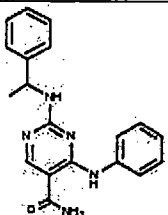
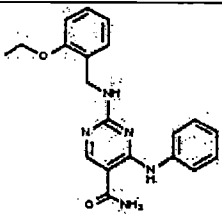
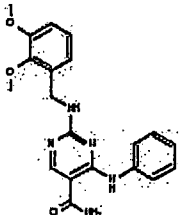
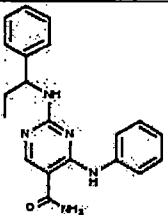
化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
5		2-((1r,4r)-4-(4-氨基噻胺基)環己基胺基)-4-(4-氨基噻胺基)嘧啶-5-甲噻胺	405	D
6		2-((1r,4r)-4-乙噻胺基環己基胺基)-4-(4-氨基噻胺基)嘧啶-5-甲噻胺	369	D
7		2-((1r,4r)-4-胺基環己基胺基)-4-(4-氨基噻胺基)嘧啶-5-甲噻胺	327.2	D
8		2-((1r,4r)-4-(4-氨基甲噻胺基)環己基胺基)-4-(4-氨基噻胺基)嘧啶-5-甲噻胺	369.3	D
9		4-(4-氨基噻胺基)-2-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲噻胺	313	A
10		2-(1-乙噻胺基哌啶-4-基胺基)-4-(4-氨基噻胺基)嘧啶-5-甲噻胺	355	A
11		4-(4-氨基噻胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲噻胺	314.3	D
12		2-(第三丁基胺基)-4-(4-氨基噻胺基)嘧啶-5-甲噻胺	286.2	D
13		2-(4-(二乙基胺基) 4-氨基噻胺基)-4-(4-氨基噻胺基)嘧啶-5-甲噻胺	377.5	D

化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
14		4-(苯基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫萘-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	360.4	C
15		2-(2-甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.4	D
16		2-(6-甲氧基吡啶-3-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	337.4	D
17		2-(3,4-二甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	366.4	D
18		2-(4-甲氧基-2-甲基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	350.4	D
19		4-(苯基胺基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	395.9	D
20		2-(2,4-二甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	365.9	D
21		2-(4-甲基嘧啶-2-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	321.9	A
22		2-(2-苯氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	397.9	C

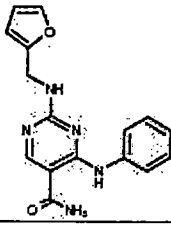
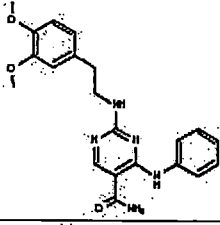
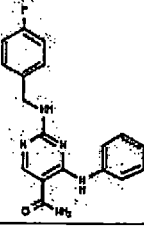
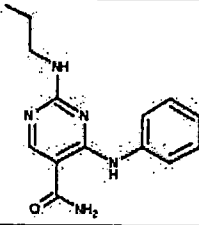
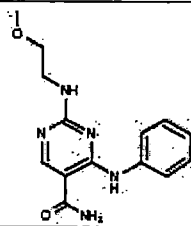
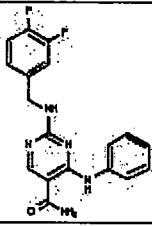
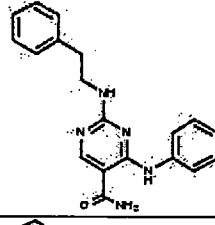
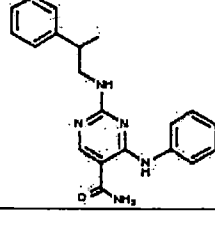
化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
23		2-(3,5-二甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	365.9	D
24		2-(3-氟苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	324.4	D
25		2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	336.4	D
26		2-(3-乙氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	349.9	D
27		2-(3-氟-4-甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	353.9	D
28		4-(苯基胺基)-2-(間甲苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320	D
29		2-(4-甲氧基聯苯-3-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	412.4	A
30		4-(苯基胺基)-2-(鄰甲苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.4	D
31		2-(2,3-二氫-1H-茛-1-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	345.9	C

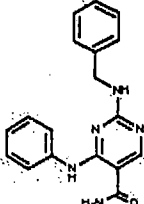
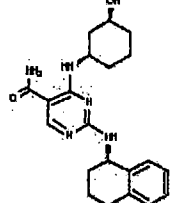
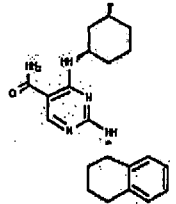
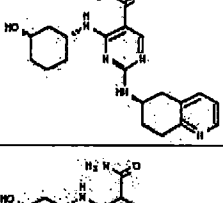
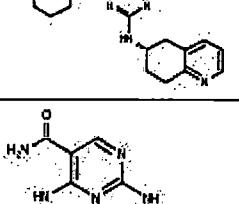
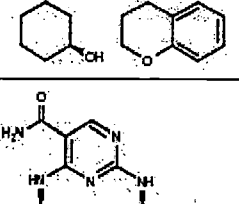
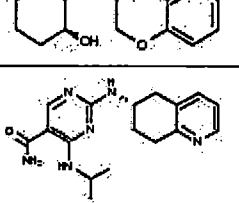
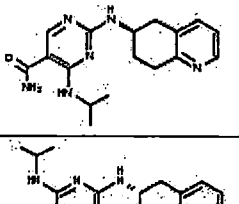
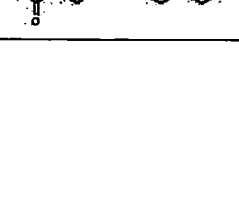
化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
32		2-(5-乙醯胺基-2-甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	393.4	C
33		2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	310.4	C
34		2-(5-甲氧基-2-甲基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	349.9	D
35		2-(環丙基甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	283.9	C
36		2-(環丙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	270	D
37		2-(4-胺甲醯基哌啶-1-基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	340.9	A
38		2-(4-甲氧基苯乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	363.9	C
39		2-(3-氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	337.9	C

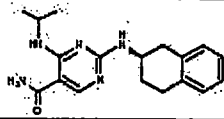
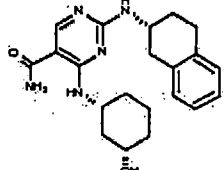
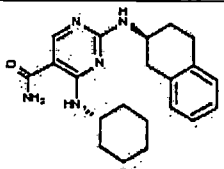
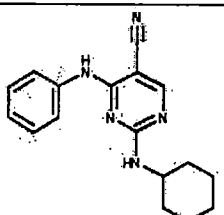
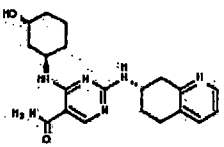
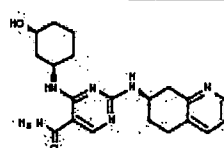
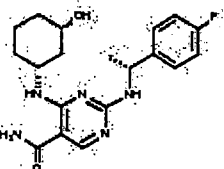
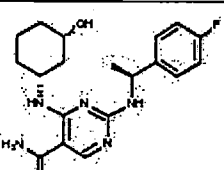
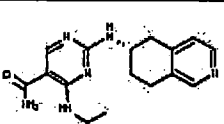
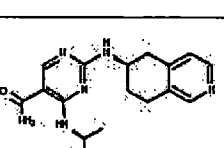
化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
40		2-(4-(N-嗎啉基)苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	391.4	D
41		2-(2-乙醯胺基乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	315.4	A
42		4-(苯基胺基)-2-(2-(噻吩-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	340.4	C
43		2-(3,4-二甲氧基苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	380.5	C
44		2-(環戊基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	298	D
45		2-(環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	312	D
46		2-(第二丁基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	286	D
47		2-(4-甲基環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	326	D
48		4-(5-胺甲醯基-4-(苯基胺基)嘧啶-2-基胺基)哌啶-1-甲酸乙酯	384.9	D

化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
49		2-(環己基甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	326	C
50		2-(1-苯甲基哌啶-4-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	402.9	C
51		4-(苯基胺基)-2-(吡啶-3-基甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.9	C
52		2-(3,5-二氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	355.9	B
53		4-(苯基胺基)-2-(1-苯基乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	333.9	C
54		2-(2-乙氧基苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	363.9	B
55		2-(2,3-二甲氧基苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	379.9	C
56		4-(苯基胺基)-2-(1-苯基丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	347.9	C

化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
57		2-(2,4-二氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	355.9	C
58		2-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	343.9	C
59		2-(2-甲基丁基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	300	D
60		2-(2-甲氧基苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	349.9	C
61		2-(2-(二甲基胺基)乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	301.4	A
62		2-(2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	341.5	A
63		4-(苯基胺基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	335.5	C
64		4-(苯基胺基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	314.5	C

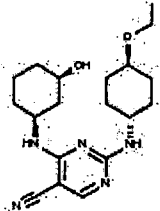
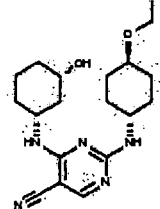
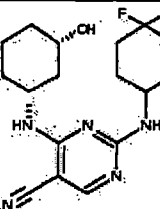
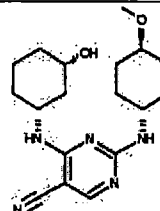
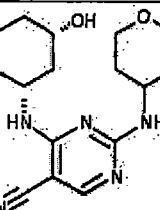
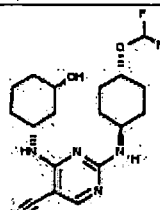
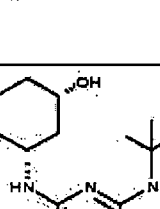
化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
65		2-(呋喃-2-基甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	310.4	A
66		2-(3,4-二甲氧基苯乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	394.4	C
67		2-(4-氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	338.3	C
68		4-(苯基胺基)-2-(丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	272.4	C
69		2-(2-甲氧基乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	288.4	B
70		2-(3,4-二氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	356.3	C
71		2-(苯乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	334.9	C
72		4-(苯基胺基)-2-(2-苯基丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	348.9	C

化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
73		2-(苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	320.3	B
74		4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-1,2,3,4-四氫喹啉-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	382.2	D
75		4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-1,2,3,4-四氫喹啉-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	382.2	D
76		4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	383.2	D
77		4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	383.2	D
78		2-((S)-吡喃-4-基胺基)-4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	384.4	B
79		2-((R)-吡喃-4-基胺基)-4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	383.7	D
80		(S)-4-(異丙基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	327.1	D
81		(R)-4-(異丙基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	327.1	C
82		(S)-4-(異丙基胺基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	326.1	C

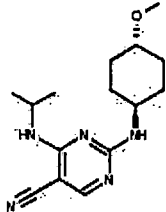
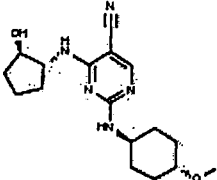
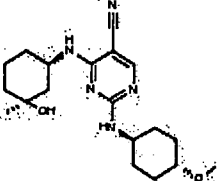
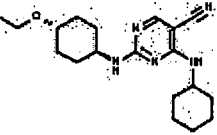
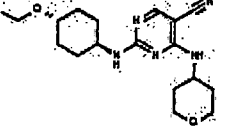
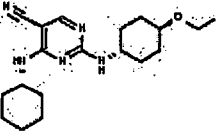
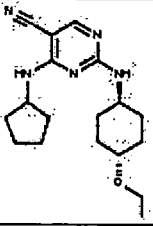
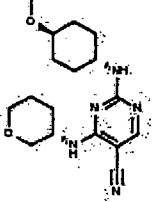
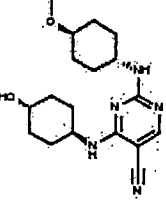
化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
83		(R)-4-(異丙基胺基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	326.1	D
84		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	382.0	D
85		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	382.0	B
86		2-(環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲脞	294.1	A
87		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-7-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	383.2	D
88		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-7-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	383.2	D
89		2-((R)-1-(4-氟苯基)乙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	374.2	D
90		2-((S)-1-(4-氟苯基)乙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	374.1	A
91		(S)-4-(異丙基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	327.1	C
92		(R)-4-(異丙基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	327.1	D

化合物B-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
93		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	397.2	D
94		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	397.2	D
95		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	383.2	D
96		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	383.2	D
97		4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	397.2	D
98		4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	397.2	D
99		2-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫蔡-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	410.2	C
100		2-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫蔡-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺	410.2	D
101		4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	397.2	D
102		4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	397.2	D

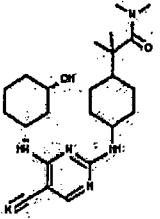
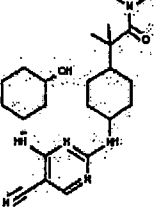
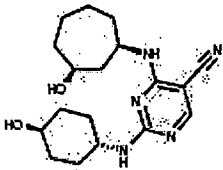
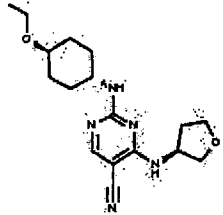
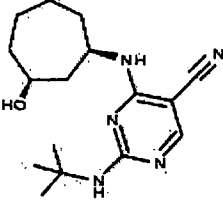
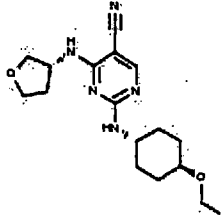
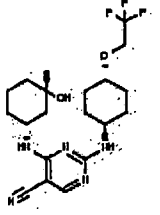
表3.

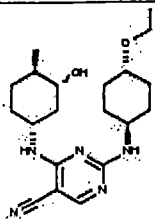
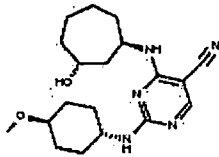
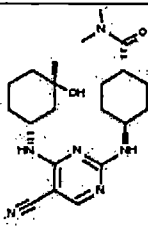
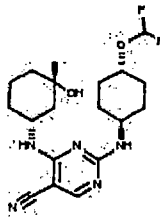
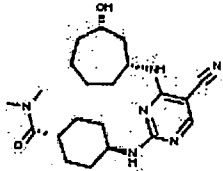
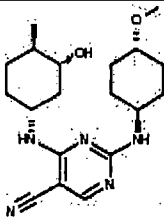
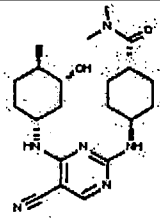
化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
1		2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)- 4-((1S,3R)-3-羥基環己基-胺基) 嘧啶-5-甲腈	359.8	C
2		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺 基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺 基)嘧啶-5-甲腈	360.3	D
3		2-(4,4-二氟環己基胺基)-4- ((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧 啶-5-甲腈	352.3	C
4		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺 基)嘧啶-5-甲腈	346.2	D
5		4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)- 2-(四氫-2H-呔喃-4-基胺基)嘧啶 -5-甲腈	318.2	C
6		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己 基-胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己 基胺基)-嘧啶-5-甲腈	382.3	D
7		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3- 羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	290.1	C

化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
8		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)- 2-((1r,4R)-4-羟基环己基-氨基) 嘧啶-5-甲腈	332.1	D
9		(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3- 羟基环己基氨基)嘧啶-2-基胺 基)-N,N-二甲基-环己烷甲酰胺	387.1	D
10		2-(环己基氨基)-4-((1R,3S)-3-羟 基环己基氨基)-嘧啶-5-甲腈	316.1	D
11		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)- 2-((1r,4R)-4-(甲基氨基)环己基 氨基)嘧啶-5-甲腈	345.2	D
12		4-((1s,4s)-4-羟基环己基氨基)-2- ((1r,4r)-4-甲氧基环己基-氨基)嘧 啶-5-甲腈	346.2	C
13		N-((1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)- 3-羟基环己基-氨基)嘧啶-2-基胺 基)环己基)乙酰胺	373.3	D
14		4-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)- 2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基) 环己基氨基)嘧啶-5-甲腈	414.2	D
15		4-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-2- ((1r,4r)-4-甲氧基环己基-氨基)嘧 啶-5-甲腈	346.2	B
16		4-((1R,2S)-2-(羟甲基)环戊基胺 基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基 氨基)嘧啶-5-甲腈	346.1	D

化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
17		4-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	290.1	B
18		4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	332.2	D
19		4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	360.2	D
20		4-(環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	344.2	C
21		2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲腈	346.2	A
22		2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,4S)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	360.1	C
23		4-(環戊基胺基)-2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	330.1	C
24		2-((1R,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲腈	346.1	A
25		2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	360.1	B

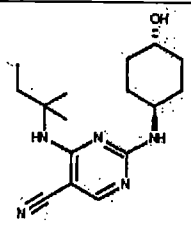
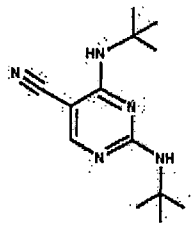
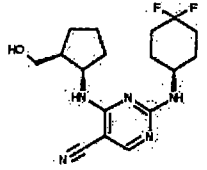
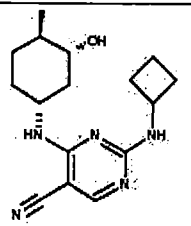
化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
26		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲腈	346.1	C
27		4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	360.5	D
28		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	374.3	D
29		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基-胺基)嘧啶-5-甲腈	374.2	D
30		4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	428.3	D
31		4-((1R,2S)-2-羥基-環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	346.2	C
32		2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)-環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲腈	396.1	D
33		4-((1R,3S)-3-乙基-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	374.2	D

化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
34		2-(4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘓啶-2-基胺基)環己基)-N,N,2-三甲基丙醯胺	429.2	D
35		2-(4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘓啶-2-基胺基)環己基)-N,N,2-三甲基丙醯胺	429.2	C
36		4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘓啶-5-甲腈	346.3	D
37		2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-四氫呋喃-3-基胺基)嘓啶-5-甲腈	332.9	C
38		2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘓啶-5-甲腈	304.5	D
39		2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫呋喃-3-基胺基)嘓啶-5-甲腈	331.9	A
40		4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘓啶-5-甲腈	428.6	D

化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
41		2-((1R,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	373.8	D
42		4-((1R,3R)-3-羥基-環庚基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	360.3	D
43		(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基-胺基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷-甲醯胺	401.5	D
44		2-((1R,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	395.7	D
45		(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基-環己烷甲醯胺	401	D
46		4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	359.9	D
47		(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基-環己烷-甲醯胺	400.8	D

化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
48		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-羟基环己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	346.7	D
49		4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)环己基-胺基)-嘧啶-5-甲腈	427.9	D
50		4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-环己基胺基)嘧啶-5-甲腈	374	C
51		4-((1S,3S)-3-羟基-3-甲基环庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基胺基)嘧啶-5-甲腈	374	A
52		4-((1S,3R)-3-羟基-3-甲基环庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基环己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	374	D
53		4-((1R,3R)-3-羟基-3-甲基环庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基环己基胺基)嘧啶-5-甲腈	374	D
54		(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基环己烷-甲酰胺	373.7	C

化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
55		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丁基胺基)嘧啶-5-甲腈	290.5	A
56		4-(((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(((1r,4R)-4-((² H ₃)甲氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈	362.8	D
57		4-(((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(((1r,4R)-4-甲氧基-1-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈	360.2	C
58		4-(3,3-二氟環丁基胺基)-2-(((1r,4r)-4-羥基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈	324.5	C
59		2-(第三丁基胺基)-4-(((1R,3S)-3-羥基-3-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈	304.3	C
60		2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異戊基胺基)嘧啶-5-甲腈	304.7	A
61		4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	300.6	C

化合物C-	結構	化合物名稱	MH ⁺	活性級
62		2-((1R,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈	304.1	D
63		2,4-雙(第三丁基胺基)嘧啶-5-甲腈	248.5	C
64		2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)嘧啶-5-甲腈	352.6	C
65		2-(環丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈	302.3	D

已引用許多參考文獻，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：106120278 (由105112041分割)

※ 申請日：101/04/20

※IPC 分類：

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 213/84 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

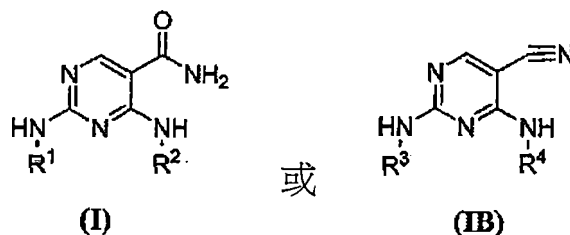
【發明名稱】

經取代之二胺基甲醯胺及二胺基甲腈嘧啶、其組合物、及以該等治療之方法

SUBSTITUTED DIAMINOCARBOXAMIDE AND
DIAMINOCARBONITRILE PYRIMIDINES, COMPOSITIONS
THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH

【中文】

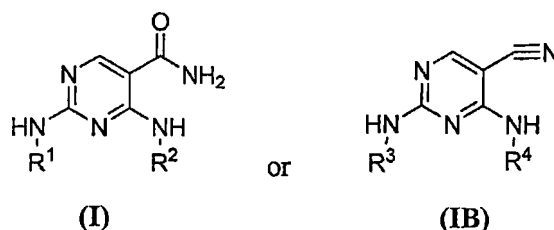
本文提供具有以下結構之二胺基嘧啶化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如本文所定義；包含有效量之二胺基嘧啶化合物之組合物；及治療或預防肝纖維變性病變或可由抑制JNK路徑而治療或預防之病狀的方法。

【英文】

Provided herein are Diaminopyrimidine Compounds having the following structures:



wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a Diaminopyrimidine Compound, and methods for treating or preventing liver fibrotic disorders or a condition treatable or preventable by inhibition of a JNK pathway.

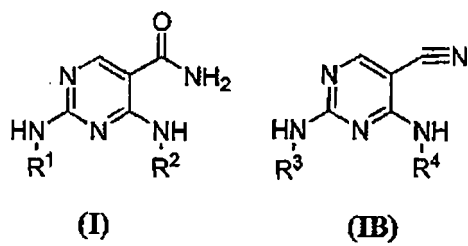
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

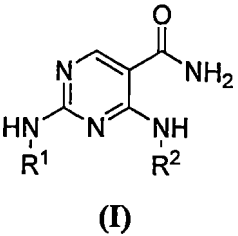
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種(i)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥或(ii)式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥之用途，其係用於製造用以治療或預防下列疾病之藥物：類風濕性脊椎炎；骨關節炎；哮喘、支氣管炎；過敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病；囊腫性纖維化；發炎性腸病；大腸急躁症；黏液性結腸炎；潰瘍性結腸炎；克羅恩氏病(Crohn's disease)；亨廷頓氏病(Huntington's disease)；肝炎；胰臟炎；腎炎；多發性硬化症；肥胖症；動脈粥樣硬化；血管成形術後再狹窄；左心室肥大；心肌梗塞；中風；心、肺、腸、腎、肝、胰臟、脾或腦之缺血性損傷；急性或慢性器官移植排斥反應；移植用器官保存；器官衰竭或肢缺損，包括由缺血性再灌注損傷、創傷、大體損傷、車禍、擠壓傷或移植失敗所致者；移植物抗宿主疾病；內毒素休克；多器官衰竭；牛皮癬；由暴露於火、化學物質或放射線所致之灼傷；濕疹；皮炎；皮膚移植物；缺血；與手術或創傷性損傷相關之缺血性病狀，包括來自車禍、槍傷或肢體擠壓之損傷；癲癇症；阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；帕金森氏病(Parkinson's disease)；對細菌感染或病毒感染之免疫反應；惡病質；血管生成或增生性疾病；實體腫瘤；或包括結腸、直腸、前列腺、肝、肺、支氣管、胰臟、腦、頭、頸、胃、皮膚、腎、子宮頸、血液、喉、食道、口腔、咽、膀胱、卵巢或子宮之多種組織之癌症；

該式(I)化合物係：

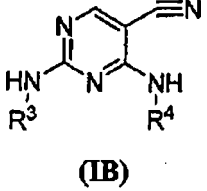


其中：

R¹為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基，經取代或未經取代之環烷基，經取代或未經取代之非芳族雜環基，經取代或未經取代之烷基環烷基，或經取代或未經取代之烷基雜環基，限制條件為R¹不為1-胺基環己基；

R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基，經取代或未經取代之飽和環烷基，經取代或未經取代之烷基環烷基，或經取代或未經取代之非芳族雜環基；

- 限制條件為該化合物不為：
- 2-(2-胺基乙基胺基)-4-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - 2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - 2-(2-胺基-2-側氧基(oxo)乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - 2-(2-胺基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - (S)-2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - (R)-2-(1-胺基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - 4-(環戊基胺基)-2-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，或
 - 2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 該式(II)化合物係：



其中：

R^3 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基-(非芳族雜環基)；

R^4 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之非芳族雜環基；

限制條件為該化合物不為：

4-(異戊基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈，

(2S,2'S)-二甲基2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基(azanediyl))雙(4-甲基戊酸酯)，

(2S,2'S)-二乙基2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)-雙(3-甲基丁酸酯)，

4-(環庚基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)-嘧啶-5-甲腈，

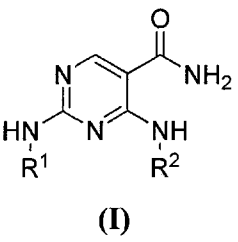
4-(4-甲基環己基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)-嘧啶-5-甲腈，或

2-(3-(二乙基胺基)丙基胺基)-4-(4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。

申請專利範圍

1. 一種(i)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥或(ii)式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥之用途，其係用於製造用以治療或預防下列疾病之藥物：類風濕性脊椎炎；骨關節炎；哮喘、支氣管炎；過敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病；囊腫性纖維化；發炎性腸病；大腸急躁症；黏液性結腸炎；潰瘍性結腸炎；克羅恩氏病(Crohn's disease)；亨廷頓氏病(Huntington's disease)；肝炎；胰臟炎；腎炎；多發性硬化症；肥胖症；動脈粥樣硬化；血管成形術後再狹窄；左心室肥大；心肌梗塞；中風；心、肺、腸、腎、肝、胰臟、脾或腦之缺血性損傷；急性或慢性器官移植排斥反應；移植用器官保存；器官衰竭或肢缺損，包括由缺血性再灌注損傷、創傷、大體損傷、車禍、擠壓傷或移植失敗所致者；移植物抗宿主疾病；內毒素休克；多器官衰竭；牛皮癬；由暴露於火、化學物質或放射線所致之灼傷；濕疹；皮炎；皮膚移植物；缺血；與手術或創傷性損傷相關之缺血性病狀，包括來自車禍、槍傷或肢體擠壓之損傷；癲癇症；阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；帕金森氏病(Parkinson's disease)；對細菌感染或病毒感染之免疫反應；惡病質；血管生成或增生性疾病；實體腫瘤；或包括結腸、直腸、前列腺、肝、肺、支氣管、胰臟、腦、頭、頸、胃、皮膚、腎、子宮頸、血液、喉、食道、口腔、咽、膀胱、卵巢或子宮之多種組織之癌症；

該式(I)化合物係：

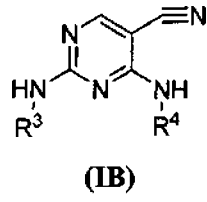


其中：

R^1 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基，經取代或未經取代之環烷基，經取代或未經取代之非芳族雜環基，經取代或未經取代之烷基環烷基，或經取代或未經取代之烷基雜環基，限制條件為 R^1 不為1-胺基環己基；

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基，經取代或未經取代之飽和環烷基，經取代或未經取代之烷基環烷基，或經取代或未經取代之非芳族雜環基；

- 限制條件為該化合物不為：
- 2-(2-胺基乙基胺基)-4-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - 2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - 2-(2-胺基-2-側氧基(oxo)乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - 2-(2-胺基乙基胺基)-4-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - (S)-2-(2-胺基丙基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - (R)-2-(1-胺基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基)-4-(環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，
 - 4-(環戊基胺基)-2-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，或
 - 2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(環丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 該式(II)化合物係：



其中：

R^3 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基-(非芳族雜環基)；

R^4 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之非芳族雜環基；

限制條件為該化合物不為：

4-(異戊基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈，

(2S,2'S)-二甲基 2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基(azanediyl))雙(4-甲基戊酸酯)，

(2S,2'S)-二乙基 2,2'-(5-氰基嘧啶-2,4-二基)雙(氮烷二基)-雙(3-甲基丁酸酯)，

4-(環庚基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)-嘧啶-5-甲腈，

4-(4-甲基環己基胺基)-2-(3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基胺基)-嘧啶-5-甲腈，或

2-(3-(二乙基胺基)丙基胺基)-4-(4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈。

2. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^1 為分支鏈 C_{3-8} 烷基者。
3. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^1 為經取代或未經取代環烷基者。
4. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^1 為經取代或未經取代非芳族雜環基者。
5. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^1 為經取代或未

經取代烷基環烷基者。

6. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^1 為經取代或未經取代烷基雜環基者。
7. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^2 為經取代或未經取代 C_{1-8} 烷基者。
8. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^2 為經取代或未經取代環烷基者。
9. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^2 為經取代或未經取代烷基環烷基者。
10. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係其中 R^2 為經取代或未經取代非芳族雜環基者。
11. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係選自：

4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-吡喃-3-基胺

基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-(羥甲基)-環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(5-羥基四氫-2H-哌喃-3-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-羥基-4-甲基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己

基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((S)-2-側氧基哌啶-4-基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((R)-2-側氧基哌啶-4-基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3R)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(4-羥基-2-甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,2R)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基

胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1r,4r)-4-乙醯胺基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙醯胺基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3-羥基-3-甲基丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2R)-2-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-甲氧基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((R)-哌啶-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((S)-哌啶-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(甲基胺基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)

- 嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-四氫-2H-嘧喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(四氫-2H-嘧喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(四氫-2H-嘧喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,3R)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-四氫-2H-嘧喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1S,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1s,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2R)-2-羥基環戊基胺

基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1S,3S)-3-乙氧基環戊基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-2-羥丙基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,3s)-3-羥基環丁基胺基)-2-(1-(3-甲基丁醯基)哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1s,4R)-4-羥基-4-苯基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(2-羥乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-乙氧基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,3S)-3-乙氧基環丁基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-(2-氟乙氧基)環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1R,3R)-3-乙氧基環戊基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺

基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環己基胺基)

嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧

啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(4-甲基四氫-2H-嘓喃-4-基胺

基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3R)-3-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺

基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1S,3S)-3-羥基環戊基胺基)-4-((1s,4R)-4-甲氧基環己基胺

基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-乙醯基嘓啶-4-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(甲氧基甲基)環己基-

胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(1-乙醯基嘓啶-4-基胺基)-4-((1s,4s)-4-(甲氧基甲基)環己基-

胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基胺基)-4-((1s,4S)-4-(甲氧基甲基)環

己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基胺基)-2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)環

己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1R,3R)-3-羥基環戊基胺基)-4-(1-(3-甲基丁醯基)嘓啶-4-基

胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3R)-3-羥基環戊基胺基)-2-(1-(3-甲基丁醯基)嘓啶-4-基

胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-2-(1-丙醯基嘓啶-4-基胺基)嘧啶-

5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-丙醯基哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3R)-3-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-(甲氧基甲基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-2-((1R,3R)-3-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1R,3R)-3-(羥甲基)環戊基胺基)-4-((1s,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3S)-3-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1S,3S)-3-羥基環戊基胺基)-4-((1s,4R)-4-(甲氧基甲基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-((1s,4s)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-2-羥丙基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

- 2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-甲氧基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,2S)-2-羥基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-四氫呋喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1s,4s)-4-乙氧基環己基胺基)-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-(環丁基胺基)-2-(1-(3-甲基丁醯基)哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1s,4s)-4-(胺基甲基)環己基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-((1s,4s)-4-(甲氧基甲基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(1-(3-甲基丁醯基)哌啶-4-基胺基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1s,4s)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1s,4s)-4-(吡咯啶-1-羰基)環己基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1s,4s)-4-乙氧基環己基胺基)-2-(1-丙醯基哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-(環戊基胺基)-2-(1-丙醯基哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1s,4s)-4-乙氧基環己基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1s,4s)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-

4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)

嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-(羥甲基)環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-胺基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((S)-1-環己基乙基胺基)-4-((1s,4R)-4-(羥甲基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(5-胺甲醯基-4-(環己基胺基)嘧啶-2-基胺基)哌啶-1-甲酸甲酯；

2-((S)-1-環己基乙基胺基)-4-((1s,4R)-4-丙醯胺基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((S)-1-環己基乙基胺基)-4-((1s,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4R)-4-胺基環己基胺基)-2-((S)-1-環己基乙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-4-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-2-(1-環己基乙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊基胺基)-4-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊基胺基)-4-((1s,4s)-4-丙醯胺基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯

胺；

2-(環戊基胺基)-4-((1s,4s)-4-(甲基胺甲醯基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-(胺基甲基)-環己基胺基)-2-(環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-((1s,4s)-4-(環丙基胺甲醯基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-((1s,4s)-4-(哌啶-1-羰基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-((1s,4s)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-((1s,4s)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙基胺基)-4-((1s,4s)-4-(羥甲基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙基胺基)-4-((1s,4s)-4-(乙基胺甲醯基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙基胺基)-4-((1s,4s)-4-(3-甲基丁醯胺基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-(羥甲基)環己基-胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-(乙基胺甲醯基)環己基胺基)-2-(異丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-異丁醯胺基環己基-胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-

甲醯胺；

2-(異丙基胺基)-4-((1s,4s)-4-(吡咯啉-1-羰基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1s,4s)-4-胺甲醯基環己基胺基)-2-(環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環己基胺基)-4-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環己基胺基)-4-(環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-((²H₃)甲氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-3,3-二氟環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(吡咯啉-1-基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((S)-3,3-二氟環己基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2S)-2-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧

基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-乙基-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1S,4R)-4-甲氧基-環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1R,4S)-4-甲氧基-環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基-胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(四氫-2H-嘧喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫呋喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(四氫-2H-嘧喃-4-基胺

基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯

胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3S)-3-羥基-3-甲基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1S,3R)-3-羥基-3-甲基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R)-3-羥基-3-甲基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第二丁基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基-胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第二丁基胺基)-2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯

胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羟基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯

胺；

4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯

胺；

2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-(甲基胺甲醯基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羟基環己基胺基)-2-((1S,4S)-4-甲氧基環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羟基環己基胺基)-2-((1R,4R)-4-甲氧基環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-羟基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙醯胺基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羟基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羟基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)-N-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-((²H₃)甲氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基環己基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-

基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-(甲基胺基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-1-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-1-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丁基乙基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基甲基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(異丙基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丙基甲基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(新戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1S,4R)-4-羥基環庚基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1R,4S)-4-羥基環庚基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(氧雜環丁烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-2-(第三丁基胺基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2,4-雙(第三丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4,4-二氟環己基-胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基-環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-(4-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-(4-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2R)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-甲基戊-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((S)-1-環丙基乙基-胺基)-2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己

基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2S)-2-(羥基-甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二氟-甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(乙基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((S)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((S)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺

基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((S)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((S)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-4-((S)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((R)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧

啖-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-4-((R)-3-甲基丁-2-基胺基)啖-5-甲醯胺；

4-((S)-1-環丁基乙基胺基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-啖-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丁基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-啖-5-甲醯胺；

4-((S)-1-環丁基乙基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)-啖-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丁基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-啖-5-甲醯胺；

4-((S)-1-環丁基乙基胺基)-2-((1r,4S)-4-羥基環己基胺基)-啖-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丁基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-啖-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3R)-3-羥基環己基-胺基)啖-5-甲醯胺；

(S)-4-(第三丁基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)啖-5-甲醯胺；

(R)-4-(第三丁基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)啖-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基胺基)-啖-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)啖-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基-胺基)啖-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1S,3R)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)-環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1r,3r)-3-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1S,3S)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R)-3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-((1r,3r)-3-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1s,3s)-3-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-((1s,3s)-3-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2R)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二氟-甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,2R)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,2R)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,2R)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(2,3,3-三甲基丁-2-基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2,3,3-三甲基丁-2-基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(2,3,3-三甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-氟雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((1r,3r)-3-甲基環丁基-胺基) 嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-((1s,3s)-3-甲基環丁基-胺基) 嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-(2-羥基-4,4-二甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-(2-羥基-4,4-二甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(3-甲基戊-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-(1-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙(環丙)基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-乙基環丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-乙基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-乙基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-乙基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(戊-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2,3-二甲基丁-2-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(新戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2,4-二甲基戊-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-(4-甲氧基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基-環己基胺基)嘧啶-

- 5-甲醯胺；
- 4-((S)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((S)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((R)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((R)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(環丙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(環丙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(環丙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(第二丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((S)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4S)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-

5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基丙基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶

-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1R,3R)-3-羥基環庚基-胺基)嘧啶-5-甲醯
胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1S,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯
胺；

4-(第三丁基胺基)-2-((1S,3R)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲醯
胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲
醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(2-甲基戊-2-基胺基)嘧啶-5-甲
醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(2-甲基戊-2-基胺基)嘧啶-5-
甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(2-甲基戊-2-基胺基)嘧啶-5-
甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺
基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((R)-1-環丙基乙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基
胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((S)-1-環丙基乙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基
胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(3-甲基雙環[1.1.1]
戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2-環丙基丙-2-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基-

胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第二丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(第三丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-4-(1-甲基環丁基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-4-(1-環丙基乙基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-((R)-1-環丙基乙基胺基)

嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-甲基環丁基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-甲基環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-(1-甲基環丁基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((S)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶

-5-甲醯胺；

(R)-4-(1-環丙基乙基胺基)-2-(四氫-2H-嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-(3-羥基-4,4-二甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-(四氫-2H-嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)-環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(1-甲基環丙基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1. 1]-戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]-戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-(3-甲基雙環[1.1. 1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(3,3-二氟環丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-4-(1-甲基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-4-(環丁基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丁基胺基)-2-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

(R)-4-(1-環丙基乙基胺基)-2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-4-(1-甲基環丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-羥基雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-乙基環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1-乙基環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1S,3R)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基雙環[2.2. 1]庚-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((R)-1-環丁基乙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((S)-1-環丁基乙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((R)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-環丙氧基-環己基胺基)-4-(1-乙基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基-環己基胺基)-4-(1-乙基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((S)-3,3-二甲基丁-2-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((R)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((S)-3-甲基丁-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙基甲基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(雙(環丙)基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-(1-甲基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-乙基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-(4-羥基-雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二甲基胺甲醯基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-環丙基丙-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-環丙氧基-環己基胺基)-4-(2-環丙基丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1S,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1R,3R)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[1.1.1]戊-2-基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(雙環[2.1.1]己-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-環丙氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(1-甲基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(3-第三丁基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基-胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-羥基-雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)-4-(3-甲基-雙環[1.1. 1]戊-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S,4S)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-環丙氧基環己基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3-第三丁基雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(乙基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(異丁基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第二丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第二丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；及

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(戊-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

12. 如請求項1之用途，其中該式(1B)化合物係其中 R^3 為分支鏈 C_{3-8} 烷基者。

13. 如請求項1之用途，其中該式(1B)化合物係其中 R^3 為經取代或未經取代環烷基者。

14. 如請求項1之用途，其中該式(IB)化合物係其中 R^3 為經取代或未經取代非芳族雜環基者。
15. 如請求項1之用途，其中該式(IB)化合物係其中 R^4 為經取代或未經取代 C_{1-8} 烷基者。
16. 如請求項1之用途，其中該式(IB)化合物係其中 R^4 為經取代或未經取代環烷基者。
17. 如請求項1之用途，其中該式(IB)化合物係其中 R^4 為經取代或未經取代非芳族雜環基者。
18. 如請求項1之用途，其中該化合物在10 μ M之濃度抑制JNK1至少50%者。
19. 如請求項1之用途，其中該式(IB)化合物係選自：
 - 2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1S,3R)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；
 - 2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；
 - 2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；
 - 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；
 - 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲腈；
 - 2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基-胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；
 - 2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；
 - 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基-胺基)

嘧啶-5-甲腈；

(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基-環己烷甲醯胺；

2-(環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(甲基胺基)環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1s,4s)-4-羥基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

N-((1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基-胺基)嘧啶-2-基胺基)環己基)乙醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,2S)-2-(羥甲基)環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(異丙基胺基)-2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,2R)-2-羥基環戊基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(環己基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1s,4s)-4-羥基環己基-胺基) 嘧啶-5-甲腈；

4-(環戊基胺基)-2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4r)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1r,4r)-4-羥基環己基-胺基) 嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,2S)-2-羥基-環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)-環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-乙基-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-(4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-2-基胺基)環己基)-N,N,2-三甲基丙醯胺；

2-(4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-2-基胺基)環己基)-N,N,2-三甲基丙醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4S)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((S)-四氫呋喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((R)-四氫呋喃-3-基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4R)-4-乙氧基環己基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3R)-3-羥基-環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基-胺基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷-甲醯胺；

2-((1r,4R)-4-(二氟甲氧基)環己基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基-環己烷甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基-環己烷-甲醯胺；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-羥基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1S,3S)-3-羥基-3-甲基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1S,3R)-3-羥基-3-甲基環庚基胺基)-2-((1r,4S)-4-甲氧基環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3R)-3-羥基-3-甲基環庚基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

(1R,4r)-4-(5-氰基-4-((R)-四氫-2H-吡喃-3-基胺基)嘧啶-2-基胺基)-N,N-二甲基環己烷-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異丁基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-((²H₃)甲氧基)環己基-胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((1r,4R)-4-甲氧基-1-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(3,3-二氟環丁基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基-環己基胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(異戊基胺基)嘧啶-5-甲腈；

4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

2-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基胺基)-4-(第三戊基胺基)嘧啶-5-甲腈；

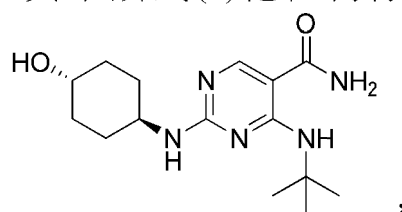
2,4-雙(第三丁基胺基)嘧啶-5-甲腈；

2-(4,4-二氟環己基胺基)-4-((1*R*,2*S*)-2-(羥甲基)-環戊基胺基)嘧啶-5-甲腈；及

2-(環丁基胺基)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲腈；

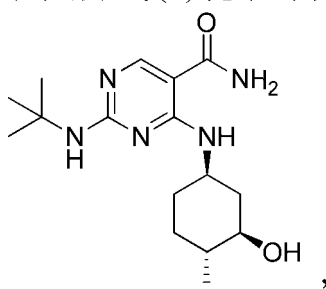
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

20. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



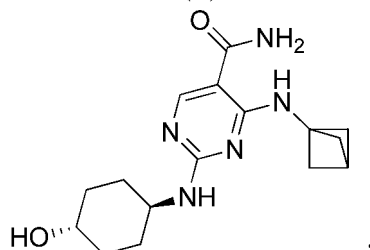
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

21. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



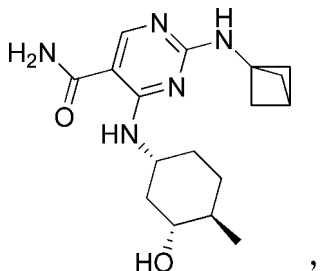
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

22. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



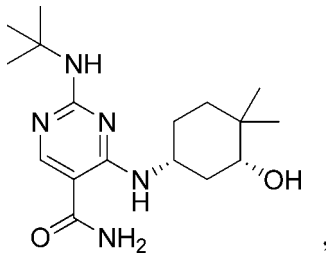
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

23. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



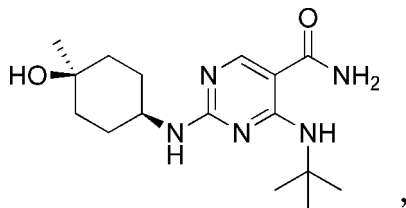
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

24. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



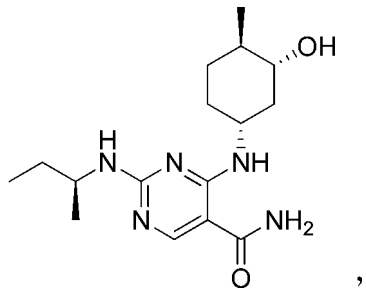
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

25. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



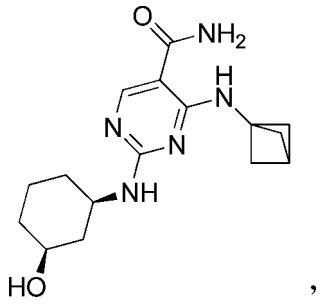
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

26. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



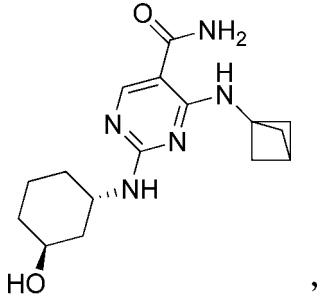
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

27. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



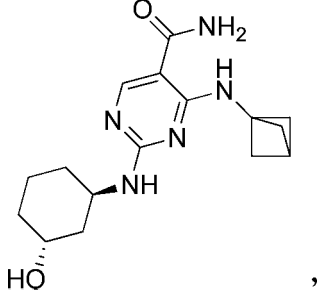
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

28. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：



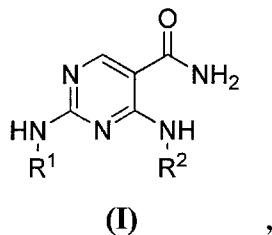
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

29. 如請求項1之用途，其中該式(I)化合物係：

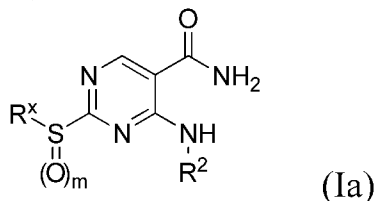


或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

30. 一種製備式(I)化合物之方法，



該方法包含使式(Ia)化合物



在溶劑中於有機鹼存在下與 R^1NH_2 接觸，

其中：

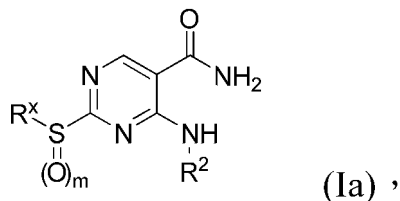
R^1 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基雜環基，其限制條件為 R^1 不為1-胺基環己基；

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；

R^x 為 C_{1-2} 烷基；且

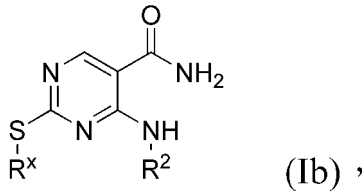
m 為1或2。

31. 如請求項30之方法，進一步包含製備式(Ia)化合物：



該方法包含在溶劑中藉由以選自mCPBA、過硫酸氫鉀、過氧

化氫或3-苯基-2-(苯基磺醯基)-1,2-噁吡丙啶之氧化劑處理來氧化式(Ib)化合物



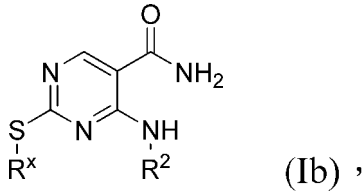
其中：

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；

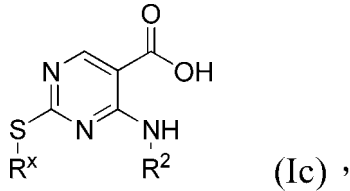
R^x 為 C_{1-2} 烷基；且

m 為1或2。

32. 如請求項31之方法，進一步包含製備式(Ib)化合物：



該方法包含使式(Ic)化合物



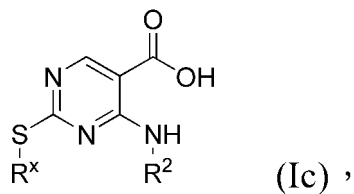
在偶合劑及鹼存在下於溶劑中與 NH_4Cl 接觸，

其中：

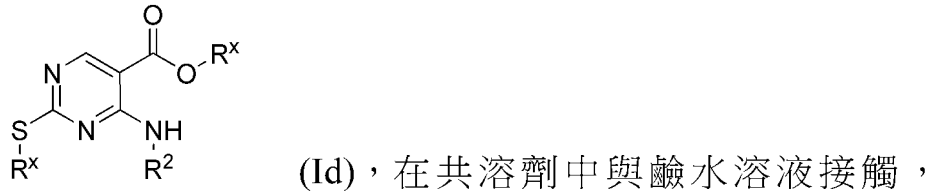
R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且

R^x 為 C_{1-2} 烷基。

33. 如請求項32之方法，進一步包含製備式(Ic)化合物：



該方法包含使式(Id)化合物

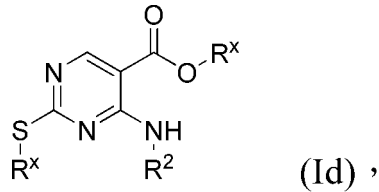


其中：

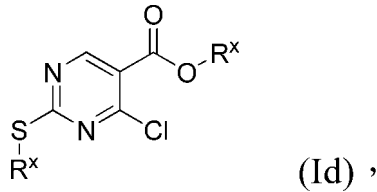
R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且

R^x 為 C_{1-2} 烷基。

34. 如請求項33之方法，進一步包含製備式(Id)化合物：



該方法包含使式(Ie)化合物

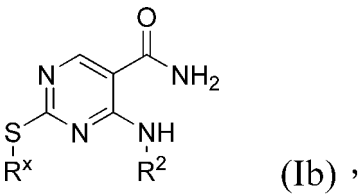


在有機溶劑中於鹼存在下與 R^2NH_2 接觸，

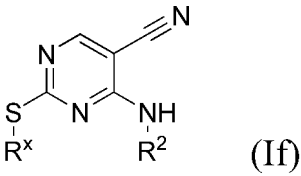
其中：

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且 R^x 為 C_{1-2} 烷基。或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。

35. 如請求項31之方法，進一步包含製備式(Ib)化合物：



該方法包含使式(Ib)化合物



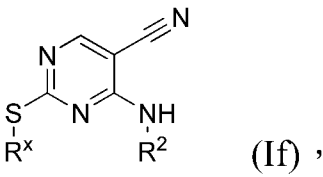
在鹼存在下於溶劑中與過氧化物接觸，

其中：

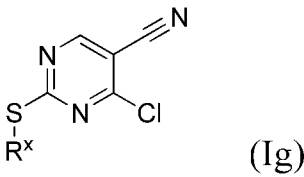
R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且

R^x 為 C_{1-2} 烷基。

36. 如請求項35之方法，進一步包含製備式(If)化合物：



該方法包含使式(Ig)化合物



在有機溶劑中於鹼存在下與 R^2NH_2 接觸，

其中：

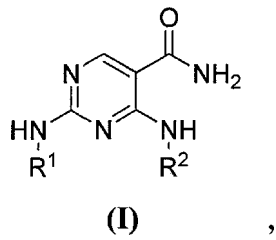
R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且

R^x 為 C_{1-2} 烷基。

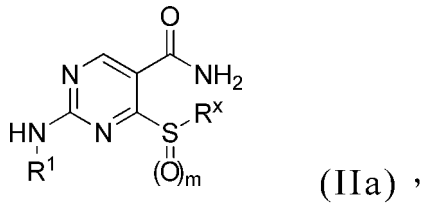
37. 如請求項30之方法，其中該式(I)化合物係2-(第三丁基胺基)-4-

((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。

38. 一種製備式(I)化合物之方法，



該方法包含使式(IIa)化合物



在溶劑中於有機鹼存在下與R²NH₂接觸，

其中：

R¹為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基雜環基，其限制條件為R¹不為1-胺基環己基；

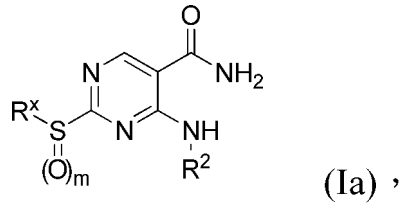
R²為經取代或未經取代之C₁₋₈烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；

R^x為C₁₋₂烷基；且

m為1或2。

39. 如請求項38之方法，其中該式(I)化合物係2-(第三丁基胺基)-4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺。

40. 一種式(Ia)化合物，



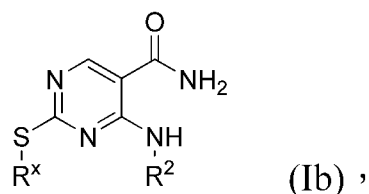
其中：

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；

R^x 為 C_{1-2} 烷基；且

m 為 1 或 2。

41. 一種式(Ib)化合物，

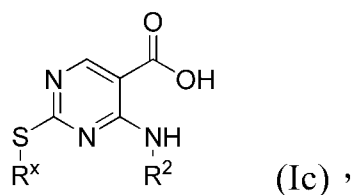


其中：

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且

R^x 為 C_{1-2} 烷基。

42. 一種式(Ic)化合物，

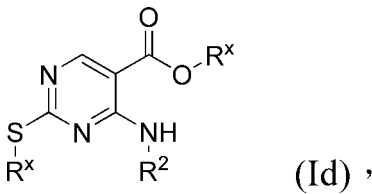


其中：

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且

R^x 為 C_{1-2} 烷基。

43. 一種式(Id)化合物，

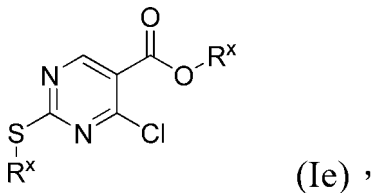


其中：

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且

R^x 獨立為 C_{1-2} 烷基。

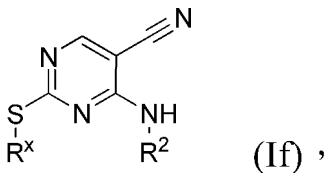
44. 一種式(Ie)化合物，



其中：

R^x 獨立為 C_{1-2} 烷基。

45. 一種式(If)化合物，

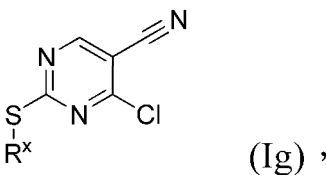


其中：

R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之飽和環烷基、經取代或未經取代之烷基環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基；且

R^x 為 C_{1-2} 烷基。

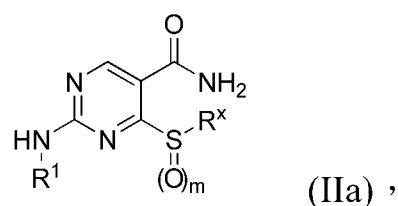
46. 一種式(Ig)化合物，



其中：

R^x 為 C_{1-2} 烷基。

47. 一種式(IIa)化合物，



其中：

R^1 為經取代或未經取代之 C_{1-8} 烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之非芳族雜環基、經取代或未經取代之烷基環烷基、或經取代或未經取代之烷基雜環基，其限制條件為 R^1 不為 1-胺基環己基；

R^x 為 C_{1-2} 烷基；且

m 為 1 或 2。

48. 一種下列化合物之用途，其係用於製造用以治療或預防下列疾病之藥物：類風濕性脊椎炎；骨關節炎；哮喘、支氣管炎；過敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病；囊腫性纖維化；發炎性腸病；大腸急躁症；黏液性結腸炎；潰瘍性結腸炎；克羅恩氏病(Crohn's disease)；亨廷頓氏病(Huntington's disease)；肝炎；胰臟炎；腎炎；多發性硬化症；肥胖症；動脈粥樣硬化；血管成形術後再狹窄；左心室肥大；心肌梗塞；中風；心、肺、腸、腎、肝、胰臟、脾或腦之缺血性損傷；急性或慢性器官移植排斥反應；移植用器官保存；器官衰竭或肢缺損，包括由缺血性再灌注損傷、創傷、大體損傷、車禍、擠壓傷或移植失敗所致者；移植抗宿主疾病；內毒素休克；多器官衰竭；牛皮癬；由暴露於火、化學物質或放射線所致之灼傷；濕疹；皮炎；皮膚移植；缺血；與手術或創傷性損傷相關之缺血性病狀，包括來自車禍、槍傷或肢體擠壓之損傷；癲癇症；阿茲海默氏病

(Alzheimer's disease)；帕金森氏病(Parkinson's disease)；對細菌感染或病毒感染之免疫反應；惡病質；血管生成或增生性疾病；實體腫瘤；或包括結腸、直腸、前列腺、肝、肺、支氣管、胰臟、腦、頭、頸、胃、皮膚、腎、子宮頸、血液、喉、食道、口腔、咽、膀胱、卵巢或子宮之多種組織之癌症，

其中該化合物係選自：

2-(4-乙氧基苯基胺基)-4-((1S,2S)-2-羥基環戊基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-(喹啉-6-基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(1H-吡啶-6-基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-乙醯胺基環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-胺基環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((1r,4r)-4-(甲基胺甲醯基)環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(苯基胺基)-2-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(1-乙醯基哌啶-4-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(苯基胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第三丁基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-(二乙基胺基)苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(苯基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫萘-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2-甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(6-甲氧基吡啶-3-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(3,4-二甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(4-甲氧基-2-甲基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
4-(苯基胺基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(2,4-二甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(4-甲基嘧啶-2-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(2-苯氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(3,5-二甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(3-氟苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(3-乙氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(3-氟-4-甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
4-(苯基胺基)-2-(間甲苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(4-甲氧基聯苯-3-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
4-(苯基胺基)-2-(鄰甲苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(2,3-二氫-1H-茛-1-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(5-乙醯胺基-2-甲氧基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯
胺；
2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(5-甲氧基-2-甲基苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(環丙基甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(環丙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(4-胺甲醯基哌啶-1-基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(4-甲氧基苯乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
2-(3-氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-(N-嗎啉基)(morpholino)苯基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲
醯胺；

2-(2-乙醯胺基乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(苯基胺基)-2-(2-(噻吩-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(3,4-二甲氧基苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(第二丁基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-甲基環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(5-胺甲醯基-4-(苯基胺基)嘧啶-2-基胺基)哌啶-1-甲酸乙酯；

2-(環己基甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(1-苯甲基哌啶-4-基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(苯基胺基)-2-(吡啶-3-基甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(3,5-二氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(苯基胺基)-2-(1-苯基乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2-乙氧基苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2,3-二甲氧基苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(苯基胺基)-2-(1-苯基丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2,4-二氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基胺基)-4-(苯基胺
基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2-甲基丁基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2-甲氧基苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2-(二甲基胺基)乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯
胺；

- 4-(苯基胺基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-(苯基胺基)-2-((四氫呋喃-2-基)甲基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(呋喃-2-基甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(3,4-二甲氧基苯乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(4-氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-(苯基胺基)-2-(丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(2-甲氧基乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(3,4-二氟苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(苯乙基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-(苯基胺基)-2-(2-苯基丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(苯甲基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((S)-吡咯烷-4-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((R)-吡咯烷-4-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- (S)-4-(異丙基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- (R)-4-(異丙基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯

- 胺；
- (S)-4-(異丙基胺基)-2-(1,2,3,4-四氫萘-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 胺；
- (R)-4-(異丙基胺基)-2-(1,2,3,4-四氫萘-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-(環己基胺基)-4-(苯基胺基)嘧啶-5-甲腈；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-7-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-7-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((R)-1-(4-氟苯基)乙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 2-((S)-1-(4-氟苯基)乙基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- (S)-4-(異丙基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- (R)-4-(異丙基胺基)-2-(5,6,7,8-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；
- 4-((1R,3R,4R)-3-羥基-4-甲基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫異喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基環庚基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基)-4-((1R,3S)-3-羥基環己基胺基)-嘧啶-5-甲醯胺；

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((R)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；及

4-((1R,3S)-3-羥基-3-甲基環己基胺基)-2-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、對映異構體、同位素體或前藥。