



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104582707 B

(45)授权公告日 2017.09.26

(21)申请号 201380044355.4

(22)申请日 2013.07.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104582707 A

(43)申请公布日 2015.04.29

(30)优先权数据

2283/DEL/2012 2012.07.23 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.02.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2013/000458 2013.07.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/016849 EN 2014.01.30

(73)专利权人 斯法尔制药私人有限公司

地址 新加坡新加坡城

(72)发明人 松迪普·杜加尔 迪内希·马哈詹

弗兰克·霍林格彼得

阿米特·夏尔马

维纳亚克·特里帕蒂

比拉什·奎拉

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51)Int.Cl.

A61K 31/5377(2006.01)

(56)对比文件

W0 2012/101654 A2, 2012.08.02, 摘要、权利要求1、第52页SCHEME10、第75-93页表格化合物。

W0 2009/066084 A1, 2009.05.28, 摘要, 说明书第21页表格化合物26及实施例26。

CN 102209714 A, 2011.10.05, 要、权利要求1、表2各具体化合物。

审查员 刘军政

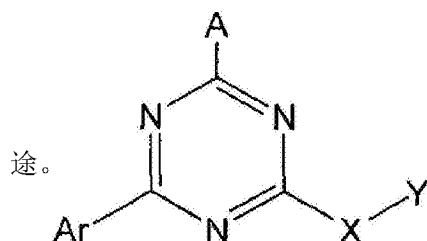
权利要求书1页 说明书110页

(54)发明名称

三嗪化合物

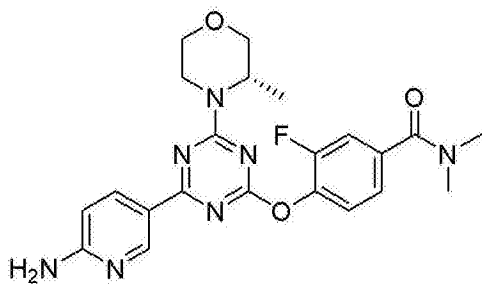
(57)摘要

本发明涉及式(1)的新三嗪化合物。本发明还公开了与另一些可药用赋形剂一起的式(1)化合物以及所述化合物调控PI3K/mTOR途径的用途。



式 1

1. 化合物

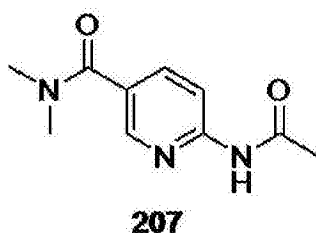


及其盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其为盐酸盐的形式。

3. 一种用于合成根据权利要求1所述化合物的方法, 其包括以下步骤:

i. 使下述化合物207与稍过量的磷酰氯反应;



ii. 用N-氰基氯甲脒进行环化, 以导致形成被芳基取代的3,5-二氯三嗪核;

iii. 在叔胺存在下用(S)-3-甲基吗啉处理被芳基取代的3,5-二氯三嗪核以产生中间体;

iv. 在碳酸氢钠或碳酸氢钾存在下使步骤(iii)的所述中间体与3-氟-4-羟基-N,N-二甲基苯甲酰胺偶联以产生另一种中间体;

v. 任选地纯化步骤(iv)的所述中间体;

vi. 脱保护以产生权利要求1所述的化合物。

4. 药物组合物, 其包含根据权利要求1或2所述的化合物以及可药用赋形剂。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

6. 根据权利要求5所述的用途, 其中所述癌症为乳腺癌或非小细胞肺癌。

三嗪化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作激酶抑制剂的新三嗪化合物。更特别地,本发明涉及被取代的三嗪衍生物、其制备方法、包含这些化合物的药物组合物以及这些化合物在治疗PI3K/mTOR途径相关病症中的用途。

背景技术

[0002] PI3K/mTOR途径是调节细胞生长、细胞增殖、细胞运动、细胞存活、蛋白质合成和转录的细胞内信号传导途径。PI3K/mTOR的失调是癌症(如乳腺癌和非小细胞肺癌)的主要原因之一。PI3K/mTOR是已确定在癌症中重要的三个主要信号传导途径之一。PI3K/mTOR信号传导途径在癌干细胞自我更新和对化学疗法或放射疗法的抗性中起着重要作用,并因此决定癌症化学疗法成功或失败。因此,认为该途径在决定癌症的进展和/或治愈方面很重要。

[0003] 雷帕霉素的哺乳动物靶(mammalian target of rapamycin,mTOR)是PI3K信号传导途径下游的关键信号分子。mTOR,也称为雷帕霉素机械靶或FK506结合蛋白12-雷帕霉素相关蛋白1(FRAP1),是人体中由FRAP1基因编码的蛋白质。mTOR是调节细胞生长、细胞增殖、细胞运动、细胞存活、蛋白质合成和转录的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。mTOR将来自上游途径的输入(包括胰岛素、生长因子(如IGF-1和IGF-2)和氨基酸)整合在一起。mTOR还感应细胞营养和能量水平以及氧化还原状态。雷帕霉素的哺乳动物靶(mTOR)已作为人癌症中通常失控的细胞信号传导途径中的关键效应物出现。这导致了mTOR抑制剂可用于肿瘤学的预测。已发现mTOR途径的失调是各种癌症的影响因素。因此,认为PI3K/mTOR途径的抑制剂在癌症抑制方面具有一定作用。

[0004] 因此,需要选择性地或与抑制PI3K/mTOR途径的另一些酶(如PI3K)组合具有mTOR酶的分子。

[0005] 发明目的

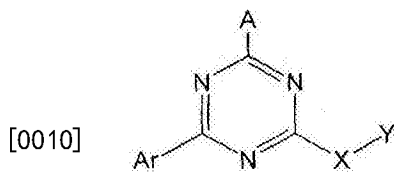
[0006] 本发明的一个目的是提供选择性地或与抑制PI3K/mTOR途径的另一些酶(如PI3K)组合抑制mTOR酶的化合物。

发明内容

[0007] 本发明还涉及包含式(1)化合物的组合物。

[0008] A. 本发明化合物

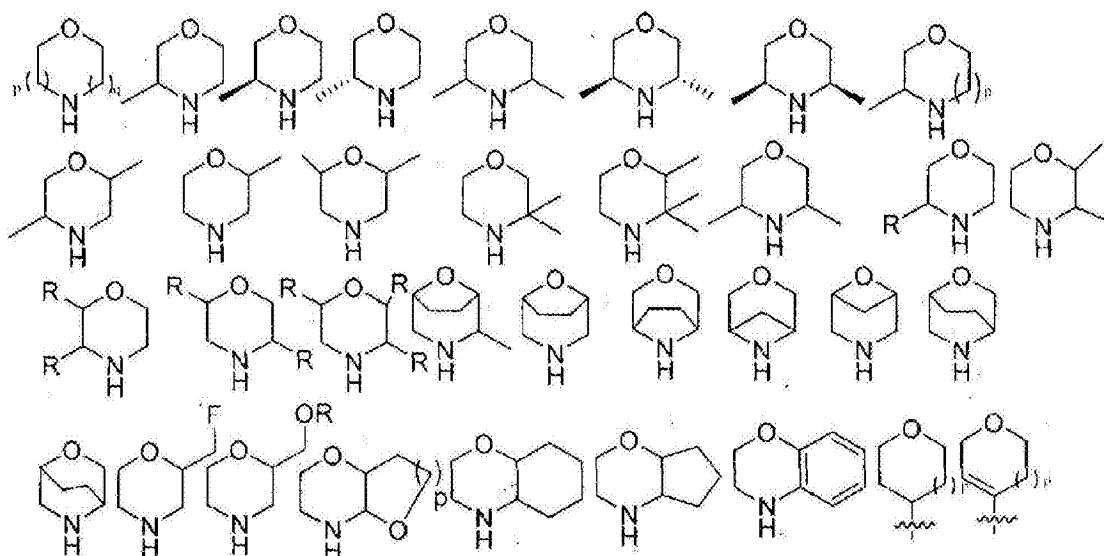
[0009] 本发明涉及式(1)的新三嗪化合物:



式 1

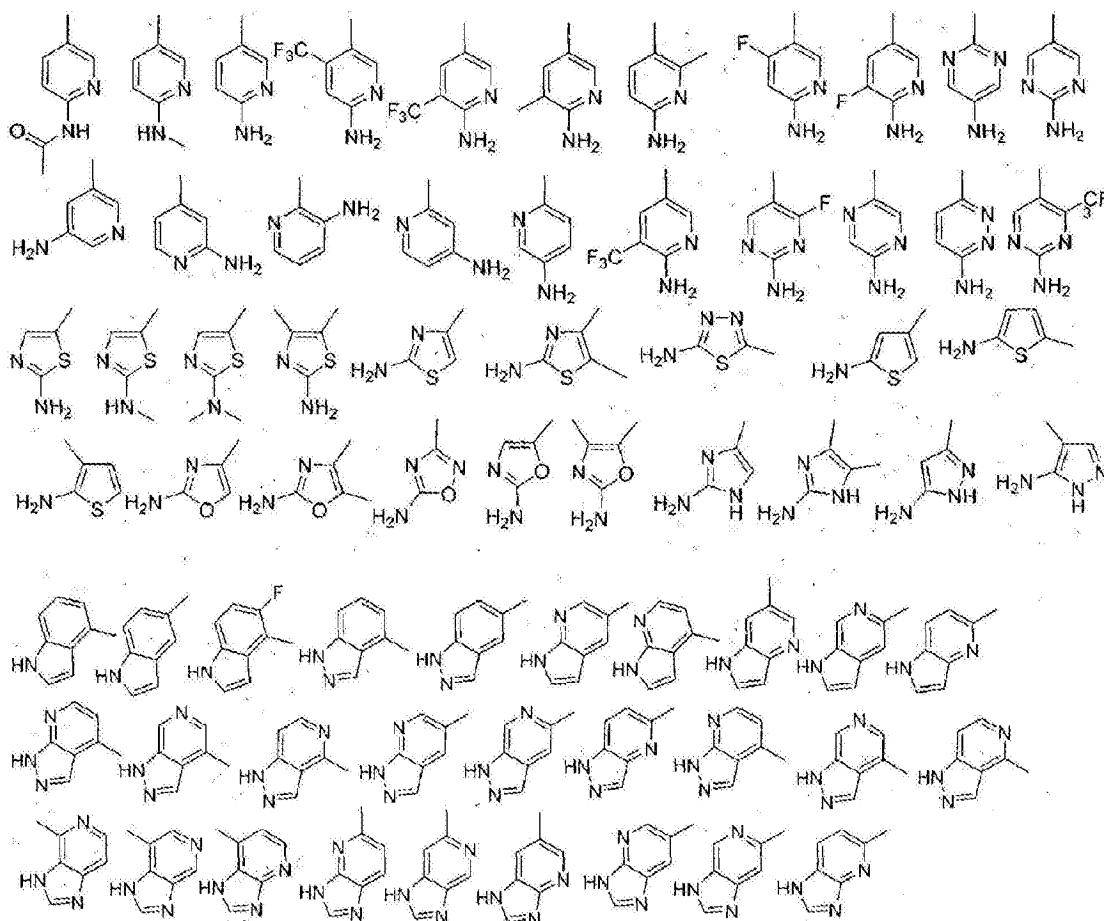
[0011] 其中:

[0012] A优选地选自:



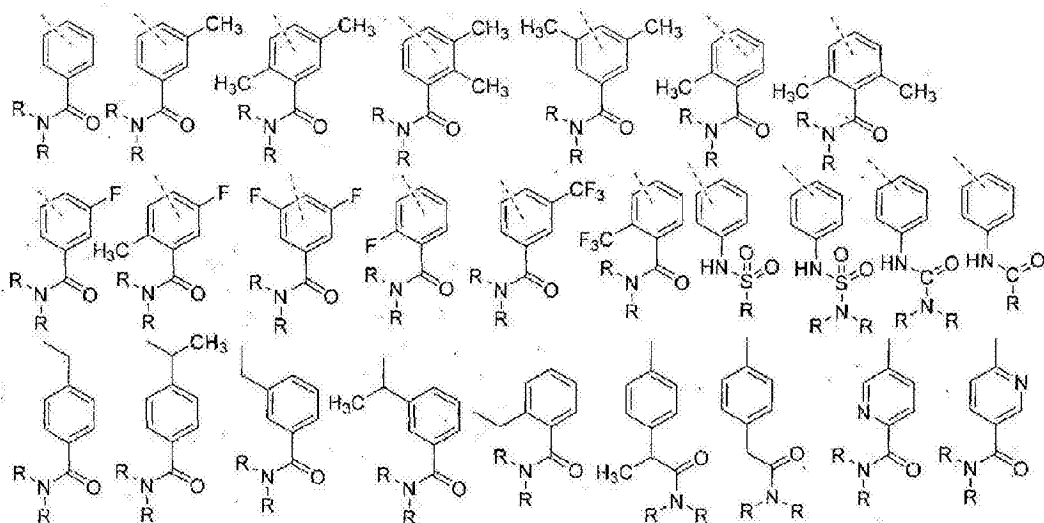
[0014] 以及以上的所有立体异构体或异构体或对映异构体;

[0015] Ar优选地选自:

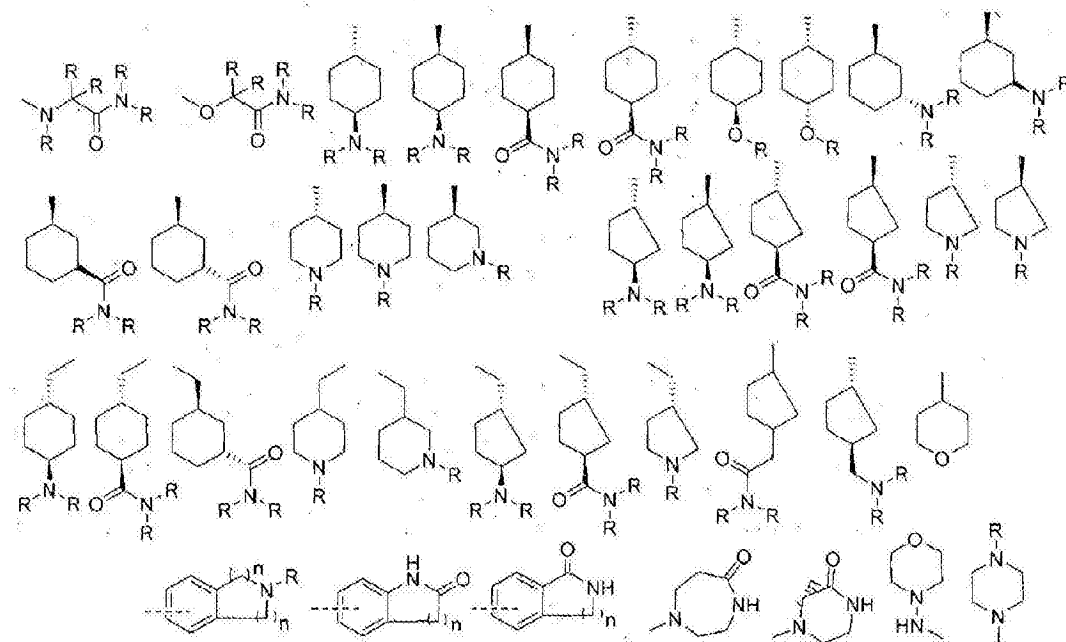


[0017] X优选地为O或N或C;

[0018] Y优选地选自:



[0019]



[0020] 其中, R可独立地选自: H、F、Cl、Br、I、OR^X、NO₂、CN、N(R^X)₂、COOR^X、CON(R^X)₂、N(R^X)CON(R^X)₂、N(R^X)COR^X、N(R^X)SO₂N(R^X)₂、SO₂N(R^X)₂、SO₂R^X、SOR^X、SR^X、N(R^X)SO₂R^X; 任选地被取代的直链或支链C₁-C₆烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、亚烯基、氟烷基、炔基、杂烷基; 任选地被取代的单环或双环或稠合C₃-C₈环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基; 任选地被取代的芳基、杂芳基、芳基烷基; (CH₂)_mCO₂R^X; (CH₂)_mCO₂N(R^X)₂; 任选地被取代的C₂-C₁₂烯基氧基、炔基氧基、杂烷基氧基; 任选地被取代的C₃-C₈环烷基氧基、环烯基氧基、杂环烷基氧基、杂环烯基氧基; 任选地被取代的C₁-C₈烷基氨基;

[0021] R^X可为H、烷基、烯基或亚烷基或环烷基或芳基;

[0022] m和n为1至4的整数;

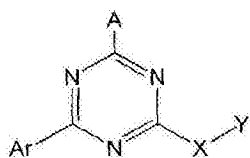
[0023] p和q=1、2或3。

[0024] 本发明还公开了与另一些可药用赋形剂一起的式1化合物以及所述化合物调控PI3K/mTOR途径的用途。

[0025] 发明详述

[0026] 因此, 本发明提供了式1化合物, 其抑制mTOR并且还可表现出PI3K抑制作用。

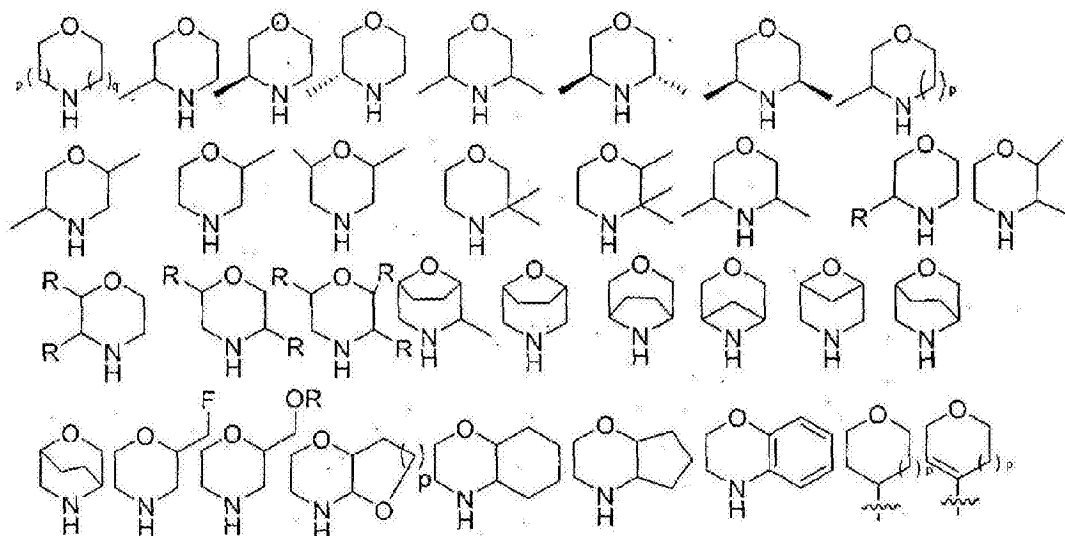
[0027] 本发明涉及式(1)的新三嗪化合物:



式 1

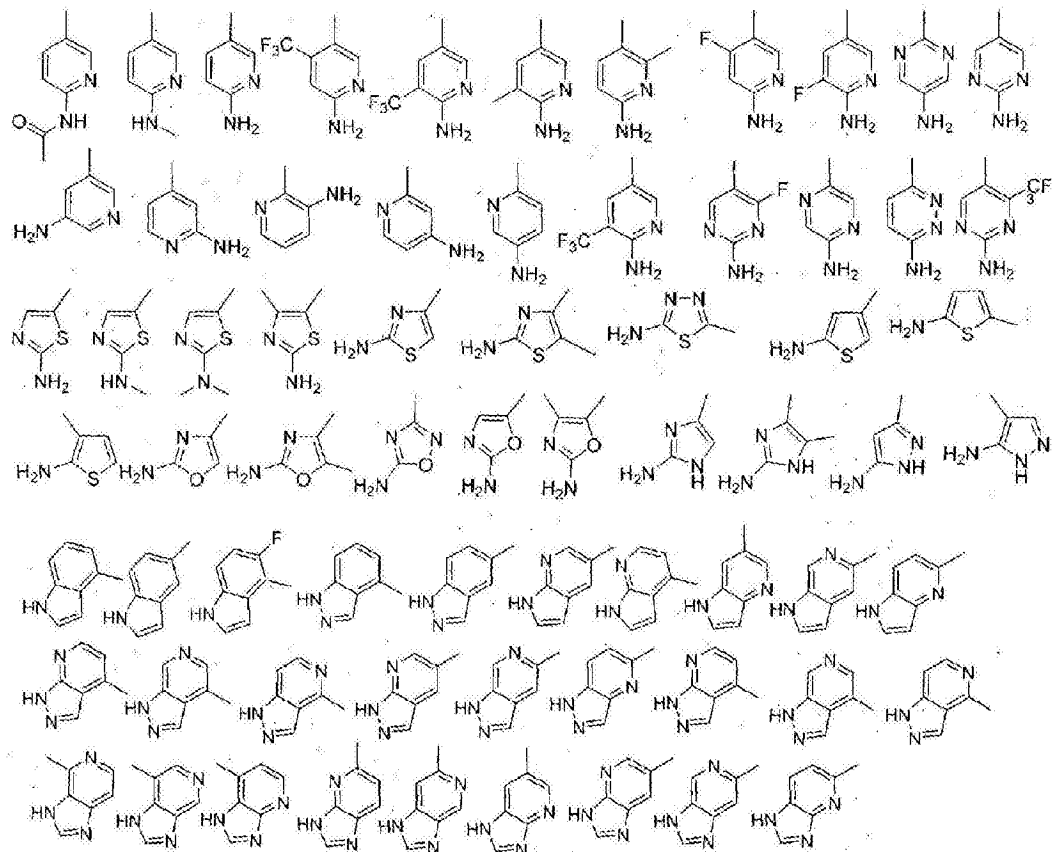
[0029] 其中：

[0030] A优选地选自：



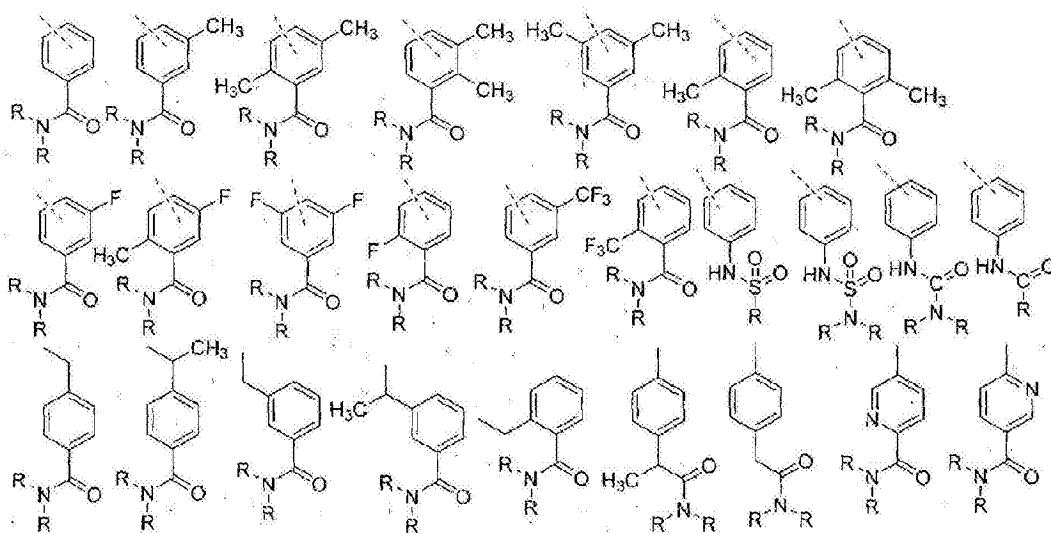
[0032] 以及以上的所有立体异构体或异构体或对映异构体;

[0033] Ar优选地选自：

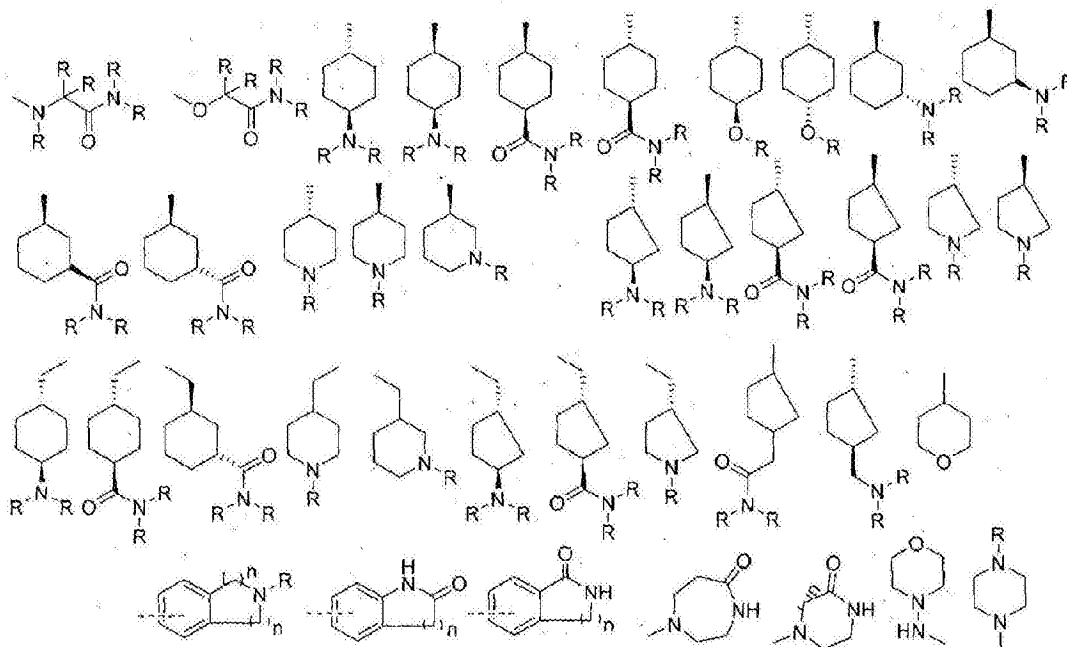


[0035] X优选地为O或N或C;

[0036] Y优选地选自:



[0037]



[0038] R可独立地选自: H、F、Cl、Br、I、OR^X、NO₂、CN、N(R^X)₂、COOR^X、CON(R^X)₂、N(R^X)CON(R^X)₂、N(R^X)COR^X、N(R^X)SO₂N(R^X)₂、SO₂N(R^X)₂、SO₂R^X、SOR^X、SR^X、N(R^X)SO₂R^X; 任选地被取代的直链或支链C₁-C₆烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、氟烷基、炔基、杂烷基; 任选地被取代的单环或双环或稠合C₃-C₈环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基; 任选地被取代的芳基、杂芳基、芳基烷基; (CH₂)_mCO₂R^X; (CH₂)_mCO₂N(R^X)₂; 任选地被取代的C₂-C₁₂烯基氧基、炔基氧基、杂烷基氧基; 任选地被取代的C₃-C₈环烷基氧基、环烯基氧基、杂环烷基氧基、杂环烯基氧基; 任选地被取代的C₁-C₈烷基氨基;

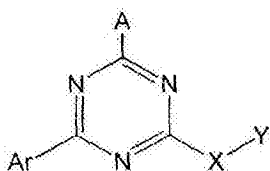
[0039] R^X可为H、烷基、烯基或亚烷基或环烷基或芳基;

[0040] m和n为1至4的整数;

[0041] p和q=1、2或3。

[0042] 此外, 本发明涉及式(1)的新三嗪化合物:

[0043]

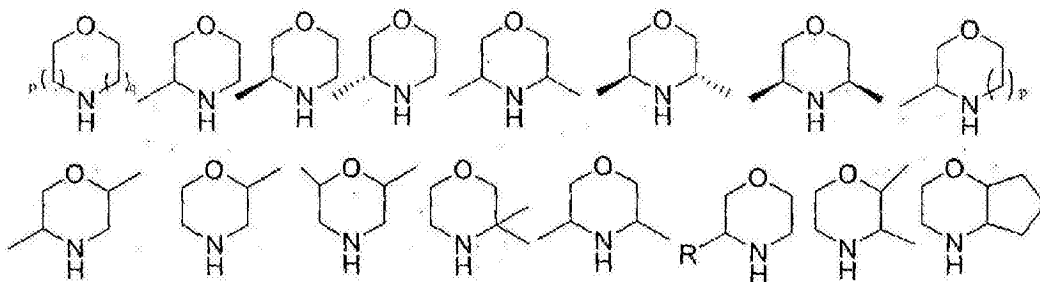


式 1

[0044]

A优选地选自：

[0045]



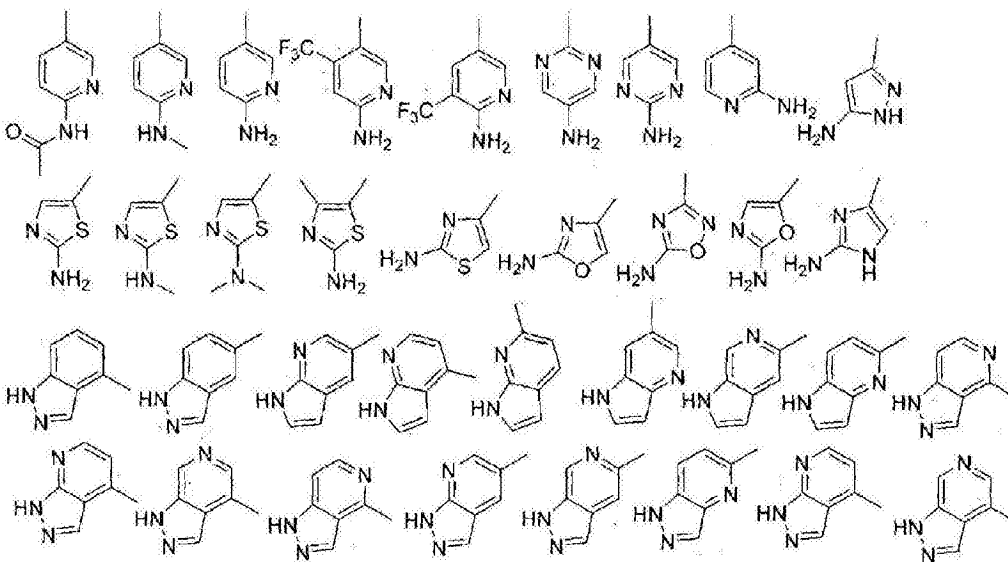
[0046]

以及以上的所有立体异构体或异构体或对映异构体；

[0047]

Ar优选地选自：

[0048]



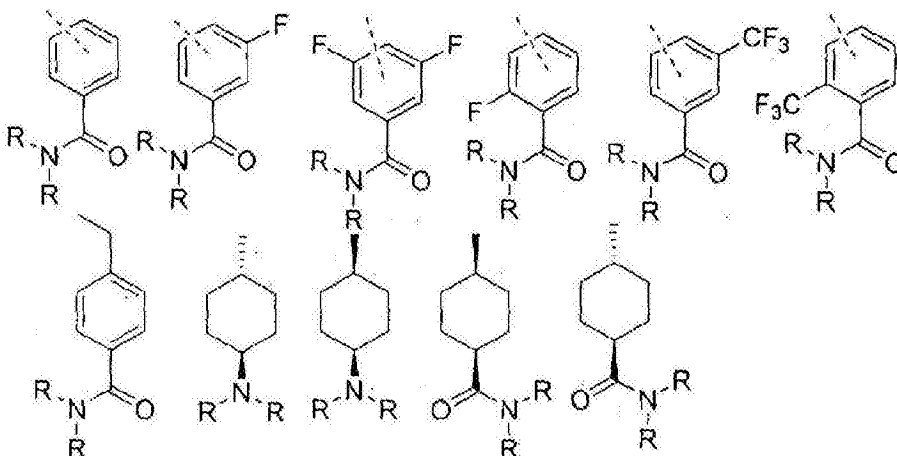
[0049]

X优选地为0；

[0050]

Y优选地选自：

[0051]



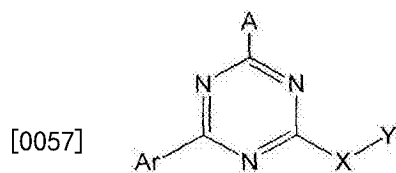
[0052] 其中, R可独立地选自: H、F、Cl、Br、I、OR^X、NO₂、CN、N(R^X)₂、COOR^X、CON(R^X)₂、N(R^X)CON(R^X)₂、N(R^X)COR^X、N(R^X)SO₂N(R^X)₂、SO₂N(R^X)₂、SO₂R^X、SOR^X、SR^X、N(R^X)SO₂R^X; 任选地被取代的直链或支链C₁-C₆烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、氟烷基、炔基、杂烷基; 任选地被取代的单环或双环或稠合C₃-C₈环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基; 任选地被取代的芳基、杂芳基、芳基烷基; (CH₂)_mCO₂R^X; (CH₂)_mCO₂N(R^X)₂; 任选地被取代的C₂-C₁₂烯基氧基、炔基氧基、杂烷基氧基; 任选地被取代的C₃-C₈环烷基氧基、环烯基氧基、杂环烷基氧基、杂环烯基氧基; 任选地被取代的C₁-C₈烷基氨基;

[0053] R^X可为H、烷基、烯基或亚烷基或环烷基或芳基;

[0054] m和n为1至4的整数;

[0055] p和q=1、2或3。

[0056] 此外, 本发明涉及式(1)的新三嗪化合物:



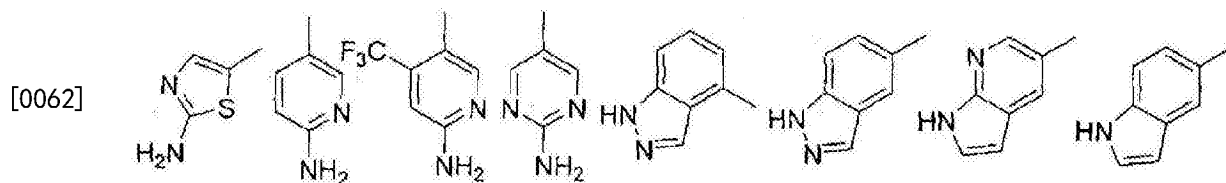
式 1

[0058] 其中:

[0059] A优选地选自:

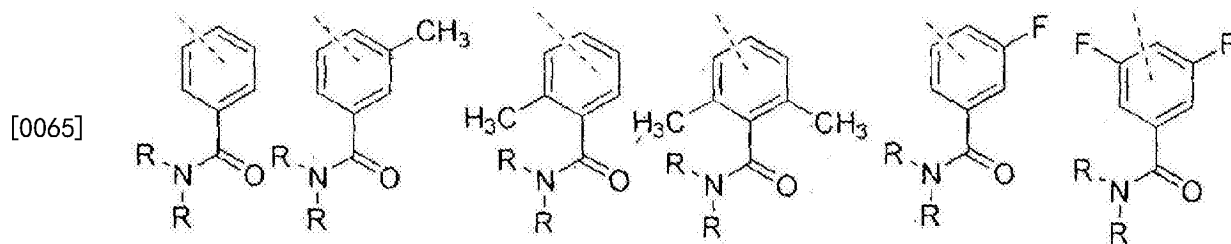
[0060] 以及以上的所有立体异构体或异构体或对映异构体;

[0061] Ar优选选自:



[0063] X优选地为0;

[0064] Y优选地选自:



[0066] 其中,

[0067] R可独立地选自: H、F、Cl、Br、I、OR^X、NO₂、CN、N(R^X)₂、COOR^X、CON(R^X)₂、N(R^X)CON(R^X)₂、N(R^X)COR^X、N(R^X)SO₂N(R^X)₂、SO₂N(R^X)₂、SO₂R^X、SOR^X、SR^X、N(R^X)SO₂R^X; 任选地被取代的直链或支链C₁-C₆烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、氟烷基、炔基、杂烷基; 任选地被取代的单环或双环或稠合C₃-C₈环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基; 任选地被取代的芳基、杂芳基、芳基烷基; (CH₂)_mCO₂R^X; (CH₂)_mCO₂N(R^X)₂; 任选地被取代的C₂-C₁₂烯基氧基、炔基氧基、杂烷基氧基; 任选地被取代的C₃-C₈环烷基氧基、环烯基氧基、杂环烷基氧基、杂环烯基氧基; 任选地被取

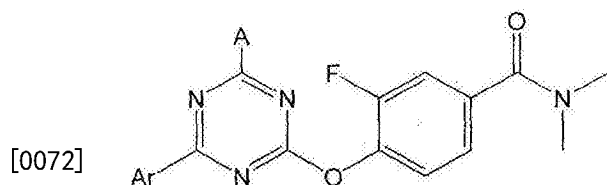
代的C₁-C₈烷基氨基；

[0068] R^x可为H、烷基、烯基或亚烷基或环烷基或芳基；

[0069] m和n为1至4的整数；

[0070] p和q=1、2或3。

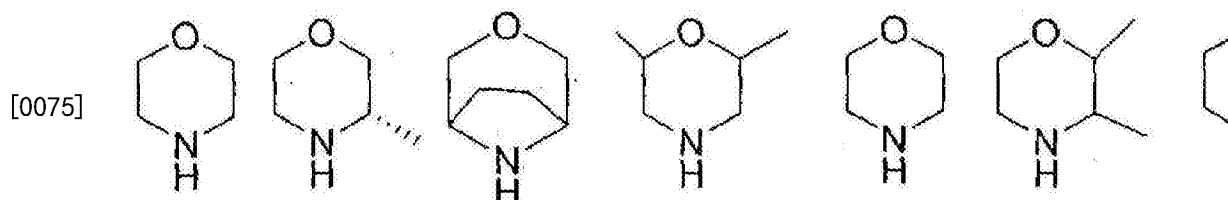
[0071] 本发明包括权利要求1请求保护的由式(I)表示的新三嗪化合物，其异构体、盐及其溶剂化物，其中：



式 2

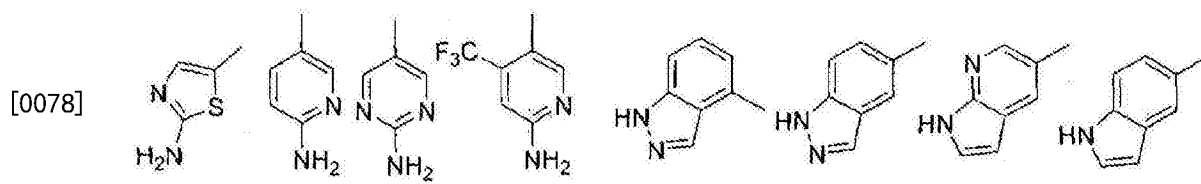
[0073] 其中：

[0074] A优选地选自：



[0076] 以及以上的所有立体异构体或异构体或对映异构体；

[0077] Ar优选地选自：



[0079] 术语“烷基”是指线性或支化的饱和单价烃，其中亚烷基可如本文所述任选地被取代。除非另外说明，否则术语“烷基”还包括线性烷基和支化烷基两者。在某些实施方案中，烷基是具有特定数目碳原子的线性饱和单价烃或特定数目碳原子的支化饱和单价烃。如本文所用的线性C₁-C₆烷基和支化C₃-C₆烷基也称为“低级烷基”。烷基的实例包括但不限于，甲基、乙基、丙基（包括所有异构形式）、正丙基、异丙基、丁基（包括所有异构形式）、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基（包括所有异构形式）和己基（包括所有异构形式）。例如，C₁-C₆烷基是指1至6个碳原子的线性饱和单价烃或3至6个碳原子的支化饱和单价烃。

[0080] 术语“亚烷基”是指线性或支化的饱和二价烃，其中亚烷基可如本文所述任选地被取代。除非另外说明，否则术语“亚烷基”包括线性亚烷基和支化亚烷基两者。在某些实施方案中，亚烷基是具有特定数目碳原子的线性饱和二价烃或特定数目碳原子的支化饱和二价烃。如本文所用的线性C₁-C₆亚烷基和支化C₃-C₆亚烷基也称为“低级亚烷基”。亚烷基的实例包括但不限于，亚甲基、亚乙基、亚丙基（包括所有异构形式）、正亚丙基、异亚丙基、亚丁基（包括所有异构形式）、正亚丁基、异亚丁基、叔亚丁基、亚戊基（包括所有异构形式）和亚

己基(包括所有异构形式)。例如, C₁-C₆亚烷基是指1至6个碳原子的线性饱和二价烃或3至6个碳原子的支化饱和二价烃。

[0081] 术语“烯基”是指线性或支化的单价烃,其包含一个或更多个(在一个实施方案中,一个至五个)碳-碳双键。烯基可如本文所述任选地被取代。如本领域普通技术人员所理解的,术语“烯基”还包括具有“顺式”和“反式”构型或者可替代地“Z”和“E”构型的化合物。除非另外说明,否则如本文所用的术语“烯基”包括线性烯基和支化烯基两者。例如, C₂-C₆烯基是指2至6个碳原子的线性不饱和单价烃或3至6个碳原子的支化不饱和单价烃。在某些实施方案中,烯基是具有特定数目碳原子的线性单价烃或者具有特定数目碳原子的支化单价烃。烯基的实例包括但不限于,乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基和4-甲基丁烯基。

[0082] 术语“亚烯基”是指线性或支化的二价烃,其包含一个或更多个(在一个实施方案中,一个至五个)碳-碳双键。亚烯基可如本文所述任选地被取代。类似地,术语“亚烯基”还包括具有“顺式”和“反式”构型或者可替代地“Z”和“E”构型的化合物。除非另外说明,否则如本文所用的术语“亚烯基”包括线性亚烯基和支化亚烯基两者。例如, C₂-C₆亚烯基是指2至6个碳原子的线性不饱和二价烃或3至6个碳原子的支化不饱和二价烃。在某些实施方案中,亚烯基是具有特定数目碳原子的线性二价烃或具有特定数目碳原子的支化二价烃。亚烯基的实例包括但不限于,亚乙烯基、亚烯丙基、亚丙烯基、亚丁烯基和4-甲基亚丁烯基。

[0083] 术语“炔基”是指线性或支化的单价烃,其包含一个或更多个(在一个实施方案中,一个至五个)碳-碳三键。炔基可如本文所述任选地被取代。除非另外说明,否则术语“炔基”还包括线性炔基和支化炔基两者。在某些实施方案中,炔基是具有特定数目碳原子的线性单价烃或具有特定数目碳原子的支化单价烃。炔基的实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)和丙炔基($\text{—}\overset{\text{H}_2}{\text{C}}\text{—C}\equiv\text{CH}$)。例如, C₂-C₆炔基是指2至6个碳原子的线性不饱和单价烃或3至6个碳原子的支化不饱和单价烃。

[0084] 术语“亚炔基”是指线性或支化的二价烃,其包含一个或更多个(在一个实施方案中,一个至五个)碳-碳三键。亚炔基可如本文所述任选地被取代。除非另外说明,否则术语“亚炔基”还包括线性亚炔基和支化亚炔基两者。在某些实施方案中,亚炔基是具有特定数目碳原子的线性二价烃或具有特定数目碳原子的支化二价烃。亚炔基的实例包括但不限于亚乙炔基(-C=C-)和亚炔丙基(-CH₂C=C-),例如, C₂-C₆亚炔基是指2至6个碳原子的线性不饱和二价烃或3至6个碳原子的支化不饱和二价烃。

[0085] 术语“环烷基”是指环状的饱和桥接和/或非桥接单价烃,其可如本文所述任选地被取代。在某些实施方案中,环烷基具有3至20个(C₃-C₂₀)、3至15个(C₃-C₁₅)、3至10个(C₃-C₁₀)或3至7个(C₃-C₇)碳原子。环烷基的实例包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢萘基和金刚烷基。

[0086] 术语“亚环烷基”是指环状的饱和桥接和/或非桥接二价烃,其可如本文所述任选地被取代。在某些实施方案中,亚环烷基具有3至20个(C₃-C₂₀)、3至15个(C₃-C₁₅)、3至10个(C₃-C₁₀)或3至7个(C₃-C₇)碳原子。亚环烷基的实例包括但不限于,亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚十氢萘基(decalinylene)和亚金刚烷基。

[0087] 术语“芳基”是指单环芳香基团和/或包含至少一个芳香烃环的多环单价芳香基团。在某些实施方案中,芳基具有6至20个(C₆-C₂₀)、6至15个(C₆-C₁₅)或6至10个(C₆-C₁₀)环原子。芳基的实例包括但不限于,苯基、萘基、茚基、蒽基(azuleny1)、蒽基、菲基、芘基、联苯基

和三联苯基。芳基也指双环或三环碳环,其中环中的一个芳香的并且其他可以是饱和的、部分饱和的或芳香的,例如二氢萘基、茛基、二氢茛基或四氢萘基(萘满基(tetralinyl))。在某些实施方案中,芳基可如本文所述任选地被取代。

[0088] 术语“亚芳基”是指单环二价芳香基团和/或包含至少一个芳香烃环的多环二价芳香基团。在某些实施方案中,亚芳基具有6至20个(C₆-C₂₀)、6至15个(C₆-C₁₅)或6至10个(C₆-C₁₀)环原子。亚芳基的实例包括但不限于,亚苯基、亚萘基、亚茛基、亚萘基(azulenylene)、亚蒽基、亚菲基、亚芘基、亚联苯基和亚三联苯基。亚芳基也指双环或三环碳环,其中环中之一是芳香的并且其他可以是饱和的、部分饱和的或芳香的,例如亚二氢萘基、亚茛基、亚二氢茛基或亚四氢萘基(萘满基)。在某些实施方案中,亚芳基也可如本文所述任选地被取代。

[0089] 术语“芳烷基”或“芳基-烷基”是指经芳基取代的单价烷基。在某些实施方案中,烷基和芳基部分如本文所述任选地被取代。

[0090] 术语“杂芳基”是指单环芳香基团和/或包含至少一个芳香环的多环芳香基团,其中至少一个芳香环包含独立地选自O、S和N的一个或更多个杂原子。杂芳基的每个环可包含一个或两个O原子、一个或两个S原子和/或一个至四个N原子,前提条件是每个环中杂原子的总数为四个或更少并且每个环包含至少一个碳原子。在某些实施方案中,杂芳基具有5至20个、5至15个或5至10个环原子。单环杂芳基的实例包括但不限于,呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噻二唑基、噻唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。双环杂芳基的实例包括但不限于,苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并三唑基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吡啶基、异噻啶基、异噻啶基、萘啶基(naphthyridinyl)、噻唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、噻啶基、噻啶基、噻啶基、噻二唑并嘧啶基(thiadiazolopyrimidinyl)和噻吩并吡啶基。三环杂芳基的实例包括但不限于,吡啶基、苯并吡啶基、呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲咯啶基、菲啶基、吩吡嗪基(phenarsazinyl)、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基和咕吨基。在某些实施方案中,杂芳基也可如本文所述任选地被取代。

[0091] 术语“亚杂芳基”是指二价芳香基团和/或包含至少一个芳香环的多环芳香基团,其中至少一个芳香环包含独立地选自O、S和N的一个或更多个杂原子。亚杂芳基的每个环可包含一个或两个O原子、一个或两个S原子和/或一个至四个N原子,前提条件是每个环中杂原子的总数为四个或更少并且每个环包含至少一个碳原子。在某些实施方案中,亚杂芳基具有5至20个、5至15个或5至10个环原子。单环亚杂芳基的实例包括但不限于,亚呋喃基、亚咪唑基、亚异噻唑基、亚异噻唑基、亚噻二唑基、亚噻二唑基、亚噻唑基、亚吡嗪基、亚吡唑基、亚哒嗪基、亚吡啶基、亚嘧啶基、亚吡咯基、亚噻二唑基、亚噻唑基、亚噻吩基、亚四唑基、亚三嗪基和亚三唑基。双环亚杂芳基的实例包括但不限于,亚苯并呋喃基、亚苯并咪唑基、亚苯并异噻唑基、亚苯并吡喃基、亚苯并噻二唑基、亚苯并噻唑基、亚苯并噻吩基、亚苯并苯硫基、亚苯并三唑基、亚苯并噻唑基、亚呋喃并吡啶基、亚咪唑并吡啶基、亚咪唑并噻唑基、亚吡啶基、亚吡啶基、亚吡啶基、亚异苯并呋喃基、亚异苯并噻吩基、亚异吡啶基、亚异噻啶基、亚异噻啶基、亚萘啶基、亚噻唑并吡啶基、亚酞嗪基、亚蝶啶基、亚嘌呤基、亚吡啶并吡啶基、亚吡咯并吡啶基、亚噻啶基、亚噻啶基、亚噻啶基、亚噻二唑并嘧啶基和亚噻吩并吡

啉基。三环杂芳基的实例包括但不限于,亚吡啶基、亚苯并咪唑基、亚呋喃基、亚二苯并呋喃基、亚吡啶基、亚菲咯啉基、亚菲啶基、亚吩吡嗪基(phenarsazinylene)、亚吩噻嗪基、亚吩噻嗪基、亚吩噻嗪基和亚占吨基。在某些实施方案中,杂芳基也可如本文所述任选地被取代。

[0092] 术语“杂环基”或“杂环”是指单环非芳香环体系和/或包含至少一个非芳香环的多环环体系,其中一个或多个非芳香环原子是独立地选自O、S或N的杂原子;并且剩余环原子是碳原子。在某些实施方案中,杂环基或杂环基团具有3至20个、3至15个、3至10个、3至8个、4至7个或5至6个环原子。在某些实施方案中,杂环基是单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠合或桥接环体系,并且其中氮或硫原子可任选地被氧化,氮原子可以任选地被季铵化并且一些环可以为部分或全部饱和的或芳香的。杂环基可以与主结构在任何杂原子或碳原子处连接,导致产生稳定的化合物。这些杂环化合物的实例包括但不限于,吡啶基、苯并二噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并噻喃基、苯并噻吩基、对呋喃基、色满基、色酮基、噌啉基、香豆素基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噻嗪基、二氢呋喃基、二氢异咪唑基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢咪唑基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异色满基、异香豆素基、异二氢咪唑基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢咪唑基、八氢异咪唑基、噻唑烷酮基、噻唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、硫代吗啉基、噻唑烷基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基。在某些实施方案中,杂环也可如本文所述任选地被取代。

[0093] 术语“亚杂环基”是指二价非芳香环体系和/或包含至少一个非芳香环的多环环体系,其中一个或多个非芳香环原子是独立地选自O、S或N的杂原子;并且剩余环原子是碳原子。在某些实施方案中,亚杂环基具有3至20个、3至15个、3至10个、3至8个、4至7个或5至6个环原子。在某些实施方案中,亚杂环基是单环、双环、三环或四环环体系,其可包含稠合或桥接环体系,并且其中氮或硫原子可任选地被氧化,氮原子可任选地被季铵化并且一些环可以是部分或全部饱和或芳香的。亚杂环基可与主结构在任何杂原子或碳原子处连接,导致产生稳定的化合物。这样的亚杂环基的实例包括但不限于,亚吡啶基、亚苯并二噻吩基、亚苯并间二氧杂环戊烯基、亚苯并呋喃酮基、亚苯并吡喃酮基、亚苯并吡喃基、亚苯并四氢呋喃基、亚苯并四氢噻吩基、亚苯并噻喃基、亚苯并噻吩基、亚对呋喃基、亚色满基、亚色酮基、亚噌啉基、亚香豆素基、亚十氢异喹啉基、亚二氢苯并异噻嗪基、二氢亚苯并异噻嗪基、亚二氢呋喃基、亚二氢异咪唑基、亚二氢吡喃基、亚二氢吡唑基、亚二氢吡嗪基、亚二氢吡啶基、亚二氢嘧啶基、亚二氢吡咯基、亚二氧戊环基、1,4-亚二噻烷基、亚呋喃酮基、亚咪唑烷基、亚咪唑啉基、亚二氢咪唑基、亚异苯并四氢呋喃基、亚异苯并四氢噻吩基、亚异色满基、亚异香豆素基、亚异二氢咪唑基、亚异噻唑烷基、亚异噻唑烷基、亚吗啉基、亚八氢咪唑基、亚八氢异咪唑基、亚噻唑烷酮基、亚噻唑烷基、亚环氧乙烷基、亚哌嗪基、亚哌啶基、4-亚哌啶酮基、亚吡唑烷基、亚吡唑啉基、亚吡咯烷基、亚吡咯啉基、亚奎宁环基、亚四氢呋喃基、亚四氢异喹啉基、亚四氢吡喃基、亚四氢噻吩基、亚硫代吗啉基、亚噻唑烷基、亚四氢喹啉基和1,3,5-亚三噻烷基。在某些实施方案中,杂环也可如本文所述任选地被取代。

[0094] 术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0095] 术语“任选地被取代”旨在意指诸如烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、炔基、亚炔基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、酰胺基、环烷基、亚环烷基、芳基、亚芳基、杂芳基、亚杂芳基、杂环基或亚杂环基的基团可被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：例如，(a) C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、C₆-C₁₄芳基、C₇-C₁₅芳烷基、杂芳基和杂环基，其各自任选地被一个或更多个取代基取代；以及(b) 卤代、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、-C(O)R₃、-C(O)OR₃、-C(O)NR_bRC、-C(NR₃)NR RC、-OR₃、-OC(O)R₃、-OC(O)OR₃、-OC(O)NR_bRC、-OC(=NR₃)NR RC、-OS(O)R₃、-OS(O)₂R₃、-OS(O)NR_bRC、-OS(O)₂NR_bRC、-NR_bRC、-NR₃C(O)R_d、-NR₃C(O)OR_d、-NR₃C(O)NR_bRC、-NR₃C(=N_d)NR_bRC、-NR₃S(O)R_d、-NR₃S(O)₂R_d、-NR₃S(O)NR_bRC、-NR₃S(O)NR_bRC、-SR₃、-S(O)R₃、-S(O)₂R₃、-S(O)NR_bRC和-S(O)₂NR_bRC，其中R₃、R_b、R_e和R_d各自独立地为(i) 氢；(ii) C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、C₆-C₁₄芳基、C₇-C₁₅芳烷基、杂芳基或杂环基，其各自任选地被一个或更多个取代基取代；或(iii) R_b和R_c与同其连接的N原子一起形成任选地被一个或更多个(在一个实施方案中，一个、两个、三个或四个)取代基取代的杂芳基或杂环基。除非另外说明，否则如本文所使用的所有可被取代的基团是“任选地被取代”的。

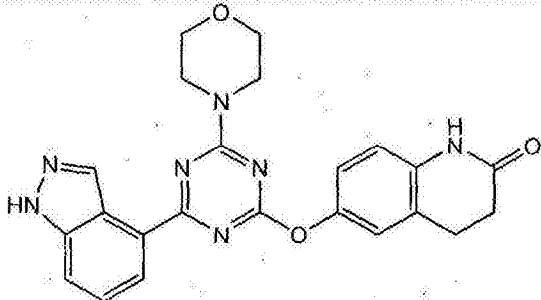
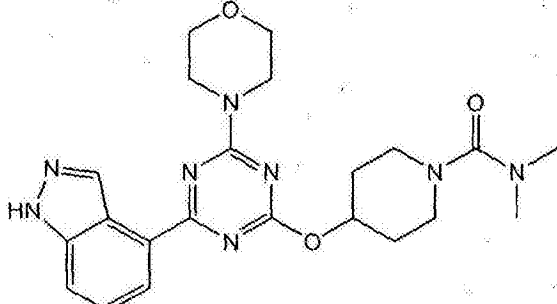
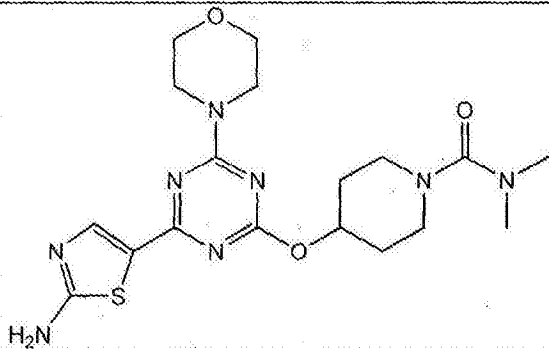
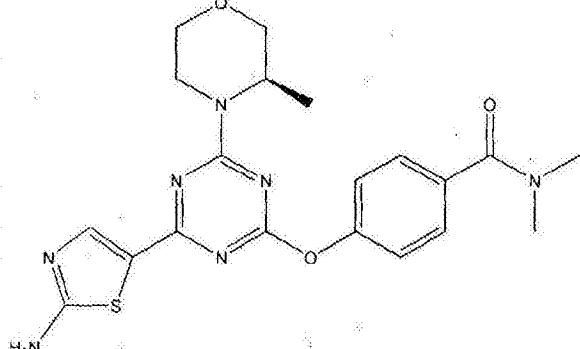
[0096] 本发明提供了由式1表示的化合物，其单独或与PI3K组合抑制mTOR。

[0097] 本发明提供了由式1表示的化合物，其抑制mTOR并且另外还可表现出PI3K抑制。

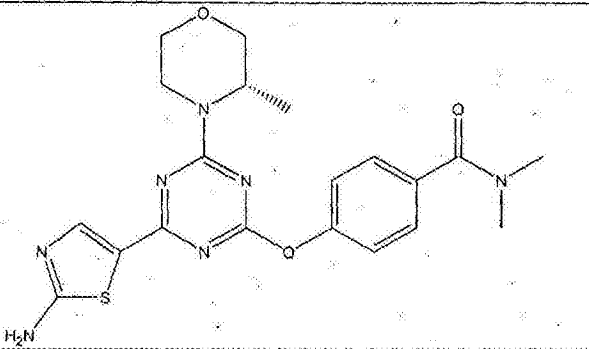
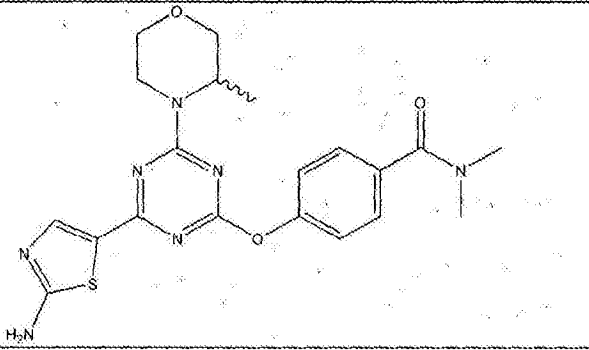
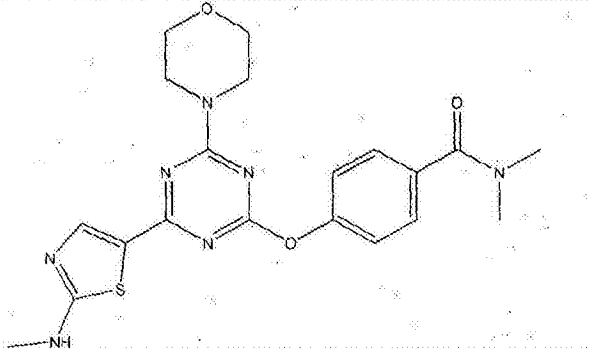
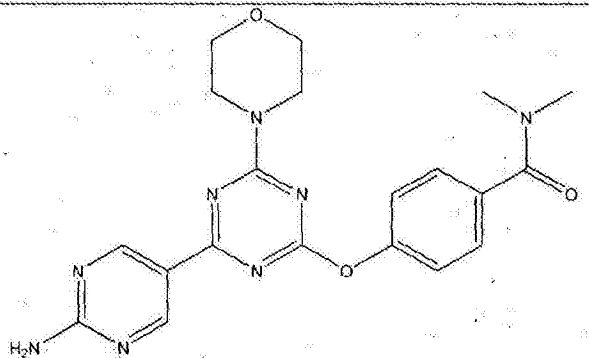
[0098] 本发明的几种示例性化合物示于表1中：

[0099] 表1：本发明的一些示例性化合物

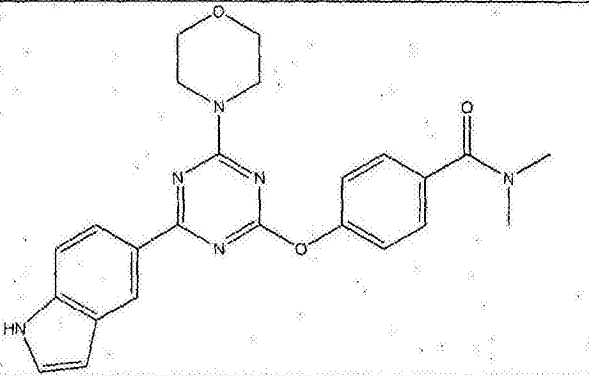
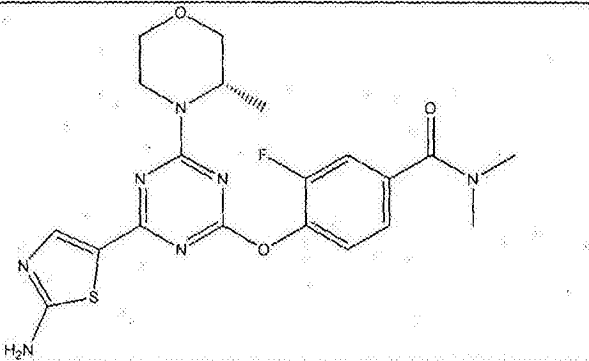
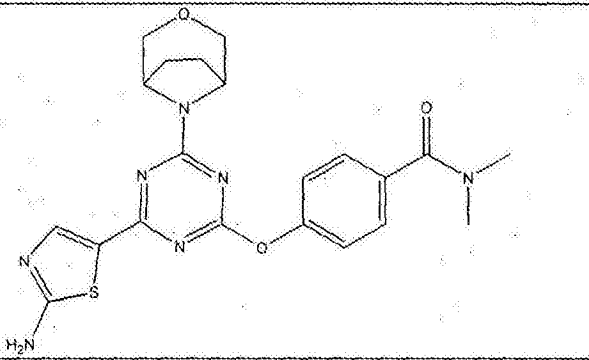
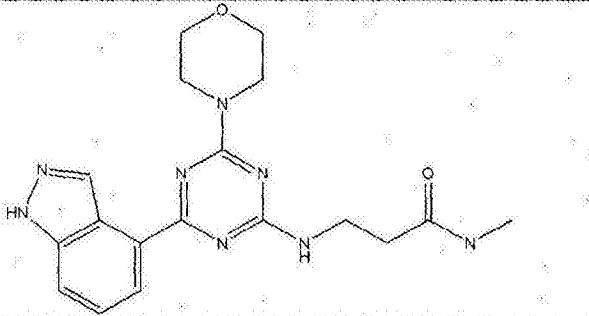
[0100]

化学编号	化学结构	化学名称
10001		6-(4-(1H-吲唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮
10002		4-(4-(1H-吲唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺
10003		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺
10004		(R)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吲哚-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺

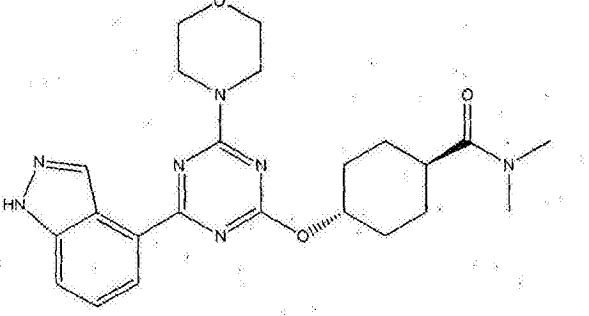
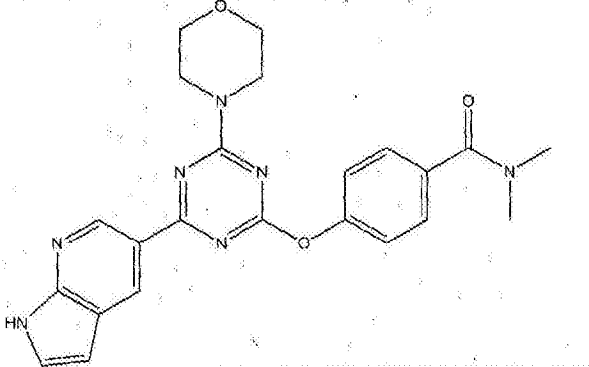
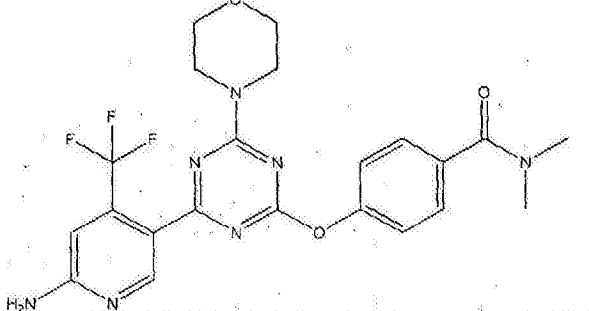
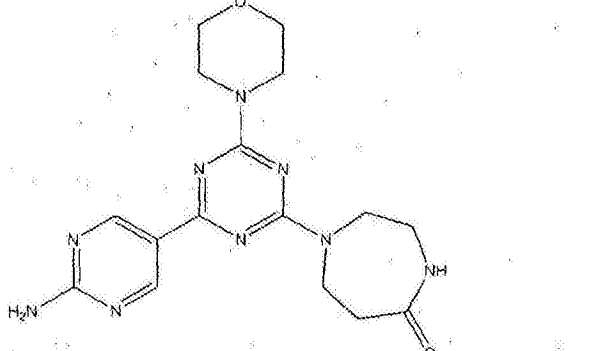
[0101]

10005		(S)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10006		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10007		N,N-二甲基-4-(4-(2-(甲基氨基)噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)苯甲酰胺
10008		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

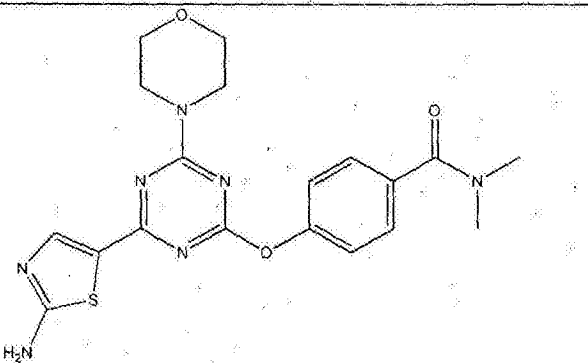
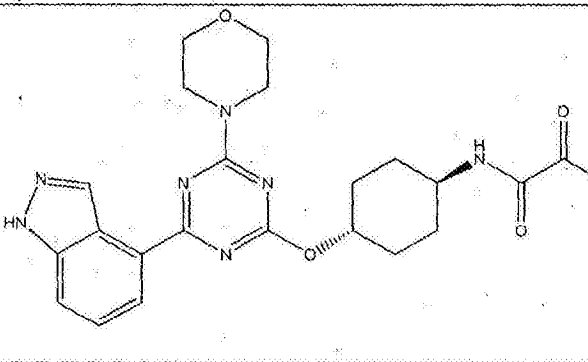
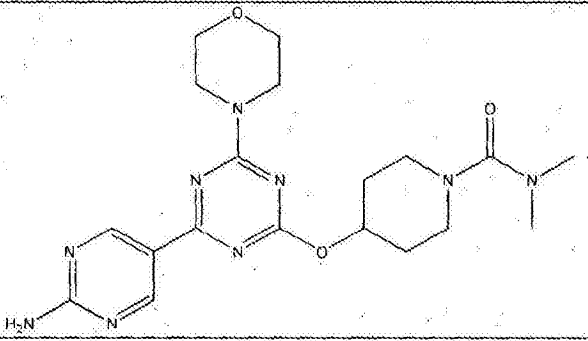
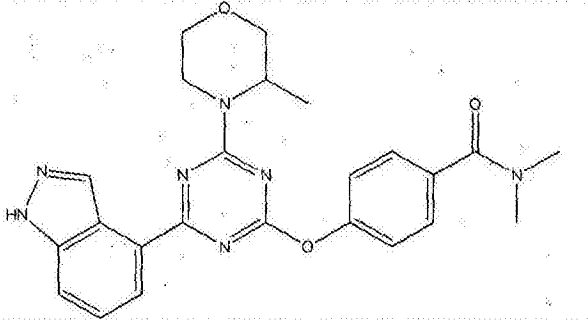
[0102]

10009		4-(4-(1H-吡啶-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10010		(S)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10011		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10012		3-(4-(1H-吡啶-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基丙酰胺

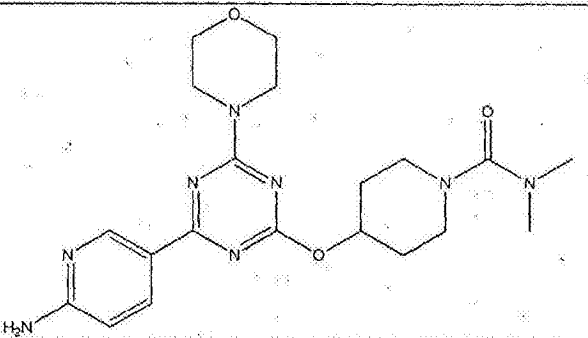
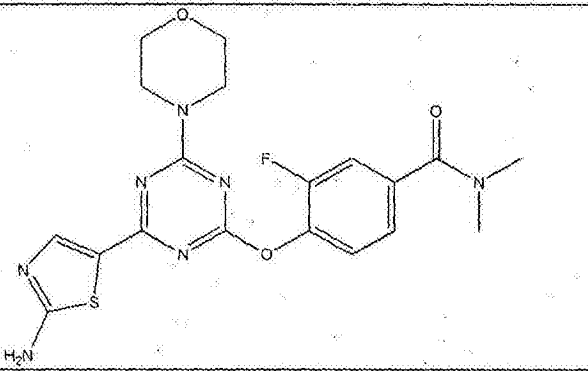
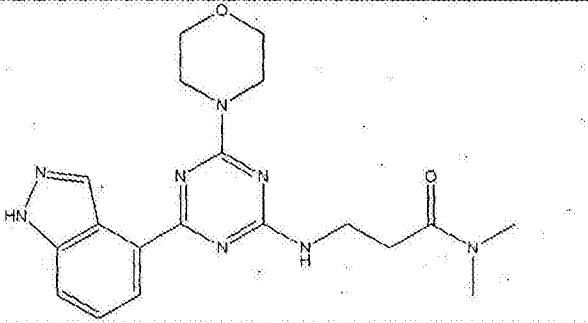
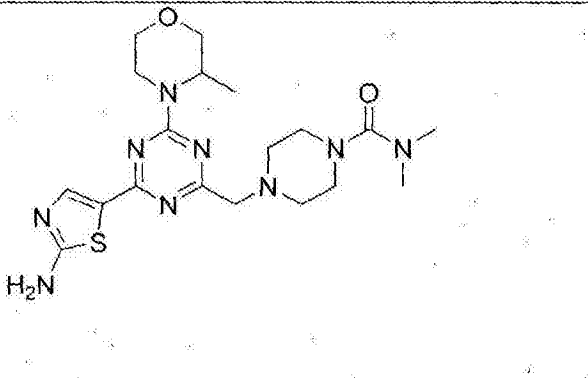
[0103]

10013		(1r, 4r)-4-(4-(1H- 吲唑-4-基)-6-吗啉代- 1,3,5-三嗪-2-基氧基)- N,N-二甲基环己烷甲酰胺
10014		N,N-二甲基-4-(4- 吗啉代-6-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基)- 1,3,5-三嗪-2-基氧基) 苯甲酰胺
10015		4-(4-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)- 6-吗啉代-1,3,5- 三嗪-2-基氧基)- N,N-二甲基苯甲酰胺
10016		1-(4-(2-氨基嘧啶-5- 基)-6-吗啉代-1,3,5- 三嗪-2-基)-1,4- 二氮杂环庚烷-5-酮

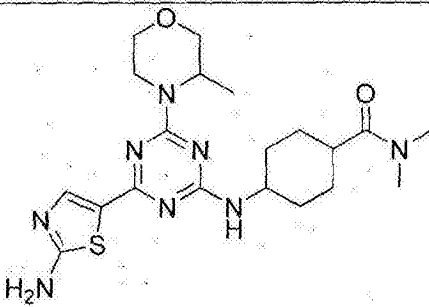
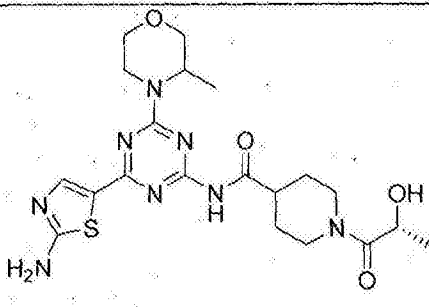
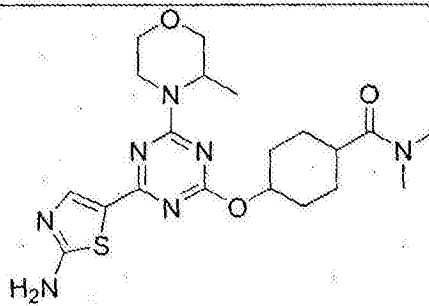
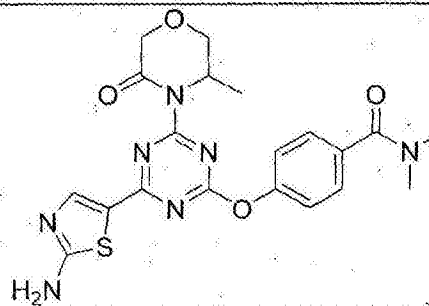
[0104]

10017		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10018		N1-((1r,4r)-4-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)环己基)-N2-甲基草酰胺
10019		4-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺
10020		4-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

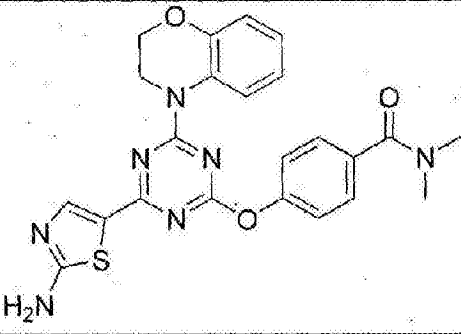
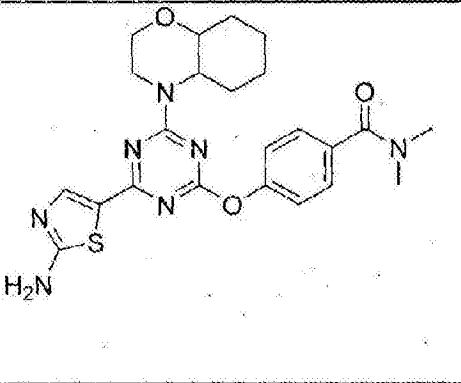
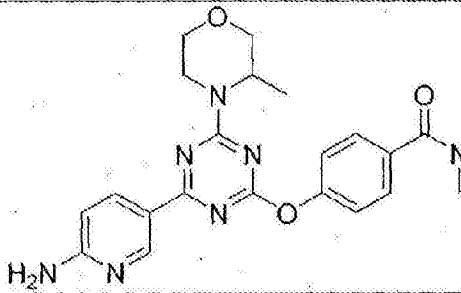
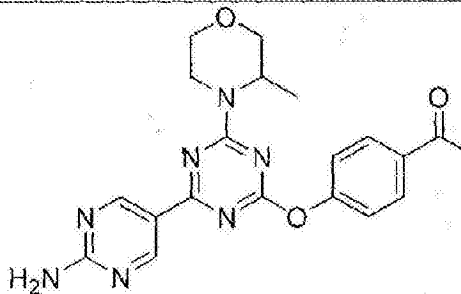
[0105]

10021		4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺
10022		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10023		3-(4-(1H-吲唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基丙酰胺
10024		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)甲基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

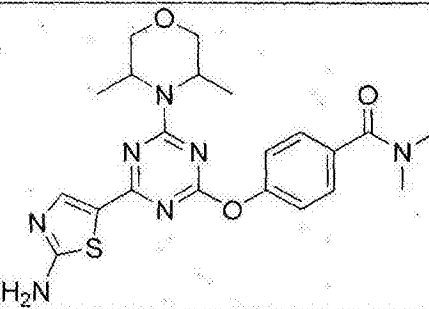
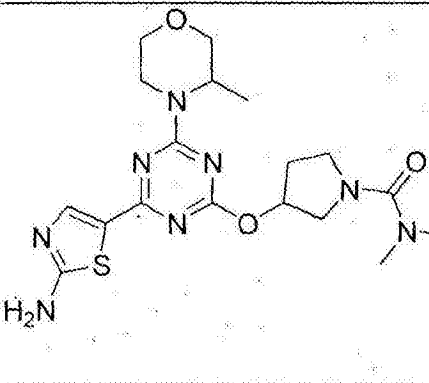
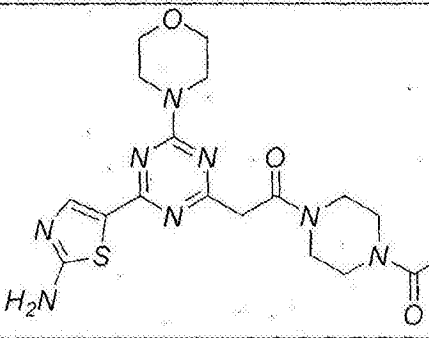
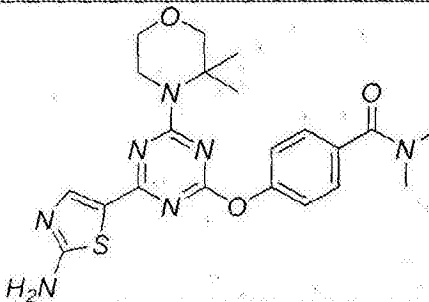
[0106]

10025		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺
10026		N-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)-1-((R)-2-羟基丙酰基)吡咯啉-4-甲酰胺
10027		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺
10028		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基-5-氧代吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

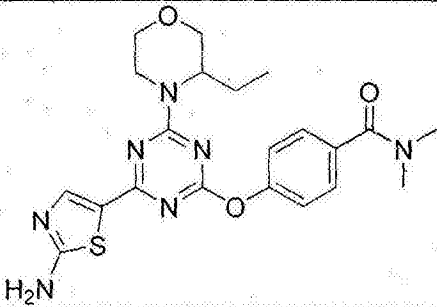
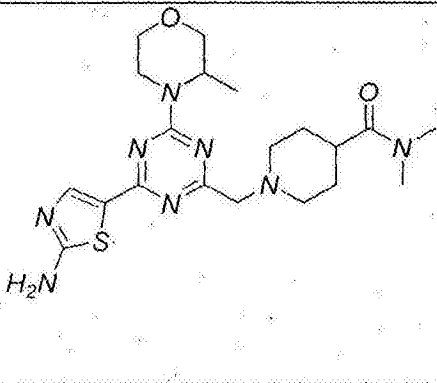
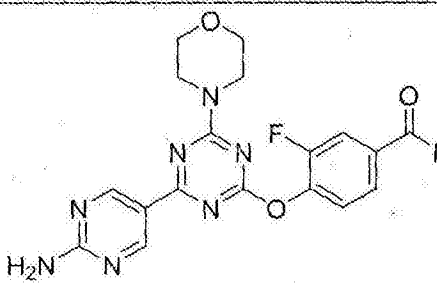
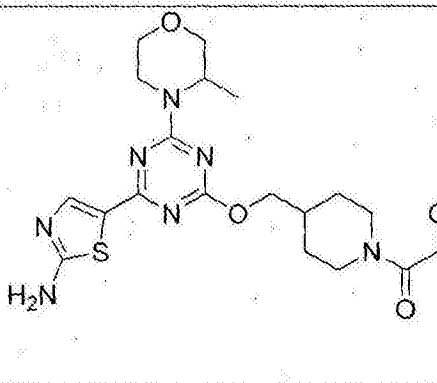
[0107]

10029		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10030		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10031		4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10032		4-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

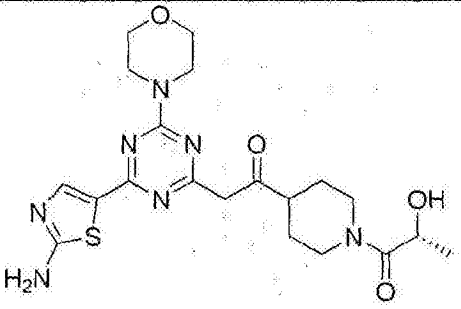
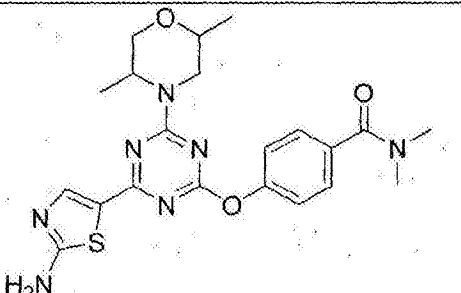
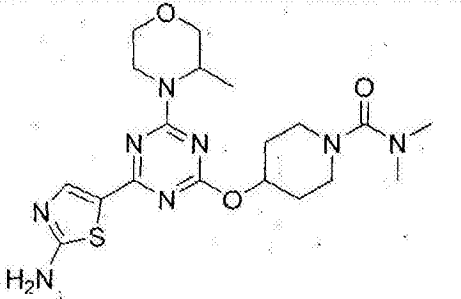
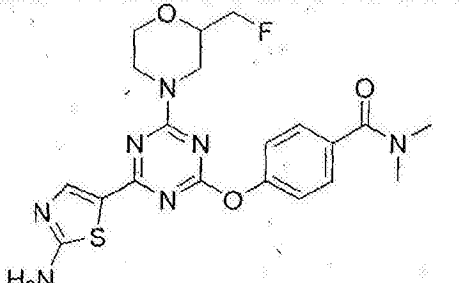
[0108]

10033		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3,5-二甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10034		3-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺
10035		(R)-1-(4-(2-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-咪唑代-1,3,5-三嗪-2-基)乙酰基)噻唑-1-基)-2-羟基丙-1-酮
10036		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3,3-二甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

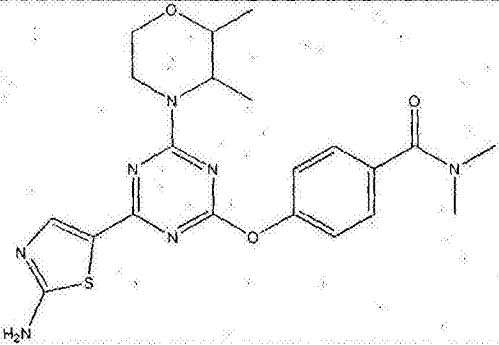
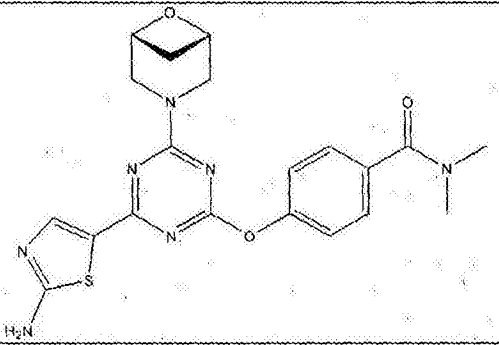
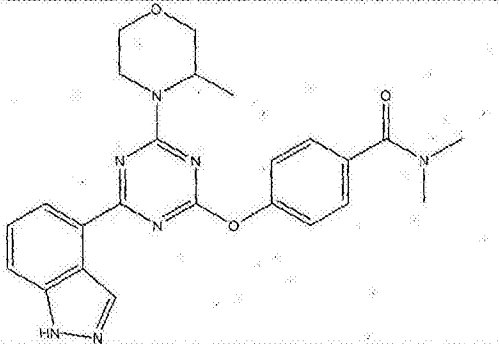
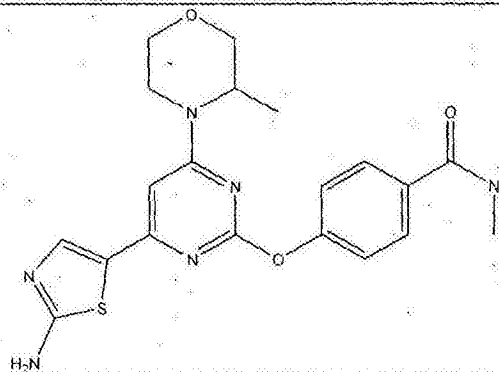
[0109]

10037		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-乙基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10038		1-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺
10039		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代,1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10040		(2R)-1-(4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮

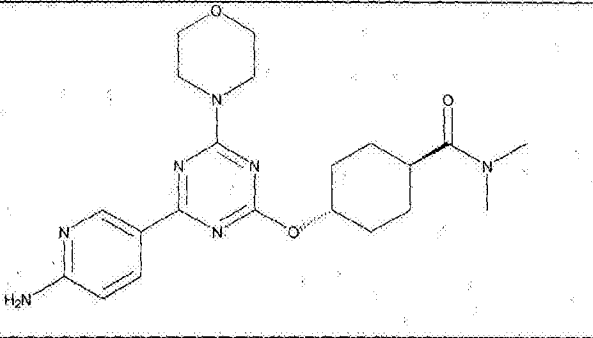
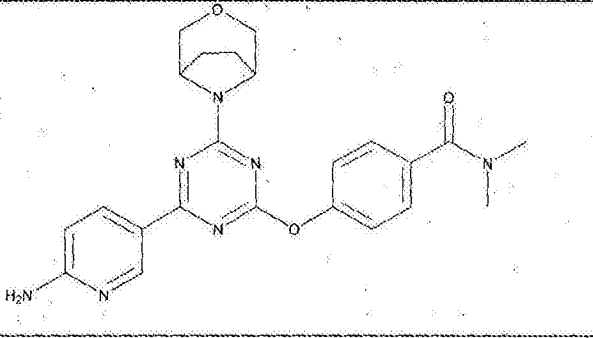
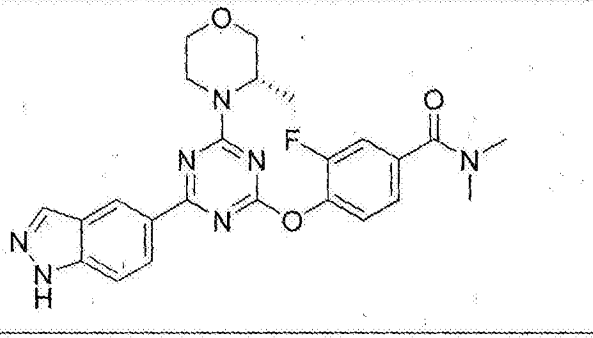
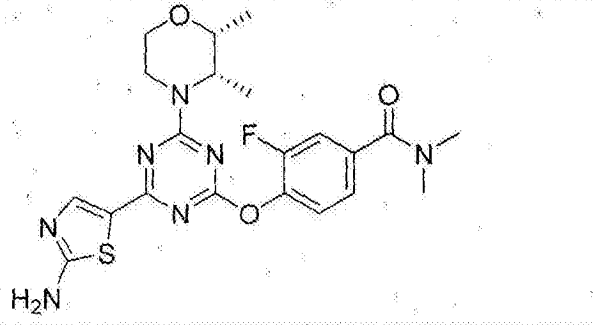
[0110]

10041		(R)-1-(4-(2-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)乙酰基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮
10042		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10043		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺
10044		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-(氟甲基)吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

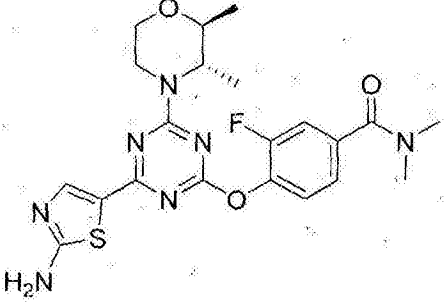
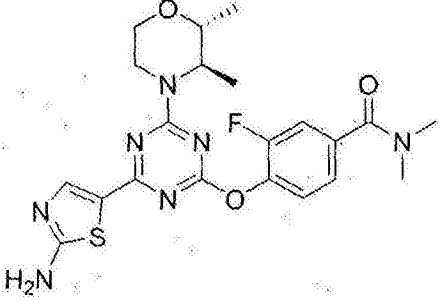
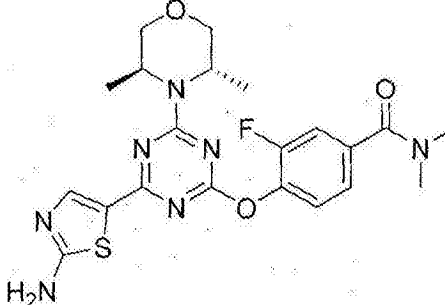
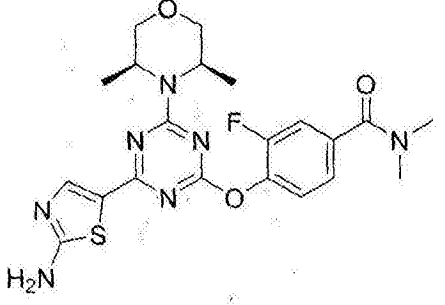
[0111]

10045		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2,3-二甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10046		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10047		4-(4-(1H-咪唑-4-基)-6-(3-甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10048		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基咪唑代)嘧啶-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

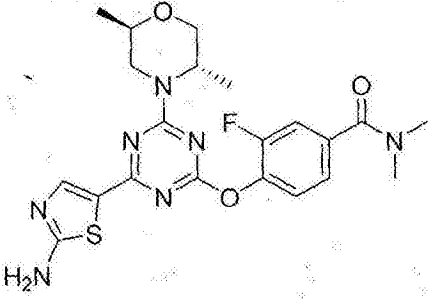
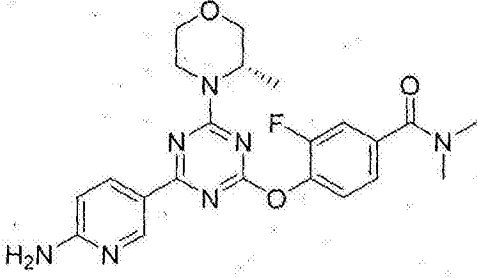
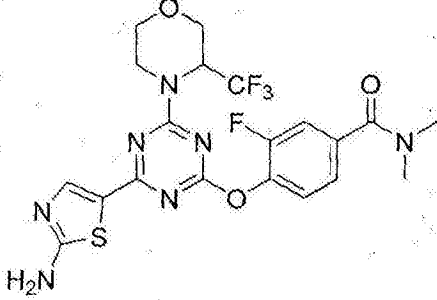
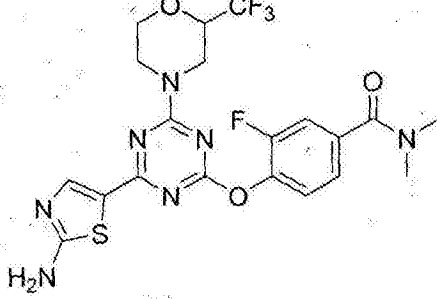
[0112]

10049		(1r, 4r)-4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1, 3, 5-三嗪-2-基氧基)-N, N-二甲基环己烷甲酰胺
10050		4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((1R, 5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基氧基)-N, N-二甲基苯甲酰胺
10051		(S)-4-((4-(1H-吡唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10052		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R, 3S)-2, 3-二甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺

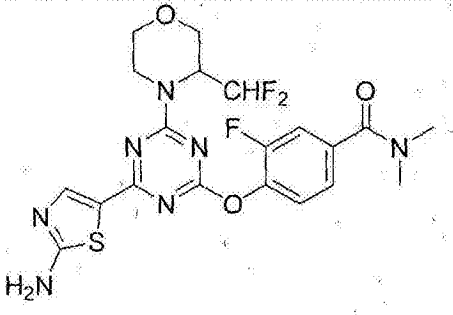
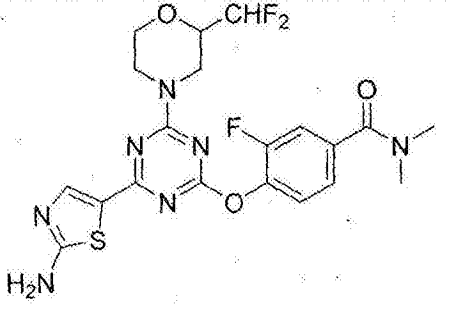
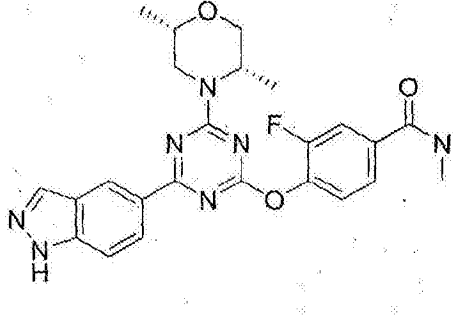
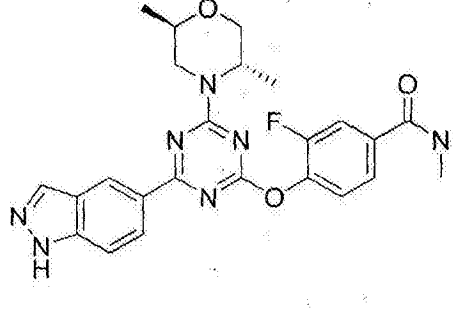
[0113]

10053		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,3S)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10054		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,3R)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10055		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10056		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

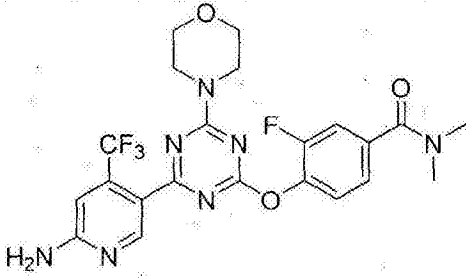
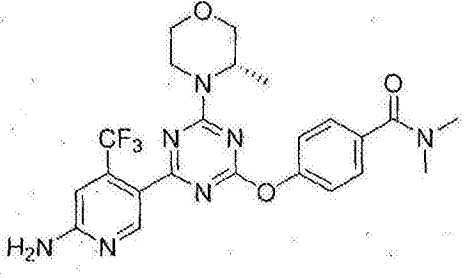
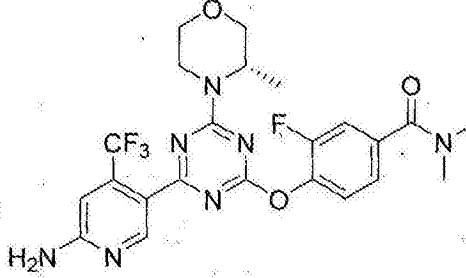
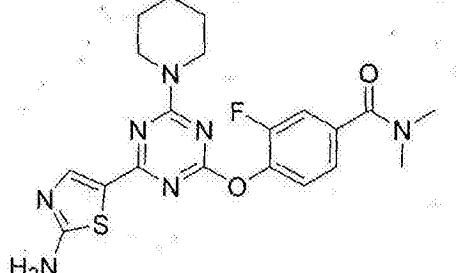
[0114]

10057		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R, 5S)-2, 5-二甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10058		(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10059		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-(三氟甲基)吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10060		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-(三氟甲基)吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺

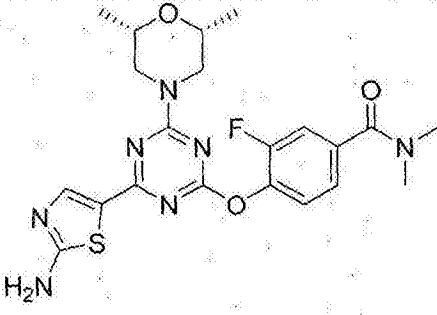
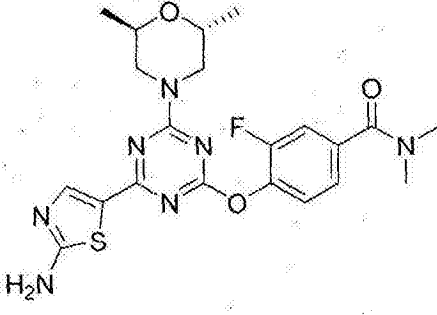
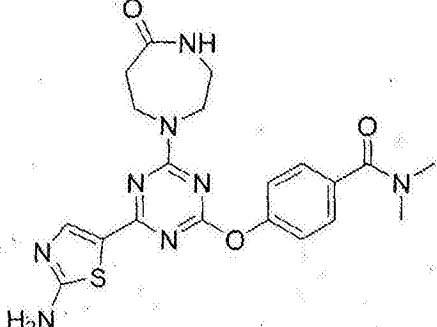
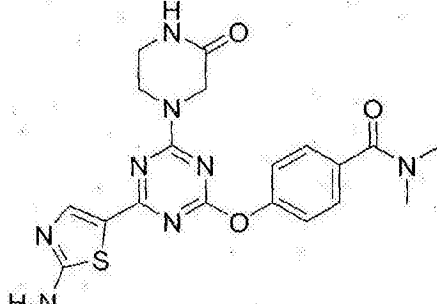
[0115]

10061		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-(二氟甲基)吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10062		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-(二氟甲基)吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10063		4-((4-((2S,3S)-2,5-二甲基吗啉代)-6-((1H-吡唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10064		4-((4-((2R,3S)-2,5-二甲基吗啉代)-6-((1H-吡唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

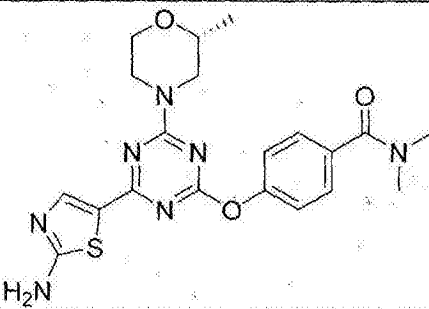
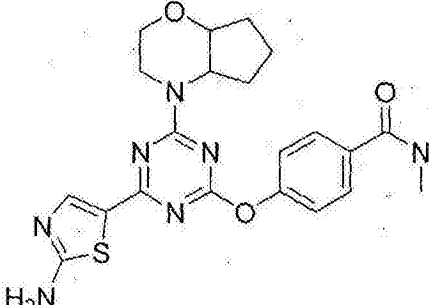
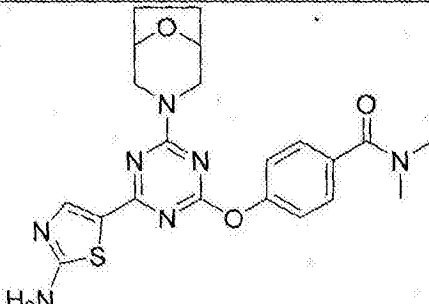
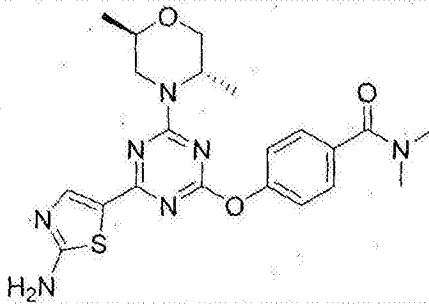
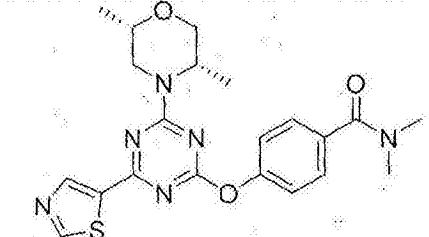
[0116]

10065		4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10066		(S)-4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10067		(S)-4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10068		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(咪唑-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0117]

10069		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代-1,3,5-三唑-2-基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10070		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉代-1,3,5-三唑-2-基)氧基-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10071		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(5-氧代-1,4-二氢杂环庚烷-1-基)-1,3,5-三唑-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10072		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-氧代哌嗪-1-基)-1,3,5-三唑-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0118]

10073		(R)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10074		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(六氯环戊并[b][1,4]噻唑-4-(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10075		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10076		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10077		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

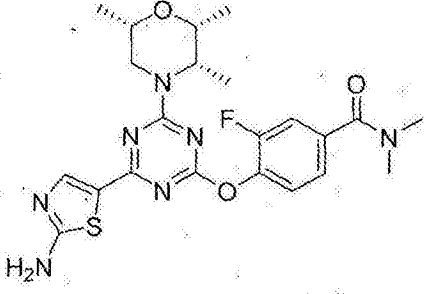
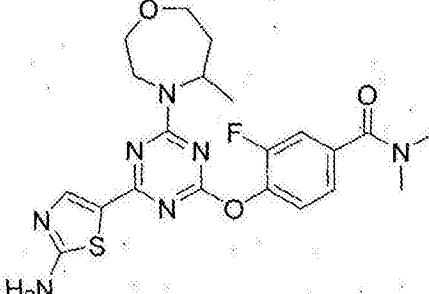
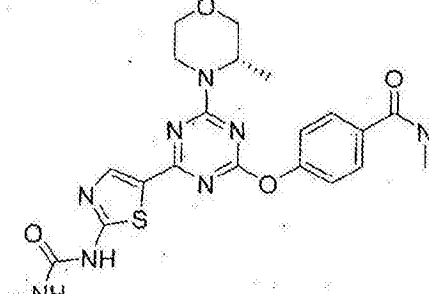
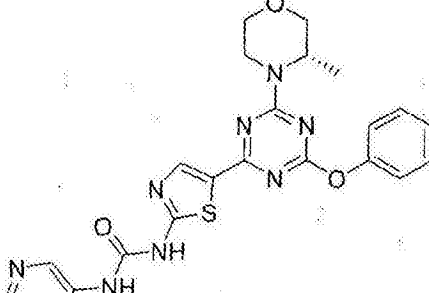
[0119]

10078		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苄甲酰胺
10079		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3S,5R)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苄甲酰胺
10080		(S)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苄甲酰胺
10081		(S)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-乙基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苄甲酰胺
10082		(R)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-乙基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苄甲酰胺

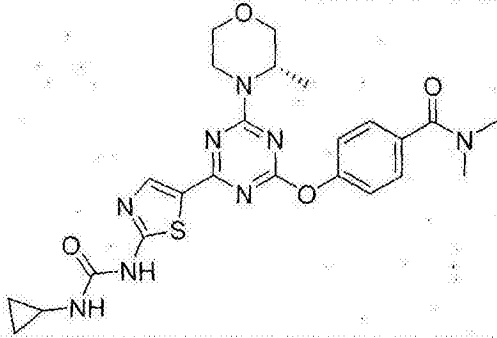
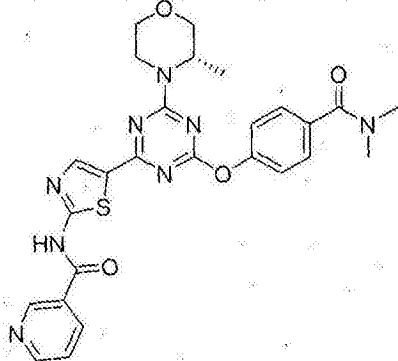
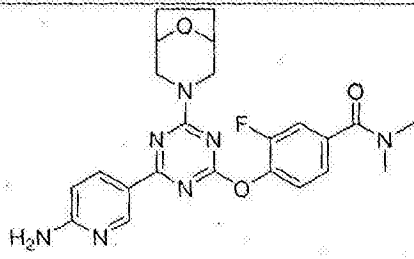
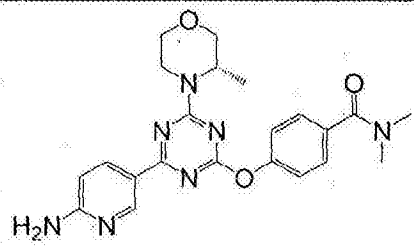
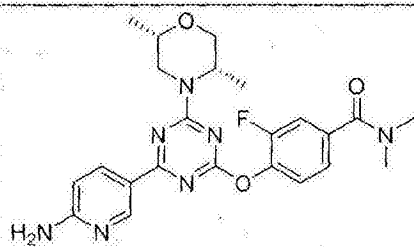
[0120]

10083		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(9-氧杂-6-氮杂螺[4.5]癸-6-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10084		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10085		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10086		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10087		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,3S,6R)-2,3,6-三甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

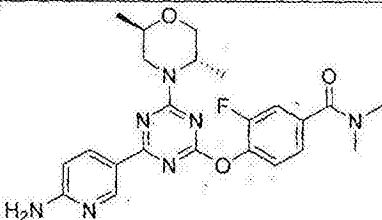
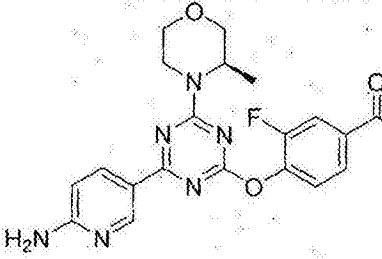
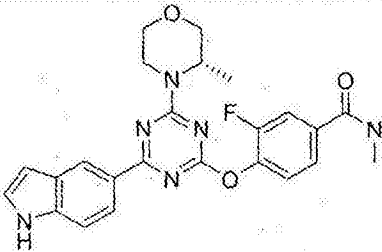
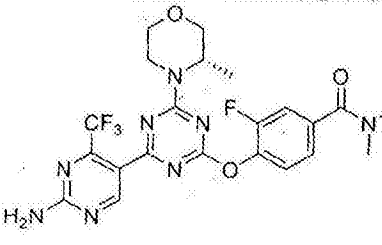
[0121]

10088		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R, 3S, 6S)-2, 3, 6-三甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基)-氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10090		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(5-甲基-1, 4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基)-氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10091		(S)-N, N-二甲基-4-((4-(3-甲基吗啉代)-6-(2-(3-甲基脲基)噻唑-5-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺
10092		(S)-N, N-二甲基-4-((4-(3-甲基吗啉代)-6-(2-(3-吡啶-3-基)脲基)噻唑-5-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺

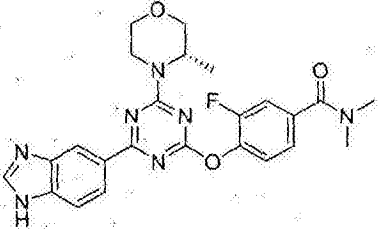
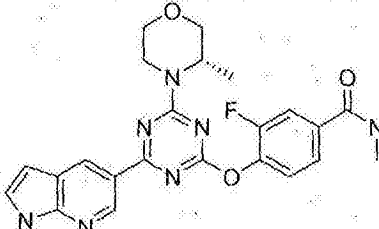
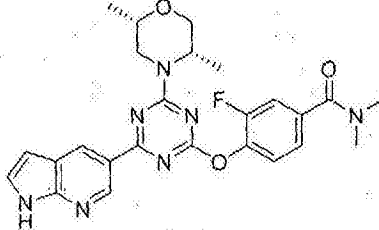
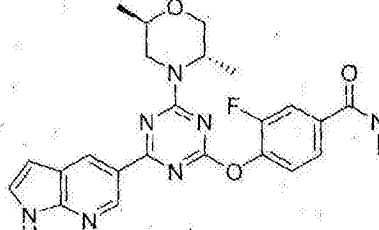
[0122]

10093		(S)-4-((4-(2-(3-环丙基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10094		(S)-N-(5-(4-(4-(二甲基氨基 甲酰基)苯氧基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)噻唑-2-基)烟酰胺
10095		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10096		(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10097		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

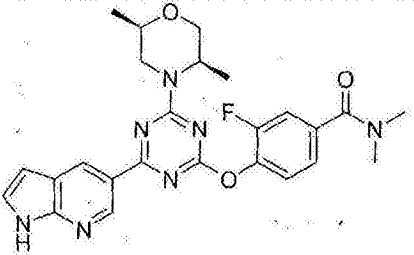
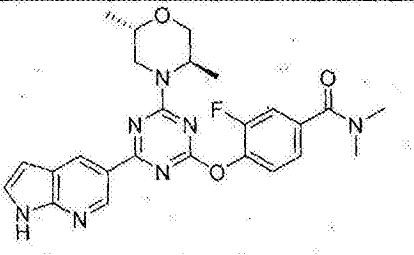
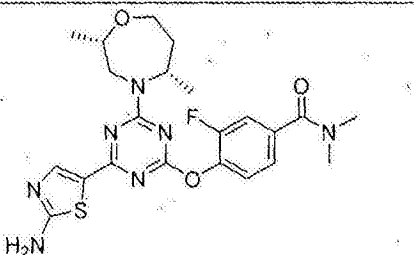
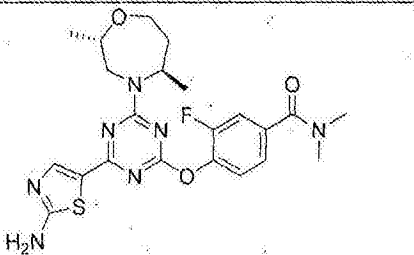
[0123]

10098		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2R,5S)-2,5-二甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10099		(R)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10100		(S)-4-((4-(1H-吲哚-5-基)-6-(3-甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10101		(S)-4-((4-(2-氨基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-6-(3-甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基)-氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

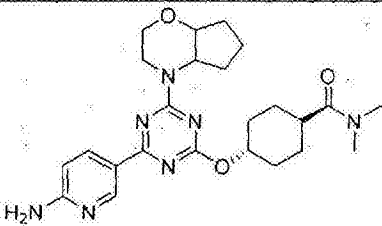
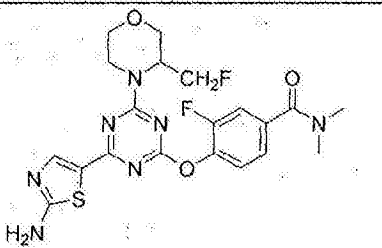
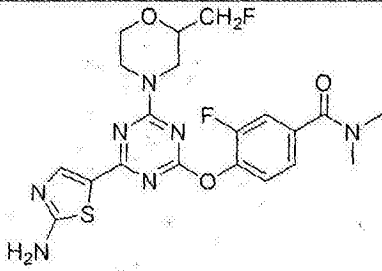
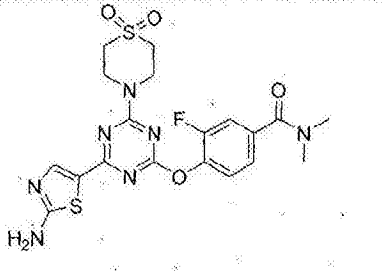
[0124]

10102		(S)-4-((4-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10103		(S)-3-氟-N,N-二甲基-4-((4-(3-甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺
10104		4-((4-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10105		4-((4-((2R,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

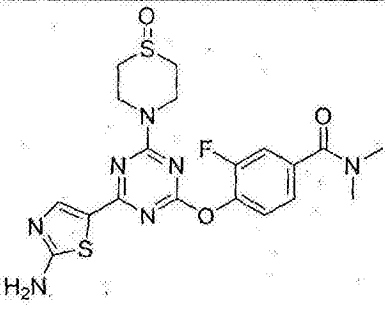
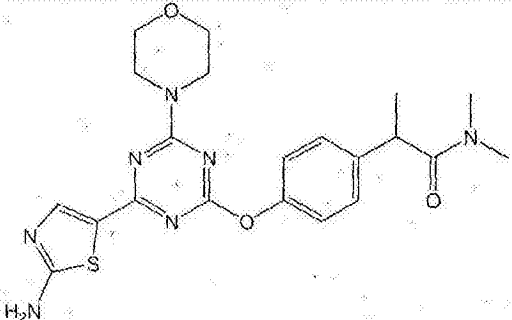
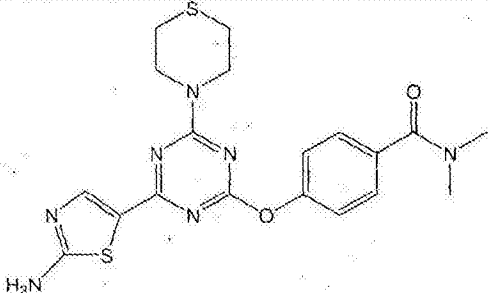
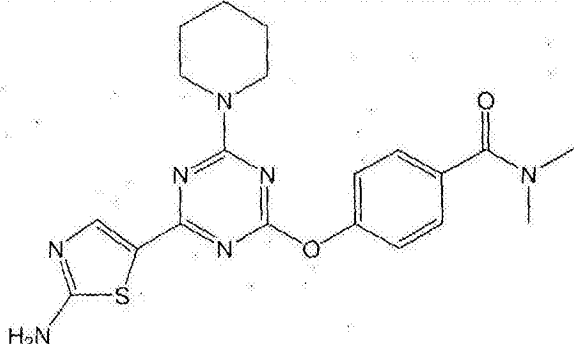
[0125]

10106		4-((4-((2R, 3R)-2, 5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-5-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10107		4-((4-((2S, 5R)-2, 5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-5-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10108		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S, 5S)-2, 5-二甲基-1, 4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺
10109		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S, 5R)-2, 5-二甲基-1, 4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N, N-二甲基苯甲酰胺

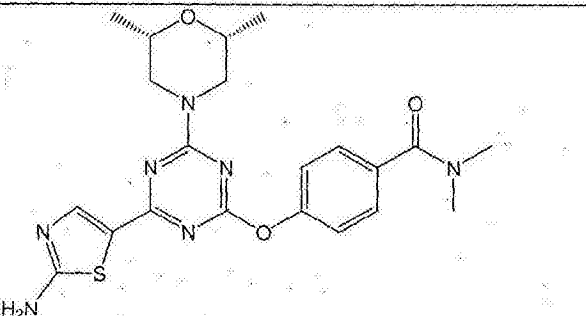
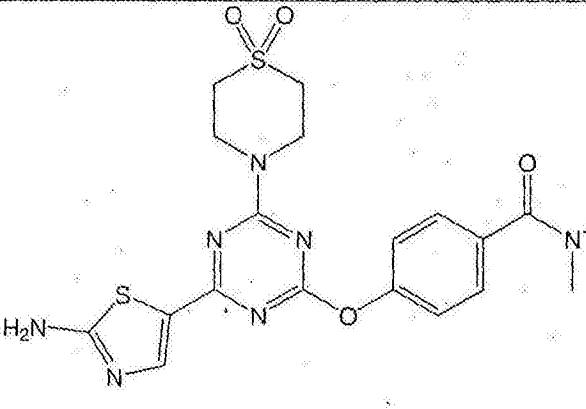
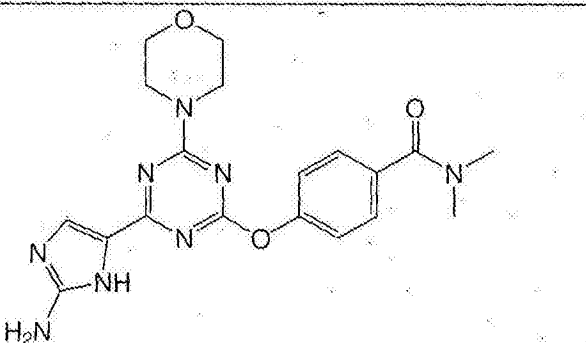
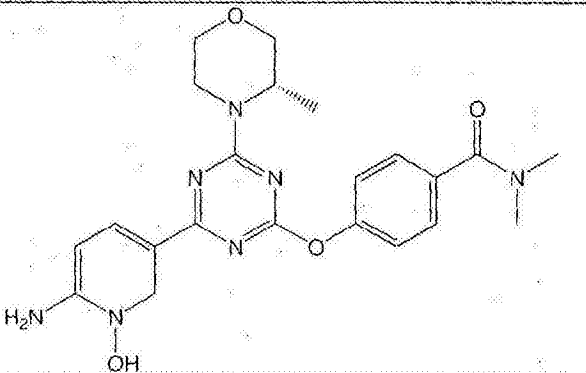
[0126]

10110		(1s, 4s)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺
10111		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-(氟甲基)吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10112		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-(氟甲基)吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10113		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

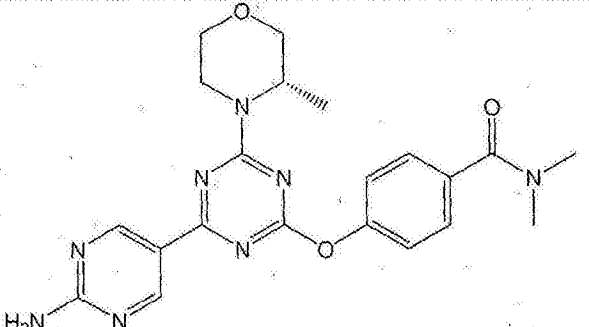
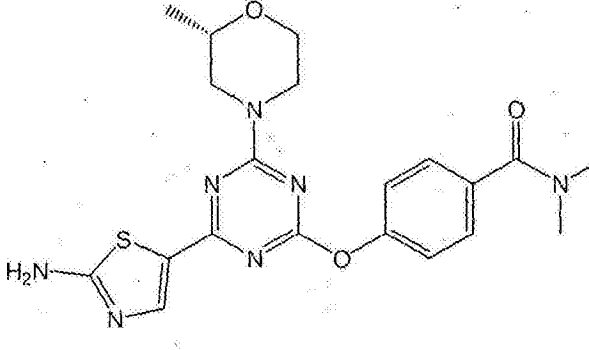
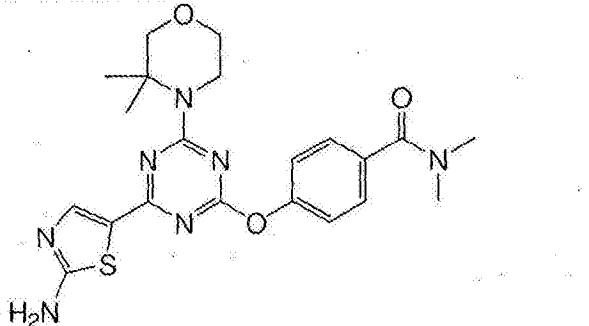
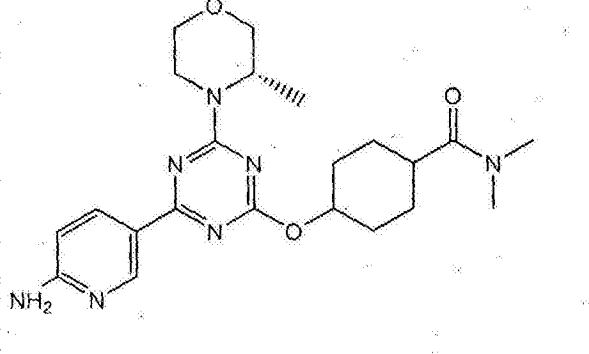
[0127]

10114		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(1-氧代硫代吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10115		2-(4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)苯基)-N,N-二甲基丙酰胺
10118		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-硫代吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10119		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

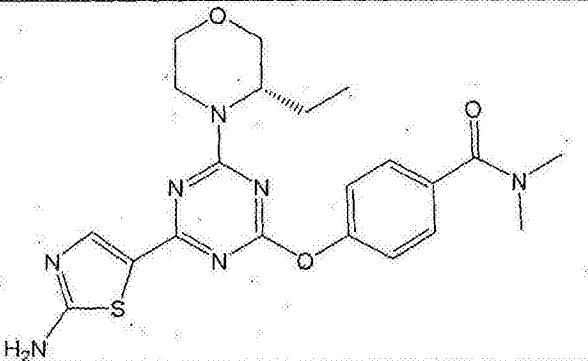
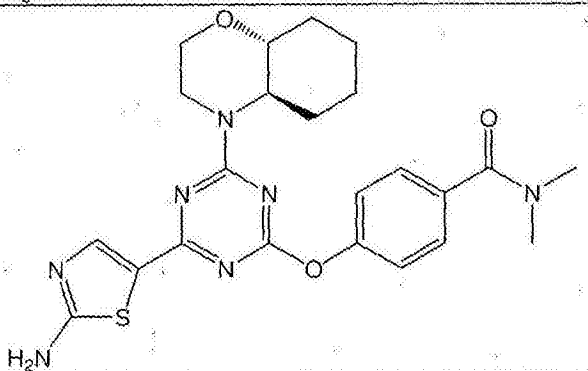
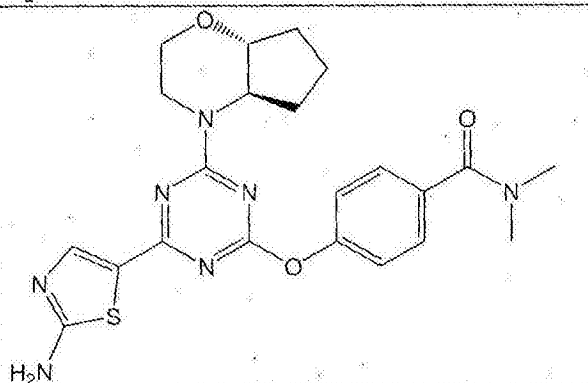
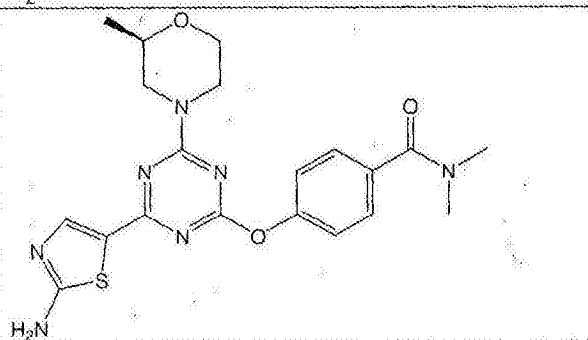
[0128]

10122		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S, 6R)-2, 6-二甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基氧基)-N, N-二甲基苯甲酰胺
10123		
10124		4-(4-(2-氨基-1H-咪唑-5-基)-6-吗啉代-1, 3, 5-三嗪-2-基氧基)-N, N-二甲基苯甲酰胺
10125		

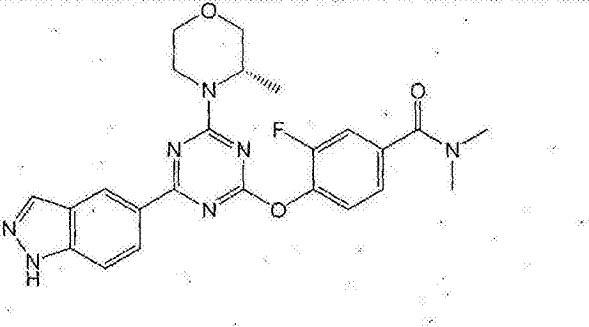
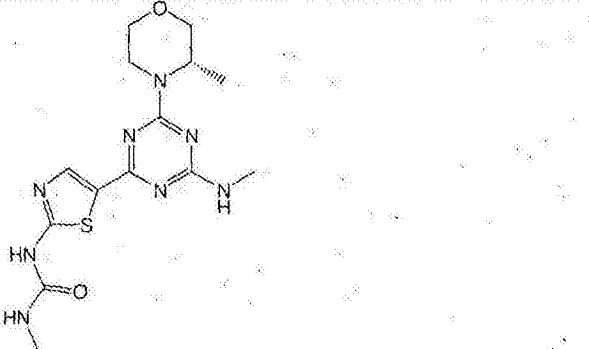
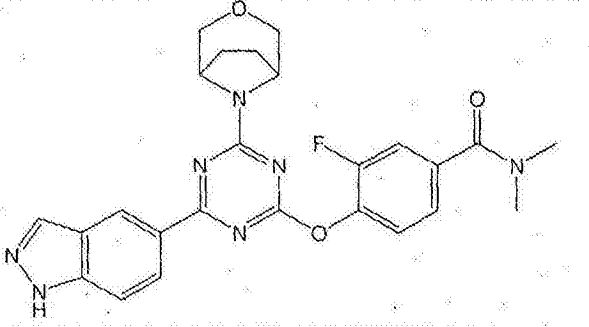
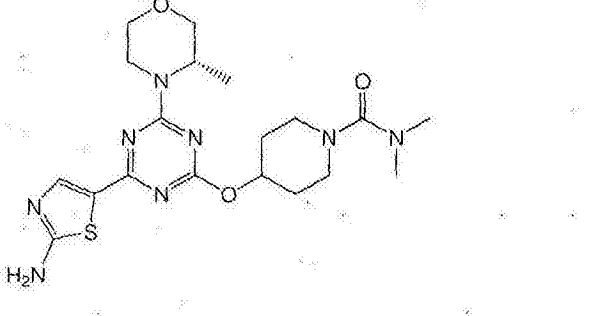
[0129]

10126		4-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10127		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-2-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10128		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10129		4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺

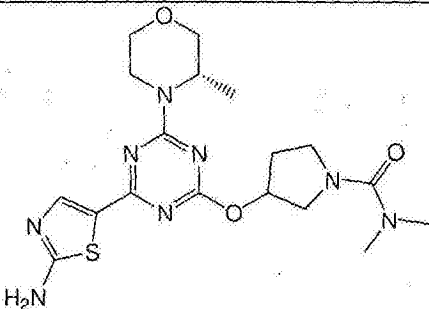
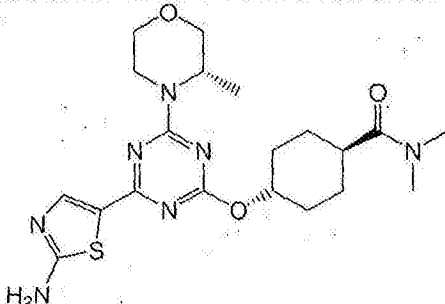
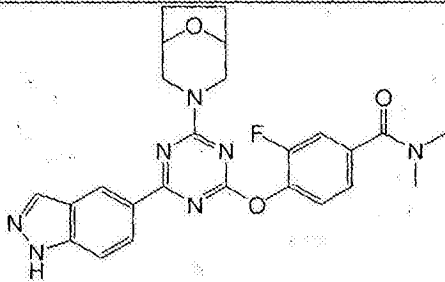
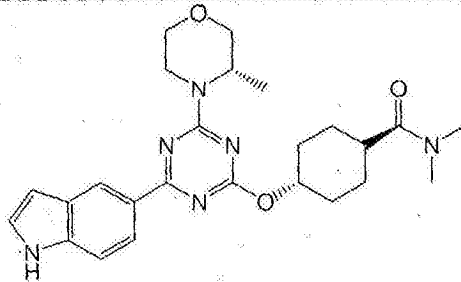
[0130]

10130		4-(4-((S)-3-氨基噻唑-5-基)-6-(2-甲基噻唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10131		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aR,8aR)-八氢苯并[b][1,4]噻嗪-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10132		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aR,7aR)-六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10133		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((R)-2-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

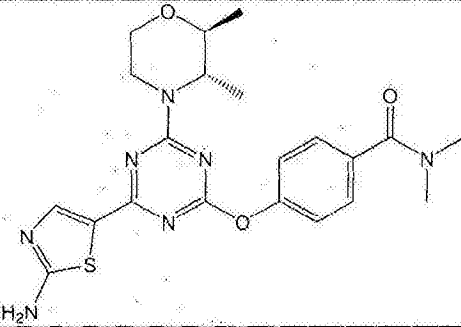
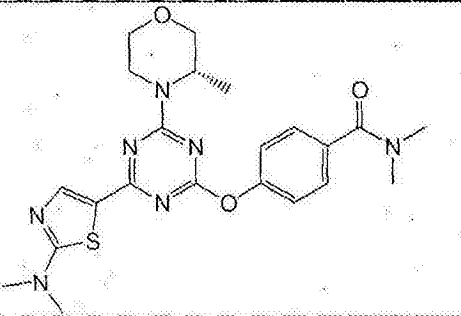
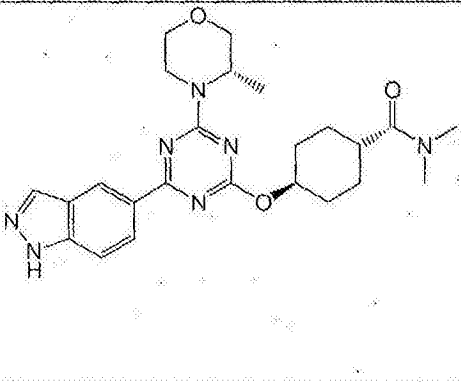
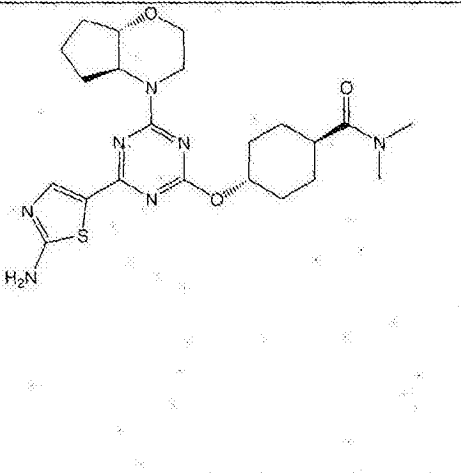
[0131]

10134		4-(4-(1H-吡唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10135		1-甲基-3-(5-(4-(甲基氨基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)噻唑-2-基)脲
10136		4-(4-(3-氧杂-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-6-(1H-吡唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10137		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺

[0132]

10138		3-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺
10139		(1S,4r)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺
10140		4-(4-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1H-咪唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10141		(1R,4s)-4-(4-(1H-咪唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺

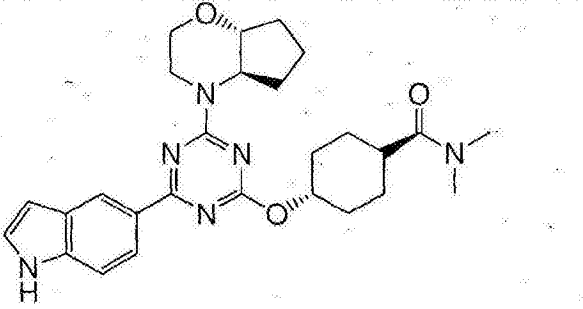
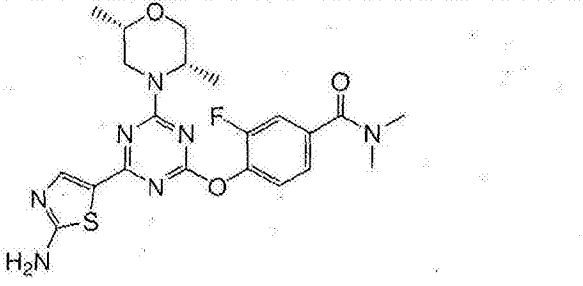
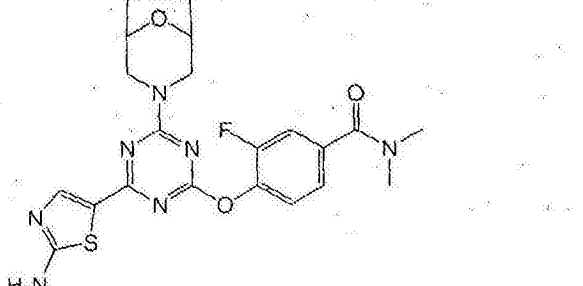
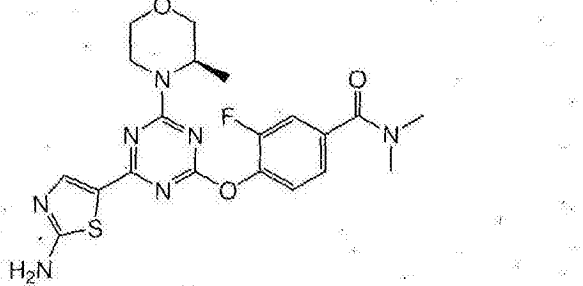
[0133]

10142		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S, 3S)-2, 3-二甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基氧基)-N, N-二甲基苯甲酰胺
10143		4-(4-(2-(二甲基氨基)噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基氧基)-N, N-二甲基苯甲酰胺
10144		(1S, 4r)-4-(4-(1H-吡唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1, 3, 5-三嗪-2-基氧基)-N, N-二甲基环己烷甲酰胺
10145		(1S, 4r)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aS, 7aS)-六氢环戊并[b][1, 4]噁嗪-4(4aH)-基)-1, 3, 5-三嗪-2-基氧基)-N, N-二甲基环己烷甲酰胺

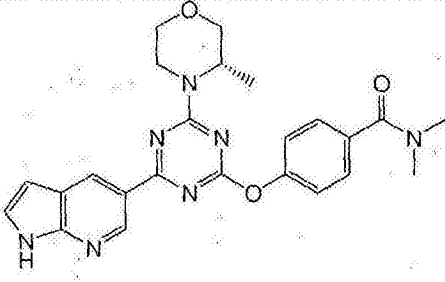
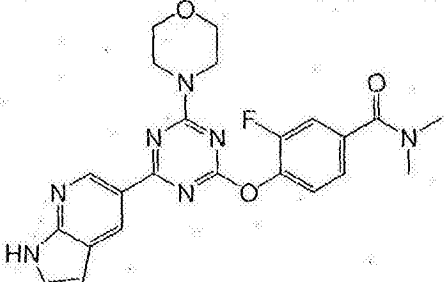
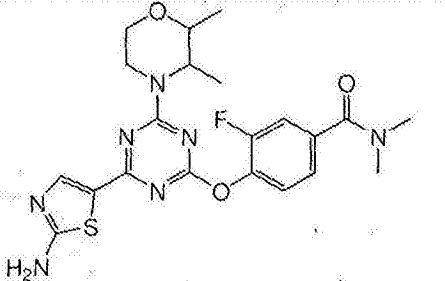
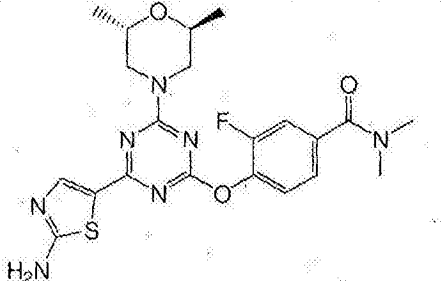
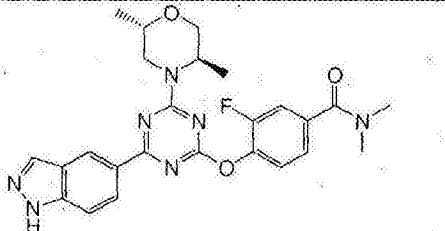
[0134]

10146		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aS,7aS)-六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10147		(1R,4s)-4-(4-(3-(羟甲基)苯基)-6-((S)-3-甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺
10148		(1R,4r)-4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((4aR,7aR)-六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺
10149		(1S,4r)-4-(4-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-6-((S)-3-甲基咪唑代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺

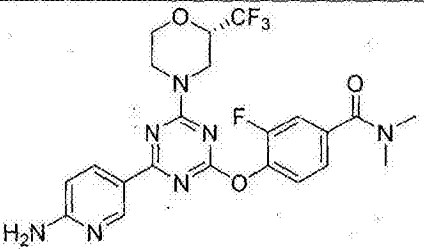
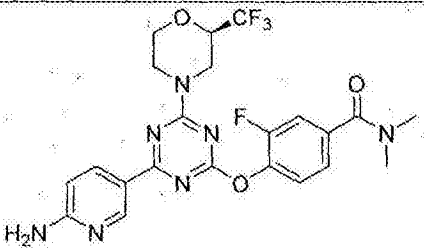
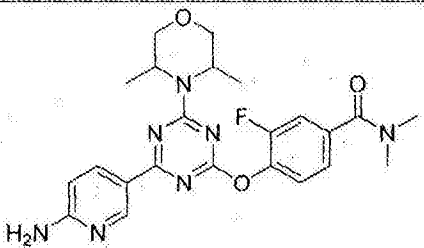
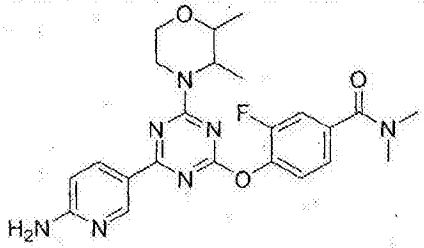
[0135]

10150		(1S, 4s)-4-(4-((4aR, 7aR)-六氢环戊并[b][1,4]噁嗪-4(4aH)-基)-6-(1H-吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺
10153		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S, 5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10154		4-(4-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-氨基噻唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10156		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((R)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0136]

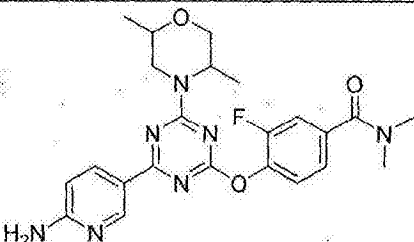
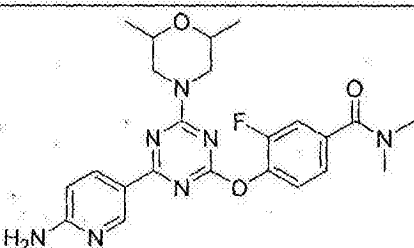
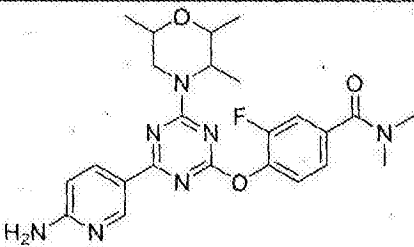
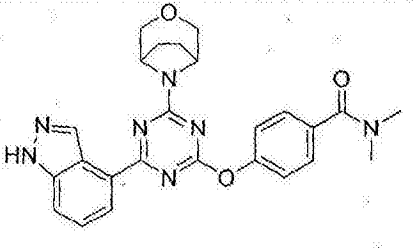
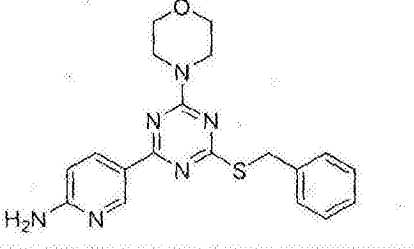
10157		4-(4-((S)-3-甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10158		4-(4-吗啉代-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10159		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10160		4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10161		4-(4-(1H-吡啶-5-基)-6-((2S,5R)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

10162		4-((4-(1H-吡唑-5-基)-6-((2R,5R)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10163		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10164		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10165		(R)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-(三氟甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10166		(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-(三氟甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

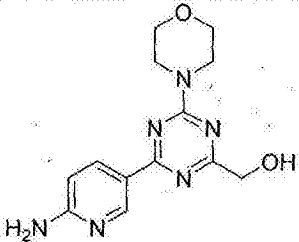
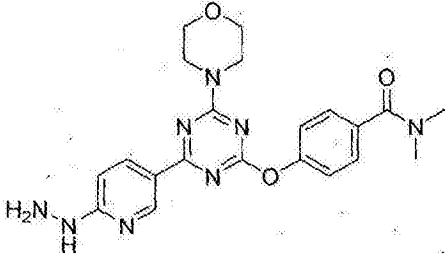
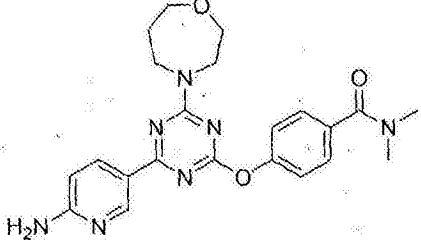
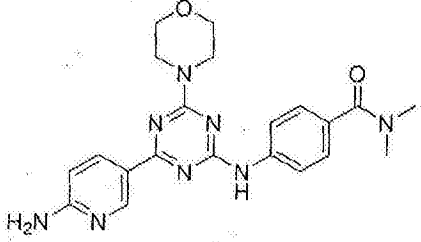
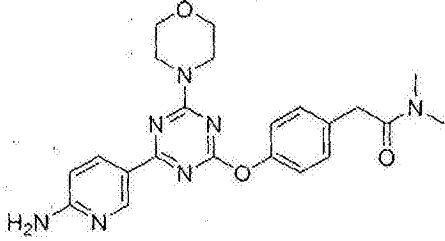
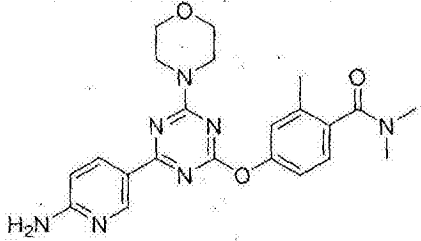
10167		(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2-(三氟甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10168		(R)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2-(三氟甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10169		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10170		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0138]

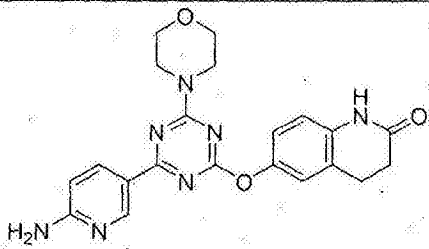
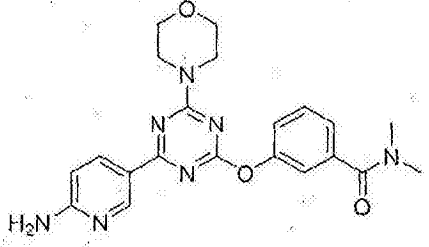
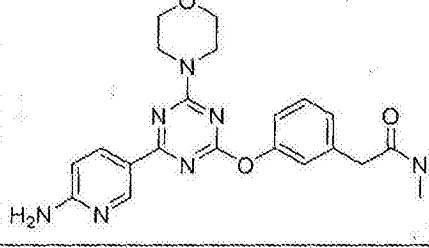
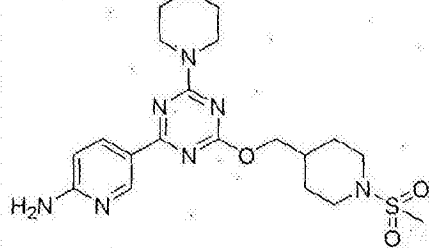
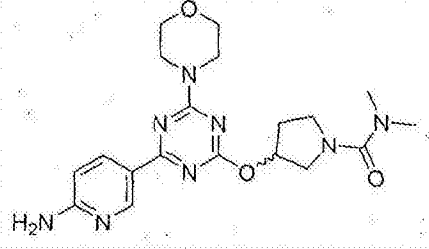
[0139]

10171		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,5-二甲基咪啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10172		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,6-二甲基咪啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10173		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,3,6-二甲基咪啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10174		4-((4-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10175		5-(4-(苄硫基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-胺

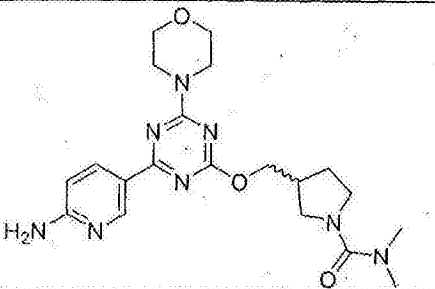
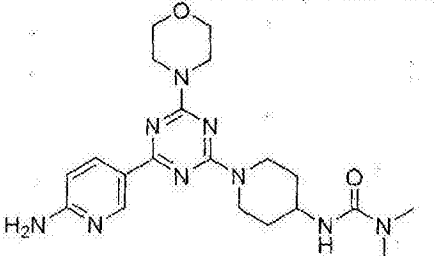
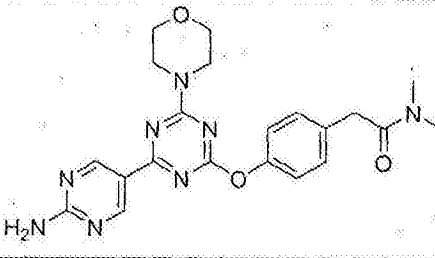
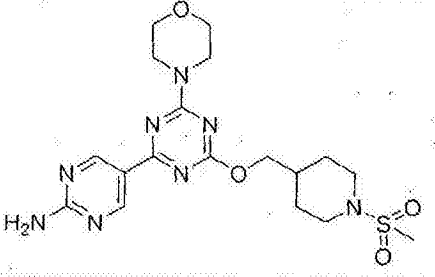
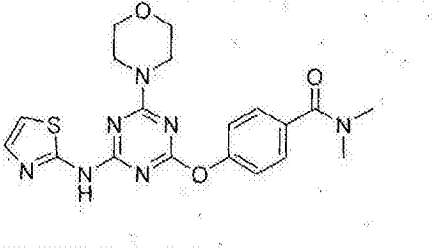
[0140]

10176		4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)甲基)吗啉
10177		4-((4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10178		4-((4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10179		4-((4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10180		2-(4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺
10181		4-((4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N,2-三甲基苯甲酰胺

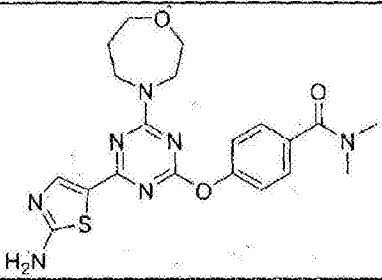
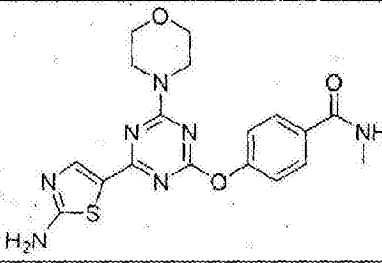
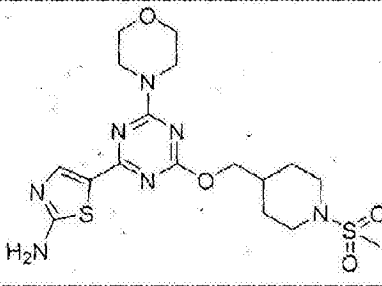
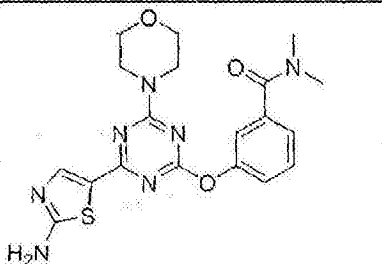
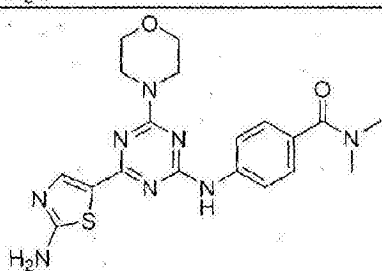
[0141]

10182		6-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮
10183		3-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10184		2-(3-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺
10185		5-(4-((1-(甲基磺酰基)吡咯-4-基)甲氧基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-胺
10186		3-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺

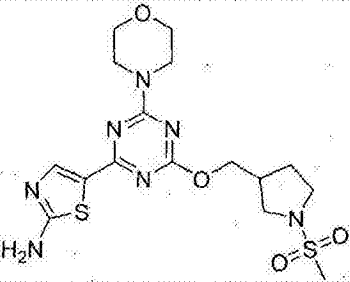
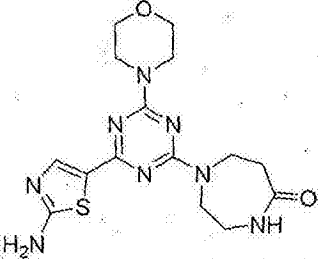
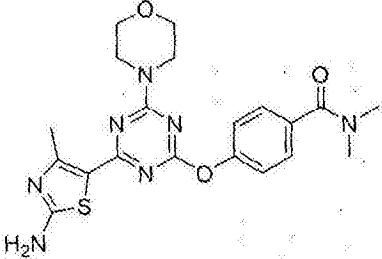
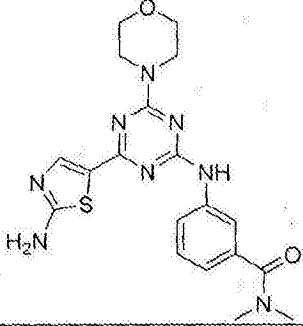
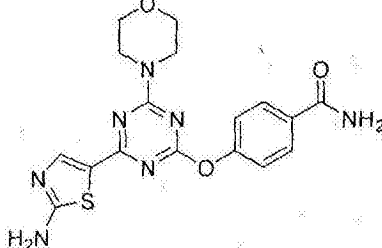
[0142]

10187		3-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺
10188		3-(1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲
10189		2-(4-((4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺
10190		5-(4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)嘧啶-2-胺
10191		N,N-二甲基-4-((4-吗啉代-6-(噻唑-2-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺

[0143]

10192		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10193		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺
10194		5-(4-((1-(甲基磺酰基)吡咯啉-4-基)甲氧基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)噻唑-2-胺
10195		3-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10196		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

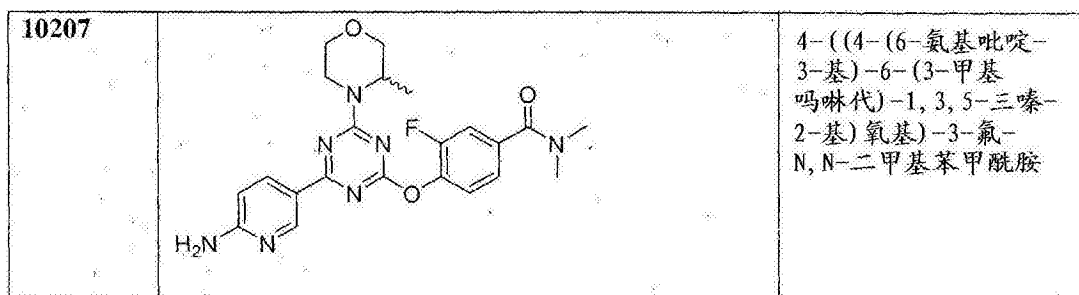
[0144]

10197		5-(4-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲氧基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)噻唑-2-胺
10198		1-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮
10199		4-((4-(2-氨基-4-甲基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10200		3-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
10201		4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺

[0145]

10202		(1S, 4r)-4-((4-(1H- 吲唑-5-基)-6-((S)-3- 甲基吗啉代)-1,3,5- 三嗪-2-基)氧基)- N,N-二甲基环己烷- 1-甲酰胺
10203		(1S, 4r)-4-((4-(4- (羟甲基)苯基)-6- (S)-3-甲基吗啉代)- 1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-N,N-二甲基环 己烷-1-甲酰胺
10204		(S)-4-((4-(2-氨基 嘧啶-5-基)-6-(3-甲基 吗啉代)-1,3,5-三嗪- 2-基)氧基)-3-氟- N,N-二甲基苯甲酰胺
10205		4-((4-(2-氨基噻唑-5- 基)-6-((2R, 5R)-2, 5- 二甲基吗啉代)-1, 3, 5- 三嗪-2-基)氧基)-3- 氟-N,N-二甲基苯甲酰胺
10206		4-((4-(2-氨基噻唑-5- 基)-6-((4aS, 7aR)- 六氢环戊并[b][1,4] 噻唑-4(4aH)-基)- 1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基 苯甲酰胺

[0146]



[0147] 本发明还提供了如下式1化合物:

[0148] i. 6-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

[0149] ii. 4-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺;

[0150] iii. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺;

[0151] iv. (R)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0152] v. (S)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0153] vi. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0154] vii. N,N-二甲基-4-(4-(2-(甲基氨基)噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)苯甲酰胺;

[0155] viii. 4-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0156] ix. 4-(4-(1H-吡唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0157] x. (S)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0158] xi. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0159] xii. 3-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基丙酰胺;

[0160] xiii. (1r,4r)-4-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;

[0161] xiv. N,N-二甲基-4-(4-吗啉代-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)苯甲酰胺;

[0162] xv. 4-(4-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0163] xvi. 1-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮;

[0164] xvii. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基

苯甲酰胺；

[0165] xviii.N1-((1r,4r)-4-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)环己基)-N2-甲基草酰胺；

[0166] xix.4-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺；

[0167] xx.4-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0168] xxi.4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺；

[0169] xxii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0170] xxiii.3-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基丙酰胺；

[0171] xxiv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺；

[0172] xxv.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺；

[0173] xxvi.N-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)-1-((R)-2-羟基丙酰基)哌啶-4-甲酰胺；

[0174] xxvii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺；

[0175] xxviii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基-5-氧代吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0176] xxix.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2H-苯并[b][1,4]噻嗪-4(3H)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0177] xxx.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2H-苯并[b][1,4]噻嗪-4(3H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0178] xxxi.4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0179] xxxii.4-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0180] xxxiii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0181] xxxiv.3-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺；

[0182] xxxv.(R)-1-(4-(2-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)乙酰基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮；

[0183] xxxvi.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

- [0184] xxxvii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-乙基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0185] xxxviii.1-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺;
- [0186] xxxix.4-((4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代,1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0187] xl.(2R)-1-(4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮;
- [0188] xli.(R)-1-(4-(2-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)乙酰基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮;
- [0189] xlii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0190] xliii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺;
- [0191] xliv.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-(氟甲基)吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0192] xlv.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0193] xlvi.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0194] xlvii.4-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0195] xlviii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)嘧啶-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0196] xlix.(1r,4r)-4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;
- [0197] l.4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0198] li.(S)-4-((4-(1H-吡唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0199] lii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,3S)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0200] liii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,3S)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0201] liv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,3R)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0202] lv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0203] lvi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-

2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0204] lvii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0205] lviii.(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0206] lix.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-(三氟甲基) 吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0207] lx.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-(三氟甲基) 吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0208] lxi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-(二氟甲基) 吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0209] lxii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-(二氟甲基) 吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0210] lxiii.4-((4-((2S,3S)-2,5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0211] lxiv.4-((4-((2R,3S)-2,5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0212] lxv.4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-6-吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0213] lxvi.(S)-4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0214] lxvii.(S)-4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0215] lxviii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0216] lxix.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0217] lxx.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0218] lxxi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0219] lxxii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-氧代哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0220] lxxiii.(R)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0221] lxxiv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4-(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0222] lxxv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

- [0223] lxxvi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0224] lxxvii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0225] lxxviii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0226] lxxix.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3S,5R)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0227] lxxx.(S)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0228] lxxxii.(S)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-乙基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0229] lxxxiii.(R)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-乙基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0230] lxxxiii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(9-氧杂-6-氮杂螺[4.5]癸-6-基)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0231] lxxxiv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0232] lxxxv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0233] lxxxvi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0234] lxxxvii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,3S,6R)-2,3,6-三甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)-氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0235] lxxxviii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,3S,6S)-2,3,6-三甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)-氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0236] lxxxix.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(5-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0237] xc.(S)-N,N-二甲基-4-((4-(3-甲基吗啉代)-6-(2-(3-甲基脒基)噻唑-5-基)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)苯甲酰胺;
- [0238] xci.(S)-N,N-二甲基-4-((4-(3-甲基吗啉代)-6-(2-(3-吡啶-3-基)脒基)噻唑-5-基)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)苯甲酰胺;
- [0239] xcii.(S)-4-((4-(2-(3-环丙基脒基)噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0240] xciii.(S)-N-(5-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯氧基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)噻唑-2-基)烟酰胺;
- [0241] xciv.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0242] xcv.(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三噻-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0243] xcvi.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0244] xcvi.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0245] xcvi.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0246] xcix.(S)-4-((4-(1H-吡啶-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0247] c.(S)-4-((4-(2-氨基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0248] ci.(S)-4-((4-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0249] cii.(S)-3-氟-N,N-二甲基-4-((4-(3-甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯-[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺;

[0250] ciii.4-((4-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0251] civ.4-((4-((2R,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0252] cv.4-((4-((2R,3R)-2,5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0253] cvi.4-((4-((2S,5R)-2,5-二甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0254] cvii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0255] cviii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,5R)-2,5-二甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0256] cix.(1s,4s)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺;

[0257] cx.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-(氟甲基)吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0258] cxi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2-(氟甲基)吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0259] cxii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(1,1-二氧代硫代吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0260] cxiii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(1-氧代硫代吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0261] cxiv.2-(4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)苯基)-N,N-二甲基丙酰胺;

- [0262] cxv. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-硫代吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0263] cxvi. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(哌啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0264] cxvii. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0265] cxviii. 4-(4-(2-氨基-1H-咪唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0266] cxix. 4-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0267] cxx. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-2-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0268] cxxi. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0269] cxxii. 4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;
- [0270] cxxiii. 4-(4-((S)-3-氨基吗啉代)-6-(2-甲基噻唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0271] cxxiv. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aR,8aR)-八氢苯并[b][1,4]𩚑-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0272] cxxv. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aR,7aR)-六氢环戊并[b][1,4]𩚑-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0273] cxxvi. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((R)-2-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0274] cxxvii. 4-(4-(1H-吡唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0275] cxxviii. 1-甲基-3-(5-(4-(甲基氨基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)噻唑-2-基)脲;
- [0276] cxxix. 4-(4-(3-氧杂-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-6-(1H-吡唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0277] cxxx. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺;
- [0278] cxxxi. 3-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺;
- [0279] cxxxii. (1S,4r)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;
- [0280] cxxxiii. 4-(4-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1H-吡唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [0281] cxxxiv. (1R,4s)-4-(4-(1H-吡唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-

基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;

[0282] cxxxv. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,3S)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0283] cxxxvi. 4-(4-(2-(二甲基氨基)噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0284] cxxxvii. (1S,4r)-4-(4-(1H-吡唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;

[0285] cxxxviii. (1S,4r)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aS,7aS)-六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;

[0286] cxxxix. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aS,7aS)-六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0287] cxl. (1R,4s)-4-(4-(3-(羟甲基)苯基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;

[0288] cxli. (1R,4r)-4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((4aR,7aR)-六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;

[0289] cxlii. (1S,4r)-4-(4-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;

[0290] cxliii. (1S,4s)-4-(4-((4aR,7aR)-六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-6-(1H-吡唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基环己烷甲酰胺;

[0291] cxliv. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0292] cxlv. 4-(4-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-氨基噻唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0293] cxlvi. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((R)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0294] cxlvii. 4-(4-((S)-3-甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0295] cxlviii. 4-(4-吗啉代-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0296] cxlix. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0297] cli. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0298] clii. 4-(4-(1H-吡唑-5-基)-6-((2S,5R)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0299] cliii. 4-(4-(1H-吡唑-5-基)-6-((2R,5R)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0300] cliiii. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0301] cliv.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0302] clv.(R)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-(三氟甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0303] clvi.(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-(三氟甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0304] clvii.(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2-(三氟甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0305] clviii.(R)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2-(三氟甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0306] clix.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0307] clx.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0308] clxi.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0309] clxii.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0310] clxiii.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,3,6-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0311] clxiv.4-((4-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-6-(1H-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0312] clxv.5-(4-(苄硫基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-胺;

[0313] clxvi.(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)甲醇;

[0314] clxvii.4-((4-(6-胍基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0315] clxviii.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0316] clxix.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0317] clxx.2-(4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0318] clxxi.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N,2-三甲基苯甲酰胺;

[0319] clxxii.6-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

[0320] clxxiii.3-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0321] clxxiv.2-(3-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯

基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0322] clxxv.5-(4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-胺;

[0323] clxxvi.3-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺;

[0324] clxxvii.3-(((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺;

[0325] clxxviii.3-(1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲;

[0326] clxxix.2-(4-((4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0327] clxxx.5-(4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)嘧啶-2-胺;

[0328] clxxxi.N,N-二甲基-4-((4-吗啉代-6-(噻唑-2-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺;

[0329] clxxxii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0330] clxxxiii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺;

[0331] clxxxiv.5-(4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)噻唑-2-胺;

[0332] clxxxv.3-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0333] clxxxvi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0334] clxxxvii.5-(4-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲氧基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)噻唑-2-胺;

[0335] clxxxviii.1-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮;

[0336] clxxxix.4-((4-(2-氨基-4-甲基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0337] cxc.3-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0338] cxci.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺;

[0339] cxcii.(1S,4r)-4-((4-(1H-吡唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺;

[0340] cxciii.(1S,4r)-4-((4-(4-(羟甲基)苯基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基环己烷-1-甲酰胺;

[0341] cxciv.(S)-4-((4-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧

基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0342] cxcv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,5R)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0343] cxcvi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((4aS,7aR)-六氢环戊并[b][1,4]噻嗪-4(4aH)-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0344] cxcvii.4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺。

[0345] 本发明化合物包括以下化合物:

[0346] i. (S)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0347] ii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0348] iii. (S)-4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0349] iv.4-(4-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0350] v.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0351] vi.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0352] vii.4-(4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0353] viii.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0354] ix.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代,1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0355] x.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0356] xi.4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)噻唑-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0357] xii. (S)-4-((4-(1H-吡唑-6-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0358] xiii.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,3S)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0359] xiv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,3S)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0360] xv.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,3R)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0361] xvi.4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-

2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0362] xvii. (S) -4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0363] xviii. 4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0364] xix. (S) -4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0365] xx. (S) -4-((4-(6-氨基-4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0366] xxi. 4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0367] xxii. 4-((4-6-氨基吡啶-3-基)-6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0368] xxiii. (S) -4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0369] xxiv. 4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0370] xxv. (S) -4-((4-(1H-吡啶-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0371] xxvi. (S) -3-氟-N,N-二甲基-4-((4-(3-甲基吗啉代)-6-(1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) 苯甲酰胺;

[0372] xxvii. 4-(4-(1H-吡啶-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0373] xxviii. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,3S)-2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0374] xxix. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((2S,5S)-2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0375] xxx. 4-(4-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-氨基噻唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0376] xxxi. 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

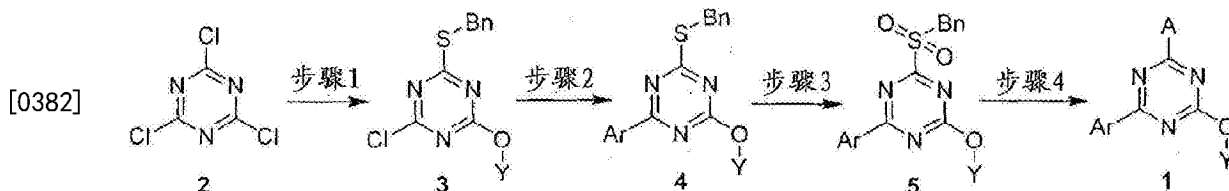
[0377] xxxii. 4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,3-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0378] xxxiii. 4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(2,5-二甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺。

[0379] B. 本发明化合物的合成

[0380] 本发明化合物可通过如下所示的合成方案中的任何一种来合成:

[0381] 一般合成方案A



[0383] 一般过程包括在合适碱的存在下在溶剂(如THF)中使硫醇(如苄硫醇)与稍过量的氰尿酰氯[2]发生初始反应,随后添加羟基酰胺。该碱可以是非反应性叔胺。期望产物[3]可使用标准实验室纯化方法(如柱色谱)进行进一步纯化。中间体[3]可在具有适当硼酸酯或硼酸或有机锡试剂的一般Suzuki或Stille偶联条件下提供[4]。在具有试剂(如过硫酸氢钾制剂(oxone))的氧化条件下,中间体[4]可转化成[5]。通过适当吗啉与[5]反应,可获得期望化合物[1]。在某些情况下,使用标准技术对通过该过程产生的式[1]化合物环上的取代基进行进一步发展以得到该系列的其他成员。

[0384] 一般合成方案B

[0385] 用于合成本发明的式(I)化合物的方法包括以下步骤:

[0386] i. 在适当碱的存在下使亲核试剂与稍过量的氰尿酰氯在适当溶剂中反应以得到中间体;

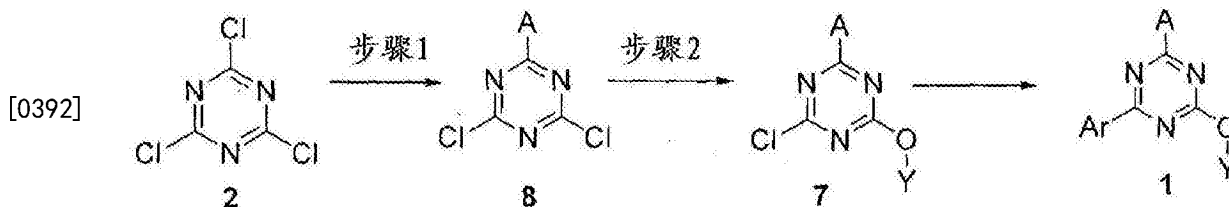
[0387] ii. 在碱的存在下用亲核反应物处理步骤(i)的中间体;

[0388] iii. 任选地纯化步骤(ii)的化合物;

[0389] iv. 使步骤(ii)或步骤(iii)的中间体经受钯催化的Suzuki或Stille偶联反应。

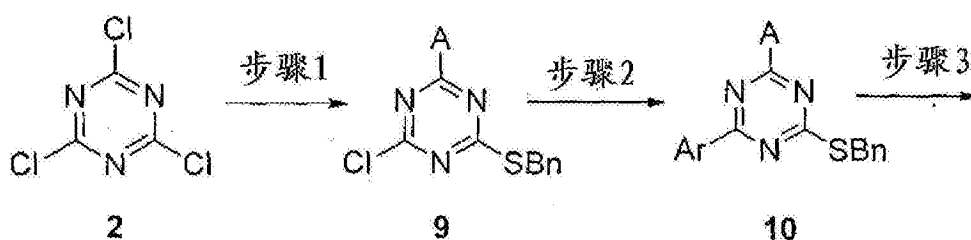
[0390] 在上述方案中,步骤(i)的亲核试剂可以是吗啉或类似化合物。溶剂可以是适于溶解所述化合物的任何溶剂。也可使用溶剂的混合物。所述碱可以是非反应性叔胺或适当的无机盐(如碳酸氢钠)。纯化可通过包括色谱在内的任何技术来进行。

[0391] 下文中描述了该方案:

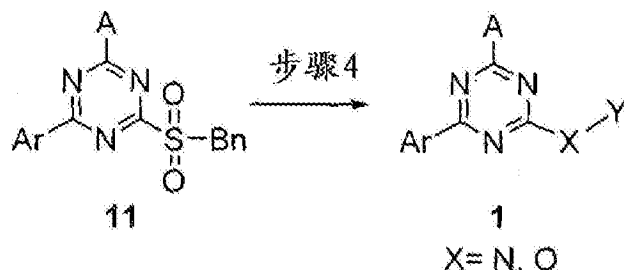


[0393] 一般过程包括在适当碱的存在下在溶剂(如丙酮/THF和水)中使亲核试剂(如吗啉)与稍过量的氰尿酰氯[2]发生初始反应。所述碱可以是非反应性叔胺或适当的无机盐(如碳酸氢钠)。虽然单加成产物占优势,一般会形成少量由两分子吗啉加成产生的2-氯-4,6-二-吗啉-4-基-[1,3,5]-三嗪,但是其可在最终步骤纯化期间被有效移除。然后,在碱(如叔胺或碳酸氢钠)的存在下用亲核反应物处理中间体[8]。该阶段的色谱纯化将产生非常纯的中间体[7],用于最终的钯催化Suzuki或Stille偶联反应。所使用的硼酸、酯和有机锡一般为市售的或可使用本领域技术人员已知的方法以直接方式制备。在某些情况下,使用标准技术对通过该过程产生的式[1]化合物环上的取代基进行进一步发展以得到该系列的其他成员。

[0394] 一般合成方案C

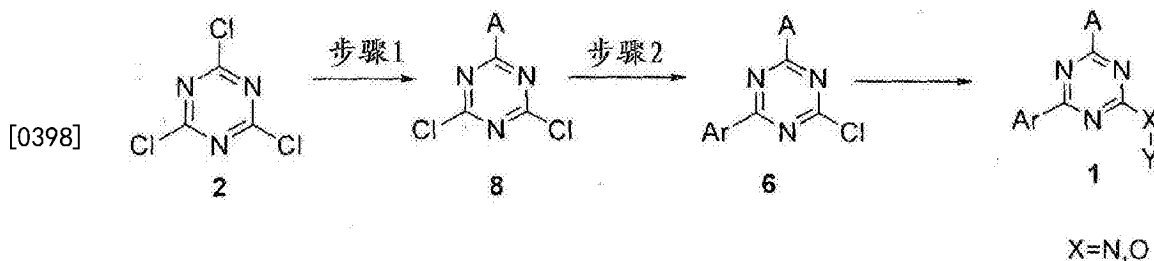


[0395]



[0396] 一般过程包括在适当碱的存在下在溶剂(如丙酮/THF和水)中使亲核试剂(如吗啉)与稍过量的氰尿酰氯[2]发生初始反应,随后添加硫醇(如苄硫醇)。所述碱可以是非反应性叔胺或适当的无机盐(如碳酸氢钠)。期望产物[9]可使用标准实验室纯化方法(如柱色谱)进行进一步纯化。中间体[9]在具有适当硼酸盐/酯或硼酸或有机锡试剂的一般Suzuki或Stille偶联条件下可提供[10]。在具有试剂(如过硫酸氢钾制剂)的氧化条件下中间体[10]可转化成[11]。用适当亲核试剂进攻到[11]上可获得期望结构[1]。在某些情况下,使用标准技术对通过该过程产生的式[1]化合物环上的取代基进行进一步发展以得到该系列的其他成员。

[0397] 一般合成方案D



[0399] 一般过程包括在适当碱的存在下在溶剂(如丙酮/THF和水)中使亲核试剂(如吗啉)与稍过量的氰尿酰氯[2]发生初始反应。所述碱可以是非反应性叔胺或适当的无机盐(如碳酸氢钠)。虽然单加成产物占优势,一般会形成少量由两分子吗啉加成产生的2-氯-4,6-二-吗啉-4-基-[1,3,5]-三嗪,但是其可在最终步骤纯化期间被有效移除。中间体[8]在具有适当硼酸盐/酯或硼酸或有机锡试剂的Suzuki或Stille偶联条件下可提供[6]。使用非反应性碱(如叔胺)或适当的无机盐(如碳酸氢钠)通过适当的亲核试剂进攻到[6]上可获得期望结构[1]。在某些情况下,使用标准技术对通过该过程产生的式[1]化合物环上的取代基进行进一步发展以得到该系列的其他成员。

[0400] 一般合成方案E:

[0401] 用于合成本发明的式(I)化合物的方法之一包括这样的反应方案,其包括以下步骤:

[0402] i. 使被取代的杂芳族酰胺与稍过量的磷酰氯反应;

[0403] ii. 用被取代的脒进行环化, 以导致形成被芳基取代的3,5-二氯三嗪核;

[0404] iii. 在有机碱/无机碱的存在下用亲核试剂处理被芳基取代的3,5-二氯三嗪核以产生中间体;

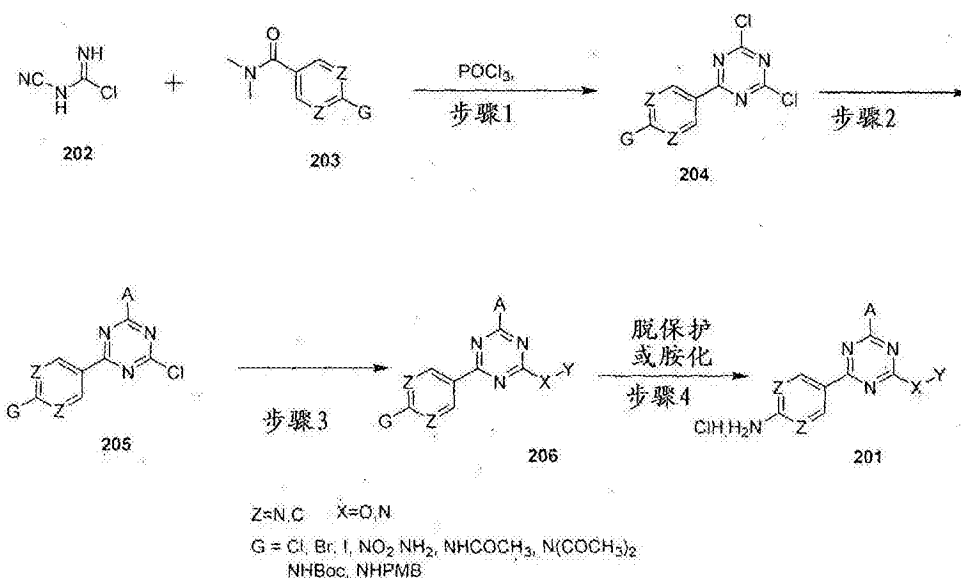
[0405] iv. 在无机碱的存在下使步骤(iii)的中间体与另一种亲核试剂偶联以产生另一种中间体;

[0406] v. 任选地纯化步骤(iv)的中间体;

[0407] vi. 通过适当的亲核试剂(如氨)进攻使步骤(iv)或(v)的中间体发生胺化(当G=Cl、Br或碘时), 以产生期望化合物。

[0408] 在上述方案中, 所述杂芳族酰胺可为6-取代的N,N-二甲基芳基酰胺或类似物。被取代的脒可为例如N-氰基氯甲脒或类似化合物。亲核试剂可为例如吗啉或等同物。有机碱/无机碱可为例如叔胺或碳酸氢钠或碳酸氢钾或等同物。步骤(iv)中的亲核试剂可为例如被取代的羟基-苯甲酰胺或等同物, 并且步骤(v)中的亲核试剂可为例如氨或等同物。

[0409] 下文中说明了该方案:

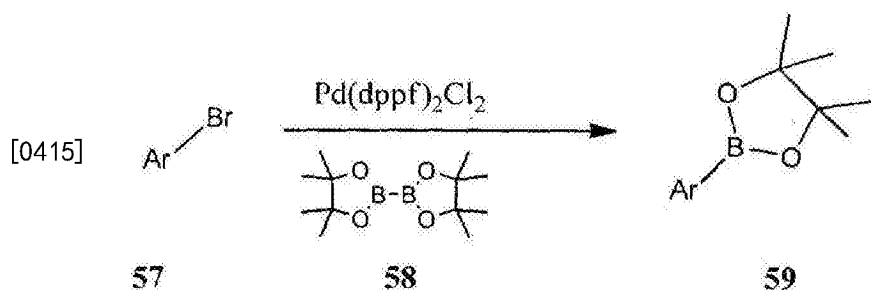


[0411] 一般过程包括使6-取代的N,N-二甲基芳基酰胺[203]与稍过量的磷酰氯发生初始反应(形成亚胺盐)以及用N-氰基氯甲脒[202]进行环化, 导致形成被芳基取代的3,5-二氯三嗪核[204]。然后, 在碱(如叔胺或碳酸氢钠或碳酸钾)的存在下用亲核反应物(如吗啉)处理中间体[204]产生中间体[205], 其与亲核反应物(如被取代的羟基-苯甲酰胺)和适当的无机盐(如碳酸钾)进一步偶联得到[206]。期望结构[206]可用[203]上的取代吡啶来获得。该阶段的色谱纯化将产生非常纯的中间体[206], 用于最终的脱保护反应。通过使适当的亲核试剂(如氨)进攻到[206]上通过脱保护或胺化可获得期望结构[201]。在某些情况下, 使用标准技术对通过该过程产生的式[1]化合物环上的取代基进行进一步发展以得到该系列的其他成员。

[0412] 用于合成芳基/杂芳基硼酸酯的一般方案

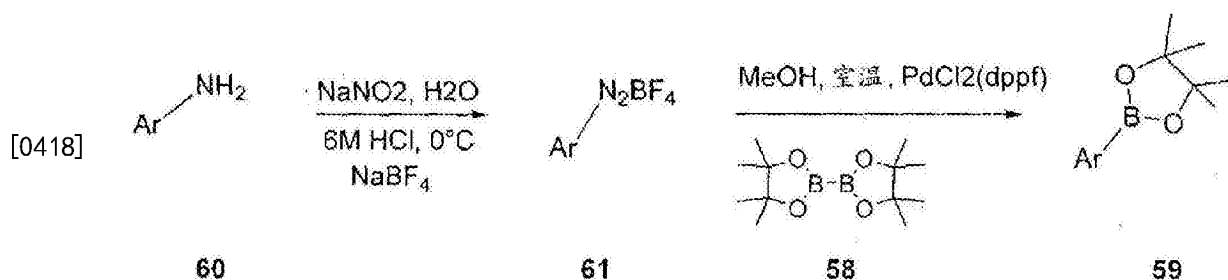
[0413] 芳基/杂芳基硼酸酯可通过方法如方案F或方案G中示出的那些方法来合成。

[0414] 方案F



[0416] 在40℃至100℃中变化的温度下,可在溶剂(如DMSO)中使用钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II))和硼酸酯源(如双(频哪醇合)二硼[58])由相应的芳基卤(如芳基溴[57])合成芳基硼酸酯[59]。

[0417] 方案G



[0419] 如方案G所示,由相应的芳基胺[60]也可合成芳基硼酸酯[59]。通过用试剂如水性亚硝酸钠和盐酸处理可使芳基胺转化成相应的四氟硼酸重氮盐[61]。在RT下在诸如甲醇的溶剂中在适当的钯催化剂如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)的存在下,相应的四氟硼酸重氮盐在与硼酸酯源(如双(频哪醇合)二硼[58])反应后可提供芳基硼酸酯[59]。

[0420] C. 药物组合物

[0421] 在一个实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含如本文所限定的式1化合物,以及诸如佐剂、载剂、缓冲剂或稳定剂的可药用赋形剂。诸如佐剂、载剂、缓冲剂或稳定剂的可药用赋形剂是无毒的并且不干扰活性成分的功效。载剂或其他材料的精确性质可取决于施用途径,其可以是经口或通过注射的,如经皮、皮下、或静脉内注射。

[0422] 在用于经口施用的剂型中提供了药物组合物,其包含本文所提供的化合物以及一种或更多种可药用赋形剂或载剂。本文所提供的可配制为经口施用的药物组合物可以为片剂、胶囊、粉末或液体形式。片剂可包含固体载剂或佐剂。液体药物组合物一般包含液体载剂,如水、石油、动物油或植物油、或者矿物油或合成油。生理盐溶液,右旋糖或其他糖溶液,或二醇(如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇)可包括在内。胶囊可包含固体载剂,如明胶。可在用于肠胃外施用的剂型中提供药物组合物,以及一种或更多种可药用赋形剂或载剂。当可将药物组合物配置为静脉内、经皮或皮下注射时,活性成分可以为肠胃外可接受的水溶液形式,其是无热原的并具有合适的pH、等渗性和稳定性。本领域相关技术人员使用例如等渗载体(如氯化钠注射液、林格注射液或乳酸化林格注射液)完全能够制备出合适的溶液。根据需要也可包含防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或其他添加剂。将药物组合物提供在用于局部施用的剂型中,其包含本文所提供的化合物以及一种或更多种可药用赋形剂或载剂。还可将药物组合物配制为修饰释放剂型,包括延迟释放剂型、持续释放剂型、延长释放剂型、延缓释放剂型、脉冲释放剂型、控制释放剂型、加速释放剂型和快速释放剂型、靶向释放剂型、程序化释放剂型和胃滞留剂型。

[0423] 本文提供的药物组合物可以以单位剂型或多剂型提供。如本文所使用的单位剂型是指本领域已知的适用于施用于人和动物个体并单独包装的物理上独立的单位。每个单位剂量包含足以产生期望治疗效果的预定量活性成分,以及所需的药物载剂或赋形剂。单位剂型的实例包括安瓿、注射器以及单独包装的片剂和胶囊。单位剂型可以以其一部分或多份施用。多剂型是包装在单个容器中欲以分开的单位剂型施用的多个相同单位剂型。多剂型的实例包括小瓶、片剂瓶或胶囊瓶、或者品脱或加仑瓶。

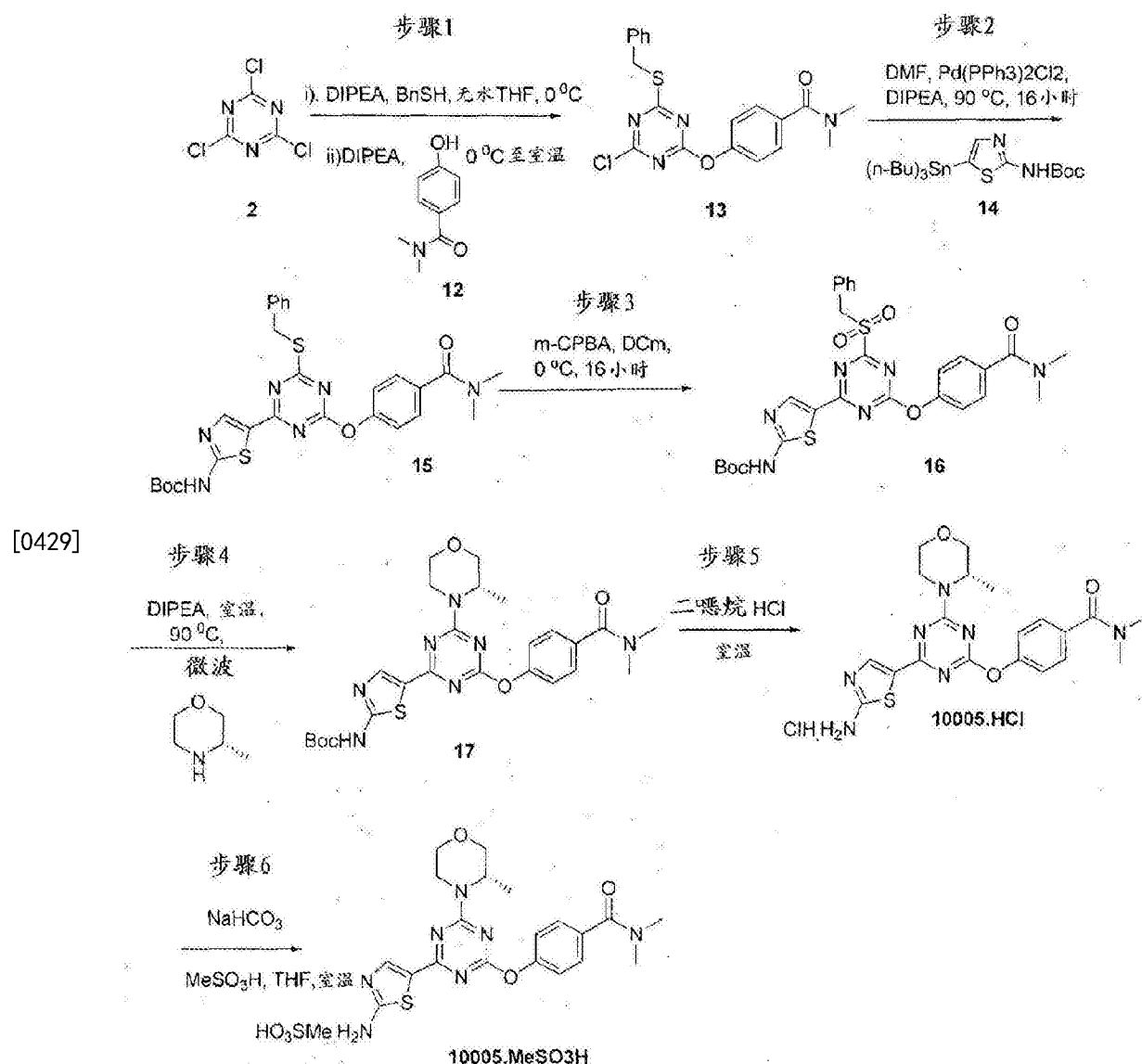
[0424] 本文提供的药物组合物可施用一次,或者以一定的时间间隔施用多次。

[0425] D. 使用方法

[0426] 本发明的化合物可设计成单独或与PI3K/mTOR途径中的其他酶一起抑制mTOR。因此,本发明人提供了预防其中指示mTOR增加的任何病症的方法或用于其中指示mTOR增加的病症的疗法。所述疗法包括将如本文所限定的式1化合物施用于有此需要的患者。在一个方面中,所述化合物还可抑制PI3激酶,并因此也可用于治疗表现出PI3激酶活性增加的病症。

[0427] E. 实验

[0428] 方案1:使用方案A合成(S)-4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[0430] 步骤1

[0431] 在三颈RB烧瓶中在惰性气氛下将氰尿酰氯 [2] (1.0g, 5.4mmol) 悬于无水THF (20ml) 中并使用冰浴冷却, 随后添加DIPEA (5.16mmol) 和苄硫醇 (5.08mmol)。将反应混合物在0℃至4℃下搅拌1小时并通过TLC测试 (5%EtOAc/己烷) 监测。将DIPEA (5.40mmol) 和4-羟基-N,N-二甲基苯甲酰胺 [12] (5.40mmol) 的混合物添加到反应混合物中, 随后在室温下再搅拌3小时。在减压下使过量溶剂蒸发以获得粗产物, 其使用硅胶柱色谱 (洗脱液, 25% EtOAc/己烷) 纯化以获得产率为87%的产物 [13]。ESIMS: 401 ($M^+ + 1$)。

[0432] 步骤2

[0433] 在三颈圆底烧瓶中将化合物 [13] (1.0g, 2.5mmol) 溶解在10ml DMF中, 随后添加 [14] (1.84g, 3.75mmol) 和DIPEA (7.5mmol)。使用氮气将反应混合物脱气30分钟, 随后添加钯催化剂 (0.125mmol)。将反应混合物在90℃下加热16小时并通过TLC (5%MeOH/DCM) 监测。完成之后, 将反应混合物用DCM稀释并用水洗涤, 随后用盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发以获得粗产物, 其使用硅胶柱色谱使用2%MeOH/DCM纯化得到产率为30%的产物 [15]。ESIMS: 565 ($M^+ + 1$)。

[0434] 步骤3

[0435] 在0℃至4℃下在惰性气氛下将化合物 [15] (0.400, 0.709mmol) 溶解在20ml DCM中, 随后逐滴添加m-CPBA (1.77mmol)。使反应物的温度升高至达到室温并搅拌16小时。反应进展通过TLC (5%MeOH/DCM) 监测。完成之后, 反应混合物用DCM稀释并用饱和NaHCO₃溶液连续洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下蒸发。所获得的产物 [16] 足够纯, 从而可不经任何进一步纯化而用于下一步骤。ESIMS: 597 ($M^+ + 1$)。

[0436] 步骤4

[0437] 在微波反应器中将化合物 [16] (0.400g, 0.689mmol)、3-(S)-甲基吗啉 (0.074g, 0.757mmol) 溶解在乙腈中, 随后添加DIPEA (1.378mmol)。在微波条件下将反应混合物加热至90℃保持30分钟。在减压下移除过量溶剂, 得到粗产物, 使用3%MeOH/DCM使其经受硅胶柱色谱以得到产率为42%的纯产物 [17]。ESIMS: 542 ($M^+ + 1$)。

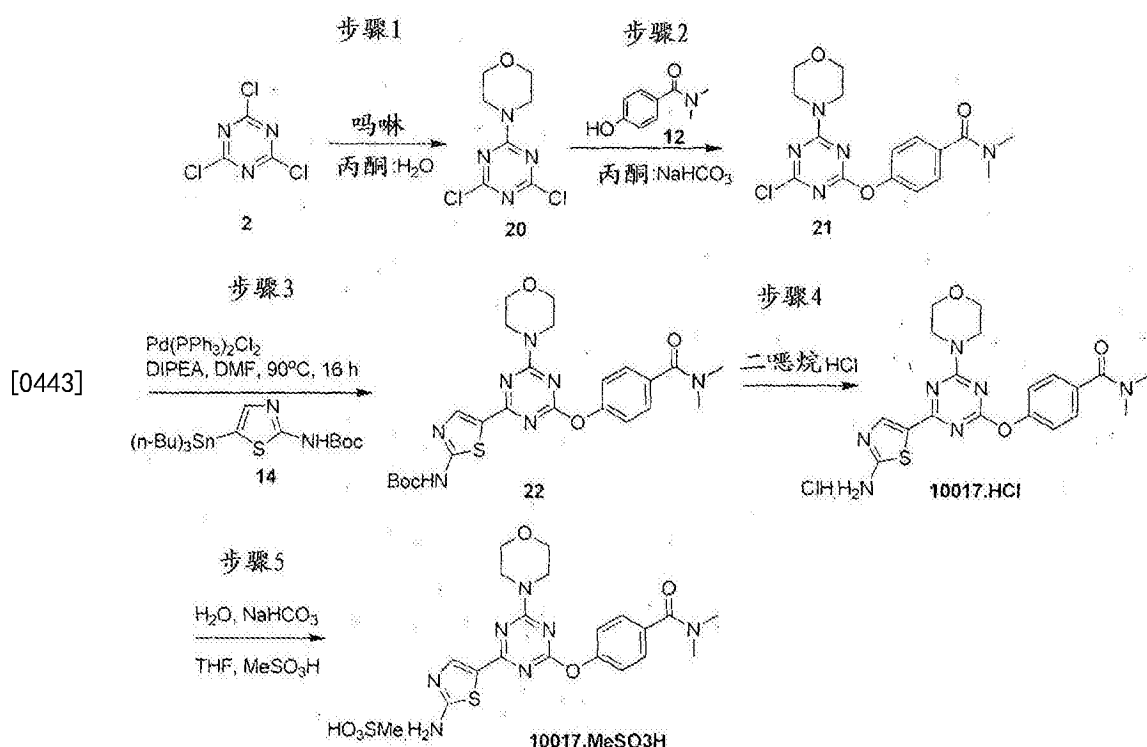
[0438] 步骤5

[0439] 将化合物 [17] (0.150g, 0.277mmol) 溶于二噁烷HCl (4M) 中并且在室温下将混合物搅拌24小时。蒸发溶剂并通过用DCM、醚和戊烷洗涤纯化粗产物获得产率为88%的化合物 [10005.HCl]。ESIMS: 442 ($M^+ + 1$)。

[0440] 步骤6

[0441] 将化合物 [10005.HCl] (0.100g, 0.226mmol) 溶于水中。向其中逐滴添加NaHCO₃ (水溶液) 直到pH=7。将混合物在室温下搅拌1小时。过滤白色沉淀并干燥以得到产物。将产物溶于THF中, 向其中添加甲磺酸 (0.013ml, 0.204mmol) 并将所得混合物在室温下搅拌2小时。蒸发溶剂, 并从CHCl₃:环己烷 (7:3) 中结晶出粗产物以产生作为白色粉末的10005.MeSO₃H (0.098g, 90%产率)。ESIMS: 442 ($M^+ + 1$)。

[0442] 方案2: 使用方案B合成4-((4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[0444] 步骤1

[0445] 将化合物 [2] (20g, 108.4mmol) 溶于丙酮(100ml):水(30ml)中。在0℃下逐滴添加吗啉(9.44ml, 108.4mmol)的丙酮溶液(10ml)。将反应混合物在0℃下搅拌3小时;过滤掉反应期间形成的固体。浓缩滤液并再次用丙酮:水(3:1)稀释;再次过滤沉淀的固体,合并这两份固体并干燥以得到作为白色固体的化合物 [20] (14g, 55%)。

[0446] ESIMS: 235 (M^+ +1)。

[0447] 步骤2

[0448] 将化合物 [20] (3.2g, 13.6mmol) 溶于丙酮:NaHCO₃ (水溶液) [1:1] 的溶液(30ml)中。反应物质变得浑浊并在室温下搅拌直到起泡停止。添加化合物 [12] (1.49g, 10.8mmol) 并将反应物质在室温下再搅拌2小时。从反应混合物中蒸发过量的丙酮至干燥。添加更多的水(20ml)并通过布氏漏斗过滤混合物。用DCM洗涤滤液;丢弃DCM层并将水层酸化至pH=4。过滤所形成的沉淀,用水洗涤并干燥以得到作为白色固体的化合物 [21] (3.5g, 76%)。

[0449] ESIMS: 364 (M^+ +1)。

[0450] 步骤3

[0451] 将化合物 [21] (2.0g, 5.4mmol) 溶于DMF(10ml)中。添加化合物 [14] (4.04g, 8.10mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.386g, 0.554mmol)、DIPEA (1.95ml, 10.8mmol)。将混合物在95℃下加热16小时。完成之后,使混合物冷却至室温,倒入冰水混合物,过滤所形成的沉淀以获得作为类白色固体的化合物 [22] (1.5g, 50%产率)。

[0452] ESIMS: 528 (M^+ +1)。

[0453] 步骤4

[0454] 将化合物 [22] (1.00g, 1.89mmol) 溶于二噁烷HCl(4M, 20ml)中并将混合物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂并通过用DCM、醚和戊烷洗涤纯化粗产物以获得作为白色固体的化合物 [10017.HCl] (0.700g, 86%产率)。

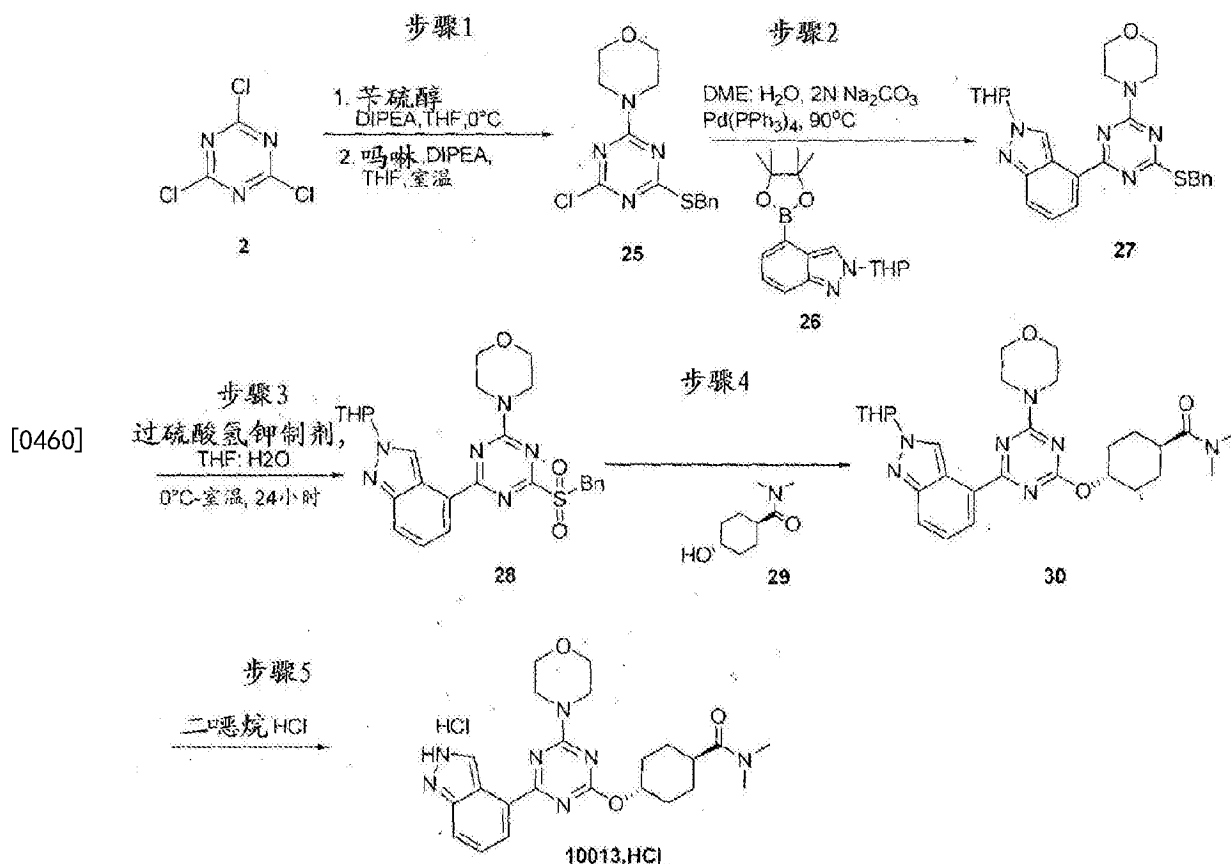
[0455] ESIMS: 428 ($M^+ + 1$) . .

[0456] 步骤5

[0457] 将化合物 [10017.HCl] (0.500g, 1.17mmol) 溶于水中。向其中逐滴添加 NaHCO_3 (水溶液) 中直到实现 $\text{pH}=7$ 。将混合物在室温下搅拌1小时。过滤白色沉淀并干燥以得到产物。将产物溶于THF中, 向其中添加甲磺酸 (0.075ml, 1.17mmol) 并将所得混合物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂并从 CHCl_3 : 环己烷 (7:3) 中结晶出粗品以产生作为白色粉末的 [10017.MeSO₃H] (0.580g, 95% 产率)。

[0458] 使用上述合成过程合成了化合物10005、10009、10016、10015、10014、10022、10051、10058、10129、10137、10138、10139、10141、10144、10145、10147、10175。

[0459] 方案3: 使用方案C合成 (1r, 4r) -4 ((4-(2H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基) 氧基) -N,N-二甲基环己烷甲酰胺



[0461] 步骤1

[0462] 在0°C下在氮气气氛下将苄硫醇 (1.3ml, 10.26mmol) 和DIPEA (1.7ml, 10.37mmol, 0.95当量) 添加到化合物 [2] (2g, 10.92mmol) 的无水THF溶液中, 保持2小时。使用TLC监测起始材料 [2] 的消耗。起始材料消耗后, 添加吗啉 (0.95ml, 10.92mmol) 和DIPEA (1.8ml, 10.92mmol)。然后将混合物在室温下搅拌3小时, 随后在减压下移除溶剂。通过50%EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱进行纯化以得到作为白色固体的化合物 [25] (2.5g, 71%)。

[0463] ESIMS: 323 ($M^+ + 1$) . .

[0464] 步骤2

[0465] 向化合物 [25] (2g, 5.59mmol) 的 $\text{DME}:\text{H}_2\text{O}:4:1$ 溶液中添加5ml的2M Na_2CO_3 , 随后添加化合物 [26] (2.16g, 6.78mmol)。之后, 添加四钯 (tetrakis palladium) (323mg,

0.279mmol) 并将反应在惰性条件、90℃下加热过夜。在真空下移除DME并且用2×200ml DCM萃取反应物质。合并DCM萃取物,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后蒸发以获 得粘稠的深褐色材料。将该材料通过40%EtOAc/己烷的硅胶柱色谱纯化以获得作为浅黄色固体的化合物[27] (1.2g,45%产率)。

[0466] ESIMS:489 (M^+ +1)。

[0467] 步骤3

[0468] 在0℃下向化合物[27] (1.0g,2.04mmol)的THF:水:1:1溶液(50ml)中分批添加过硫酸氢钾制剂(3.14g,5.12mmol)。在0℃下搅拌1小时之后,将反应混合物在室温下再搅拌24小时。反应完成之后,添加50ml水,并用2×100ml EtOAc萃取反应物质。合并EtOAc层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩以得到作为浅黄色固体的化合物[28] (0.9g,85%产率)。

[0469] ESIMS:521 (M^+ +1)。

[0470] 步骤4

[0471] 在0℃下在惰性气氛下向化合物[29] (0.090g,0.528mmol)的THF(10ml)溶液中添加氢化钠(0.021g,0.528mmol)。在0℃下搅拌1小时之后,添加化合物[28] (0.25g,0.48mmol)。然后将混合物在室温下搅拌3小时,随后在减压下移除溶剂。通过50%EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱纯化以获得作为白色固体的化合物[30] (0.105g,44%产率)。

[0472] ESIMS:536 (M^+ +1)。

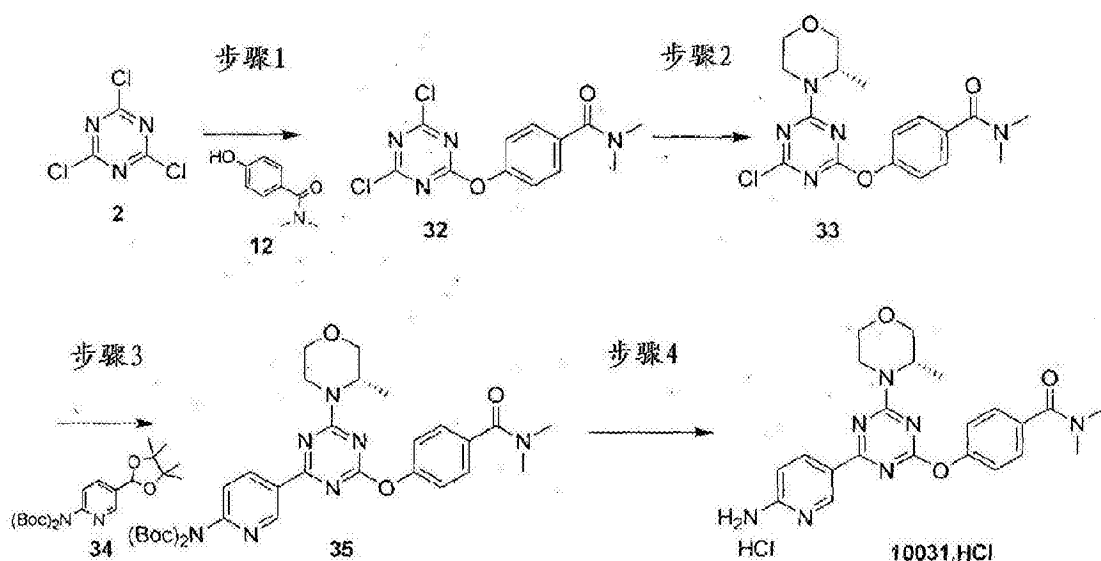
[0473] 步骤5

[0474] 将化合物[30] (0.100g,0.186mmol)溶于二噁烷HCl(4M,20ml)中并将混合物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂并通过用DCM、醚和戊烷洗涤纯化粗产物以获得作为白色固体的化合物[10013.HCl] (0.070g,86%产率)。

[0475] ESIMS:452 (M^+ +1)。

[0476] 使用上述合成方案合成了化合物10001、10002、10008、10018、10019、10021。

[0477] 方案4:合成(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基-N,N-二甲基苯甲酰胺



[0479] 步骤1

[0480] 在0℃下向化合物[2] (5.00g, 27.17mmol) 的THF溶液中添加DIPEA (4.89ml, 27.17mmol) 和化合物[12] (4.45g, 27.17mmol)。将混合物在0℃下搅拌4小时。使用TLC监测起始材料[2]的消耗。起始材料消耗后,在减压下移除溶剂。通过20%EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱进行纯化以获得作为白色固体的化合物[32] (6.0g, 71%)。

[0481] ESIMS: 313 ($M^+ + 1$)。

[0482] 步骤2

[0483] 在0℃下向化合物[32] (2.0g, 6.14mmol) 的氯仿溶液中添加TEA (0.89ml, 6.14mmol) 和(S)-3-甲基吗啉 (0.647g, 6.14mmol)。在0℃下将所得混合物搅拌3小时。使用TLC监测起始材料[32]的消耗。起始材料消耗后,在减压下移除溶剂。通过用20%EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱纯化以获得作为白色固体的化合物[33] (1.65g, 68%)。

[0484] ESIMS: 378 ($M^+ + 1$)。

[0485] 步骤3

[0486] 向化合物[33] (0.500g, 1.32mmol) 的DME:H₂O:4:1溶液中添加5ml的2M Na₂CO₃,随后添加化合物[34] (0.850g, 2.10mmol)。之后,添加四钨 (76mg, 0.066mmol) 并将反应在惰性条件下在120℃下加热过夜。在真空下移除DME并用2×200ml DCM萃取反应物质。合并DCM萃取物,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后蒸发以获得粘稠的深褐色材料。该材料通过2%MeOH/DCM的硅胶柱色谱纯化以获得作为浅黄色固体的化合物[35] (0.150g, 18%产率)。

[0487] ESIMS: 636 ($M^+ + 1$)。

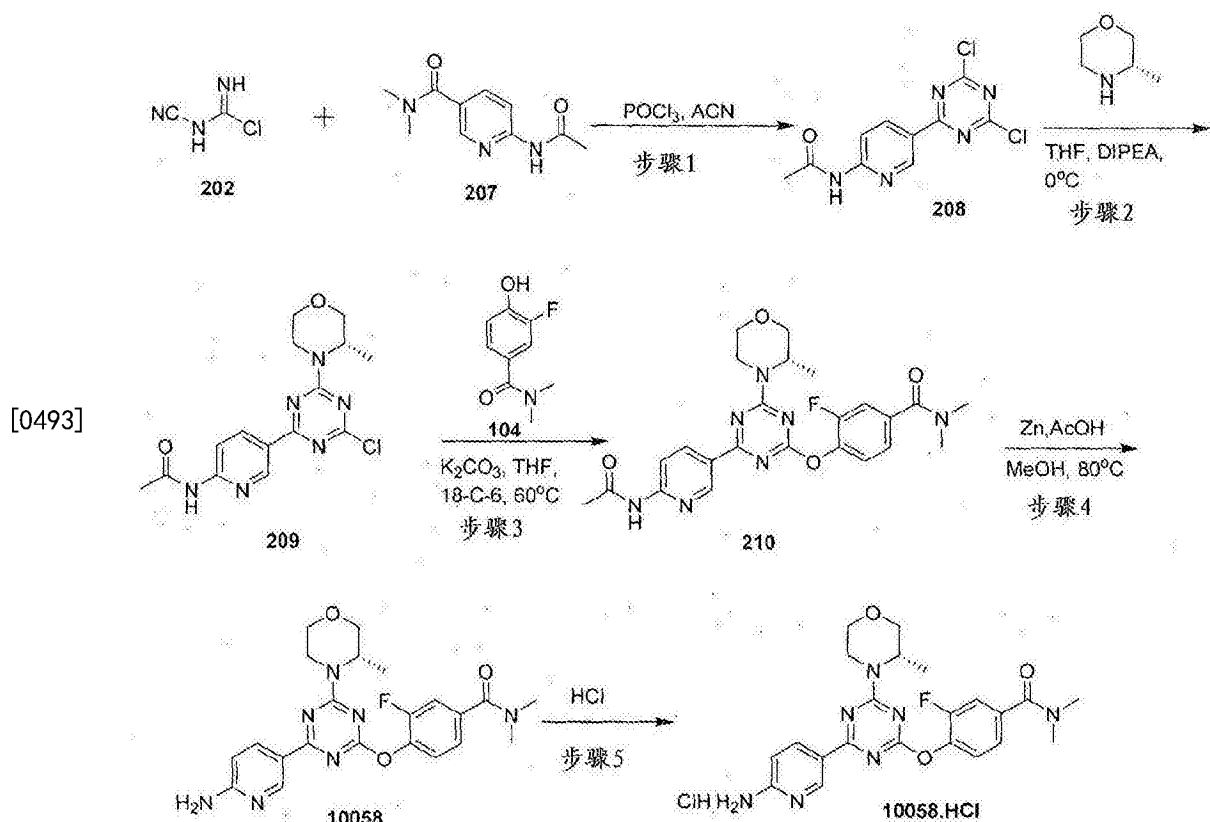
[0488] 步骤4

[0489] 将化合物[35] (0.100g, 0.157mmol) 溶于二噁烷HCl (4M, 20ml) 中并将混合物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂并通过用DCM、醚和戊烷洗涤纯化粗产物以获得作为白色固体的化合物[10031.HCl] (0.035g, 51%产率)。

[0490] ESIMS: 436 ($M^+ + 1$)。

[0491] 通过使用适当的硼酸酯和stanyl试剂根据方案7合成了化合物10004、1000510006、10010、10011、10020、10029、10053、10057、10058、10064、10069、10070、10071、10072、10075、10076、10077、10078、10079、10082、10083、10085、10086、10088、10090、10095、10096、10097、10098、10099、10100、10103、10104、10105、10115、10118、10119、10122、10123、10124、10125、10126、10127、10128、10130、10131、10132、10134、10136、10137、10138、10138、10140、10142、10144、10146、10147、10153、10154、10156、10157、10158、10159、10160、10175、10913、10925。

[0492] 方案5: 根据方案E合成(S)-4-((4-(6-氨基吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐[10058.HCl]



[0494] 步骤1

[0495] 将化合物 [207] (1.0g, 4.8mmol)、POCl₃ (0.88ml, 9.6mmol) 和 1ml CAN 在室温下搅拌 3 小时。添加化合物 [202] (1.2g, 12mmol) 并将混合物在 60℃ 下加热 1 小时。起始材料消耗后, 用水 (20ml) 将反应混合物淬灭。用乙酸乙酯 (3×50ml) 萃取反应混合物。分离有机层并且用 5% NaHCO₃ (30ml) 溶液和盐水溶液 (30ml) 洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下浓缩以获得作为黄色固体的化合物 [208] (0.67g, 50%)。

[0496] ESIMS: 284 (M⁺+1)。

[0497] 步骤2

[0498] 在 0℃ 下向化合物 [208] (1.0g, 3.5mmol) 的 THF (100ml) 溶液中添加 DIPEA (0.6ml, 3.5mmol) 和 (S)-3-甲基吗啉 (0.353g, 3.5mmol)。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时。使用 TLC 监测起始材料 [208] 的消耗。起始材料消耗后, 在减压下移除溶剂。通过 20% EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱纯化以获得作为近褐色固体的化合物 [209] (1.1g, 89%)。

[0499] ESIMS: 349.1 (M⁺+1)

[0500] 步骤3

[0501] 向化合物 [209] (1.0g, 2.8mmol) 的 DMF (6ml) 溶液中添加 K₂CO₃ (0.98g, 7.1mmol) 和化合物 [104] (0.56g, 3.08mmol), 随后添加催化量的 18-冠-6 (50mg)。将混合物在 60℃ 下加热 4 小时。使用 TLC 监测起始材料 [209] 的消耗。起始材料消耗后, 将反应冷却至室温, 用水 (40ml) 淬灭。用乙酸乙酯 (3×60ml) 萃取反应混合物。分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下浓缩以得到粗产物。通过 1.5% MeOH/DCM 的硅胶柱色谱纯化以获得作为白色固体的化合物 [210] (1.33g, 94%)。

[0502] ESIMS: 496.2 (M⁺+1)。

[0503] 步骤4

[0504] 向化合物 [210] (1.0g, 2.0mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液中添加 Zn (0.4g, 6.0mmol), 随后添加乙酸 (0.5ml)。将混合物在 80℃ 下加热 14 小时。使用 TLC 监测起始材料 [210] 的消耗。起始材料消耗后, 将反应冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤并用 DCM (100ml) 洗涤。将有机层与饱和 NaHCO₃ (30ml) 溶液搅拌, 分离并用水 (50ml) 和盐水溶液 (30ml) 洗涤。经 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩以获得作为白色固体的化合物 [10058] (0.82g, 89%)。

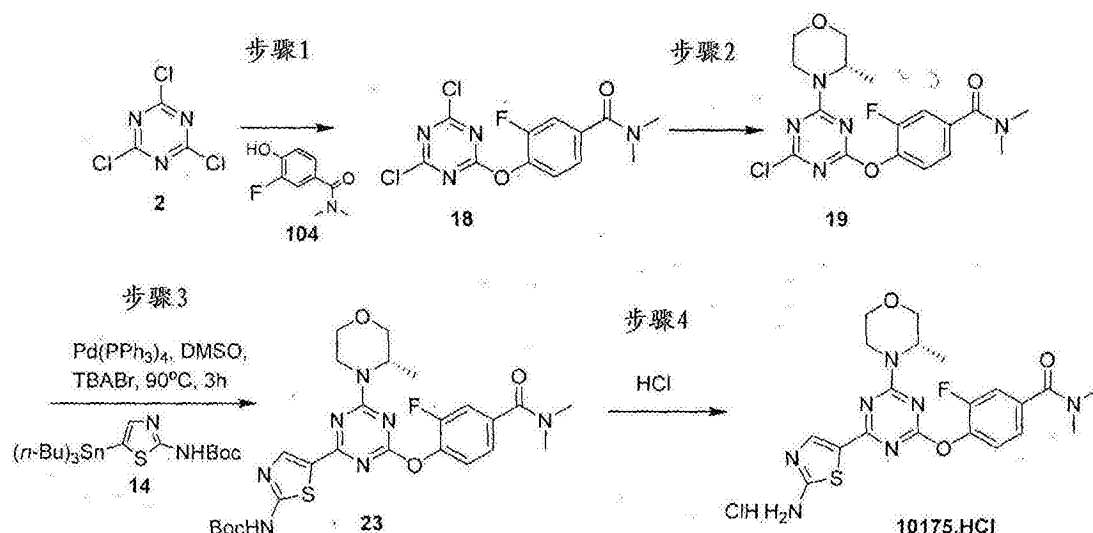
[0505] ESIMS: 454.5 (M⁺+1)

[0506] 步骤5

[0507] 将化合物 [10058] (1.0g, 2.2mmol) 溶于二乙醚 HCl (20ml) 中并且将混合物在室温下搅拌 30 分钟。在减压下浓缩溶剂以获得作为白色固体的化合物 [10058.HCl] (1.05g, 97% 产率)。

[0508] ESIMS: 454.2 (M⁺+1)

[0509] 方案6: 合成 4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐



[0511] 步骤1

[0512] 在 0℃ 下向化合物 [2] (5.00g, 27.17mmol) 的 THF 溶液中添加 DIPEA (4.89ml, 27.17mmol) 和化合物 [104] (4.97g, 27.17mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 4 小时。使用 TLC 监测起始材料 [2] 的消耗。起始材料消耗后, 在减压下移除溶剂。通过 20% EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱纯化以获得作为白色固体的化合物 [18] (6.38g, 71%)。

[0513] ESIMS: 332 (M⁺+1)

[0514] 步骤2

[0515] 在 0℃ 下向化合物 [18] (2.0g, 6.06mmol) 的氯仿溶液中添加 TEA (0.89ml, 6.14mmol) 和 (S)-3-甲基吗啉 (0.612g, 6.06mmol)。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 3 小时。使用 TLC 监测起始材料 [18] 的消耗。起始材料消耗后, 在减压下移除溶剂。通过 20% EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱纯化以获得作为白色固体的化合物 [19] (1.62g, 68%)。

[0516] ESIMS: 396 (M⁺+1)

[0517] 步骤3

[0518] 向化合物 [19] (0.500g, 1.26mmol) 的 DMSO (5ml) 溶液中添加 TBAB (0.041g,

0.126mmol), 随后添加化合物[14] (0.930g, 1.89mmol)。用氮气净化混合物20分钟。之后, 添加四钨 (73mg, 0.063mmol) 并在90℃下在惰性条件下将反应加热3小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入冰中, 用盐水洗涤并用乙酸乙酯 (2×100ml) 萃取反应物质。合并有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸发以获得粘稠的深褐色材料。该材料通过2% MeOH/DCM的硅胶柱色谱纯化以获得作为浅黄色固体的化合物[23] (0.424g, 60%产率)。

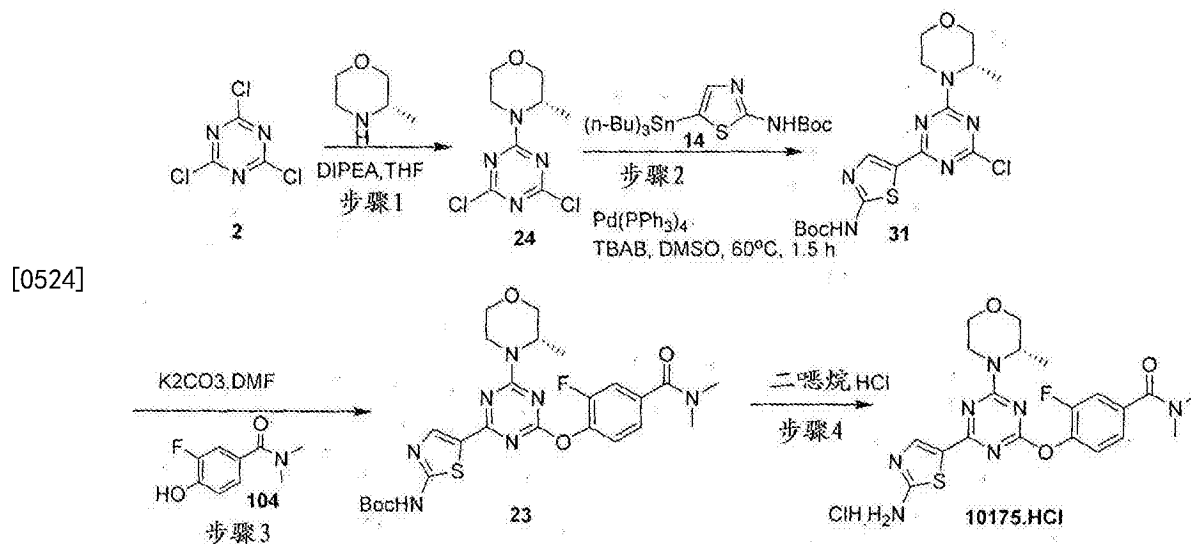
[0519] ESIMS: 560 ($M^+ + 1$)

[0520] 步骤4

[0521] 将化合物[23] (0.100g, 0.178mmol) 溶于二噁烷HCl (4M, 10ml) 中并且将混合物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂并用DCM、醚和戊烷洗涤来纯化粗产物以获得作为白色固体的化合物[10175.HCl] (0.049g, 80%产率)。

[0522] ESIMS: 460 ($M^+ + 1$)

[0523] 方案7: 根据方案D合成4-(4-(2-氨基噻唑-5-基)-6-((S)-3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基氧基)-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐



[0524] 步骤1

[0526] 在0℃下向化合物[2] (5.00g, 27.17mmol) 的THF溶液中添加DIPEA (4.89ml, 27.17mmol) 和(S)-3-甲基吗啉 (2.74g, 27.17mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。使用TLC监测起始材料[2]的消耗。起始材料消耗后, 在减压下移除溶剂。通过20% EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱纯化以获得作为白色固体的化合物[24] (4.7g, 69%)。

[0527] ESIMS: 249.1 ($M^+ + 1$) .

[0528] 步骤2

[0529] 向化合物[24] (1g, 4.01mmol) 的DMSO (10ml) 溶液中添加TBAB (0.128g, 0.4mmol), 随后添加化合物[14] (1.97g, 4.01mmol)。用氮气净化混合物20分钟。之后, 添加四钨 (0.23g, 0.2mmol) 并在惰性条件下在60℃下将反应加热1.5小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入冰中, 用盐水洗涤并用乙酸乙酯 (2×100ml) 萃取反应物质。合并有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸发以获得粘稠的深褐色材料。该材料通过1% MeOH/DCM的硅胶柱色谱纯化以获得作为类白色固体的化合物[31] (1.1g, 65%产率)。

[0530] ESIMS: 413.2 ($M^+ + 1$)

[0531] 步骤3

[0532] 向化合物 [31] (1.0g, 2.42mmol) 的 DMF (10ml) 溶液中添加 K_2CO_3 (0.837g, 6.06mmol) 和化合物 [104] (0.48g, 2.66mmol), 随后添加催化量的 18-冠-6 (50mg)。将混合物在 90℃ 下加热 12 小时。使用 TLC 监测起始材料 [31] 的消耗。起始材料消耗后, 将反应冷却至室温, 用水 (40ml) 淬灭。用乙酸乙酯 (3×60ml) 萃取反应混合物。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩以得到粗产物。通过 1.5% MeOH/DCM 的硅胶柱色谱纯化以获得作为白色固体的化合物 [23] (1.2g, 88%)。

[0533] ESIMS: 560.1 (M^+ + 1)

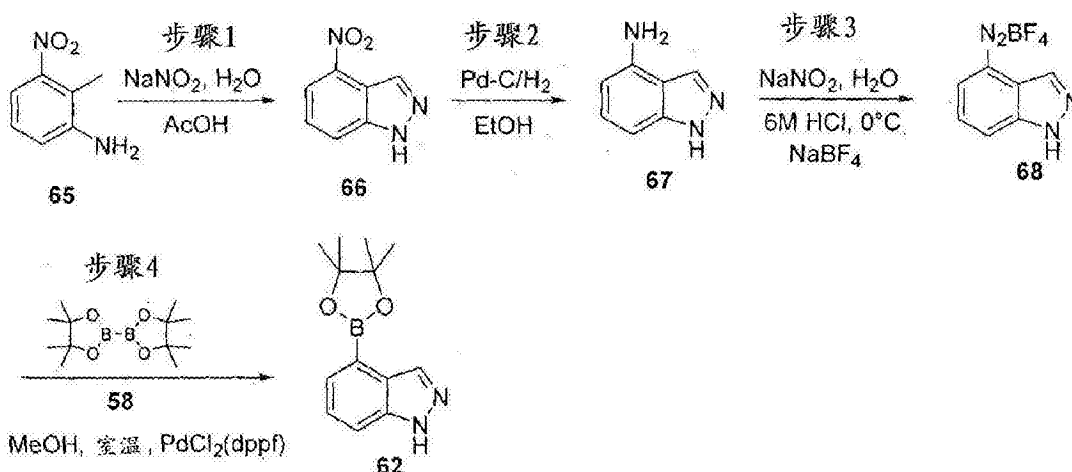
[0534] 步骤4

[0535] 将化合物 [23] (0.100g, 0.178mmol) 溶于二噁烷 HCl (4M, 10ml) 中并将混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂并通过用 DCM、醚和戊烷洗涤来纯化粗产物以获得作为白色固体的化合物 [10175.HCl] (0.049g, 80% 产率)。

[0536] ESIMS: 460 (M^+ + 1)

[0537] 利用上述方案通过使用适当的醇盐试剂合成了化合物 10003、10005、10034、10040、10043、10138。

[0538] 方案8: 合成吲唑硼酸酯 [62]



[0539]

[0540] 步骤1

[0541] 在 500ml 圆底烧瓶中将化合物 [65] (15.0g, 0.099mol) 溶解于 375ml 冰乙酸中。将亚硝酸钠的水溶液 (8.16g, 0.12mol, 在 35ml 水中) 添加到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。TLC 监测显示起始材料被完全消耗。通过添加冰冷的水使反应停止, 过滤由此形成的固体并充分干燥以提供微黄色固体 [66] (10.0g, 62%)。

[0542] 步骤2

[0543] 将化合物 [66] (10.0g) 悬浮于乙醇 (160ml) 中。在氮气气氛下向反应混合物中装入 Pd-C (10%) (600mg, 按重量计 6% wt)。然后在室温下在氮气气氛下将其搅拌过夜。TLC 示出起始材料的消耗。反应通过经硅藻土过滤反应物质来处理并浓缩以提供 [67] (7.9g, 96%)。

[0544] ESIMS: 134 (M^+ + 1)

[0545] 步骤3

[0546] 在 -5℃ 下向化合物 [67] (6.0g, 0.045mol) 中添加 6M HCl (70ml), 然后逐滴添加亚硝酸钠的水性溶液 (3.42g, 0.049mol, 在 11ml 水中)。将反应混合物在 -5℃ 下搅拌 30 分钟, 随

后添加四氟硼酸钠 (7.4g, 0.0675mol)。将反应混合物再搅拌10分钟并使用滤纸进行过滤并充分干燥以产生粗品 [68] (6.0g)。

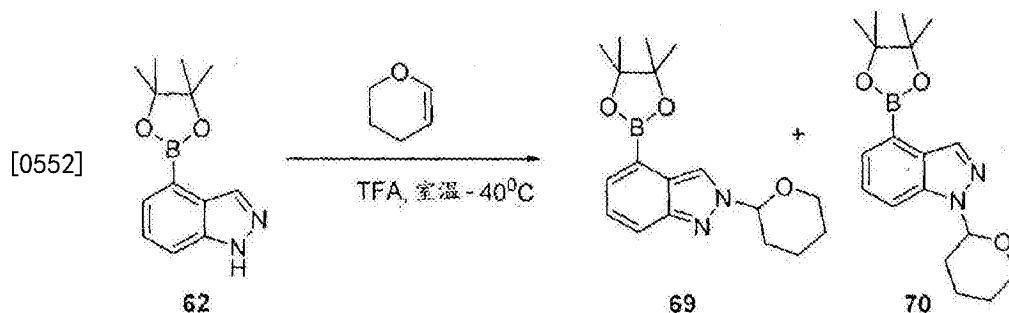
[0547] ESIMS: 163 ($M^+ + 1$)

[0548] 步骤4

[0549] 向化合物 [68] (6.0g, 0.026mol) 的脱气MeOH (110ml) 溶液中添加双(频哪醇合)二硼 ([61], 6.604g, 0.026mol), 随后添加 [1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (II) (546mg)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。起始材料完全消耗之后, 使反应混合物通过硅藻土并浓缩所得有机层以提供粗产物, 其使用100至200目硅胶柱和EtOAc-环己烷作为洗脱液进一步纯化以提供 [62] (2.9g, 40%)。

[0550] ESIMS: 245 ($M^+ + 1$)

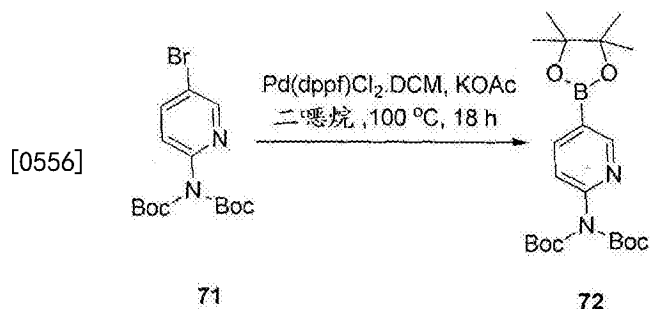
[0551] 方案9: 保护化合物吡啶硼酸酯 [62]



[0553] 在100ml双颈圆底烧瓶中将化合物 [62] 溶解在25ml乙酸乙酯中, 随后添加3, 4-二氢-2H-吡喃。将反应混合物搅拌10分钟, 随后添加催化量的TFA。将反应混合物搅拌过夜。使用TLC (含20%乙酸乙酯的己烷) 监测起始材料的消耗。在起始材料完全添加之后, 用水 (2 × 25ml) 洗涤反应混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物, 其是两种区域异构体 ([69] 和 [70]) 的混合物。使用硅胶柱对粗产物柱进行柱纯化以提供作为纯产物的主要区域异构体 [69] (4.5g, 85%)。

[0554] ESIMS: 328 ($M + 1$)

[0555] 方案10: (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)吡啶-2-基)二氨基甲酸-二叔丁酯 [72]

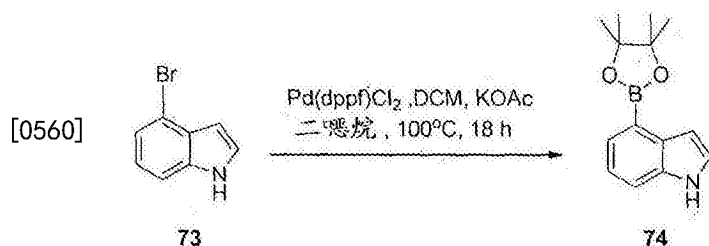


[0557] 在干净烘干的双颈圆底 (RB) 烧瓶 (250ml) 中, 将化合物 [71] (1.0g, 2.68mmol) 溶解在1, 4-二氧六环 (30ml) 中并用氮气脱气。向该澄清溶液中添加双(频哪醇合)二硼 (0.82g, 3.2mmol), 随后添加乙酸钾 (0.79 g, 8.04mmol) 和含有二氯甲烷的 [1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (II) (0.22g, 2.6mmol)。搅拌反应混合物并在氮气气氛下在100°C下加热18小时。反应通过TLC来监测。反应混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯充分地洗涤。用乙酸

乙酯 (2×30ml) 来萃取滤液。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并使用Na₂SO₄干燥。蒸发有机层以提供作为黑色油的72 (1.1g), 其用醚洗涤以产生作为褐色固体的化合物[72] (1g, 89%)。

[0558] ESIMS: 421 (M⁺+1)

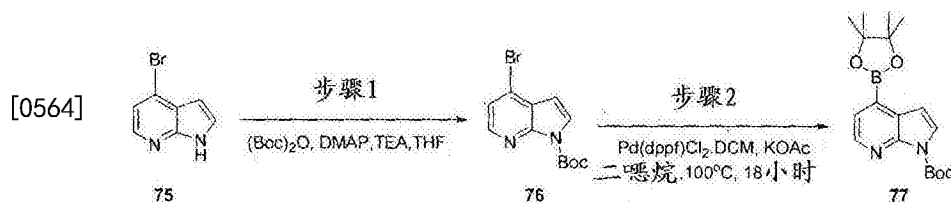
[0559] 方案11: 合成4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡咯[74]



[0561] 在干净烘干的双颈圆底烧瓶 (250ml) 中, 将化合物 [73] (1g, 2.685.1mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (30ml) 中并用氮气脱气。向该澄清溶液中添加双 (频哪醇合) 二硼 (1.64g, 6.12mmol), 随后添加乙酸钾 (1.5g, 15.3mmol) 和含有二氯甲烷的 [1,1'-双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯 (II) (0.43g, 0.51mmol)。搅拌反应混合物并在氮气气氛下在 100°C 下加热 18 小时。通过 TLC 监测反应。反应混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯充分地洗涤。用乙酸乙酯 (2×30ml) 萃取滤液。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并使用 Na₂SO₄ 干燥。然后蒸发有机层以得到作为粗品黑色油的 [74] (1.2g), 其用醚洗涤以产生作为褐色固体的 [74] (0.9g, 72%)。

[0562] ESIMS: 244 (M⁺+1)

[0563] 方案12: 合成4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-羧酸叔丁酯 [77]



[0565] 步骤1

[0566] 将化合物 [75] (1.0g, 5.1mmol) 溶解在 THF (30ml) 中并将温度用冰浴降至 0°C。向该反应混合物中添加 TEA (1.41ml, 10.2mmol), 随后添加 BOC 酸酐 (1.33g, 6.2mmol)。然后添加催化量的 DMAP (50mg)。然后搅拌该反应混合物并在氮气下在 70°C 下回流 18 小时。TLC 和质谱分析确定反应完成。用乙酸乙酯 (30ml) 稀释反应混合物, 将其用水和盐水溶液来洗涤。合并有机层, 使用无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤并蒸发以产生作为褐色固体的 [76] (1.3g, 87%)。

[0567] ESIMS: 298 (M⁺+1)

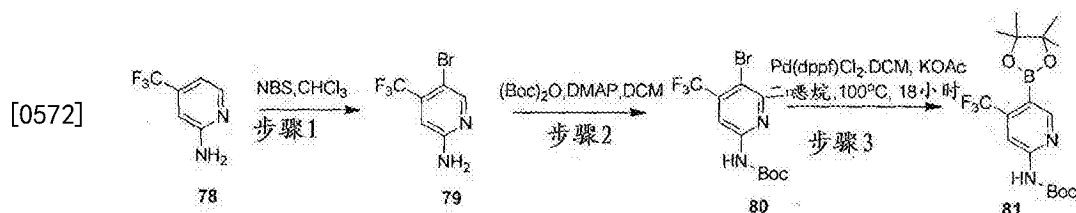
[0568] 步骤2

[0569] 在干净烘干的双颈圆底烧瓶 (250ml) 中将化合物 [76] (1.3g, 4.37mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (30ml) 中并用氮气脱气。向该澄清溶液中添加双 (频哪醇合) 二硼 (1.3g, 5.24mmol), 随后添加乙酸钾 (1.28g, 813.11mmol) 和含有二氯甲烷的 [1,1'-双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯 (II) (0.37g, 0.437mmol)。搅拌反应混合物并在氮气气氛下在 100°C 下加热 18 小时。通过 TLC 监测反应。反应完成之后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯充分地洗涤。用乙酸乙酯 (2×30ml) 萃取滤液。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空下蒸发以得到作为暗褐色固体的 [77] (1.3g), 其之后用醚进一步洗涤以

产生作为褐色固体的 [77] (1.15g, 76%)。

[0570] ESIMS: 345 ($M^+ + 1$)

[0571] 方案13:



[0573] 步骤1:

[0574] 在0℃温度下向化合物 [78] (3.5g, 21.6mmol, 1当量) 的氯仿 (50ml) 溶液中缓慢添加NBS (4.6g, 25.9mmol, 1.2当量)。将反应物质在室温下搅拌3小时。将反应物质用50ml氯仿稀释并用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸发以获得褐色固体作为粗材料。固体残余物的纯化通过在含5% EtOAc 之环己烷的溶剂体系中用硅胶柱色谱 (100:200目) 进行, 以得到作为褐色固体的化合物 [79] (4g, 77%)。

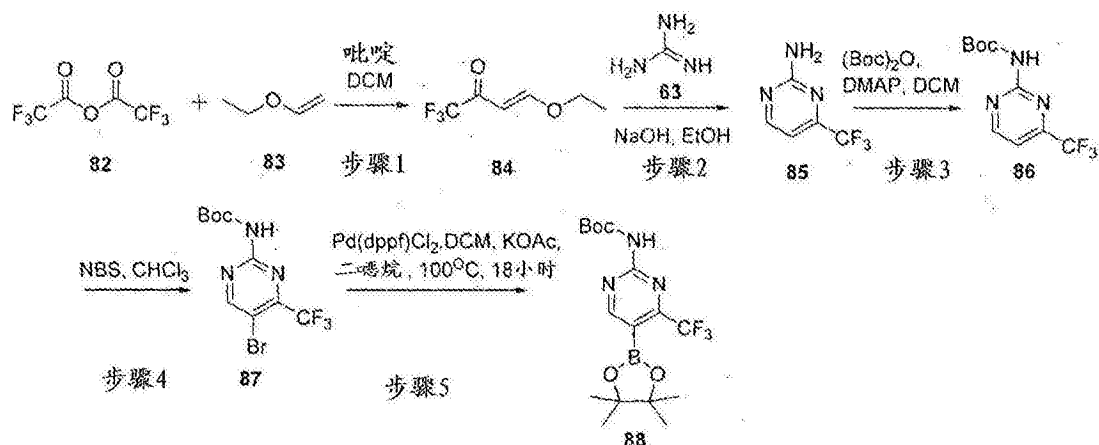
[0575] ESIMS: 241 ($M^+ + 1e$)

[0576] 步骤2:

[0577] 将化合物 [79] (1.0g, 4.1mmol, 1当量) 溶解在DCM (30ml) 中并将温度用冰浴降至0℃。向该反应混合物中添加DMAP (0.050g, 0.41mmol, 0.1当量), 随后添加BOC酸酐 (1.1g, 4.9mmol, 1.2当量)。将反应物质在室温下搅拌过夜。TLC和质谱分析确定反应完成。将反应混合物用DCM (50ml) 稀释, 用水和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸发以获得褐色固体作为粗材料。固体残余物的纯化通过在含7% EtOAc 之环己烷的溶剂体系中用硅胶柱色谱 (100:200目) 进行, 以产生作为黄色固体的化合物 [80] (1g, 71%)。ESIMS: 341 ($M^+ + 1$)

[0578] 根据方案10中所述的过程合成了化合物 [81]。

[0579] 方案14:



[0580]

[0581] 步骤1:

[0582] 向化合物 [83] (19ml, 1当量) 的DCM (50mL) 溶液中添加吡啶 (20ml, 1.2当量) 并冷却至10℃至15℃。经30分钟逐滴添加三氟乙酸酐 (33mL, 1.2当量)。添加完成之后, 将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物移至分液漏斗中并用水 (4×500ml) 洗涤有机层以移除吡啶盐。所得化合物 [84] 的有机溶液直接用于下一步骤。

[0583] 步骤2:

[0584] 向化合物 [63] (22.8g, 2.4mmol, 1当量) 的溶液中添加无水乙醇 (100mL) 并将混合物在室温下搅拌1小时。添加NaOH颗粒 (9.55g, 238mmol, 1当量) 并将混合物在环境温度下搅拌16小时。经2小时的时间借助滴液漏斗添加化合物 [84] 的溶液。将混合物再搅拌2小时。蒸发溶剂并将残余物溶于水 (500ml) 中, 剧烈搅拌2小时并在室温下静置过夜。过滤所形成的沉淀, 在真空下干燥以获得作为浅黄色固体的化合物 [85] (20.6g, 53%)。

[0585] ESIMS: 164 ($M^+ + 1$)

[0586] 步骤3:

[0587] 将化合物 [85] (1.0g, 6.09mmol, 1当量) 溶于DCM (30ml) 中并将温度用冰浴冷却至0℃。向该反应混合物中添加DMAP (0.050g, 0.41mmol, 0.1当量), 随后添加BOC酸酐 (1.1g, 4.9mmol, 1.2当量)。将反应物质在室温下搅拌过夜。TLC和质谱分析确定反应完成。用DCM (50ml) 稀释反应混合物, 用水和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸发以获得褐色固体作为粗材料。固体残余物的纯化通过在含7% EtOAc之环己烷的溶剂体系中用硅胶 (100至200目) 柱色谱来进行, 以产生作为黄色固体的化合物 [86] (1.6g, 75%)。

[0588] ESIMS: 264 ($M^+ + 1$)

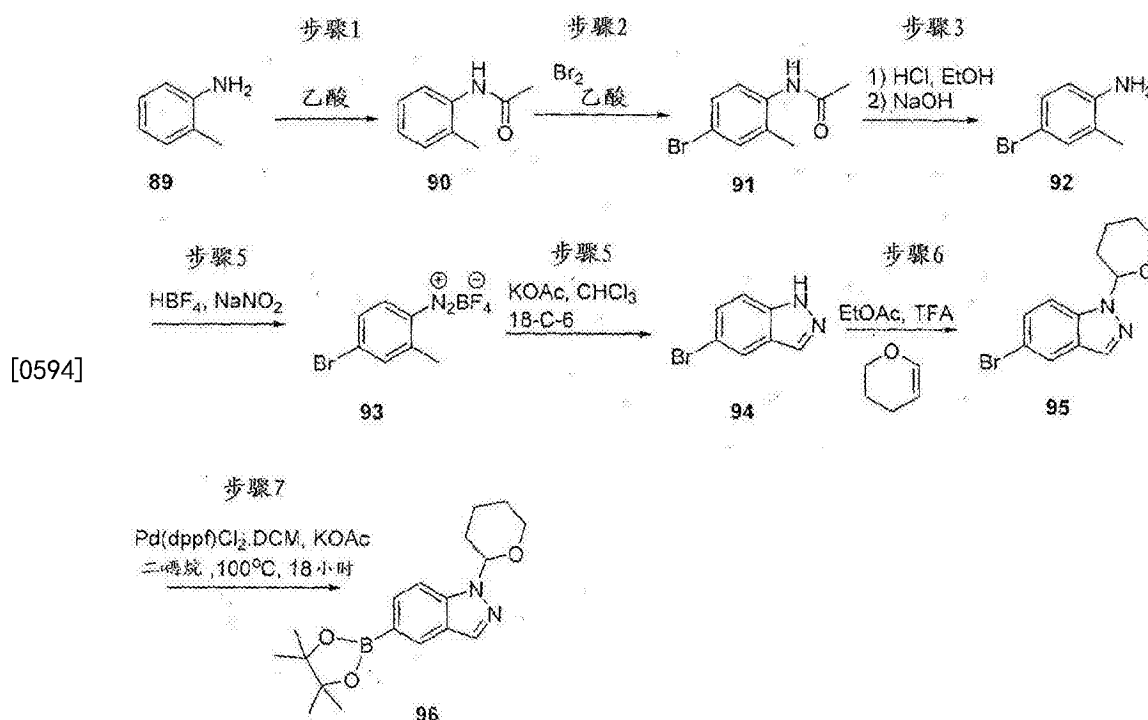
[0589] 步骤4:

[0590] 在0℃温度下向化合物 [86] (3.0g, 11.36mmol, 1当量) 的氯仿 (50ml) 溶液中缓慢添加NBS (2.4g, 13.4mmol, 1.2当量)。将反应物质在室温下搅拌4小时。将反应物质用50ml氯仿稀释并用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥然后干燥以获得褐色固体作为粗材料。固体残余物的纯化通过在含5% EtOAc之环己烷的溶剂体系中用硅胶 (100至200目) 柱色谱来进行, 以获得作为褐色固体的化合物 [87] (3.5g, 73%)。

[0591] ESIMS: 342 ($M^+ + 1$)

[0592] 根据方案10中所述的过程合成了化合物 [88]。

[0593] 方案15: 合成1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吲唑 [96]



[0595] 步骤1:

[0596] 在双颈圆底烧瓶(RBF)中将化合物[89](10.0g,0.093mol)溶于20ml冰乙酸中并将混合物在110℃至115℃下加热2小时。将混合物冷却至室温并倒入冰水混合物中。用DCM(3×200ml)萃取混合物。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩以获得作为淡粉色固体的化合物[90](12.5g,90%)。

[0597] ESIMS:150 (M⁺+1)

[0598] 步骤2:

[0599] 在双颈圆底烧瓶中将化合物[90](10.0g,0.067mol)溶于37ml冰乙酸中。将溴(11ml,0.067mol,1当量)逐滴添加至混合物中,然后在50℃下加热1.5小时。反应完成后,将混合物倒入冰冷水中。用乙酸乙酯(3×100ml)萃取水层。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,在真空下浓缩以获得作为粉色固体的化合物[91](15.0g,97%)。

[0600] ESIMS:229 (M⁺+1)

[0601] 步骤3:

[0602] 在双颈圆底烧瓶中将化合物[91](15.0g,0.65mol,1当量)溶于25ml乙醇中。使混合物回流。将浓HCl(20ml)逐滴添加到混合物中并继续回流3小时。完成后,将混合物冷却至室温并过滤固体。将所得固体溶解在水中,用水性NaOH碱化并在室温下搅拌30分钟。用乙酸乙酯(3×200ml)萃取溶液,分离有机层,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩以获得作为褐色固体的化合物[92](7.25g,50%)。

[0603] ESIMS:188 (M⁺+1)

[0604] 步骤4:

[0605] 在双颈圆底烧瓶中将化合物[92](5.0g,0.026mol)溶于水性HBF₄(55%,8.8ml)中。将混合物在室温下搅拌15分钟。在0℃至5℃下将NaNO₂(2.04g,0.028mol,5ml H₂O)逐滴添加至混合物中并搅拌持续2小时。过滤反应物,用乙醚洗涤,在真空下干燥以获得作为类白色固体的化合物[93](5.2g,99%)。

[0606] ESIMS:197 (M⁺+1)

[0607] 步骤5:

[0608] 向18-冠-6(0.225g,0.85mmol)和乙酸钾(3.44g,35.1mmol)的氯仿(200ml)搅拌溶液中添加化合物[93](5.0g,25.3mmol)并将混合物在室温下搅拌2小时。完成后,蒸发溶剂并将残余物溶于水(100ml)中并用乙酸乙酯(2×200ml)萃取产物。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并用石油醚纯化以获得作为黄色固体的化合物[94](3.0g,60%)。

[0609] ESIMS:197 (M⁺+1)

[0610] 步骤6:

[0611] 在双颈100ml圆底烧瓶中将化合物[94](3.0g,15.3mmol)溶解在25ml乙酸乙酯中,随后添加3,4-二氢-2H-吡喃(1.93g,22.9mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,随后添加催化量的TFA。将反应混合物搅拌过夜。使用TLC(含20%乙酸乙酯的己烷)监测起始材料的消耗。起始材料完全添加之后,用水(2×100ml)洗涤反应混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩以产生粗产物,使用硅胶柱对粗产物进行柱纯化以提供作为纯产物的主要区域异构体[95](4.0g,93%)。

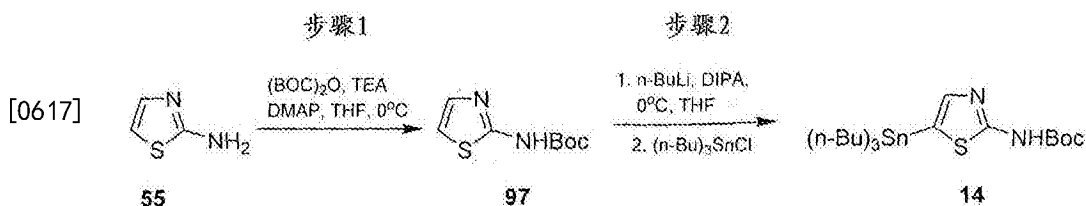
[0612] ESIMS:281 (M⁺⁺+1)

[0613] 步骤7:

[0614] 在干净烘干的双颈圆底烧瓶(250ml)中将化合物[95](3.0g, 10.71mmol)溶解在1, 4-二噁烷(30ml)中并用氮气脱气。向该澄清溶液中添加双(频哪醇合)二硼(3.26g, 12.85mmol), 随后添加乙酸钾(3.15g, 32.11mmol)和含有二氯甲烷的[1, 1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.87g, 1.07mmol)。搅拌反应混合物并在100℃下在氮气气氛下加热18小时。通过TLC监测反应。反应完成之后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 用乙酸乙酯充分洗涤。用乙酸乙酯(2×30ml)萃取滤液。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥、过滤并在真空下蒸发以得到深褐色固体的[96](3.26), 其后进一步用醚洗涤产生作为褐色固体的化合物[96](3.05g, 87%)。

[0615] ESIMS: 329 (M⁺+1)

[0616] 方案16: 合成杂芳基有机锡试剂[14]



[0618] 步骤1

[0619] 将化合物[55](5.0g, 50mmol)溶解在THF(100ml)中并冷却至0℃。逐滴添加TEA(8.25ml, 60mmol), 随后逐滴添加DMAP(0.100g, 4.0mmol)。逐滴添加(BOC)₂O(11.99g, 55mmol)。将混合物在0℃下搅拌16小时。反应完成之后, 添加100ml水并用3×100ml EtOAc(3×100ml)萃取反应物质。合并EtOAc层, 然后用盐水洗涤, 经无水干燥并浓缩以得到粗品。产物用柱硅胶色谱用DCM纯化以获得作为浅黄色固体的化合物[97](8.0g, 80%产率)。

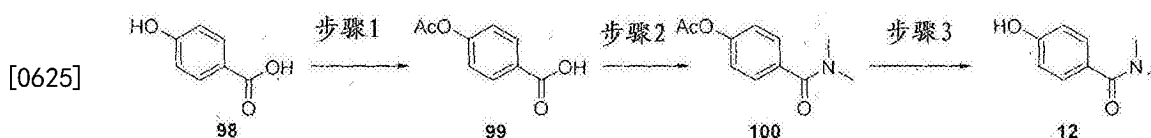
[0620] ESIMS: 201 (M⁺+1)

[0621] 步骤2

[0622] 将化合物[97](1.0g, 5.0mmol)溶于THF中并冷却至-78℃。将新制得的LDA(2.1当量)添加至其中并将混合物搅拌1小时。逐滴添加(n-Bu)₃SnCl(1.62g, 5.0mmol)并将所得混合物搅拌24小时。反应完成之后, 添加100ml饱和NH₄Cl水溶液并用3×100ml EtOAc萃取反应。合并EtOAc层, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以获得作为褐色固体的化合物[14](2.25g, 92%产率)。

[0623] ESIMS: 491 (M⁺+1)

[0624] 方案17: 合成4-羟基-N,N-二甲基苯甲酰胺[12]



[0626] 步骤1

[0627] 将乙酸酐(10ml)逐滴添加至[98](2.0g, 14.49mmol)的吡啶(10ml)冷却溶液中并在室温下搅拌4小时。冷却反应混合物并倒到碎冰上。通过过滤收集所形成的白色沉淀, 用乙醚(50ml)洗涤并干燥以提供作为白色固体的[99](2.0g, 77%)。

[0628] ESIMS: 181 (M⁺+1)

[0629] 步骤2

[0630] 向干净的干燥100ml双颈圆底烧瓶中添加[99] (2.0g, 11.1mmol)的DCM (25ml) 溶液。将DMF (4滴) 添加至溶液中并冷却至0℃, 随后添加草酰氯 (3.0ml, 33.3mmol)。将所得溶液在室温下搅拌4小时。反应完成之后, 在旋转蒸发仪上在氮气气氛下蒸发过量的草酰氯以得到相应的作为褐色固体的酰氯 (2.16g, 100%) [100]。将所得褐色固体溶解在DCM (50ml) 中并冷却至0℃, 随后添加THF (11.2ml, 24.4mmol) 和DIPEA (1.33ml, 12.2mmol) 中二甲基胺的2.0M溶液并将其在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。减压蒸发溶剂并将粗品原样用于下一步骤。

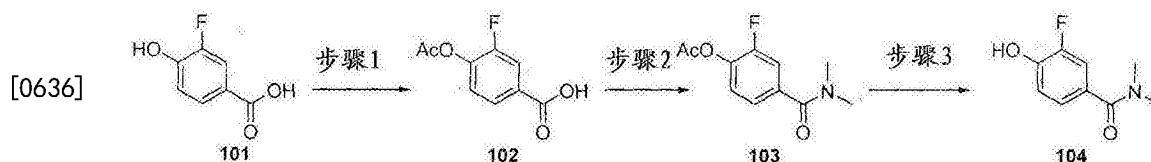
[0631] ESIMS: 208 ($M^+ + 1$)

[0632] 步骤3

[0633] 将化合物[100] (1.5g, 7.2mmol) 溶解在MeOH (20ml) 中, 向其中添加 K_2CO_3 (3.0g, 21.7mmol)。将所得悬液在室温下搅拌5小时。通过TLC监测反应进程。完全转化之后, 在减压下移除溶剂并通过2% MeOH/DCM的硅胶色谱进行纯化以获得作为白色固体的化合物[12] (0.80g, 68%产率)。

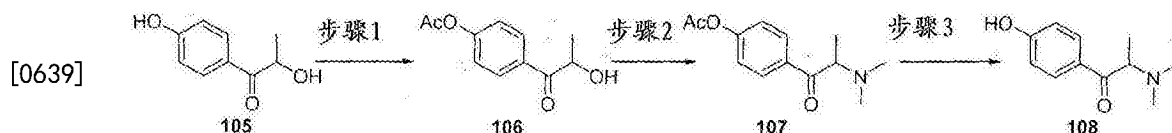
[0634] ESIMS: 165 ($M^+ + 1$)

[0635] 方案18: 合成3-氟-4-羟基-N,N-二甲基苯甲酰胺[104]



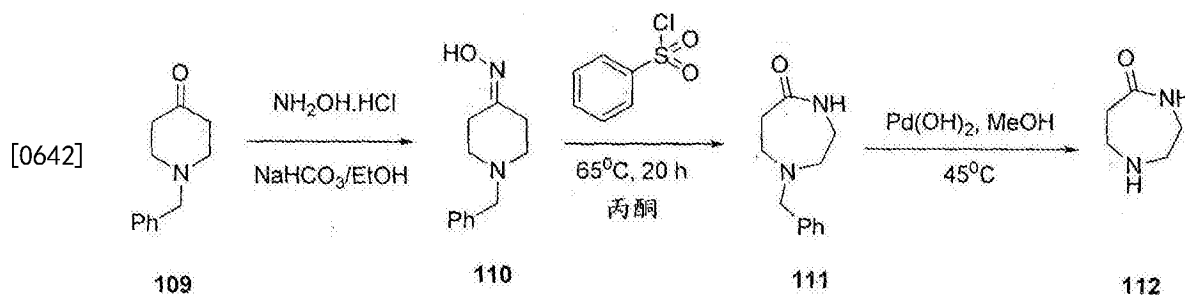
[0637] 使用如对于化合物[12] (方案17) 相同的过程合成了化合物[104]。

[0638] 方案19: 合成2-(二甲基氨基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮



[0640] 使用如对于化合物[12] (方案17) 相同的过程合成了化合物[108]。

[0641] 方案20: 合成1,4-二氮杂环庚烷-5-酮[112]



[0643] 步骤1

[0644] 在0℃下向干净且干燥的单颈圆底烧瓶中添加盐酸羟胺 (3.08g, 0.04mol)、碳酸氢钠 (9.32g, 0.11mol) 和乙醇 (120ml)。在5分钟后, 在0℃下逐滴添加化合物[109] (7.0g, 0.04mol)。在2小时内使反应混合物达到室温。TLC分析显示起始材料完全消耗。通过蒸馏移除乙醇来处理反应, 随后添加水 (50ml), 萃取到EtOAc (3×150ml) 中, 合并有机层, 经硫酸钠干燥并浓缩以产生作为白色固体的[110] (5.5g, 72%)。

[0645] ESIMS: 205 ($M^+ + 1$)

[0646] 步骤2

[0647] 在干净且干燥的双颈圆底烧瓶中, 将[110] (2g, 9.76mmol) 溶解在丙酮 (20ml) 和乙腈 (20ml) 中。将反应混合物冷却至0℃, 然后向其中逐滴添加15%水性NaOH (1.2ml), 随后添加苯磺酰氯 (1.49ml, 11mmol), 使反应混合物回流过夜。TLC显示起始材料 (SM) 完全消耗。反应混合物用丙酮稀释, 通过硅藻土并浓缩。将饱和NaHCO₃ (50ml) 添加到固体中, 随后用EtOAc (3 × 150ml) 萃取, 在减压下移除溶剂。残余物通过以MeOH:DCM (1%) 作为洗脱液的硅胶柱色谱纯化以提供作为白色固体的[111] (600mg, 30%)。

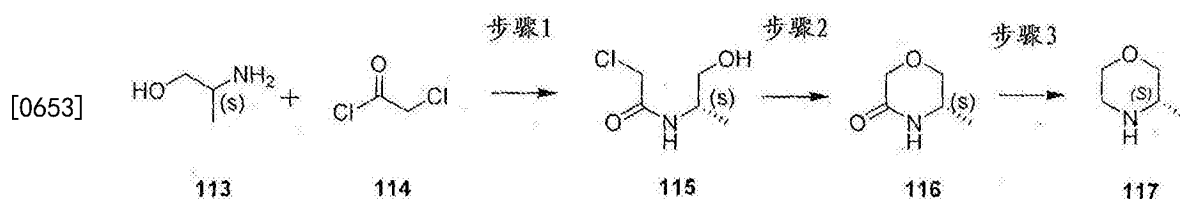
[0648] ESIMS: 205 ($M^+ + 1$)

[0649] 步骤3

[0650] 在干净且干燥的双颈圆底烧瓶中, 将化合物[111] (600mg, 2.93mmol) 溶解在MeOH (15ml) 中。在氮气气氛下将浓HCl (0.05ml) 和Pd(OH)₂ (120mg) 依次添加至溶液中。在氢气气氛下将反应混合物加热到45℃并在45℃下保持过夜。通过质谱分析监测反应。所得粗品化合物[112] 原样用于下一步骤 (350mg, 粗品)。

[0651] ESIMS: 115 ($M^+ + 1$)

[0652] 方案21: 合成 (S) -3-甲基吗啉 [117]



[0654] 步骤1

[0655] 在-40℃下在氮气气氛下向150ml DCM中 (S) - (+) -2-氨基-1-丙醇 [113] (4.5g, 60mmol) 的混合物中逐滴添加30ml DCM中的氯乙酰氯 [114] (2.3ml, 29.2mmol)。将混合物逐渐升温至0℃并搅拌2小时。移除溶剂之后, 用50ml 1:1乙酸乙酯/己烷稀释残余物, 搅拌30分钟并过滤。浓缩滤液以提供作为液体的[115] (7.73g, 85%)。

[0656] ESIMS: 152 ($M^+ + 1$)

[0657] 步骤2

[0658] 经40分钟向175ml异丙醇和120ml DCM中化合物[115] (3.50g, 23.1mmol) 的混合物中添加120ml异丙醇中的t-BuOK (9.0g, 80.35mmol)。将混合物搅拌1小时并用浓HCl中和直到pH降至6.5。浓缩混合物并用150ml水和150ml乙酸乙酯稀释残余物。用乙酸乙酯萃取水层, 合并有机层并干燥。移除溶剂以提供期望化合物[116], 其直接用于下一步骤。

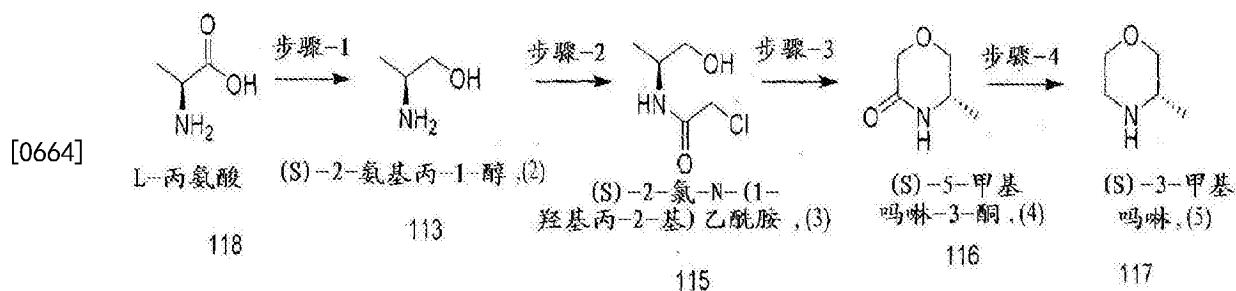
[0659] 步骤3

[0660] 向10ml THF中[116] (0.670g, 5.82mmol) 的混合物中添加14.0ml LAH/THF (1.0M), 将所得混合物在室温下搅拌过夜。过量LAH用Fischer后处理 (2ml水, 6ml 15% NaOH, 2ml水) 淬灭。混合物通过硅藻土床过滤, 滤液经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩以获得化合物[117] (0.419g, 71%产率)。

[0661] ESIMS: 102 ($M^+ + 1$)

[0662] 本体合成 (S) -3-甲基吗啉 [117]

[0663] 方案22:



[0665] 步骤-1: 合成(S)-2-氨基丙-1-醇 (113):

[0666] 在0℃下在氮气氛下,在5.0升三颈圆底烧瓶中将氢化铝锂(104gm,2.2当量)悬浮于无水THF(2000ml)中。以小部分缓慢添加(L)-丙氨酸(110gm,1.0当量)。使反应混合物在1小时中缓慢升温至室温并进一步加热至回流保持12小时。在0℃下冷却反应混合物,用饱和K₂CO₃溶液(300ml)淬灭并在室温下搅拌1.0小时。添加2%MeOH/DCM(1000ml)并再搅拌1.0小时。用硅藻土床过滤粗混合物,滤液经无水硫酸钠干燥并最后在旋转蒸发器上在低水浴温度(20℃至25℃)下浓缩以得到2-(S)-氨基丙-1-醇(84gm,90%)。

[0667] 分析数据:

[0668] ¹HNMR(300MHz,CDCl₃),δ3.55(M,1H),3.22(m,1H),2.99,(m,1H),1.05(d,d=6.6Hz,3H),ESIMS:76(M+1)。

[0669] 步骤-2: 合成(S)-2-氯-N-(1-羟基丙-2-基)乙酰胺(115):

[0670] 在0℃下在5.0升圆底烧瓶中将2-(S)-氨基丙-1-醇(84gm)溶解于THF(1500ml)中并在相同温度下添加K₂CO₃(441gm,3.0当量)(1000ml H₂O中的溶液)。在0℃至5℃下逐滴添加氯乙酰氯(137.9gm)并在相同温度下搅拌1.0小时。添加2N-NaOH溶液(100ml至120ml)以维持pH 13至14并在室温下搅拌10分钟。添加乙酸乙酯(1000ml)并分离层,水层再次用乙酸乙酯萃取两次(1000ml×2)。合并有机层并经无水硫酸钠干燥并最终浓缩以产生产物(145gm,85%)。

[0671] 分析数据:

[0672] ¹HNMR(300MHz,CDCl₃),δ6.73(br,1H),4.1(m,1H),4.05(s,2H),3.70(m,1H),3.57(m,1H),2.57(br,1H),1.22(d,J=6.0Hz,3H),ESIMS:152(M⁺+1)

[0673] 步骤-3: 合成(S)-5-甲基吗啉-3-酮(116):

[0674] 在0℃下在5.0L圆底烧瓶中将化合物(3)(145gm)溶解在DCM(2000ml)中,在0℃下逐滴添加溶解在异丙醇(1600ml)中的叔丁醇钾(430gm,4.0当量)并在相同温度下搅拌1小时。

[0675] 在0℃下通过浓HCl(180ml至200ml)酸化粗反应混合物以维持pH(7至8)。在旋转蒸发器上蒸发异丙醇并用DCM(1000ml×3)萃取。全部的有机层经无水硫酸钠干燥并最终浓缩得到产物(88gm;80%)。

[0676] 分析数据:

[0677] ¹HNMR(300MHz,CDCl₃),δ6.75(br,1H),4.21-4.06(m,2H),3.91-3.86(m,1H),3.71(m,1H),3.35(m,1H),1.19(d,J=6.0Hz,3H),ESIMS:116(M+1)。

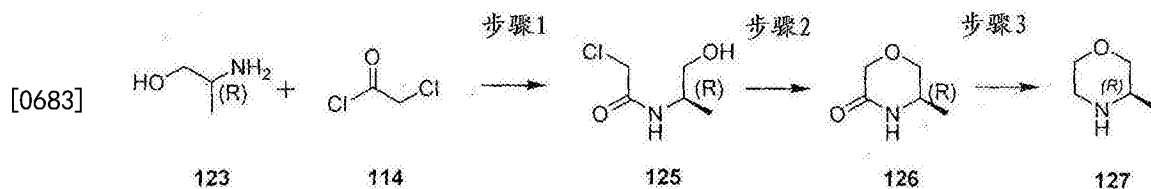
[0678] 步骤-4: 合成(S)-3-甲基吗啉(117):

[0679] 在0℃下在氮气气氛下在三颈圆底烧瓶中将氢化铝锂(87gm;3.0当量)悬浮于干燥THF(1500ml)中。将化合物(4)(88gm)溶解在无水THF(500ml)中并在相同温度下逐滴添加。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。

[0680] 用水 (100ml)、2N-NaOH (200ml) 和H₂O (300ml) 淬灭反应混合物 (fisher后处理) 并搅拌30分钟。添加2%MeOH/DCM (1000ml) 并再搅拌1.0小时。

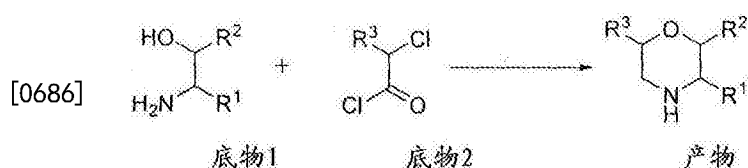
[0681] 在硅藻土垫上过滤粗混合物, 滤液用无水Na₂SO₄干燥并最后在旋转蒸发器上在低水浴温度 (20℃至25℃) 下浓缩得到最终产物 (55gm; 71%)。

[0682] 方案23: 合成 (R)-3-甲基吗啉 [127]



[0684] 除了将化合物 [123] 用作起始材料之外, 使用与对于化合物 [117] 相同的过程合成了化合物 [127]。ESIMS: 102 (M⁺+1)

[0685] 表: 多种取代吗啉的合成



[0687] 根据应用, 使用上述方案合成了下列取代的吗啉。

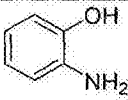
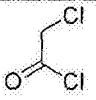
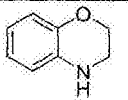
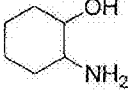
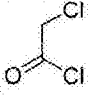
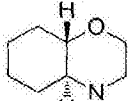
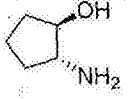
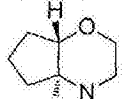
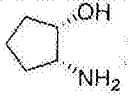
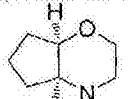
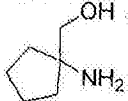
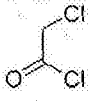
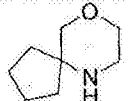
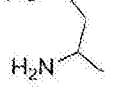
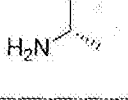
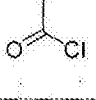
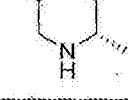
[0688]

条目	底物1	底物2	产物	产率
1.				71
2.				70

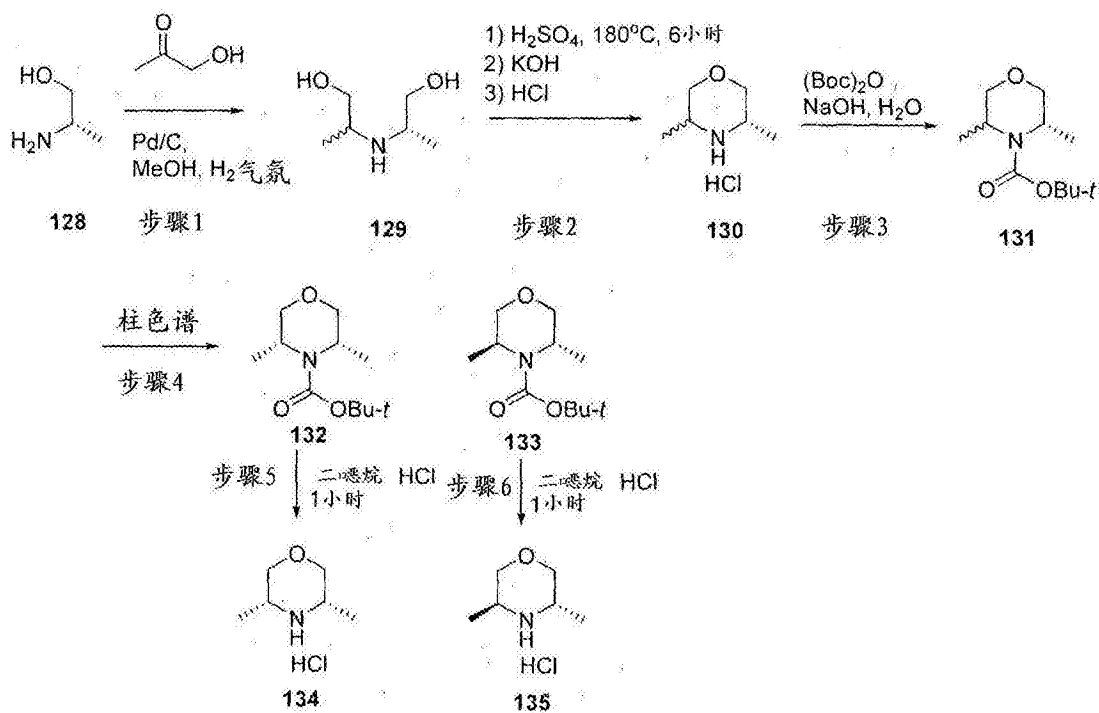
3.				75
4.				76
5.				75
6.				72
7.				75
8.				80
9.				83
10.				40
11.				76
12.				38
13.				76
14.				82

[0689]

[0690]

15.				83
16.				82
17.				78
18.				75
19.				85
20.				72
21.				68

[0691] 方案24: 合成 (3R,5S)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐 [134] 和 (3S,5S)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐 [135]



[0693] 步骤1:

[0694] 向化合物 [128] (5.0g, 66.67mmol, 1当量) 的甲醇 (100ml) 溶液中添加 Pd/C (0.10g, 10%)。添加羟丙酮 (5.48mL, 80.0mmol, 1.2当量) 并在帕尔振荡器中于 55psi 下使混合物氢化过夜。通过使混合物穿过硅藻土床移除钯并在真空下浓缩合并的滤液以获得作为黄色油的化合物 [129] (8.35g, 93%)。

[0695] ESIMS: 134 ($M^+ + 1e$)

[0696] 步骤2:

[0697] 将化合物 [129] (7.0g, 52.63mmol) 放入密封管中并冷却至 0℃。逐滴添加浓 H₂SO₄ (16.6g) 并剧烈搅拌 1 小时。移除冷却浴并在油浴中于 180℃ 下将混合物加热 6 小时。使混合物冷却至室温并缓慢添加 KOH 溶液 (100ml 水中的 20g)。通过真空过滤移除所得沉淀并用水 (100mL) 彻底洗涤。蒸馏水直到仅 50mL 液体保留在烧瓶中。用 3M HCl 酸化混合物并在真空下移除溶剂得到作为白色浆体的化合物 [130] (5.0g, 81%)。

[0698] ESIMS: 116 ($M^+ + 1e$)

[0699] 步骤3:

[0700] 将化合物 [130] (5.0g, 43.10mmol, 1当量) 添加至 NaOH (5.0g, 107.7mmol, 2.5当量) 的水 (50mL) 溶液中。在 15 分钟内分批添加 (Boc)₂O (10g, 64.6mmol, 1.5当量)。将混合物搅拌过夜, 通过用乙酸乙酯 (2×250mL) 萃取分离有机层。有机相经 Na₂SO₄ 干燥。在真空下移除溶剂以获得作为白色固体的化合物 [131] (8.5g, 91%)。

[0701] ESIMS: 216 ($M^+ + 1e$)

[0702] 步骤5:

[0703] 通过柱色谱 (硅胶, 100至200目, EtOAc/环己烷) 纯化化合物 [131] (2.5g), 以获得作为白色固体的化合物 [132] (0.45g) 和化合物 [133] (1.54g)。

[0704] 步骤6:

[0705] 将化合物 [132] (1.54, 7.12mmol) 与二噁烷 HCl (4N, 20mL) 一起在 0℃ 下搅拌 2 小时。在真空下蒸发溶剂以获得作为粘稠油的化合物 [134] (0.70g, 85%)。

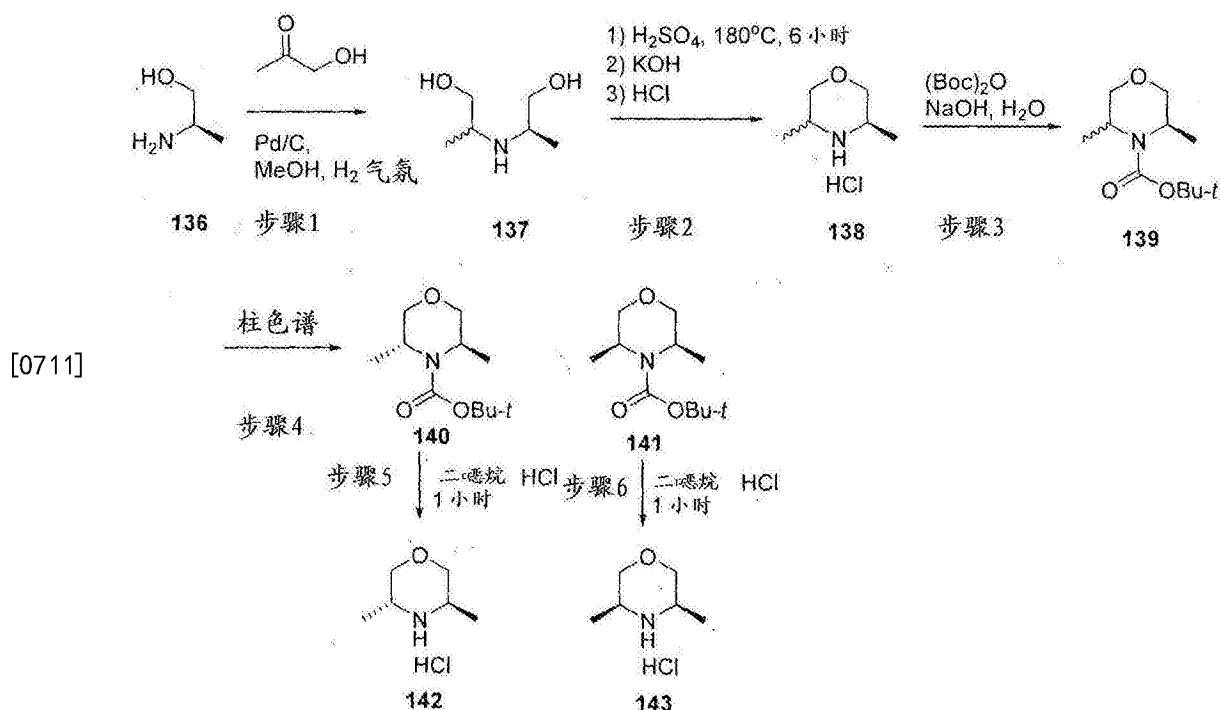
[0706] ESIMS: 116 ($M^+ + 1e$)

[0707] 步骤6:

[0708] 将化合物 [133] (0.45g, 2.08mmol) 与二噁烷 HCl (4N, 10mL) 一起在 0℃ 下搅拌 2 小时。在真空下蒸发溶剂以获得作为粘稠油的化合物 [135] (0.23g, 96%)。

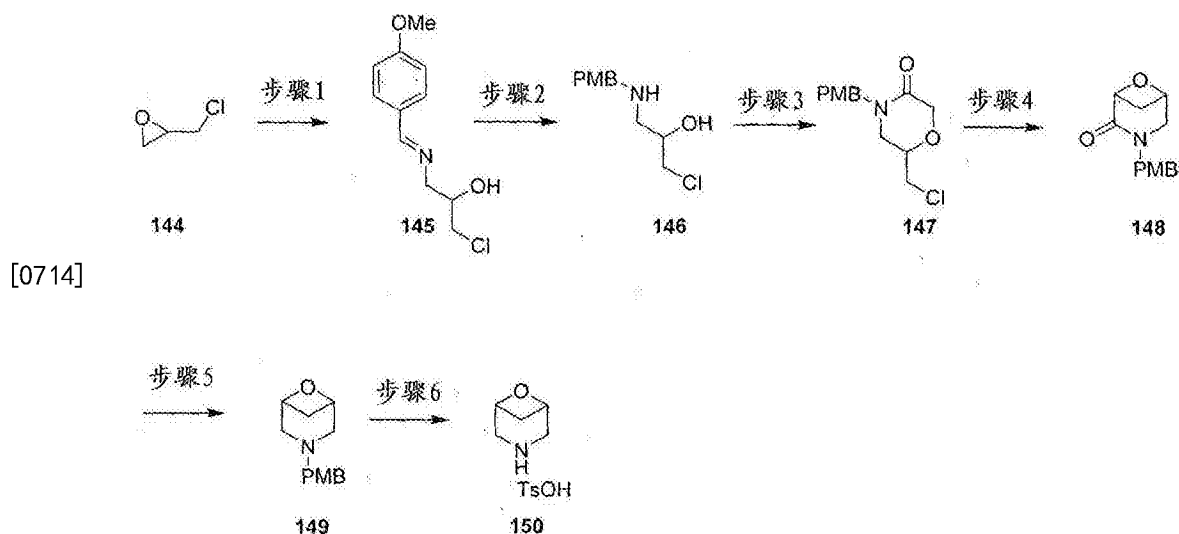
[0709] ESIMS: 116 ($M^+ + 1e$)

[0710] 方案25: 合成 (3R, 5R)-3, 5-二甲基吗啉盐酸盐 [142] 和 (3S, 5R)-3, 5-二甲基吗啉盐酸盐 [143]



[0712] 除了使用不同起始材料之外,使用与用于化合物[134]和化合物[135]相同的过程合成了化合物[142]和化合物[143]。

[0713] 方案26:合成6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷甲苯磺酸盐[150]



[0715] 步骤1

[0716] 在圆底烧瓶中向4-甲氧基苯甲醛(12.12ml)的t-BuOMe(100ml)和30%氨水(10.14ml)搅拌溶液中逐滴添加表氯醇(7.84ml, [144])。将混合物在室温下搅拌18小时。添加额外的30%氨水(6ml)和表氯醇(5ml)并再搅拌4小时。分离层并在真空中浓缩有机层以得到稠油。将庚烷(200ml)缓慢添加至t-BuOMe中油的剧烈搅拌溶液中,导致形成白色沉淀。将混合物在室温下搅拌18小时,随后冷却至0℃。过滤沉淀并用庚烷洗涤。沉淀在真空下干燥以提供作为类白色固体的化合物[145](14.26g, 85%产率)。

[0717] ESIMS: 229 ($M^+ + 1$)

[0718] 步骤2

[0719] 在0℃下向化合物[145] (10.00g, 43.85mmol) 的MeOH (100ml) 搅拌溶液中以小部分添加NaBH₄ (2.5g, 65.78mmol)。添加完成之后, 将反应在0℃下搅拌1小时。在0℃下用1N HCl淬灭反应; 将pH调节至8。将混合物浓缩至体积100ml并用6.0N水性NaOH碱化。用EtOAc (2×100ml) 萃取水层。有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以获得作为白色固体的化合物[146] (7.78g, 77%产率)。

[0720] ESIMS: 231 (M⁺+1)

[0721] 步骤3

[0722] 在0℃下向化合物[146] (7.75g, 33.39mmol) 的DCM (100ml) 和1.0N水性NaOH (38ml) 搅拌溶液中逐滴添加氯乙酰氯 (8.95ml, 34.36mmol) 的DCM (50ml) 溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时, 随后升温至室温。添加10N水性NaOH (25.2ml) 并将混合物快速搅拌4小时。用水 (50ml) 稀释混合物并分离层。用DCM (100ml) 萃取水层。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤, 在真空下浓缩为浅黄色油。通过60% EtOAc/己烷的硅胶色谱纯化产物[147]。(7.36g, 81%产率)。

[0723] ESIMS: 271 (M⁺+1)

[0724] 步骤4

[0725] 在0℃下向化合物[147] (5.0g, 18.5mmol) 的无水THF: 甲苯 (150ml, 1:1) 搅拌溶液中添加KHMDS的THF (37.8ml) 溶液。将混合物在0℃下搅拌1.5小时。用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应, 随后在0℃下搅拌1小时。通过过滤移除不溶物质并用EtOAc (50ml) 洗涤滤饼。移除滤液并用EtOAc (50ml) 萃取水层。干燥有机层, 过滤并在真空下浓缩。通过80% EtOAc/己烷的硅胶柱进行纯化以获得作为白色固体的化合物[148] (2.05g, 47%产率)。

[0726] ESIMS: 234 (M⁺+1)

[0727] 步骤5

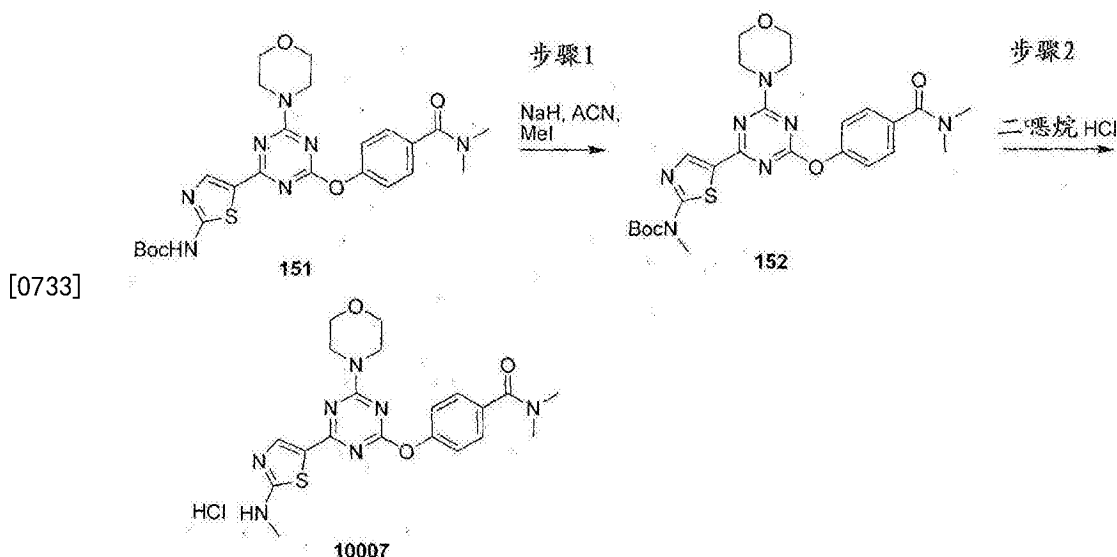
[0728] 在0℃下在惰性气氛下, 向化合物[148] (0.90g, 3.84mmol) 的THF (10ml) 搅拌溶液中逐滴添加THF (1.1ml) 中的BH₃SM₂复合物。添加完成之后, 使混合物升温至室温并搅拌过夜。使混合物冷却至0℃并逐滴添加MeOH (20ml)。使混合物升温至室温并搅拌30分钟。在真空下移除溶剂以提供粘稠油。添加1.0N HCl (20ml) 并将混合物在60℃下加热30分钟。使混合物冷却至室温并用浓NaOH水溶液将其pH调节至13。水层用EtOAc (2×50ml) 萃取, 分离, 经Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩以得到油。纯化通过70% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱进行以获得作为无色油的化合物[149] (0.700g, 83%)。

[0729] ESIMS: 221 (M⁺+1)

[0730] 步骤6

[0731] 将MeOH (30ml) 中化合物[149] (0.700g, 3.18mmol)、TsOH·H₂O (0.604g, 3.18mmol) 和木炭上的Pd(OH)₂ (0.200g) 放置在Parr瓶中并在60psi下氢化36小时。通过硅藻土过滤混合物并用MeOH (20ml) 洗涤滤饼。将滤液在真空下浓缩为半固体。在EtOAc (20ml) 中研碎半固体以提供白色沉淀。过滤沉淀, 用EtOAc (20ml) 洗涤, 并在真空下干燥以获得作为白色固体的化合物[150] (0.702g, 81%产率)。

[0732] 方案27: 合成N,N-二甲基-4-(4-(2-(甲基氨基)噻唑-5-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氧基)苯甲酰胺 [10007]



[0734] 步骤1

[0735] 在惰性气氛下在0℃下将NaH(0.008g, 0.195mmol)添加至[151](0.100g, 0.184mmol)的乙腈(10ml)溶液中。在0℃下搅拌30分钟之后,添加碘甲烷(0.012ml, 0.195mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,随后在减压下移除溶剂。通过2%MeOH/DCM的硅胶柱色谱进行纯化以得到作为白色固体的化合物[152](0.90g, 88%)。

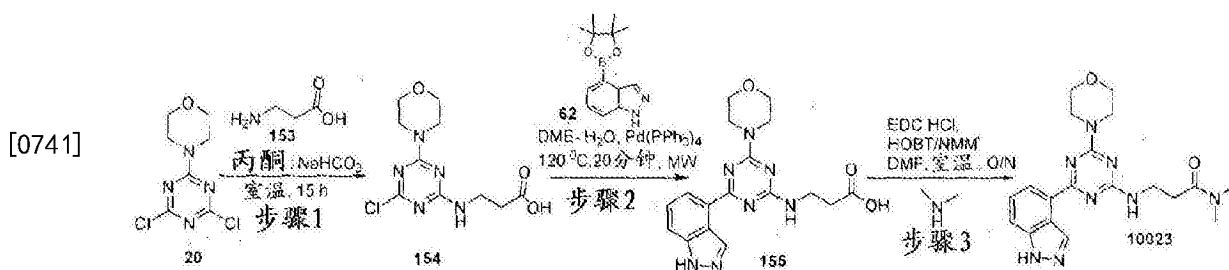
[0736] ESIMS: 542 ($M^+ + 1$)

[0737] 步骤2

[0738] 将化合物[152](0.090g, 0.162mmol)溶解在二噁烷HCl(4M, 10ml)中并将混合物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂并通过用DCM、醚和戊烷洗涤来纯化粗品以获得作为白色固体的化合物[10007](0.073g, 89%产率)。

[0739] ESIMS: 442 ($M^+ + 1$)

[0740] 方案28: 合成3-(4-(1H-吡唑-4-基)-6-吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N,N二甲基丙酰胺[10023]



[0742] 步骤1:

[0743] 将化合物[20](2g, 8.5mmol, 1当量)溶解在丙酮:NaHCO₃(水):1:1(30ml)的溶液中。反应物质变得浑浊并在室温下搅拌直到起泡停止。然后添加化合物[153](1.49g, 6.83mmol, 0.8当量)并将反应混合物在室温下搅拌15小时。在真空下从反应混合物中移除过量的丙酮。将水(20ml)添加至反应混合物中并搅拌,随后通过布氏漏斗过滤。用DCM洗涤滤液。弃去DCM层并将水层酸化至pH=4。过滤所形成的沉淀,用水洗涤并干燥以产生作为白色固体的化合物[154](1.5g, 60%)。

[0744] ESIMS: 288 ($M^+ + 1$)

[0745] 步骤2:

[0746] 向化合物 [154] (1.5g, 5.2mmol, 1当量) 的 DME:H₂O:1:1 (30ml) 溶液中依次添加化合物 [62] (1.91g, 7.8mmol, 1.5当量) 和 Na₂CO₃ (2.75g, 26mmol, 5当量)。进行脱气15分钟, 然后在惰性气氛下添加 Pd(PPh₃)₄ (0.3g, 0.26mmol, 0.05当量)。在微波中使反应物质在 120℃ 下回流20分钟。在真空下移除过量溶剂, 用水稀释反应物质并用 (2×30ml) DCM 萃取。将水层酸化至 pH=4, 然后过滤所形成的固体并在真空下干燥以得到作为类白色固体的化合物 [155] (1.2g, 62%)。

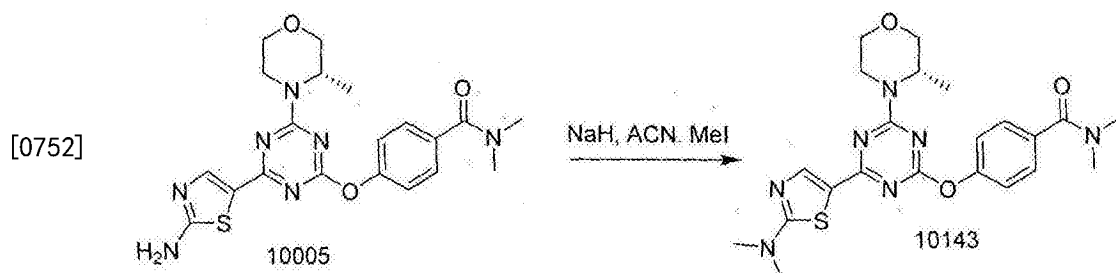
[0747] ESIMS: 370 (M⁺+1)

[0748] 步骤-3

[0749] 向化合物 [155] (0.13g, 0.35mmol, 1当量) 的 DMF (2ml) 溶液中依次添加 EDC 盐酸盐 (0.10g, 0.53mmol, 1.5当量) 和 HOBT (0.13g, 0.53mmol, 1.5当量)。接着添加 NMM (0.12ml, 1.07mmol, 3当量) 并将反应物质搅拌10分钟。最后, 添加 THF 中的 2M 二甲基胺 (0.5ml, 3当量) 并将反应物质搅拌过夜。用水稀释反应混合物并用 (2×30ml) 乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层并用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸发以获得粘稠的深褐色材料。固体残余物的纯化通过在由含 2.5% MeOH 的 DCM 组成的溶剂体系中通过硅胶 (100:200 目) 柱色谱进行, 以产生作为类白色固体的化合物 [10023] (20mg, 14%)。

[0750] ESIMS: 397 (M⁺+1e)。

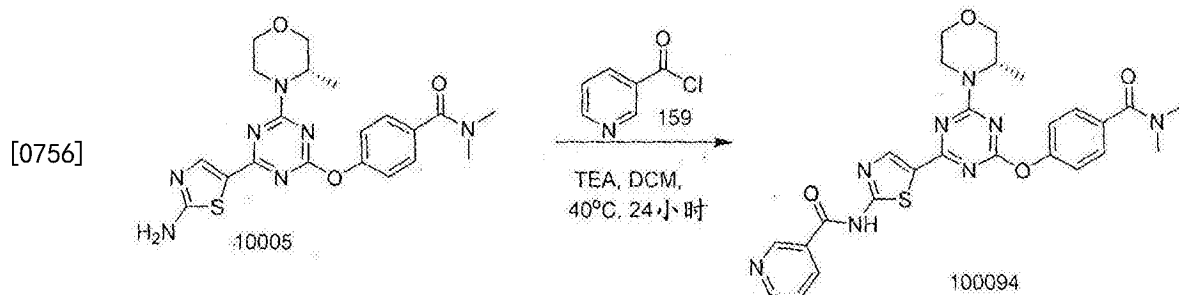
[0751] 方案29: 合成 (S)-4-((4-(2-二甲基氨基)噻唑-5-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[0753] 在惰性气氛下在 0℃ 下将 NaH (0.015g, 0.625mmol, 3当量) 添加至 [10005] (0.100g, 0.226mmol) 的乙腈 (10ml) 溶液中。在 0℃ 下搅拌30分钟之后, 添加碘甲烷 (0.072ml, 1.127mmol, 5当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时, 随后在减压下移除溶剂。通过 2% MeOH/DCM 的硅胶柱色谱进行纯化以得到作为白色固体的化合物 [10143] (0.25g, 24%)。

[0754] ESIMS: 470 (M⁺+1)

[0755] 方案30: 合成 (S)-N-(5-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯氧基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)噻唑-2-基)烟酰胺

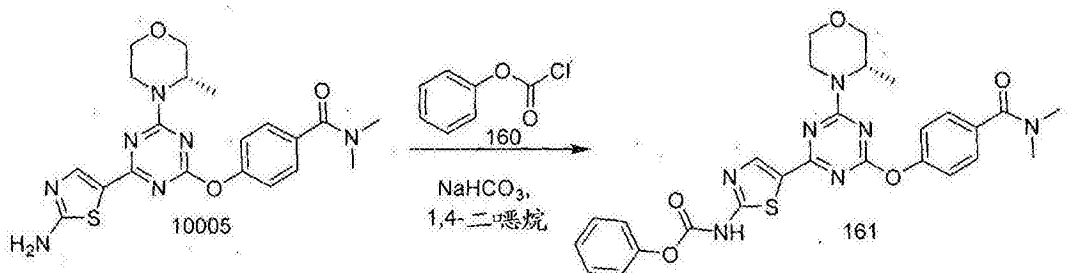


[0757] 将化合物 [10005] (0.100g, 0.226mmol) 溶于DCM (100ml) 中。添加TEA (0.091ml, 0.45mmol) 和化合物 [159] (0.040g, 0.339mmol) 并将混合物在40℃下搅拌24小时。将混合物冷却至室温, 用水性NaHCO₃洗涤。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥, 在减压下浓缩。通过2% MeOH/DCM的硅胶柱色谱进行纯化以得到作为类白色固体的化合物 [10094] (0.25g, 20%)。

[0758] ESIMS: 547 (M⁺+1)

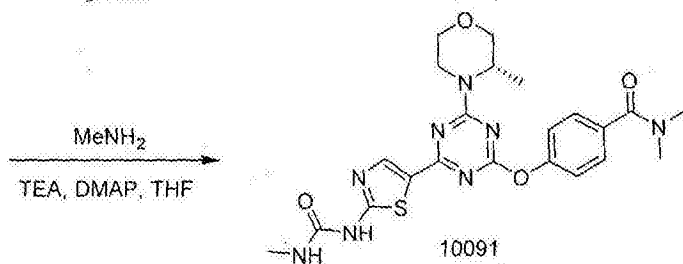
[0759] 方案31: (S)-N,N-二甲基-4-((4-(3-甲基吗啉代)-6-(2-(3-甲基脒基)噻唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)苯甲酰胺

步骤1



[0760]

步骤2



[0761] 步骤1:

[0762] 将化合物 [10005] (0.300g, 0.68mmol, 1当量) 溶于二噁烷 (100ml) 中, 随后添加NaHCO₃ (0.180g, 3.40mmol, 5当量)。然后添加化合物 [160] (0.126ml, 1.02mmol, 1.5当量) 并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将水 (20ml) 添加至反应混合物中并用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取反应混合物。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。粗品通过乙醚洗涤进行纯化以获得作为白色固体的化合物 [161] (0.350g, 92%)。

[0763] ESIMS: 562 (M⁺+1)

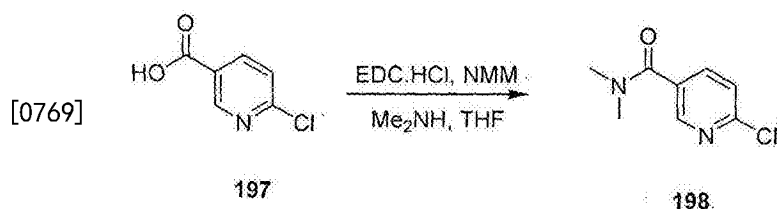
[0764] 步骤2:

[0765] 向化合物 [161] (0.100g, 0.178mmol, 1当量) 的THF (20ml) 溶液中依次添加TEA (0.037ml, 0.267mmol, 1.5当量)、甲胺 (0.010ml, 0.178mmol, 1当量) 和DMAP (0.005g, 催化)。将反应物质在40℃下搅拌2小时。在减压下蒸发溶剂并通过3% MeOH/DCM的硅胶柱色谱纯化粗品以得到作为类白色固体的化合物 [10091] (0.040g, 46%)。

[0766] ESIMS: 499 (M⁺+1)

[0767] 通过使用与10091相同的过程合成了化合物10092、10093、10135、10143。

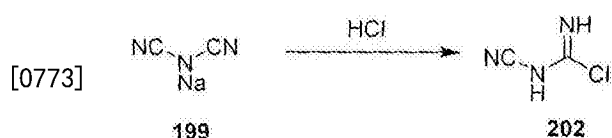
[0768] 方案32: 合成6-氯-N,N-二甲基烟酰胺 [198]



[0770] 在干净烘干的双颈圆底烧瓶 (250ml) 中将化合物 [197] (3.0g, 19.0mmol) 溶解在 THF (100ml) 中并用氮气进行脱气。向该澄清溶液中添加 EDC.HCl (4.02g, 20.9mmol), 随后添加 NMM (2.3ml, 20.9mmol)。搅拌反应混合物并在室温下在氮气气氛下加热 10 分钟。逐滴添加 Me₂NH (13.06ml, 2N, 28.5mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。通过 TLC 监测反应。用水性 NaHCO₃ 淬灭反应混合物, 用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并使用 Na₂SO₄ 干燥。将有机层蒸发为粗品, 通过柱色谱 (100 至 200 目, 2% MeOH/DCM) 纯化以产生作为白色固体的化合物 [198] (2.62g, 75%)。

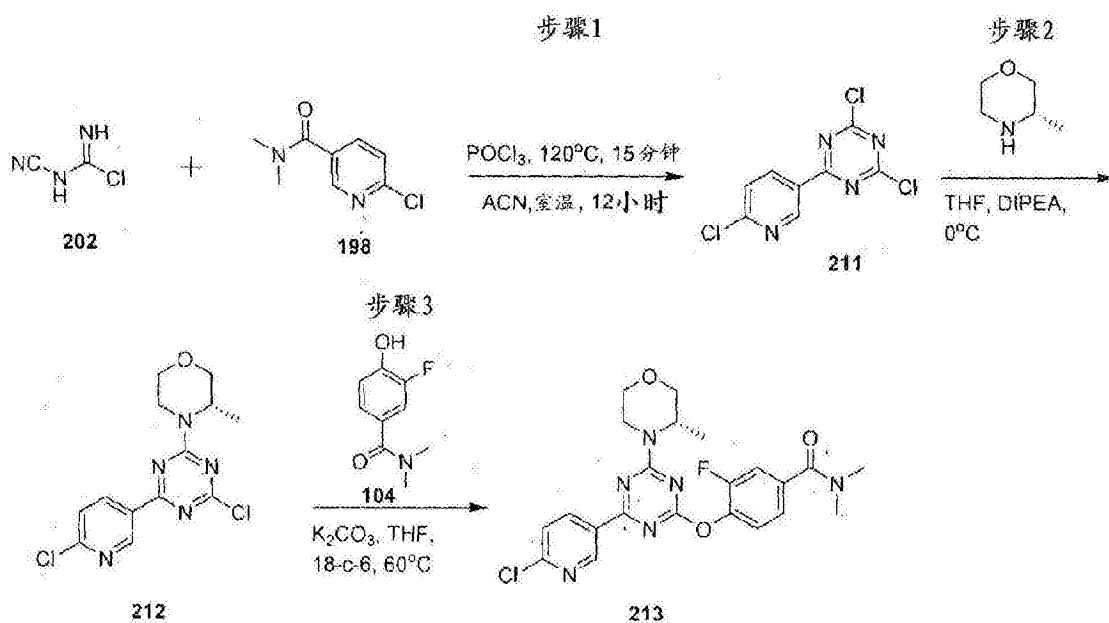
[0771] ESIMS: 185 (M⁺+1)

[0772] 方案 33: 合成 N-氰基氯甲脒 [202]



[0774] 在双颈圆底烧瓶中, 放入浓 HCl (15ml) 并用干冰-丙酮浴冷却至 -40℃。逐滴添加水 (3ml) 中的化合物 [199] (3.0g, 44.77mmol) 并将反应混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。然后将混合物移至室温并搅拌 30 分钟。使反应混合物冷却至 0℃ 保持 15 分钟并在真空下过滤所形成的沉淀, 用冷水 (5ml) 洗涤并真空干燥以产生作为白色固体的化合物 [202] (2.5g, 54% 产率)。

[0775] 方案 34: (S)-4-((4-(6-氯吡啶-3-基)-6-(3-甲基吗啉代)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺 [210]



[0777] 步骤 1

[0778] 在密封容器中在 120℃ 下将化合物 [198] (2.0g, 10.86mmol) 与 POCl₃ (1.98ml,

21.73mmol)一起加热15分钟。使混合物冷却至室温。添加化合物[202] (0.335g, 32.62mmol)并将混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物倒入冰中。过滤所形成的沉淀、干燥并通过柱色谱(硅胶100至200目, 5%乙酸乙酯/环己烷)纯化粗品以获得作为白色固体的化合物[211] (1.50g, 53%)。

[0779] ESIMS: 261 ($M^+ + 1$)

[0780] 步骤2

[0781] 在0℃下向化合物[211] (1.0g, 3.84mmol)的THF (100ml)溶液中添加DIPEA (0.354ml, 3.46mmol)和(S)-3-甲基吗啉 (0.233g, 3.84mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌4小时。使用TLC监测起始材料[211]的消耗。起始材料消耗后,在减压下移除溶剂。通过20% EtOAc/环己烷的硅胶柱色谱进行纯化以得到作为白色固体的化合物[212] (0.42g, 60%)。

[0782] ESIMS: 324 ($M^+ + 1$)

[0783] 步骤3

[0784] 向化合物[212] (0.320g, 0.98mmol)的THF溶液中添加 K_2CO_3 (0.27g, 1.96mmol)和化合物[104] (0.180g, 0.98mmol),随后添加催化量的18-冠-6。将混合物在60℃下加热2小时。使用TLC监测起始材料[212]的消耗。起始材料消耗后,使反应冷却至室温,用水 (20ml)淬灭。用乙酸乙酯 (3×50ml)萃取反应混合物。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩以获得作为白色固体的化合物[213] (0.460g, 99%)。

[0785] ESIMS: 473 ($M^+ + 1$)

[0786] 通过胺化将化合物[213] ([206], $G = Cl, Br, I$)转化成10058。并且通过Pd/C还原将化合物 ([206], $G = NO_2$)转化成10058。

[0787] 本发明化合物的生物学测试

[0788] 生物学实施例1:mTOR测定:

[0789] 使用体外激酶试验评价化合物的mTOR活性。

[0790] 在体外通过确定蛋白质底物4EBP-1的磷酸化水平来确定mTOR活性。GFP-4E-BP1苏氨酸残基上的磷酸化由Ab Tb-抗-p4EBP1识别,其导致了Ab-蛋白质复合物中GFP与铽之间时间分辨荧光能量转移(time resolved fluorescence energy transfer, TR-FRET)。

[0791] 重组mTOR (FRAP1)、激酶反应缓冲液、GFP-4E-BP1和LanthaScreen Tb-抗-4E-BP1 (pThr46)、TR FRET稀释缓冲液、激酶淬灭缓冲液得自于Invitrogen。

[0792] 激酶反应以10μl的体积在Corning白色384孔板中进行。将在DMSO中制备的系列稀释的化合物 (10μM至0.0005μM)与mTOR (反应中的最终浓度为150ng/ml)在测定缓冲液中一起孵育15分钟。反应通过在反应中添加最终浓度分别为400nM和8μM ATP的底物 (GFP-4E-BP1)和ATP来引发。使激酶反应在室温下进行1小时后,添加10μL激酶淬灭缓冲液的试剂以及TR-FRET稀释缓冲液中的Tb标记抗体。测定孔中抗体的最终浓度为2nM并且EDTA的最终浓度为10mM。将板在室温下孵育1小时。

[0793] 用以下滤光器在Envision多标记读数计中读取FRET信号:

[0794] 激发-330nm和发射486nm (供体)和520nm (受体)。

[0795] 将TR FRET比率 (荧光520nm/荧光486nm)相对于抑制剂浓度作图,并使用Graph Pad Prism 5将数据拟合为非线性回归曲线拟合 (具有可变斜率的S状剂量响应曲线-4个参数)。

[0796] 体外激酶活性:

[0797] PI3K TR-FRET测定

[0798] 使用时间分辨荧光共振能量传递 (TR-FRET) 测定测量PI3K α 的酶活性。该测定利用ADP检测作为手段筛选化合物的抑制剂效力。Transcreener ADP2 TR-FRET Red测定是用远红外TR-FRET读数对ADP进行的竞争性免疫测定并且其已用于该目的。该测定可用于产生ADP的任何酶类 (激酶, ATPase)。其由ADP HiLyte647示踪物、ADP²抗体-Tb缀合物 (800nM)、终止和检测缓冲液、5mM ATP、5mM ADP组成。ADP HiLyte647示踪物与ADP²抗体-Tb缀合物结合。铽复合物在UV范围内的激发导致能量转移至示踪物并在延迟一段时间后发射出较高的波长。由靶酶产生的ADP取代示踪物, 导致TR-FRET减少。

[0799] 用于该测定的反应缓冲液是50mM HEPES、pH 7.4、3mM MgCl₂、0.05%CHAPS、50mM NaCl、2mM DTT、1mM EGTA。PI3激酶 α (p110 α /p85 α) 和PIP2底物 (diC8) 分别由Invitrogen和Echelon生产。

[0800] 激酶反应以10 μ l的体积在Corning白色384孔板中进行。将在DMSO中制备的系列稀释的化合物 (10 μ M至0.0005 μ M) 与PI3激酶 (p110 α /p85 α) 在反应缓冲液 (反应中的最终浓度为150ng/ml) 中孵育15分钟。反应通过在反应中添加最终浓度分别为50 μ M和1 μ M ATP的底物 (PIP2) 和ATP来引发。激酶反应在室温下进行1小时后, 添加10 μ l Transcreener ADP检测混合液的制剂。将板在室温下孵育1小时。还绘制了ADP-ATP标准曲线。

[0801] 用以下滤光器在Envision多标记读数计中读取FRET信号:

[0802] 激发-330nm和发射615nm (供体) 和665nm (受体)。使用所生成的标准曲线将TR FRET比率 (荧光665nm/荧光615nm) 转化成所形成产物的量。计算抑制百分比并相对于抑制剂浓度作图, 使用Graph Pad Prism 5将数据拟合为非线性回归曲线拟合 (具有可变斜率的S状剂量响应曲线-4个参数) 并计算所述化合物的IC₅₀。

[0803] MTT细胞存活力测定 (A2780细胞系):

[0804] 卵巢癌细胞系A2780得自于Sigma Aldrich。将细胞系维持在DMEM (Sigma) 和10%胎牛血清中。将10000细胞/孔的A2780细胞铺在96孔组织培养板 (Nunc) 中。将细胞与系列稀释的化合物 (最终浓度为20 μ M至0.002 μ M) 以及仅包含DMSO (1%) 的对照一起孵育48小时。将得自于Sigma的MTT ((3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴盐) 添加至所述孔中并将板于37°C下在5%CO₂中孵育4小时。将板以1000rpm离心10分钟。从板中移除上清液。将DMSO添加至孔中并将板震荡30分钟。在550nm处读取吸光度 (Envision多标记读数计)。计算抑制百分比并相对于抑制剂浓度作图, 使用Graph Pad Prism 5将数据拟合为非线性回归曲线拟合 (具有可变斜率的S状剂量反应曲线-4个参数) 并计算所述化合物的50%最大有效浓度 (EC₅₀)。

[0805] 表2中示出了根据如本文所列测定方法所测试的本发明的几种代表性化合物的数据。

[0806] 从表2明显看出, 本发明的化合物表现出对mTOR和PI3K的抑制作用。这些化合物在低浓度下抑制mTOR对4EBP-1的磷酸化, 因此, 这些化合物可超出mTOR调控分子有效地抑制信号传导的接力 (relay)。

[0807] 表2: 本发明的几种代表性化合物的生物活性。

[0808]

化合物 编号	mTOR IC50 (uM)	PI3K IC50 (uM)	mTOR % Inhib@1uM	PI3K % Inhib@1uM
10003	<1	<1	>50	NT
10004	<1	>1	<50	NT
10005	<1	<1	>50	NT
10006	NT	>1	<50	>50
10007	<1	>1	>50	NT
10010	<1	<1	>50	>50
10011	<1	>1	>50	NT
10015	<1	<1	>50	NT
10017	<1	<1	NT	NT
10021	<1	<1	>50	NT
10022	<1	<1	>50	NT
10029	<1	>1	>50	<50
10046	NT	NT	<50	<50
10049	<1	<1	>50	NT
10050	<1	>1	>50	NT
10051	<1	>1	>50	NT
10052	<1	<1	NT	>50
10053	<1	>1	NT	NT

[0809]

10057	<1	NT	NT	<50
10058	<1	<1	NT	NT
10063	<1	NT	NT	<50
10064	<1	NT	NT	<50
10065	<1	<1	NT	NT
10066	<1	<1	NT	NT
10067	<1	<1	NT	NT
10069	<1	>1	NT	NT
10070	<1	NT	NT	NT
10071	NT	NT	<50	<50
10072	NT	NT	<50	<50
10073	<1	<1	>50	>50
10075	<1	>1	>50	<50
10076	<1	>1	>50	<50
10077	<1	<1	NT	>50
10078	<1	<1	>50	>50
10079	<1	>1	NT	<50
10081	<1	<1	>50	>50
10082	NT	NT	<50	<50
10083	1	<1	NT	NT
10084	<1	NT	NT	NT
10085	<1	6	NT	NT
10086	<1	1	NT	NT
10088	NT	NT	<50	NT
10090	NT	NT	NT	NT
10091	<1	<1	>50	NT
10092	<1	<1	NT	<50
10093	<1	<1	NT	>50
10094	1	NT	NT	<50
10095	<1	>1	NT	<50
10096	<1	<1	>50	NT
10097	<1	<1	NT	>50

[0810]

10098	<1	<1	NT	>50
10099	<1	<1	NT	>50
10100	<1	<1	>50	NT
10103	<1	<1	NT	NT
10104	<1	<1	NT	NT
10105	<1	>1	NT	NT
10115	NT	<1	>50	NT
10118	>3.0	>1	>50	NT
10119	NT	>10	<50	NT
10122	>1	NT	>50	<50
10123	NT	NT	<50	<50
10124	1	NT	<50	<50
10125	NT	NT	<50	<50
10126	<1	<1	>50	NT
10127	<1	<1	>50	>50
10128	<1	<1	>50	>50
10131	NT	NT	<50	<50
10132	<1	<1	>50	<50
10135	NT	NT	<50	<50
10136	<1	>10	>50	<50
10137	<1	<1	>50	NT
10138	>1	<1	<50	>50
10139	<1	<1	>50	NT
10140	<1	>10	>50	NT
10141	<1	>10	NT	<50
10142	<1	>10	NT	NT
10143	>1	>1	NT	<50
10145	>1	NT	NT	<50
10146	<1	<1	NT	NT
10147	>1	NT	NT	>50
10148	<1	NT	NT	<50
10150	>10	NT	NT	<50

[0811]

10153	<1	<1	NT	<50
10154	<1	>1	NT	<50
10156	<1	3	NT	<50
10157	<1	<1	NT	NT
10158	<1	<1	NT	NT
10159	<1	<1	NT	NT
10161	<1	>10	NT	NT
10162	>1	>10	NT	NT
10174	NT	>1	<50	NT
10175	NT	<1	NT	NT
10176	NT	<1	<50	NT
10177	NT	<1	NT	NT
10178	NT	<1	<50	NT
10179	NT	<1	NT	NT
10180	<1	<1	>50	NT
10181	<1	<1	>50	NT
10182	>1	<1	>50	NT
10183	NT	<1	NT	NT
10184	NT	<1	NT	NT
10185	NT	<1	<50	NT
10186	NT	<1	NT	NT
10187	NT	<1	NT	NT
10188	NT	>1	<50	NT
10189	NT	<1	<50	NT
10190	NT	NT	NT	NT
10191	NT	>1	<50	NT
10192	>1	>1	<50	NT
10193	NT	<1	<50	NT
10194	NT	<1	<50	NT
10195	NT	<1	<50	NT
10196	NT	<1	<50	NT
10197	NT	<1	<50	NT

[0812]

10198	NT	<1	NT	NT
10199	NT	<1	<50	NT
10200	NT	<1	<50	NT
10201	NT	<1	<50	NT
10202	>1	>10	NT	NT
10203	>3.0	NT	NT	<50
10204	<1	<1	NT	NT
10205	<1	NT	NT	NT
10206	<1	NT	NT	NT
10207	<1	NT	NT	NT
NT-未测试				