



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I756482 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：107138083

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl.：

*C07D251/18 (2006.01)**C07D251/48 (2006.01)**C07D401/04 (2006.01)**C07D401/14 (2006.01)**C07D403/04 (2006.01)**C07D405/14 (2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)*

(30)優先權：2013/07/11

世界智慧財產權組織

PCT/CN2013/079200

2014/07/10

世界智慧財產權組織

PCT/CN2014/081957

(71)申請人：法商施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：寇提提斯 澤農 D KONTEATIS, ZENON D. (US)；波波維西 穆勒珍妮泰

POPOVICI-MULLER, JANETA (US)；崔傑米 TRAVINS, JEREMY (US)；扎勒羅伯

特 ZAHLER, ROBERT (US)；蔡振偉 CAI, ZHENWEI (US)；周鼎 ZHOU, DING (CN)

(74)代理人：陳長文

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 409 頁

(54)名稱

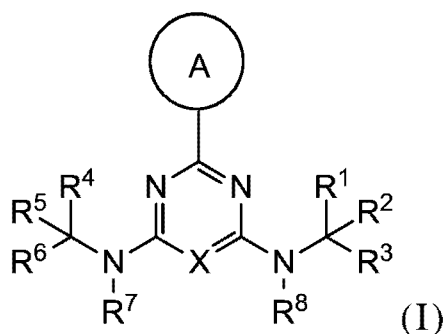
治療活性化合物及其使用方法

(57)摘要

提供了適用於治療癌症的化合物和治療癌症的方法，該等方法包括向一對其有需要的受試者給予一在此所述之化合物。

Provided are compounds useful for treating cancer and methods of treating cancer comprising administering to a subject in need thereof a compound described herein.

特徵化學式：





I756482

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療活性化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR
METHODS OF USE

【中文】

提供了適用於治療癌症的化合物和治療癌症的方法，該等方法包括向一對其有需要的受試者給予一在此所述之化合物。

【英文】

Provided are compounds useful for treating cancer and methods of treating cancer comprising administering to a subject in need thereof a compound described herein.

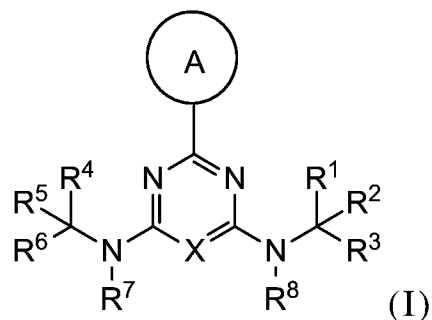
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療活性化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR
METHODS OF USE

【技術領域】

提供了適用於治療癌症的化合物和治療癌症的方法，該等方法包括向一對其有需要的受試者給予一在此所述之化合物。

【先前技術】

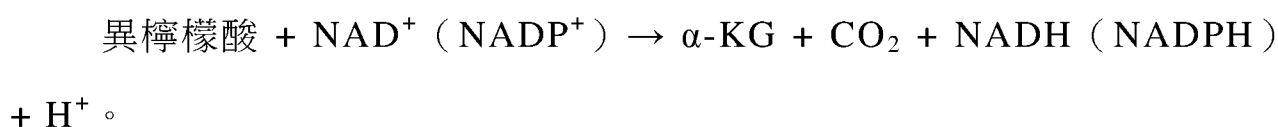
異檸檬酸脫氫酶（IDH）催化異檸檬酸氧化脫羧成2-酮戊二酸（2-oxoglutarate）（即， α -酮戊二酸）。該等酶屬於兩個不同的子類，其中一個利用NAD(+) 作為電子受體並且另一個利用NADP(+)。已經報導了五種異檸檬酸脫氫酶：三種NAD(+) 依賴型異檸檬酸脫氫酶，該等酶位於線粒體基質；和兩種NADP(+) 依賴型異檸檬酸脫氫酶，其中一種係線粒體的並且另一種主要是胞質的。每種NADP(+) 依賴型同功酶都是同型二聚體。

IDH1（異檸檬酸脫氫酶1（NADP+），胞質的）也被稱為IDH；IDP；IDCD；IDPC或PICD。由這種基因編碼的蛋白質係在細胞質和過氧化物酶體中所發現的NADP(+) 依賴型異檸檬酸脫氫酶。這種酶包含PTS-1過氧化物酶體靶向信號序列。這種酶在過氧化物酶體中的存在表明了在於用於過氧化物酶體內還原的NADPH的再生方面，如2,4-二烯醯基-CoA到3-烯醯基-CoA的轉化；以及在消耗2-酮戊二酸的過氧化物酶體反應，即

植烷酸的 α -羥基化方面的作用。細胞質酶在細胞質NADPH生產方面提供顯著作用。

人類IDH1基因編碼具有414個胺基酸之蛋白質。人類IDH1的核苷酸和胺基酸序列可以對應地以基因庫條目NM_005896.2和NP_005887.2形式發現。IDH1的核苷酸和胺基酸序列還在以下各者中有所描述：例如耐克魯譚克（Nekrutenko）等人，《分子生物學與進化》（Mol. Biol. Evol.）15:1674-1684(1998)；吉斯佈雷希特（Geisbrecht）等人，《生物化學雜誌》（J. Biol. Chem.）274:30527-30533(1999)；維曼（Wiemann）等人，《基因組研究》（Genome Res.）11:422-435(2001)；MGC專案組，《基因組研究》14:2121-2127(2004)；盧貝克（Lubec）等人，提交（2008年12月）給UniProt知識庫；庫爾曼（Kullmann）等人，提交（1996年6月）給EMBL/基因庫/DDBJ數據庫；以及索約伯隆（Sjoeblom）等人，《科學》（Science）314:268-274(2006)。

非突變體（例如野生型）IDH1催化異檸檬酸氧化脫羧成 α -酮戊二酸，由此使 NAD^+ （ NADP^+ ）還原成 NADH （ NADPH ），例如在以下正反應中：

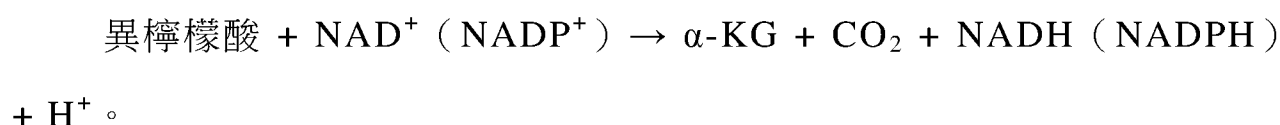


已經發現存在於某些癌細胞中的IDH1的突變產生了該酶催化 α -酮戊二酸 NADPH 依賴型還原成 $R(-)$ -2-羥戊二酸（2HG）之新能力。2HG的產生被認為促進了癌症形成與進展（丹格，L（Dang, L）等人，《自然》（Nature）2009, 462:739-44）。

IDH2（異檸檬酸脫氫酶2（ NADP^+ ），線粒體的）也稱為IDH；

IDP；IDHM；IDPM；ICD-M；或mNADP-IDH。由這種基因編碼的蛋白質係線粒體中所發現的NADP(+) 依賴型異檸檬酸脫氫酶。這種酶在中間代謝和產能方面起作用。這種蛋白質可以與丙酮酸脫氫酶複合物緊密地結合或相互作用。人類IDH2基因編碼具有452個胺基酸的蛋白質。IDH2的核苷酸和胺基酸序列可以對應地以基因庫條目NM_002168.2和NP_002159.2形式發現。人類IDH2的核苷酸和胺基酸序列還在以下各者中有所描述：例如哈（Huh）等人，提交（1992年11月）給EMBL/基因庫/DDBJ數據庫；和MGC專案組，《基因組研究》14:2121-2127(2004)。

非突變體（例如野生型）IDH2催化異檸檬酸氧化脫羧成 α -酮戊二酸（ α -KG），由此使NAD⁺（NADP⁺）還原成NADH（NADPH），例如在以下正反應中：



已經發現存在於某些癌細胞中的IDH2之突變產生了該酶催化 α -酮戊二酸NADPH依賴型還原成R(-)-2-羥戊二酸（2HG）的新能力。2HG不是藉由野生型IDH2所形成的。2HG之產生被認為促進了癌症形成與進展（丹格，L等人，《自然》2009, 462:739-44）。

因此，抑制突變體IDH1和/或突變體IDH2及其新活性係一種針對癌症之潛在治療性治療。因此，存在對具有 α 羥基新活性的IDH1和/或IDH2突變體的抑制劑之持續需要。

【發明內容】

在此描述了式I化合物或其一藥學上可接受的鹽或水合物：

基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、-O(C₁-C₄伸烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²和R⁵中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R¹和R³可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R⁴和R⁶可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R¹和R²可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基、可隨意地被取代之芳基或可隨意地被取代之雜芳基；

其中：

(i) 當X係N並且A係可隨意地被取代之苯基時，則(a) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) 和 N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) 均不是 NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂、4-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙

基]胺基] 並且 (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHEt$ 、 $NH(\text{正丙基})$ 、 $NH(\text{正丁基})$ 、 $NH(\text{正十二烷基})$ 、 $NH-[(4\text{-甲氧基苯基})\text{甲基}]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{苯基}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{苯基}$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2\text{苯基}$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ ；

(ii) 當 X 係 CH 或 $C-Cl$ 並且 A 係可隨意地被 F 、 Cl 或 SO_2CH_3 取代的苯基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)CH_2C(O)NH-$ 異丙基、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 苯基、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NH-$ 異丙基、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 或 $NHCH_2-$ 苯基；

(iii) 當 X 係 CH 並且 A 係可隨意地被取代之吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHCH_2-$ 苯基、 $NHCH_2-(2,4\text{-二氟苯基})$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O-$ 三級丁基、 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2-$ 苯基、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $NHCH_2CH_2CH_3$ ；

(iv) 當 X 係 CH 並且 A 係可隨意地被取代之 1-咪唑基、可隨意地被取代之 1-吡咯基或可隨意地被取代之 1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和

$N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2$ -(鄰氯-苯基) 或 $NHCH_2CH_2OH$ ；

(v) 當 X 係 N 並且 A 係一可隨意地被取代之吡啶基時，則 (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHC(O)$ -[2-氯-4-(甲基磺醯基)]、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ 或 $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ ，(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、NH-環己基、 $NHCH_2$ -苯基、 $NHC(O)$ 苯基、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 以及 $NHC(O)NH$ -可隨意地被取代之苯基；並且 (C) 當 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 係 $NHC(CH_3)_3$ 時，則 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 不是 $NHCH_2$ -苯基或 $NH-CH_2CH_3$ ；

(vi) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之雜芳基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ -異丙基、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 以及 $NHC(O)CH_3$ ；

(vii) 當 X 係 CH 並且 A 係未被取代的 2-吡啶基時，則藉由 R^4 和 R^5 所形成之環不是 5-甲基-1H-吡啶-3-基；

(viii) 當 A 係可隨意地被取代之 1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHAc$ 、NH 異丙基、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2SO_3H$ 或 $N(CH_2CH_3)_2$ ；

(ix) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之苯基、噻吩基或吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 NH 環己基 $C(O)NHCH_2R$ ，其中 R 係被 OCF_3 、 OCH_3 、氯或 CF_3 中的一個或多個取代

的苯基或吡啶基；

(x) 當X係N，A係可隨意地被取代之苯基並且 R^4 和 R^5 形成可隨意地被取代之苯基時，則 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 不是 $NHCH_2(4\text{-氟苯基})$ 、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $NHCH_2C(O)Cl$ 、 $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2\text{ 苯基})$ 、 $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ 或 $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$ ，其中R係可隨意地被取代之苯基或萘基；

(xi) 當X係N，A係被一可隨意地被取代之吡啶基取代的喹二唑時，則 R^4 和 R^5 不形成一可隨意地被取代之苯基；

(xii) 當A係被取代的1-吡唑基時，則 (A) 那麼 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHC(CH_3)_3$ ；並且 (B) A不被 $N=N-R$ 取代，其中R係環；

(xiii) 環A不是可隨意地被取代之三唑基、3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基；

(xix) 當 R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一未被取代之環己基，並且 R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一未被取代之環己基時，則A不是二取代1-吡唑基或未被取代之苯基；並且

(xx) 該化合物不是選自下組：

(1) N-(2-胺基苯基)-4-[[[4-[(2,3-二氫-1H-茛-2-基)胺基]-6-苯基-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]-苯甲醯胺；

(2) 2-氯-N-[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺；

(3) 2-[[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙醯胺；

(4) N^2 -環丙基- N^4 -乙基-6-[3-[(苯基甲基)硫基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(5) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙酸甲酯；

(6) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺；

(7) N^2 -環丙基-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)- N^4 -苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(8) N^2, N^4 -二環己基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(9) N^2, N^4 -二環己基-6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(10) N^2, N^4 -二環己基-6-[5-(甲硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(11) N^2, N^4 -二環己基-6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(12) 1,1'-[(6-苯基-均三吡-2,4-二基)二亞胺基]雙[十二氫-蒽醌]；

(13) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(亞胺基亞甲基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]；

(14) N-[4-[(4-胺基丁基)胺基]-6-[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]-1,3,5-三吡-2-基]-甘胺酸；

(15) 4-[2-[[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(3-氟苯基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]乙基]-苯酚；

(16) 4-[2-[[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡-2-基]胺

基]乙基]-苯酚；

(17) 6-(4-氨基吡啶-3-基)-N²-苄基-N⁴-(三級丁基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺；

(18) N²,N⁴-雙(環己基甲基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺；

(19) 4,4'-[[6-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二基]雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]；

(20) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]；

(21) N-[6-[(2,3-二氫-1H-茛-2-基)胺基]-2-(2-吡啶基)-4-嘧啶基]-β丙胺酸；

(22) N⁴-環戊基-2-苯基-N⁶-(苯基甲基)-4,6-嘧啶二胺；

(23) 2-[[6-(雙環[2.2.1]庚-2-基胺基)-2-苯基-4-嘧啶基]胺基]-乙醇；

(24) N²-異丙基-6-苯基-N⁴-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺；

(25) 2-氯-4-(甲基磺醯基)-N-[4-[(苯基甲基)胺基]-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

(26) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺；

(27) [[4-[[[[4-胺基-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲氧基]甲基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]亞胺基]雙甲醇；

(28) [[4-[[[[4-[雙(羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲氧基]甲基](羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]亞胺基]雙甲醇；

(29) 5-[4,6-雙(二乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-2*H*-四唑-2-乙酸乙酯；

(30) N^2, N^2, N^4, N^4 -四乙基-6-(2*H*-四唑-5-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(31) N, N' -[6-[4-(乙醯胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1,3,5-三吡-2,4-二基]雙乙醯胺；

(32) N -(2-氯-6-甲基苯基)-5-[[4-(二甲基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺；

(33) N^4 -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-(2-吡啶基)- N^6 -(四氫-2*H*-嘧喃-4-基)-4,6-嘧啶二胺；

(34) 6-(4-氯苯基)- N^2 -[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]- N^4 -[3-(二乙基胺基)丙基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(35) 6-(4-氯苯基)- N^2 -[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]- N^4 -[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(36) N^2 -[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-6-(4-氯苯基)- N^4 -[3-(二乙基胺基)丙基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(37) N^2, N^4 -雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺；

(38) N, N'' -(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙[N' -(2-氯乙基)-脲；

(39) N -[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]- N' -[4-甲基-3-[[4-苯基-6-(丙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]苯基]-脲；

(40) N -[4-[[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-甘胺酸；

(41) N -[4-[[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]胺基]-6-(5-噻唑基)-1,3,5-三吡-2-基]- L -纈胺酸；

(42) 2-苯基-4,6-雙[[6-[[4-苯基-6-[[6-[[4-苯基-6-(三氟甲基)-均三吡啶-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡啶-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡啶；

(43) α, α' -[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙[亞胺基(1,1,2,2-四氟-3-氧代-3,1-丙烷二基)]]雙[ω -[四氟(三氟甲基)乙氧基]-聚[氧基[三氟(三氟甲基)-1,2-乙烷二基]]]；

(44) α -[[4-[(3-氯苯基)甲基]胺基]-6-(1H-咪唑-1-基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-, (α R)-環己烷丙醯胺；

(45) 6-(1H-咪唑-1-基)-N²,N⁴-雙(1-甲基乙基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺；
以及

(46) N²,N⁴-雙(1-甲基丙基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。

式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc以及IIId化合物或如在此任何一實施方式中所述之化合物抑制突變體IDH1或突變體IDH2。在此還描述了包含式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc以及IIId化合物的藥物組合物，和使用該等組合物來治療以存在突變體IDH1或突變體IDH2為特徵的癌症之方法。

【實施方式】

優先權主張

本申請要求2013年7月11日提交的國際申請案序號PCT/CN 2013/079200的優先權，該國際申請案藉由引用以其全文結合在此。

詳細說明

在以下說明中所提出或在圖中所展示之結構和部件安排之細節並非意在具有限制性。用與實施本發明其他實施方式和不同方式明確地包括在內。此外，在此所用的措詞和術語係出於說明目的並且不應該被視為是限制性的。在此對“包括”、“包含”或“具有”、“含有”、“涉及”以及其變體之

使用表示涵蓋在其之後所列出之項目和其等效物以及附加項目。

定義：

術語“鹵基”或“鹵素”係指氟、氯、溴或碘中之任何基團。

術語“烷基”係指含有指定數量碳原子的完全飽和或不飽和之烴鏈，該烴鏈可以是直鏈或支鏈。舉例來說，C₁-C₁₂烷基表示該基團中可以具有1到12個（包括端點）碳原子。術語“鹵烷基”係指其中一個或多個氫原子被鹵基置換之烷基，並且包括其中所有的氫已經被鹵基置換之烷基部分（例如全氟烷基）。術語“芳基烷基”或“芳烷基”係指其中烷基氫原子被芳基置換之烷基部分。芳烷基包括其中一個以上氫原子已經被芳基置換之基團。“芳基烷基”或“芳烷基”實例包括苄基、2-苯乙基、3-苯丙基、9-芴基、二苯甲基以及三苯甲基。術語“烷基”包括“烯基”和“炔基”。

術語“伸烷基”係指二價烷基，例如 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-以及-CH₂CH(CH₃)CH₂-。

術語“烯基”係指含有2-12個碳原子並且具有一個或多個雙鍵的直鏈或支鏈烴鏈。烯基實例包括（但不限於）烯丙基、丙烯基、2-丁烯基、3-己烯基以及3-辛烯基。雙鍵碳中一者可以可隨意地是烯基取代基之連接點。

術語“炔基”係指含有2-12個碳原子並且特徵在於具有一個或多個三鍵之直鏈或支鏈烴鏈。炔基實例包括（但不限於）乙炔基、炔丙基以及3-己炔基。三鍵碳中一者可以可隨意地是炔基取代基之連接點。

術語“烷氧基”係指-O-烷基。術語“鹵烷氧基”係指其中一個或多個氫原子被鹵基置換之烷氧基，並且包括其中所有的氫已經被鹵基置換的烷氧基部分（例如，全氟烷氧基）。

除非另外說明，否則術語“芳基”係指完全芳香族的單環、雙環或三

環烴環系統。芳基部分的實例係苯基、萘基以及蒽基。除非另外說明，否則芳基中的任一環原子可以被一個或多個取代基取代。術語“單環芳基”意指單環的完全芳香族烴環系統，可隨意地被一個或多個不能夠形成稠合雙環或三環的取代基取代。

術語“碳環基”係指非芳香族的單環、雙環或三環烴環系統。碳環基包括完全飽和的環系統（例如，環烷基）和部分飽和的環系統。碳環基還包括螺環部分。螺環部分的實例包括（但不限於）雙環[3.1.0]己基、螺[2.2]戊基、螺[3.3]庚基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[4.5]癸基以及螺[3.6]癸基。除非另外說明，否則碳環基中的任一環原子可以被一個或多個取代基取代。

其中芳基稠合於碳環基並且從環系統到分子其餘部分的連接點穿過非芳香族環的雙環或三環系統被視為碳環基（例如，環烷基）。該等碳環基部分之實例包括（但不限於）2,3-二氫-1H-茛和1,2,3,4-四氫化萘。

在此所採用的術語“環烷基”包括具有3到12個碳之飽和環狀、雙環、三環或多環烴基。任一環原子都可以被（例如，被一個或多個取代基）取代。環烷基部分的實例包括（但不限於）環丙基、環己基、甲基環己基、金剛烷基以及降冰片基。

除非另外說明，否則術語“雜芳基”係指具有1-3個雜原子（如果單環）、1-6個雜原子（如果雙環）或1-9個雜原子（如果三環）的完全芳香族之5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環的環系統，所述雜原子選自O、N或S（或氧化形式，如 N^+-O^- 、 $S(O)$ 以及 $S(O)_2$ ）。術語“單環雜芳基”意指具有1-3個雜原子的單環完全芳香族環系統，可隨意地被一個或多個不能夠形成稠合雙環或三環之取代基取代。

術語“雜環基”係指具有1-3個雜原子（如果單環）、1-6個雜原子（如

果雙環)或1-9個雜原子(如果三環)的非芳香族3-10員單環、8-12員雙環或11-14員三環的環系統,所述雜原子選自O、N或S(或氧化形式,如 N^+-O^- 、 $S(O)$ 以及 $S(O)_2$)。該雜原子可以可隨意地是雜環基取代基之連接點。雜環基的實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、咪啉基、吡咯啉基、嘧啶基以及吡咯啉基。雜環基包括完全飽和的環系統和部分飽和之環系統。

含有一個或多個雜原子的雙環和三環系統和芳香族與非芳香族環兩者均被視為雜環基或雜芳基。其中芳基或雜芳基稠合於碳環基或雜環基並且從環系統到分子其餘部分的連接點穿過芳香族環的雙環或三環系統對應地被視為芳基或雜芳基。其中芳基或雜芳基稠合於碳環基或雜環基並且從環系統到分子其餘部分的連接點穿過非芳香族環的雙環或三環系統對應地被視為碳環基(例如,環烷基)或雜環基。

芳基、雜芳基、碳環基(包括環烷基)以及雜環基或者單獨或者作為一個基團的一部分(例如,芳烷基的芳基部分)可隨意地在一個或多個可取代原子處被取代基取代,除非指定,否則該等取代基獨立地選自:鹵基、 $-C\equiv N$ 、 C_1-C_4 烷基、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-OR^{b'}$ 、 $-SR^b$ 、 $-SR^{b'}$ 、 $-(C_1-C_4\text{ 烷基})-N(R^b)(R^b)$ 、 $-(C_1-C_4\text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{ 烷基})-N(R^b)(R^b)$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4\text{ 烷基})-O-(C_1-C_4\text{ 烷基})-N(R^b)(R^b)$ 、 $-(C_1-C_4\text{ 烷基})-O-(C_1-C_4\text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-C(O)-N(R^b)(R^b)$ 、 $-(C_1-C_4\text{ 烷基})-C(O)-N(R^b)(R^b)$ 、 $-(C_1-C_4\text{ 烷基})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-OR^{b'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $-C(O)(C_1-C_4\text{ 烷基})$ 、 $-C(O)R^{b'}$ 、 $-C(O)N(R^{b'})(R^b)$ 、 $-N(R^b)C(O)(R^b)$ 、 $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)SO_2(R^b)$ 、 $-SO_2N(R^b)(R^b)$ 、 $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$ 以及 $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$,其中任一烷基取代

基可隨意地進一步被-OH、-O-(C₁-C₄烷基)、鹵基、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂中的一個或多個取代；

每個R^b獨立地選自氫和-C₁-C₄烷基；或

兩個R^b與其所鍵結的氮原子一起形成一個4到8員雜環基，可隨意地包含一選自N、S以及O之附加雜原子；並且

每個R^{b'}獨立地選自C₃-C₇碳環基、苯基、雜芳基以及雜環基，其中在所述苯基、環烷基、雜芳基或雜環取代基上的一個或多個可取代位置可隨意地進一步被-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄氟烷基)、-OH、-O-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄氟烷基)、鹵基、-NH₂、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂中的一個或多個取代。

雜環基或者單獨或者作為一個基團的一部分在一個或多個任何可取代氮原子上可隨意地被氧代基、-C₁-C₄烷基或被氟取代的C₁-C₄烷基取代。

術語“被取代的”係指氫原子被另一個基團置換。術語“體液”包括以下各項中的一個或多個：圍繞胎兒的羊水、水狀液、血液（例如，血漿）、血清、腦脊髓液、耳垢、食糜、考珀液、女性射精、間質液、淋巴、母乳、粘液（例如，鼻腔引流或痰）、胸膜液、膿、唾液、皮脂、精液、血清、汗液、淚液、尿液、陰道分泌物或嘔吐物。

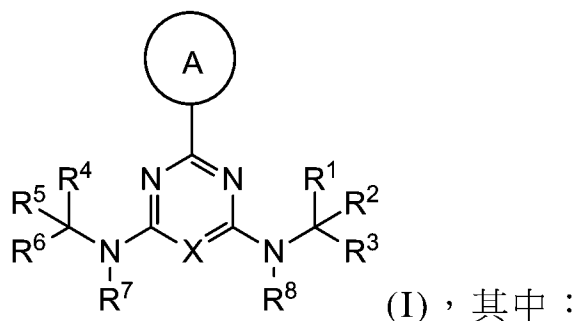
如在此所使用，術語“抑制”或“預防”包括完全和部分抑制與預防兩者。抑制劑可以完全地或部分地抑制既定目標。

術語“治療”意指減少、抑制、減弱、削弱、阻止或穩定一疾病/病症（例如，癌症）之發展或進展，減輕該疾病/病症（例如，癌症）之嚴重程度或改善與該疾病/病症（例如，癌症）相關之症狀。

如在此所使用，化合物的可有效治療一病症的量或“治療有效量”係指在向一受試者給予單劑量或多劑量之後，該化合物超過在不存在這一治療情況下所期待的，可有效治療細胞或治癒、緩和、緩解或改善患有一種病症的受試者的量。如在此所使用，術語“受試者”打算包括人類和非人類動物。示例性的人類受試者包括患有一病症，例如在此所述的病症的人類患者（稱為患者）或正常受試者。本發明的一方面的術語“非人類動物”包括所有脊椎動物，例如，非哺乳動物（如雞、兩棲動物、爬行動物）和哺乳動物，如非人類靈長類動物、家養的和/或農業上有用的動物，例如羊、狗、貓、牛、豬等。

化合物

提供一種式I化合物或其一藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係一可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

X係N、CH或C-鹵基；

R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、-O- C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O- C_1 - C_4 烷基、-NH(C_1 - C_4 烷基)或-N(C_1 - C_4 烷基)₂取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自：-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-C(O)-NH₂、-(C_1 - C_6 烷基)-CO₂H、-(C_2 - C_6 烯基或炔基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-(C₁-C₆

伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)(R⁶)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶)、-(C₁-C₄伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²和R⁵中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其

中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基、可隨意地被取代之芳基或可隨意地被取代之雜芳基；

其中：

(i) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之苯基時，則 (a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、4-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基] 並且 (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHEt$ 、 $NH(正丙基)$ 、 $NH(正丁基)$ 、 $NH(正十二烷基)$ 、 $NH-[(4-甲氧基苯基)甲基]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O) 苯基$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3) 苯基$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2 苯基$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ ；

(ii) 當 X 係 CH 或 C-Cl 並且 A 係可隨意地被 F、Cl 或 SO_2CH_3 取代的苯基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)CH_2C(O)NH-$ 異丙基、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 苯基、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、NH-異丙基、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 NHCH_2 -苯基；

(iii) 當X係CH並且A係可隨意地被取代之吡啶基時，則 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 均不是 NHCH_2 -苯基、 NHCH_2 -(2,4-二氟苯基)、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ -三級丁基、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 NHCH_2CH_2 -苯基、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

(iv) 當X係CH並且A係可隨意地被取代之1-咪唑基、可隨意地被取代之1-吡咯基或可隨意地被取代之1-吡啶基時，則 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 均不是 $\text{NH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 NHCH_2 -(鄰氯-苯基)或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；

(v) 當X係N並且A係一可隨意地被取代之吡啶基時，則 (A) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 均不是 $\text{NHC}(\text{O})$ -[2-氯-4-(甲基磺醯基)]、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ，(B) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 兩者不都是 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、NH-環己基、 NHCH_2 -苯基、 $\text{NHC}(\text{O})$ 苯基、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 以及可隨意地被 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ 取代的苯基，並且 (C) 當 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 係 $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 時，則 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 不是 NHCH_2 -苯基或 $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$ ；

(vi) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之雜芳基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ -異丙基、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 以及 $NHC(O)CH_3$ ；

(vii) 當 X 係 CH 並且 A 係未被取代的 2-吡啶基時，則藉由 R^4 和 R^5 所形成的環不是 5-甲基-1H-吡啶-3-基，

(viii) 當 A 係可隨意地被取代之 1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHAc$ 、 NH 異丙基、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2SO_3H$ 或 $N(CH_2CH_3)_2$ ，

(ix) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之苯基、噻吩基或吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 NH 環己基 $C(O)NHCH_2R$ ，其中 R 係被 OCF_3 、 OCH_3 、氯或 CF_3 中的一個或多個取代的苯基或吡啶基，

(x) 當 X 係 N，A 係可隨意地被取代之苯基並且 R^4 和 R^5 形成可隨意地被取代之苯基時，則 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 不是 $NHCH_2(4-氟苯基)$ 、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $NHCH_2C(O)Cl$ 、 $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2 苯基)$ 或 $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ 或 $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$ ，其中 R 係可隨意地被取代之苯基或萘基；

(xi) 當 X 係 N，A 係被一可隨意地被取代之吡啶基取代之喹二啶時，則 R^4 和 R^5 不形成一可隨意地被取代之苯基，

(xii) 當 A 係被取代的 1-吡啶基時，則 (A) 那麼 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHC(CH_3)_3$ ；並且 (B) A 不被 $N=N-R$ 取代，其中 R 係環；

(xiii) 環 A 不是可隨意地被取代之三唑基、3,5-二甲基-1H-吡啶-1-

基，

(xix) 當 R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一未被取代之環己基，並且 R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一未被取代之環己基時，則A不是二取代1-吡啶基或未被取代之苯基；並且

(xx) 該化合物不是選自下組：

(1) N-(2-胺基苯基)-4-[[[4-[(2,3-二氫-1H-茛-2-基)胺基]-6-苯基-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]-苯甲醯胺，

(2) 2-氯-N-[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺，

(3) 2-[[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙醯胺，

(4) N^2 -環丙基- N^4 -乙基-6-[3-[(苯基甲基)硫基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(5) 2-[[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙酸甲酯，

(6) N-[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(7) N^2 -環丙基-6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)- N^4 -苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(8) N^2, N^4 -二環己基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(9) N^2, N^4 -二環己基-6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

- (10) N^2, N^4 -二環己基-6-[5-(甲硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (11) N^2, N^4 -二環己基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (12) 1,1'-[(6-苯基-均三吡啶-2,4-二基)二亞胺基]雙[十二氫-蒽醌]，
- (13) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙(亞胺基亞甲基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，
- (14) N-[4-[(4-胺基丁基)胺基]-6-[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基]-甘胺酸，
- (15) 4-[2-[[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(3-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]乙基]-苯酚，
- (16) 4-[2-[[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]乙基]-苯酚，
- (17) 6-(4-胺基吡啶-3-基)- N^2 -苄基- N^4 -(三級丁基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (18) N^2, N^4 -雙(環己基甲基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (19) 4,4'-[[6-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二基]雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，
- (20) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，
- (21) N-[6-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-2-(2-吡啶基)-4-嘧啶基]- β 丙胺酸，
- (22) N^4 -環戊基-2-苯基- N^6 -(苯基甲基)-4,6-嘧啶二胺，
- (23) 2-[[6-(雙環[2.2.1]庚-2-基胺基)-2-苯基-4-嘧啶基]胺基]-乙醇，

(24) N^2 -異丙基-6-苯基- N^4 -(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(25) 2-氯-4-(甲基磺醯基)- N -[4-[(苯基甲基)胺基]-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-苯甲醯胺，

(26) N -[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(27) [[4-[[[[4-胺基-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲氧基]甲基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(28) [[4-[[[[4-[雙(羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲氧基]甲基](羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(29) 5-[4,6-雙(二乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-2H-四唑-2-乙酸乙酯，

(30) N^2, N^2, N^4, N^4 -四乙基-6-(2H-四唑-5-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(31) N, N' -[6-[4-(乙醯胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二基]雙乙醯胺，

(32) N -(2-氯-6-甲基苯基)-5-[[4-(二甲基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺，

(33) N^4 -(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2-吡啶基)- N^6 -(四氫-2H-吡喃-4-基)-4,6-嘧啶二胺，

(34) 6-(4-氯苯基)- N^2 -[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]- N^4 -[3-(二乙基胺基)丙基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(35) 6-(4-氯苯基)- N^2 -[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]- N^4 -[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(36) N^2 -[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-6-(4-氯苯基)- N^4 -[3-(二乙基胺基)丙基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(37) N^2, N^4 -雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(38) N, N'' -(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙[N' -(2-氯乙基)-脲，

(39) N -[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]- N' -[4-甲基-3-[[4-苯基-6-(丙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]苯基]-脲，

(40) N -[4-[[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-甘胺酸，

(41) N -[4-[[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]胺基]-6-(5-噻唑基)-1,3,5-三吡-2-基]-L-纈胺酸，

(42) 2-苯基-4,6-雙[[6-[[4-苯基-6-[[6-[[4-苯基-6-(三氯甲基)-均三吡-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡，

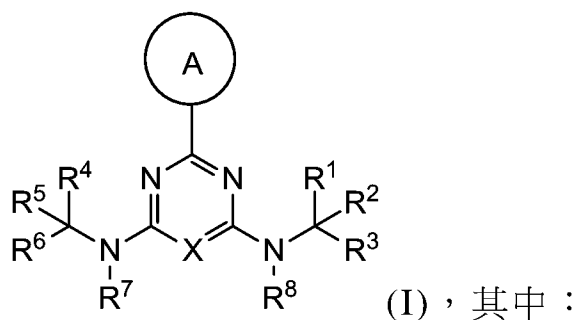
(43) α, α' -[(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙[亞胺基(1,1,2,2-四氟-3-氧代-3,1-丙烷二基)]]雙[ω -[四氟(三氟甲基)乙氧基]-聚[氧基[三氟(三氟甲基)-1,2-乙烷二基]]，

(44) α -[[4-[(3-氯苯基)甲基]胺基]-6-(1H-咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]- N -[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-(αR)-環己烷丙醯胺，

(45) 6-(1H-咪唑-1-基)- N^2, N^4 -雙(1-甲基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，
以及

(46) N^2, N^4 -雙(1-甲基丙基)-6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺。

提供一種式I化合物或其一藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係一可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

X係N、CH或C-鹵基；

R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、-O- C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的任一烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O- C_1 - C_4 烷基、-NH(C_1 - C_4 烷基) 或-N(C_1 - C_4 烷基)₂取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自：-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₁-C₆烷基)-CO₂H、-(C₂-C₆烯基或炔基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)(R⁶)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶)、-(C₁-C₄伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q。

基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、-O(C₁-C₄伸烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²和R⁵中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆伸烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R¹和R³可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R⁴和R⁶可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R¹和R²可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

其中：

(i) 當X係N並且A係可隨意地被取代之苯基時，則 N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) 和 N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) 均不是4-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基] 並且 (b) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) 和

$N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NH\text{Et}$ 、 $NH(\text{正丙基})$ 、 $NH(\text{正丁基})$ 、 $NH(\text{正十二烷基})$ 、 $NH-[(4\text{-甲氧基苯基})\text{甲基}]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{苯基}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{苯基}$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2\text{苯基}$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ ；

(ii) 當X係CH或C-Cl並且A係可隨意地被F、Cl或 SO_2CH_3 取代的苯基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)CH_2C(O)NH\text{-異丙基}$ 、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O\text{-苯基}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NH\text{-異丙基}$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 或 $NHCH_2\text{-苯基}$ ；

(iii) 當X係CH並且A係可隨意地被取代之吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHCH_2\text{-苯基}$ 、 $NHCH_2\text{-(2,4-二氟苯基)}$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O\text{-三級丁基}$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2\text{-苯基}$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $NHCH_2CH_2CH_3$ ；

(iv) 當X係CH並且A係可隨意地被取代之1-咪唑基、可隨意地被取代之1-吡咯基或可隨意地被取代之1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2\text{-(鄰氯-苯基)}$ 或

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

(v) 當 X 係 N 並且 A 係一可隨意地被取代之吡啶基時，則 (A) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 均不是 $\text{NHC}(\text{O})$ -[2-氯-4-(甲基磺醯基)]，(B) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 兩者不都是 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、NH-環己基、 NHCH_2 -苯基、 $\text{NHC}(\text{O})$ 苯基、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 以及可隨意地被 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ 取代的苯基，並且 (C) 當 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 係 $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 時，則 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 不是 NHCH_2 -苯基或 $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$ ；

(vi) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之雜芳基時，則 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 兩者不都是 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 NHCH_2CH_2 -異丙基、 $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 以及 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ；

(vii) 該化合物不是選自下組：

(1) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(2) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(3) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(3-硝基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(4) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(5) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(6) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-三級丁基-苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(7) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(8) N-(2-胺基苯基)-4-[[[4-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]-苯甲醯胺，

(9) 2-氯-N-[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺，

(10) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(11) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙醯胺，

(12) N^2 -環丙基- N^4 -乙基-6-[3-[(苯基甲基)硫基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(13) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙酸甲酯，

(14) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-(2,4,6-三甲基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(15) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(16) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-(4-甲基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(17) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-(4-氯苯基)-

1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(18) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(19) N²-環丙基-6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-N⁴-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(20) N²,N⁴-二環己基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(21) N²,N⁴-二環己基-6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(22) N²,N⁴-二環己基-6-[5-(甲硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(23) N²,N⁴-二環己基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(24) 1,1'-[(6-苯基-均三吡啶-2,4-二基)二亞胺基]雙[十二氫-蒽醌]，

(25) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙(亞胺基亞甲基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，

(26) N-[4-[(4-胺基丁基)胺基]-6-[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基]-甘胺酸，

(27) 4-[2-[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(3-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]乙基]-苯酚，

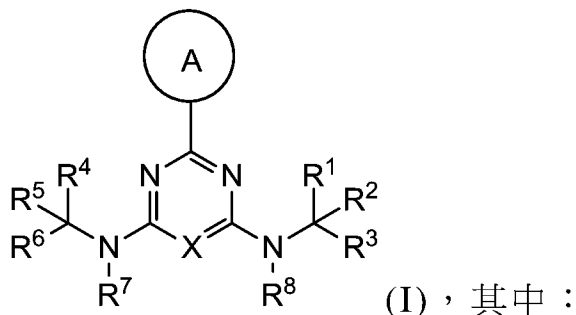
(28) 4-[2-[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]乙基]-苯酚，

(29) 6-(4-胺基吡啶-3-基)-N²-苄基-N⁴-(三級丁基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

- (30) N^2, N^4 -雙(環己基甲基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (31) 4,4'-[[6-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二基]雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，
- (32) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，
- (33) N -[6-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-2-(2-吡啶基)-4-嘧啶基]- β 丙胺酸，
- (34) N^4 -環戊基-2-苯基- N^6 -(苯基甲基)-4,6-嘧啶二胺，
- (35) 2-[[6-(雙環[2.2.1]庚-2-基胺基)-2-苯基-4-嘧啶基]胺基]-乙醇，
- (36) N^2 -異丙基-6-苯基- N^4 -(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (37) 2-氯-4-(甲基磺醯基)- N -[4-[(苯基甲基)胺基]-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-苯甲醯胺，
- (38) N -[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，
- (39) [[4-[[[[4-胺基-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲氧基]甲基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]亞胺基]雙甲醇，
- (40) [[4-[[[[4-雙(羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲氧基]甲基](羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]亞胺基]雙甲醇，
- (41) 5-[4,6-雙(二乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-2H-四唑-2-乙酸乙酯，
- (42) N^2, N^2, N^4, N^4 -四乙基-6-(2H-四唑-5-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，以及

(43) N,N' -[6-[4-(乙醯胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1,3,5-三吡-2,4-二基]雙乙醯胺。

提供一種式I化合物或其一藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係一可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

X係N或CH；

R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、-O- C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的任一烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O- C_1 - C_4 烷基、-NH(C_1 - C_4 烷基)或-N(C_1 - C_4 烷基)₂取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自： $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-CO_2H$ 、 $-(C_2-C_6\text{烯基或炔基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^6)-(C_1-C_6\text{伸烷基})-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^6)-(C_0-C_6\text{伸烷基})-Q$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^6)-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-N(R^6)-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{烷基})-Q$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-S(O)_{1-2}-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1-C_4\text{伸烷基})-S(O)_{1-2}-N(R^6)-(C_1-C_6\text{伸烷基})-Q$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{伸烷基})-C(O)-(C_0-C_6\text{伸烷基})-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{伸烷基})-C(O)-(C_0-C_6\text{伸烷基})-O-(C_0-C_6\text{伸烷基})-Q$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-O-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-O-C(O)-(C_0-C_6\text{烷基})-Q$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})-O-(C_1-C_6\text{伸烷基})$

基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²和R⁵中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R¹和R³可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R⁴和R⁶可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R¹和R²可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；

其中：

(i) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之苯基時，則 (a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 4-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基] 並且 (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 NHEt、NH(正丙基)、NH(正丁基)、NH(正十二烷基)、NH-[(4-甲氧基苯基)甲基]、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)$ 苯基、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$ 苯基、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2$ 苯基、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ ；

(ii) 當 X 係 CH 或 C-Cl 並且 A 係可隨意地被 F、Cl 或 SO_2CH_3 取代的苯基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)CH_2C(O)NH$ - 異丙基、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O$ - 苯基、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、NH- 異丙基、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 或 $NHCH_2$ - 苯基；

(iii) 當 X 係 CH 並且 A 係可隨意地被取代之吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHCH_2$ - 苯基、 $NHCH_2$ -(2,4-二氟苯基)、 $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O$ - 三級丁基、 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ - 苯基、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $NHCH_2CH_2CH_3$ ；

(iv) 當X係CH並且A係可隨意地被取代之1-咪唑基、可隨意地被取代之1-吡咯基或可隨意地被取代之1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2$ -(鄰氯-苯基) 或 $NHCH_2CH_2OH$ ；

(v) 當X係N並且A係一可隨意地被取代之吡啶基時，則 (A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHC(O)$ -[2-氯-4-(甲基磺醯基)]，(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 NH -環己基、 $NHCH_2$ -苯基、 $NHC(O)$ 苯基、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 以及可隨意地被 $NHC(O)NH$ 取代的苯基，並且 (C) 當 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 係 $NHC(CH_3)_3$ 時，則 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 不是 $NHCH_2$ -苯基或 $NH-CH_2CH_3$ ；

(vi) 當X係N並且A係可隨意地被取代之雜芳基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ -異丙基、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 以及 $NHC(O)CH_3$ ；

(vii) 該化合物不是選自下組：

(1) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(2) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(3) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(3-硝基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(4) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-氟苯基)-

1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(5) N²-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-N⁴-環戊基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(6) N²-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-N⁴-環戊基-6-(4-三級丁基-苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(7) N²-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-N⁴-環戊基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(8) N-(2-胺基苯基)-4-[[[4-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]-苯甲醯胺，

(9) 2-氯-N-[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺，

(10) N²-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-N⁴-環丙基-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(11) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙醯胺，

(12) N²-環丙基-N⁴-乙基-6-[3-[(苯基甲基)硫基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(13) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙酸甲酯，

(14) N²-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-N⁴-環丙基-6-(2,4,6-三甲基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(15) N²-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-N⁴-環丙基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(16) N²-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-N⁴-環丙基-6-(4-甲基苯基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(17) N²-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-N⁴-環丙基-6-(4-氯苯基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(18) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(19) N²-環丙基-6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-N⁴-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(20) N²,N⁴-二環己基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(21) N²,N⁴-二環己基-6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(22) N²,N⁴-二環己基-6-[5-(甲硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(23) N²,N⁴-二環己基-6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(24) 1,1'-[(6-苯基-均三吡-2,4-二基)二亞胺基]雙[十二氫-蒽醌]，

(25) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(亞胺基亞甲基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，

(26) N-[4-[(4-胺基丁基)胺基]-6-[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]-1,3,5-三吡-2-基]-甘胺酸，

(27) 4-[2-[[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(3-氟苯基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]乙基]-苯酚，

(28) 4-[2-[[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡-2-基]胺

基]乙基]-苯酚，

(29) 6-(4-氨基吡啶-3-基)-N²-苄基-N⁴-(三級丁基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(30) N²,N⁴-雙(環己基甲基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(31) 4,4'-[[6-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二基]雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(32) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(33) N-[6-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-2-(2-吡啶基)-4-嘧啶基]-β丙胺酸，

(34) N⁴-環戊基-2-苯基-N⁶-(苯基甲基)-4,6-嘧啶二胺，

(35) 2-[[6-(雙環[2.2.1]庚-2-基胺基)-2-苯基-4-嘧啶基]胺基]-乙醇，

(36) N²-異丙基-6-苯基-N⁴-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(37) 2-氯-4-(甲基磺醯基)-N-[4-[(苯基甲基)胺基]-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-苯甲醯胺，

(38) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(39) [[4-[[[[4-胺基-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲氧基]甲基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(40) [[4-[[[[4-[雙(羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲氧基]甲基](羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(41) 5-[4,6-雙(二乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-2*H*-四唑-2-乙酸乙酯，

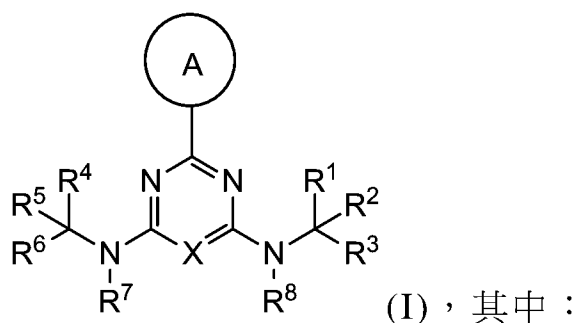
(42) N^2, N^2, N^4, N^4 -四乙基-6-(2*H*-四唑-5-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，以

及

(43) N, N' -[6-[4-(乙醯胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1,3,5-三吡-2,4-二基]

雙乙醯胺。

還提供了一種式I化合物或其一藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係一可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

X係N或CH；

R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、-O- C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O- C_1 - C_4 烷基、-NH(C_1 - C_4 烷基)或-N(C_1 - C_4 烷基)₂取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自：-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-C(O)-NH₂、-(C_1 - C_6 烷基)-CO₂H、-(C_2 - C_6 烯基或炔基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-(C₁- C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 伸烷基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-(C₀- C_6 伸烷基)-Q、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)(R^6)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-S(O)₁₋₂-(C_1 - C_6 伸烷基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-S(O)₁₋₂-(C₀- C_6 伸烷基)-Q、-(C_1 - C_6 伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R^6)(R^6)、-(C_1 - C_4 伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R^6)-(C₁- C_6 伸烷基)-Q、-C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 伸烷基)-C(O)-(C₀- C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 伸烷基)、-

$C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-O-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、
 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-O-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-O-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Q$ 、
 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-O-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、
 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-O-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、
 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-O-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-O-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、
 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、
 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、
 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、
 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、
 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ ，其中：

存在於 R^2 和 R^5 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CO_2H$ 或鹵基取代；

存在於 R^2 和 R^5 中的任一末端甲基部分可隨意地被 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、CN或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基、可隨意地被取代之芳基或可隨意地被取代之雜芳基；

其中：

(i) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之苯基時，則 (a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、4-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基] 並且 (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHEt$ 、 $NH(正丙基)$ 、 $NH(正丁基)$ 、 $NH(正十二烷基)$ 、 $NH-[(4-甲氧基苯基)甲基]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O) 苯基$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3) 苯基$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2 苯基$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ ；

(ii) 當 X 係 CH 或 C-Cl 並且 A 係可隨意地被 F、Cl 或 SO_2CH_3 取代的苯基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)CH_2C(O)NH-$ 異丙基、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 苯基、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NH-$ 異丙基、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 或 $NHCH_2-$ 苯基；

(iii) 當 X 係 CH 並且 A 係可隨意地被取代之吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHCH_2-$ 苯基、

$\text{NHCH}_2\text{-(2,4- 二 氟 苯 基)}$ 、 $\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ 、
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C(O)O- 三}$
 級丁基 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{- 苯 基}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

(iv) 當 X 係 CH 並且 A 係可隨意地被取代之 1-咪唑基、可隨意地被取代之 1-吡咯基或可隨意地被取代之 1-吡唑基時，則 $\text{N(R}^7\text{)C(R}^4\text{)(R}^5\text{)(R}^6\text{)}$ 和 $\text{N(R}^8\text{)C(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ 均不是 $\text{NH(CH}_2\text{)}_7\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{-(鄰 氯 - 苯 基)}$ 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；

(v) 當 X 係 N 並且 A 係一可隨意地被取代之吡啶基時，則 (A) $\text{N(R}^7\text{)C(R}^4\text{)(R}^5\text{)(R}^6\text{)}$ 和 $\text{N(R}^8\text{)C(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ 均不是 $\text{NHC(O)-[2-氯-4-(甲基磺 醯 基)]}$ 、 $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ， (B) $\text{N(R}^7\text{)C(R}^4\text{)(R}^5\text{)(R}^6\text{)}$ 和 $\text{N(R}^8\text{)C(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ 兩 者 不 都 是 $\text{NHC(O)C(CH}_3\text{)}_3$ 、 NHC(O)CH=CH_2 、 $\text{NHC(O)C(CH}_3\text{)=CH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 NH- 環 己 基 、 $\text{NHCH}_2\text{- 苯 基}$ 、 NHC(O) 苯 基 、 $\text{NHC(O)(CH}_2\text{)}_5\text{NH}_2$ 、 NHC(O)OCH_3 、 NHC(O)CH_3 以及可隨意地被 NHC(O)NH 取代的苯基，並且 (C) 當 $\text{N(R}^7\text{)C(R}^4\text{)(R}^5\text{)(R}^6\text{)}$ 係 $\text{NHC(CH}_3\text{)}_3$ 時，則 $\text{N(R}^8\text{)C(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ 不是 $\text{NHCH}_2\text{- 苯 基}$ 或 $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$ ；

(vi) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之雜芳基時，則 $\text{N(R}^7\text{)C(R}^4\text{)(R}^5\text{)(R}^6\text{)}$ 和 $\text{N(R}^8\text{)C(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ 兩 者 不 都 是 $\text{N(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{- 異 丙 基}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ 以及 NHC(O)CH_3 ；

(vii) 當 X 係 CH 並且 A 係未被取代的 2-吡啶基時，則藉由 R^4 和 R^5 所形成的環不是 5-甲基-1H-吡啶-3-基，

(viii) 當A係可隨意地被取代之1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHAc$ 、 NH 異丙基、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2SO_3H$ 或 $N(CH_2CH_3)_2$ ，

(ix) 當X係N並且A係可隨意地被取代之苯基、噻吩基或吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是NH環己基 $C(O)NHCH_2R$ ，其中R係被 OCF_3 、 OCH_3 、氯或 CF_3 中的一者或多者取代的苯基或吡啶基；

(x) 當X係N，A係可隨意地被取代之苯基並且 R^4 和 R^5 形成可隨意地被取代之苯基時，則 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 不是 $NHCH_2(4-氟苯基)$ 、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $NHCH_2C(O)Cl$ 、 $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$ 苯基)或 $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ 或 $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$ ，其中R係可隨意地被取代之苯基或萘基；

(xi) 當X係N，A係被一個可隨意地被取代之吡啶基取代的噁二唑時，則 R^4 和 R^5 不形成一可隨意地被取代之苯基，

(xii) 當A係被取代的1-吡啶基時，則 (A) 那麼 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHC(CH_3)_3$ ；並且 (B) A不被 $N=N-R$ 取代，其中R係環，

(xiii) 環A不是可隨意地被取代之三唑基、3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基，

(xix) 當 R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一個未被取代的環己基，並且 R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一未被取代的環己基時，則A不是二取代的1-吡啶基或未被取代的苯基；並且

(xx) 該化合物不是選自下組：

- (1) N-(2-胺基苯基)-4-[[[4-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]-苯甲醯胺，
- (2) 2-氯-N-[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺，
- (3) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙醯胺，
- (4) N²-環丙基-N⁴-乙基-6-[3-[(苯基甲基)硫基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (5) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙酸甲酯，
- (6) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，
- (7) N²-環丙基-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N⁴-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (8) N²,N⁴-二環己基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (9) N²,N⁴-二環己基-6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (10) N²,N⁴-二環己基-6-[5-(甲硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (11) N²,N⁴-二環己基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
- (12) 1,1'-[(6-苯基-均三吡啶-2,4-二基)二亞胺基]雙[十二氫-蒽醌]，
- (13) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙(亞胺基亞甲基)]雙[2,6-雙

(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(14) N-[4-[(4-胺基丁基)胺基]-6-[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]-1,3,5-三吡啶-2-基]-甘胺酸，

(15) 4-[2-[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(3-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]乙基]-苯酚，

(16) 4-[2-[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]乙基]-苯酚，

(17) 6-(4-胺基吡啶-3-基)-N²-苄基-N⁴-(三級丁基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(18) N²,N⁴-雙(環己基甲基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(19) 4,4'-[[6-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二基]雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(20) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(21) N-[6-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-2-(2-吡啶基)-4-嘧啶基]-β丙胺酸，

(22) N⁴-環戊基-2-苯基-N⁶-(苯基甲基)-4,6-嘧啶二胺，

(23) 2-[[6-(雙環[2.2.1]庚-2-基胺基)-2-苯基-4-嘧啶基]胺基]-乙醇，

(24) N²-異丙基-6-苯基-N⁴-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(25) 2-氯-4-(甲基磺醯基)-N-[4-[(苯基甲基)胺基]-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-苯甲醯胺，

(26) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲

基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(27) [[4-[[[[[4-胺基-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲氧基]甲基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(28) [[4-[[[[[4-[雙(羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲氧基]甲基](羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(29) 5-[4,6-雙(二乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-2*H*-四唑-2-乙酸乙酯，

(30) N^2, N^2, N^4, N^4 -四乙基-6-(2*H*-四唑-5-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(31) N, N' -[6-[4-(乙醯胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1,3,5-三吡-2,4-二基]雙乙醯胺，

(32) N -(2-氯-6-甲基苯基)-5-[[4-(二甲基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺，

(33) N^4 -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-(2-吡啶基)- N^6 -(四氫-2*H*-嘧喃-4-基)-4,6-嘧啶二胺，

(34) 6-(4-氯苯基)- N^2 -[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]- N^4 -[3-(二乙基胺基)丙基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(35) 6-(4-氯苯基)- N^2 -[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]- N^4 -[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(36) N^2 -[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-6-(4-氯苯基)- N^4 -[3-(二乙基胺基)丙基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(37) N^2, N^4 -雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(38) N, N'' -(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙[N' -(2-氯乙基)-脲，

(39) N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[4-甲基-3-[[4-苯基-6-(丙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]苯基]-脲，

(40) N-[4-[[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-甘胺酸，

(41) N-[4-[[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]胺基]-6-(5-噁唑基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-L-纈胺酸，

(42) 2-苯基-4,6-雙[[6-[[4-苯基-6-[[6-[[4-苯基-6-(三氯甲基)-均三吡啶-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡啶-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡啶-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡啶，

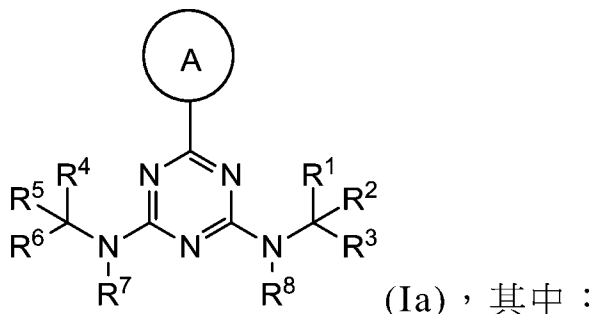
(43) α, α' -[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙[亞胺基(1,1,2,2-四氟-3-氧代-3,1-丙烷二基)]]雙[ω -[四氟(三氟甲基)乙氧基]-聚[氧基[三氟(三氟甲基)-1,2-乙烷二基]]]，

(44) α -[[4-[(3-氯苯基)甲基]胺基]-6-(1H-咪唑-1-基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-(α R)-環己烷丙醯胺，

(45) 6-(1H-咪唑-1-基)-N²,N⁴-雙(1-甲基乙基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
以及

(46) N²,N⁴-雙(1-甲基丙基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。

還提供了一種式Ia化合物或其一藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係一可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、-O-

C₁-C₄烷基以及CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的任一烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂取代；

R²和R⁵各自獨立地選自：-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₁-C₆烷基)-CO₂H、-(C₂-C₆烯基或炔基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)(R⁶)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶)、-(C₁-C₄伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-

OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²和R⁵中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R¹和R³可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R⁴和R⁶可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R¹和R²可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；

其中：

(i) 當A係可隨意地被取代之苯基時，則 (a) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) 和 N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) 均不是4-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基] 並且 (b) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) 和 N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) 兩者不都是NHEt、NH(正丙基)、NH(正丁基)、NH(正十二烷基)、NH-[(4-甲氧基苯基)甲基]、NHCH₂CH₂CHO、NHCH₂CH₂OCH₃、NHCH₂CH₂OH、NHCH₂CH(OH)CH₃、NHCH₂CH₂OC(O) 苯基、NHCH₂CH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃) 苯基、NHCH₂C(O)OCH₃、NHCH₂C(O)OCH₂CH₃、NHCH₂ 苯基、NHCH(CH₃)CH₂CH₃ 或 NHCH₂CH₂OC(O)CH₃；

(ii) 當X係N並且A係一可隨意地被取代之吡啶基時，則 (A)

$N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHC(O)-[2-氯-4-(甲基磺醯基)]$ ，(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 NH -環己基、 $NHCH_2$ -苯基、 $NHC(O)$ 苯基、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 以及可隨意地被 $NHC(O)NH$ 取代的苯基，並且 (C) 當 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 係 $NHC(CH_3)_3$ 時，則 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 不是 $NHCH_2$ -苯基或 $NH-CH_2CH_3$ ；

(iii) 當 X 係 N 並且 A 係可隨意地被取代之雜芳基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ -異丙基、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 以及 $NHC(O)CH_3$ ；並且

(iv) 該化合物不是選自下組：

(1) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(2) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(3) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(3-硝基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(4) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(5) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(6) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(4-三級丁基-苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(7) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環戊基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(8) N-(2-胺基苯基)-4-[[[4-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲基]-苯甲醯胺，

(9) 2-氯-N-[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺，

(10) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(11) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙醯胺，

(12) N^2 -環丙基- N^4 -乙基-6-[3-[(苯基甲基)硫基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(13) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙酸甲酯，

(14) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-(2,4,6-三甲基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(15) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(16) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-(4-甲基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(17) N^2 -[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]- N^4 -環丙基-6-(4-氯苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(18) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]甲

基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(19) N^2 -環丙基-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)- N^4 -苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(20) N^2, N^4 -二環己基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(21) N^2, N^4 -二環己基-6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(22) N^2, N^4 -二環己基-6-[5-(甲硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(23) N^2, N^4 -二環己基-6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(24) 1,1'-[(6-苯基-均三吡-2,4-二基)二亞胺基]雙[十二氫-蒽醌]，

(25) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(亞胺基亞甲基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，

(26) N-[4-[(4-胺基丁基)胺基]-6-[5-[[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]-1,3,5-三吡-2-基]-甘胺酸，

(27) 4-[2-[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(3-氟苯基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]乙基]-苯酚，

(28) 4-[2-[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]乙基]-苯酚，

(29) 6-(4-胺基吡啶-3-基)- N^2 -苄基- N^4 -(三級丁基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(30) N^2, N^4 -雙(環己基甲基)-6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(31) 4,4'-[[6-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-1,3,5-三吡-2,4-

二基]雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(32) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(33) N^2 -異丙基-6-苯基- N^4 -(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(34) 2-氯-4-(甲基磺醯基)- N -[4-[(苯基甲基)胺基]-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-苯甲醯胺，

(35) N -[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(36) [[4-[[[[4-胺基-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲氧基]甲基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]亞胺基]雙甲醇，

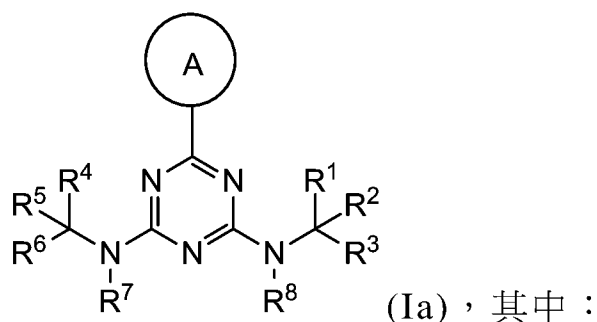
(37) [[4-[[[[4-[雙(羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲氧基]甲基](羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(38) 5-[4,6-雙(二乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-2H-四唑-2-乙酸乙酯，

(39) N^2, N^2, N^4, N^4 -四乙基-6-(2H-四唑-5-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，以及

(40) N, N' -[6-[4-(乙醯胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1,3,5-三吡-2,4-二基]雙乙醯胺。

還提供了一種式Ia化合物或其一藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係一可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、-O- C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O- C_1 - C_4 烷基、-NH(C_1 - C_4 烷基)或-N(C_1 - C_4 烷基)₂取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自：-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-C(O)-NH₂、-(C_1 - C_6 烷基)-CO₂H、-(C_2 - C_6 烯基或炔基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-(C₀- C_6 伸烷基)-Q、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)(R^6)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-S(O)₁₋₂-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-N(R^6)-S(O)₁₋₂-(C₀- C_6 伸烷基)-Q、-(C_1 - C_6 伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R^6)(R^6)、-(C_1 - C_4 伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R^6)-(C_1 - C_6 伸烷基)-Q、-C(O)N(R^6)-(C_1 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C₀- C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)N(R^6)-(C_1 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C₀- C_6 伸烷基)-O-(C₀- C_6 伸烷基)-Q、-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-C(O)-(C₁- C_6 伸烷基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-C(O)-(C₀- C_6 伸烷基)-Q、-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 伸烷基)-Q、-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C₀- C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 伸烷基)-Q、-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-C(O)-(C₁- C_6 伸烷基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-C(O)-(C₀- C_6 伸烷基)-Q、-(C₀- C_6 伸烷基)-C(O)N(R^6)-(C₁- C_6 伸烷基)、-(C₀- C_6 伸烷基)-C(O)N(R^6)-(C₀- C_6 伸烷基)-

Q、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^6)C(O)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^6)C(O)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 伸烷基})-Q$ ，其中：

存在於 R^2 和 R^5 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CO_2H$ 或鹵基取代；

存在於 R^2 和 R^5 中的任一末端甲基部分可隨意地被 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、CN或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基、可隨意地被取代之芳基或可隨意地被取代之雜芳基；

其中：

(i) 當A係可隨意地被取代之苯基時，則 (a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 或 4-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基] 並且 (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHEt$ 、 $NH(\text{正丙基})$ 、 $NH(\text{正丁基})$ 、

NH(正十二烷基)、NH-[(4-甲氧基苯基)甲基]、NHCH₂CH₂CHO、NHCH₂CH₂OCH₃、NHCH₂CH₂OH、NHCH₂CH(OH)CH₃、NHCH₂CH₂OC(O)苯基、NHCH₂CH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)苯基、NHCH₂C(O)OCH₃、NHCH₂C(O)OCH₂CH₃、NHCH₂苯基、NHCH(CH₃)CH₂CH₃或NHCH₂CH₂OC(O)CH₃；

(ii) 當A係可隨意地被取代之吡啶基時，則 (A) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) 和 N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) 均不是 NHC(O)-[2-氯-4-(甲基磺醯基)]、N(CH₃)₂、NHCH₂CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Cl、NHCH₂CH₂OCH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Cl 或 NHCH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Cl，(B) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) 和 N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) 兩者不都是 NHC(O)C(CH₃)₃、NHC(O)CH=CH₂、NHC(O)C(CH₃)=CH₂、NHCH₂CH₂OH、NH-環己基、NHCH₂-苯基、NHC(O)苯基、NHC(O)(CH₂)₅NH₂、NHC(O)OCH₃、NHC(O)CH₃以及可隨意地被NHC(O)NH取代的苯基，並且 (C) 當N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)係NHC(CH₃)₃時，則N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)不是NHCH₂-苯基或NH-CH₂CH₃；

(iii) 當A係可隨意地被取代之雜芳基時，則N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)和N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)兩者不都是N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₂-異丙基、NHCH₂CH(CH₃)₂以及NHC(O)CH₃；

(iv) 當A係可隨意地被取代之1-吡啶基時，則N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)和N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)均不是N(CH₃)₂、NHCH₃、NHAc、NH異丙基、NHCH₂CH₃、NHCH₂CH₂SO₃H或N(CH₂CH₃)₂，

(v) 當A係可隨意地被取代之苯基、噻吩基或吡啶基時，則N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)和N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)均不是NH環己基

$C(O)NHCH_2R$ ，其中R係被 OCF_3 、 OCH_3 、氯或 CF_3 中的一個或多個取代的苯基或吡啶基；

(vi) 當A係可隨意地被取代之苯基並且 R^4 和 R^5 形成可隨意地被取代之苯基時，則 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 不是 $NHCH_2(4\text{-氟苯基})$ 、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $NHCH_2C(O)Cl$ 、 $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2\text{ 苯基})$ 或 $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ 或 $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$ ，其中R係可隨意地被取代之苯基或萘基，

(vii) 當A係被一個可隨意地被取代之吡啶基取代的喹二唑時，則 R^4 和 R^5 不形成一可隨意地被取代之苯基，

(viii) 當A係被取代的1-吡唑基時，則 (A) 那麼 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 兩者不都是 $NHC(CH_3)_3$ ；並且 (B) A不被 $N=N-R$ 取代，其中R係環，

(ix) 環A不是可隨意地被取代之三唑基、3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基，

(x) 當 R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一個未被取代的環己基，並且 R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一未被取代的環己基時，則A不是二取代的1-吡唑基或未被取代的苯基；

(xi) 該化合物不是選自下組：

(1) N-(2-胺基苯基)-4-[[[4-[(2,3-二氫-1H-茛-2-基)胺基]-6-苯基-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]-苯甲醯胺，

(2) 2-氯-N-[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺，

(3) 2-[[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙醯胺，

(4) N^2 -環丙基- N^4 -乙基-6-[3-[(苯基甲基)硫基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(5) 2-[[1-[4-(環丙基胺基)-6-(乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基]硫基]-乙酸甲酯，

(6) N-[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(7) N^2 -環丙基-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)- N^4 -苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(8) N^2, N^4 -二環己基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(9) N^2, N^4 -二環己基-6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(10) N^2, N^4 -二環己基-6-[5-(甲硫基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(11) N^2, N^4 -二環己基-6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(12) 1,1'-[(6-苯基-均三吡-2,4-二基)二亞胺基]雙[十二氫-蒽醌]，

(13) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(亞胺基亞甲基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚]，

(14) N-[4-[(4-胺基丁基)胺基]-6-[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]-1,3,5-三吡-2-基]-甘胺酸，

(15) 4-[2-[[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(3-氟苯基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]乙基]-苯酚，

(16) 4-[2-[[4-[(5-胺基戊基)胺基]-6-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡-2-基]胺

基]乙基]-苯酚，

(17) 6-(4-胺基吡啶-3-基)- N^2 -苄基- N^4 -(三級丁基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(18) N^2, N^4 -雙(環己基甲基)-6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(19) 4,4'-[[6-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-1,3,5-三吡-2,4-二基]雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(20) 4,4'-[(6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(亞胺基-3,1-丙烷二基)]雙[2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-苯酚，

(21) N^2 -異丙基-6-苯基- N^4 -(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(22) 2-氯-4-(甲基磺醯基)- N -[4-[(苯基甲基)胺基]-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-苯甲醯胺，

(23) N -[[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(24) [[4-[[[[4-胺基-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲氧基]甲基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(25) [[4-[[[[4-[雙(羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲氧基]甲基](羥甲基)胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]亞胺基]雙甲醇，

(26) 5-[4,6-雙(二乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基]-2H-四唑-2-乙酸乙酯，

(27) N^2, N^2, N^4, N^4 -四乙基-6-(2H-四唑-5-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

(28) N, N' -[6-[4-(乙醯胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1,3,5-三吡-2,4-二基]雙乙醯胺，

(29) N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-[[4-(二甲基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺，

(30) 6-(4-氯苯基)-N²-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N⁴-[3-(二乙基胺基)丙基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(31) 6-(4-氯苯基)-N²-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N⁴-[3-(二甲基胺基)丙基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(32) N²-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-6-(4-氯苯基)-N⁴-[3-(二乙基胺基)丙基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(33) N²,N⁴-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，

(34) N,N''-(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙[N'-(2-氯乙基)-脲，

(35) N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[4-甲基-3-[[4-苯基-6-(丙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基]胺基]苯基]-脲，

(36) N-[4-[[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]胺基]-6-(4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-甘胺酸，

(37) N-[4-[[5-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]-2-甲基苯基]胺基]-6-(5-噻唑基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-L-纈胺酸，

(38) 2-苯基-4,6-雙[[6-[[4-苯基-6-[[6-[[4-苯基-6-(三氯甲基)-均三吡啶-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡啶-2-基]胺基]己基]胺基]-均三吡啶，

(39) α,α' -[(6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二基)雙[亞胺基(1,1,2,2-四氟-3-氧代-3,1-丙烷二基)]]雙[ω -[四氟(三氟甲基)乙氧基]-聚[氧基[三氟(三氟甲基)-1,2-乙烷二基]]，

(40) α -[[4-[(3-氯苯基)甲基]胺基]-6-(1H-咪唑-1-基)-1,3,5-三吡啶-2-

基]胺基]-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-(α R)-環己烷丙醯胺，

(41) *N,N'*-[6-[4-(乙醯胺基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二基]雙乙醯胺，

(42) 6-(1H-咪唑-1-基)-*N*²,*N*⁴-雙(1-甲基乙基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，
以及

(43) *N*²,*N*⁴-雙(1-甲基丙基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。

在一些實施方式中，*R*¹和*R*⁴各自獨立地選自氫、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、CF₃、CN；或*R*¹和*R*³一起形成=O；或*R*⁴和*R*⁶可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)。

在一些實施方式中，*R*¹和*R*²一起形成碳環基或雜環基，其中任一個可隨意地被最多3個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基（例如氟）、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、-CN、=O、-OH以及-C(O)C₁-C₄烷基。在一些實施方式中，*R*¹和*R*²一起形成一碳環基或雜環基，其中任一者可隨意地被最多3個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基（例如氟）、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、-CN、=O、-OH、芳基、雜芳基-SO₂C₁-C₄烷基、-CO₂C₁-C₄烷基、-C(O)芳基以及-C(O)C₁-C₄烷基。在一些實施方式中，*R*¹和*R*²一起形成一碳環基或雜環基，其中任一者可隨意地被芳基或雜芳基取代，該芳基或雜芳基可隨意地被最多2個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、-CN以及-OH。在一些實施方式中，*R*¹和*R*²一起形成一碳環基或雜環基，其中任一者可隨意地被苯基、吡啶基或嘧啶基取代，該苯基、吡啶基或嘧啶基可隨意地被最多2個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、-CN以及-OH。

在一些實施方式中， R^4 和 R^5 一起形成碳環基或雜環基，其中任一個可隨意地被最多3個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基（例如氟）、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 以及 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基。在一些實施方式中， R^4 和 R^5 一起形成一個碳環基或一個雜環基，其中任一者可隨意地被最多3個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基（例如氟）、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、芳基、雜芳基、 $-SO_2C_1$ - C_4 烷基、 $-CO_2C_1$ - C_4 烷基、 $-C(O)$ 芳基以及 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基。在一些實施方式中， R^1 和 R^2 一起形成一個碳環基或雜環基，其中任一者可隨意地被芳基或雜芳基取代，該芳基或雜芳基可隨意地被最多2個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-CN$ 以及 $-OH$ 。在一些實施方式中， R^1 和 R^2 一起形成一碳環基或雜環基，其中任一者可隨意地被苯基、吡啶基或嘧啶基取代，該苯基、吡啶基或嘧啶基可隨意地被最多2個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-CN$ 以及 $-OH$ 。

在一些實施方式中， R^2 和 R^5 各自獨立地選自： $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 烷基)- CO_2H 、 $-(C_2-C_6$ 烯基或炔基)、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $O-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)- $C(O)N(R^6)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)- Q 、 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)- $C(O)-(C_1-C_6$ 烷基) 以及 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)- $C(O)-(C_0-C_6$ 伸烷基)- Q ，其中 Q 可隨意地被最多3個取代基取代，該等取代基獨立地選自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $=O$ 、 $-C(O)-C_1$ - C_4 烷基、 $-CN$ 以及鹵基。

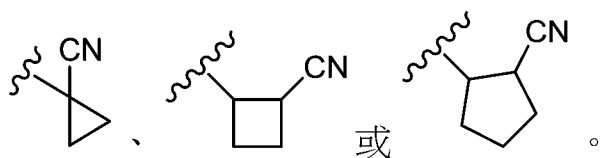
在一些實施方式中， R^2 和 R^5 各自獨立地選自：可隨意地被鹵基（例

如氟)或-OH取代的-(C₁-C₄烷基); -(C₀-C₄伸烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-(C₀-C₂伸烷基)-N(R⁶)-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₀-C₂伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆烷基)以及-O-(C₀-C₂伸烷基)-Q, 其中Q可隨意地被最多3個取代基取代, 該等取代基獨立地選自C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、=O、-C(O)-C₁-C₄烷基、-CN以及鹵基。在該等實施方式的一個方面, Q選自吡啶基、四氫呋喃基、環丁基、環丙基、苯基、吡唑基、咪唑基以及氧雜環丁烷基, 其中Q可隨意地被最多2個取代基取代, 該等取代基獨立地選自C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、=O、氟、氯以及溴。在該等實施方式的另一個方面, Q選自吡啶基、四氫呋喃基、環丁基、環丙基、苯基、吡唑基、咪唑基以及氧雜環丁烷基, 其中Q可隨意地被最多2個取代基取代, 該等取代基獨立地選自-CH₃和=O。

在一些實施方式中, R¹和R²一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜環丁烷基、雙環[2.2.1]庚基、氧代雙環[3.1.0]己基、氮雜環丁烷基, 其中任一者可隨意地被最多2個取代基取代, 該等取代基獨立地選自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₆環烷基、-OH、-C(O)CH₃、氟以及氯。

在一些實施方式中, R⁴和R⁵一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜環丁烷基、雙環[2.2.1]庚基、氧代雙環[3.1.0]己基、氮雜環丁烷基, 其中任一者可隨意地被最多2個取代基取代, 該等取代基獨立地選自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₆環烷基、-OH、-C(O)CH₃、氟以及氯。在一些實施方式中, R⁴和R⁵一起形成苯基、吡唑基、咪唑基、吡咯啶基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噻唑基、噻二唑基或異噻唑基, 其中任一者可隨意地被最多

2個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₆環烷基、苯基、-OH、-C(O)CH₃，其中任一烷基、環烷基或苯基部分可隨意地被氟、氯、-OH、-NH₂或-CN取代。在

一些實施方式中，C₃-C₆環烷基係  。

在一些實施方式中，R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、-O-C₁-C₄烷基以及CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的每個所述烷基部分烷基各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂取代；並且R²和R⁵各自獨立地選自：-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₁-C₆烷基)-CO₂H、-(C₂-C₆烯基或炔基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆烷基)以及-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆烷基)，其中：存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分烷基可隨意地被一個或多個-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代；並且

存在於R²和R⁵中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；或R¹和R³可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R⁴和R⁶可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或R¹和R²可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基；或R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基，其中，當A係一可隨意地被取代之苯基、2-吡咯基或1-咪唑基時，則 N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) 與 N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)不相同，並且該化合物不是2-(1,2-二溴乙基)-4-苯基-6-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-十三氟己基)-1,3,5-三吡。

在一些實施方式中，環A係一可隨意地被取代之6員單環芳基。在一些實施方式中，環A係一可隨意地被取代之5-6員雜芳基。在一些實施方式中，環A係一可隨意地被取代之5-員雜芳基。

在一些實施方式中，環A係被取代的5-6員單環芳基或單環雜芳基，該單環芳基或單環雜芳基被最多兩個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-C_1-C_4$ 羥基烷基、 $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_4$ 烷基)、 C_1-C_4 烷氧基、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $O-(C_1-C_6$ 烷基)、氮雜環丁烷基、苯基以及可隨意地被OH取代的環丙基。在一些實施方式中，環A係被取代的5-6員單環芳基或單環雜芳基，該單環芳基或單環雜芳基被最多兩個取代基取代，該等取代基獨立地選自氟、氯、 CF_3 、 CF_2 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 。在一些實施方式中，環A係被取代的6員單環芳基。在一些實施方式中，環A係被取代的5-6員雜芳基。在一些實施方式中，環A係被取代的5-員雜芳基。

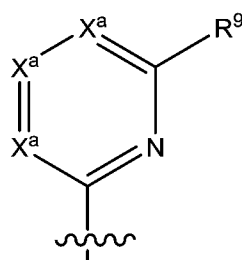
在一些實施方式中，環A選自苯基、吡啶基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基以及噻唑基，其中環A可隨意地被最多兩個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-C_1-C_4$ 羥基烷基、 $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_4$ 烷基)、 C_1-C_4 烷氧基、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 以及可隨意地被OH取代的環丙基。

在一些實施方式中，環A選自苯基、吡啶基、咪唑基、吡咯啶基、噁

唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噻唑基、噻二唑基以及異噻唑基，其中環A可隨意地被最多兩個取代基取代，該等取代基獨立地選自鹵基、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-C_1-C_4$ 羥基烷基、 $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_4$ 烷基)、 C_1-C_4 烷氧基、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-OH$ 、 $-CN$ 以及 $-NH_2$ 。

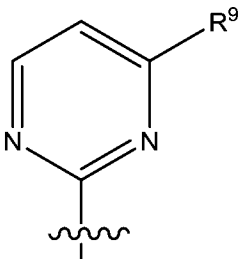
在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-O-C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 以及 $-NH_2$ 取代的單環雜芳基； R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫和 C_1-C_4 烷基；並且 R^2 和 R^5 各自獨立地是 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)-Q；或 R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、一可隨意地被取代之雜環基或一可隨意地被取代之雜芳基；或 R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、一可隨意地被取代之雜環基或一可隨意地被取代之雜芳基。

在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-O-C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 以及 $-NH_2$ 取代的單環雜芳基； R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫和 C_1-C_4 烷基；並且 R^2 和 R^5 各自獨立地是 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)-Q；或 R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或一可隨意地被取代之雜環基；或 R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、一個可隨意地被取代之雜環基或一可隨意地被取代之雜芳基。

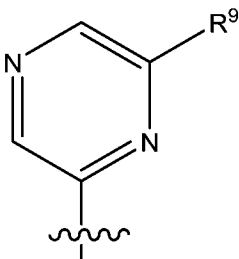


在一些實施方式中，環A係：，其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基；每個 X^a 獨立地是N或 $C-R^{9a}$ ，其條件係當一個 X^a 係N

時，則另兩個 X^a 均是 $C-R^{9a}$ ；並且 R^{9a} 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。

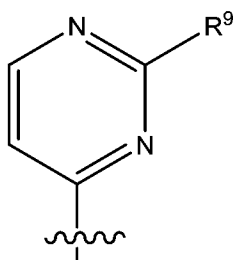


在一些實施方式中，環A係：，其中 R^9 選自氫、鹵基



以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。在一些實施方式中，環A係：，其中 R^9

選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。在一些實施方式中，環A係：

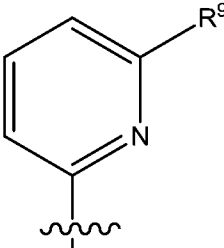


，其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。

在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或 $-C_1-C_4$ 鹵烷基取代之吡啶基。

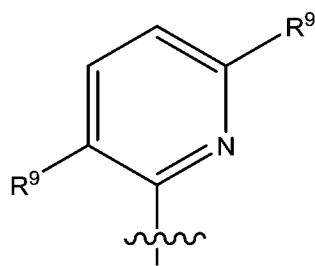
在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基（例如氯或氟）取代之吡啶基。

在一些實施方式中，環A係被 $-C_1-C_4$ 鹵烷基（例如 $-CHF_2$ 和 CF_3 ）取

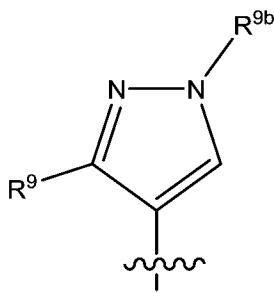


代之吡啶-2-基。在一些實施方式中，環A係：，其中 R^9 選自

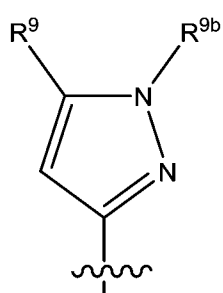
氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。在一些實施方式中，環A係：



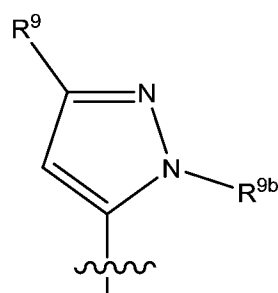
，其中 R^9 獨立地選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。在一些實施方式中， R^9 係氯或氟。在一些實施方式中， R^9 係 $-CHF_2$ 或 CF_3 。在一些實施方式中， R^9 係 CF_3 或氯。在一些實施方式中， R^9 係 CF_3 。



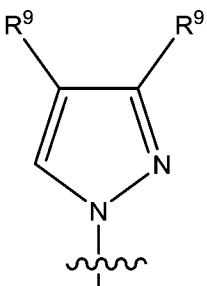
在一些實施方式中，環A係：
，其中 R^{9b} 選自氫和 $-C_1-C_4$ 烷基，並且其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。



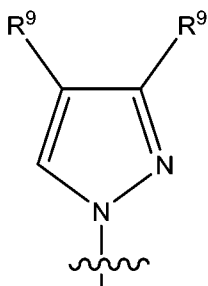
在一些實施方式中，環A係：
，其中 R^{9b} 選自氫和 $-C_1-C_4$ 烷基，並且其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。



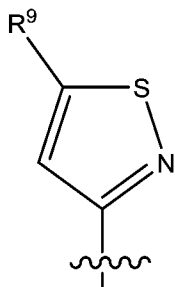
在一些實施方式中，環A係：
，其中 R^{9b} 選自氫和 $-C_1-C_4$ 烷基，並且其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。



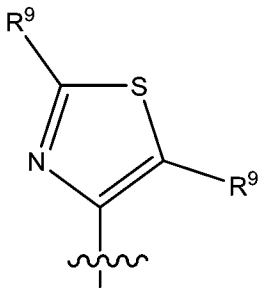
在一些實施方式中，環A係：，其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或 $-C_1-C_4$ 鹵烷基取代之吡唑基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基（例如氯或氟）取代之吡唑基。在一些實施方式中，環A係被 $-C_1-C_4$ 鹵烷基（例如 $-CHF_2$ 和 CF_3 ）取代的1H-吡唑-1-基。在一些實施方式中，環A係：



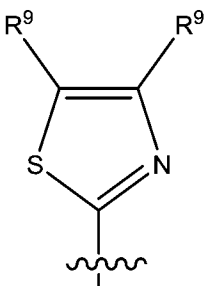
，其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。在一些實施方式中， R^9 係氯或氟。在一些實施方式中， R^9 係 $-CHF_2$ 或 CF_3 。在一些實施方式中， R^9 係 CF_3 或氯。在一些實施方式中， R^9 係 CF_3 。



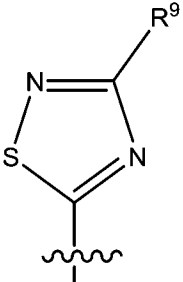
在一些實施方式中，環A係：，其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。



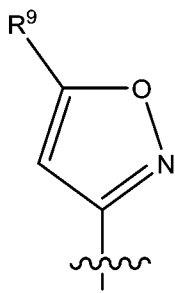
在一些實施方式中，環A係：，其中 R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基。



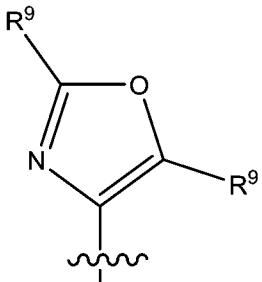
在一些實施方式中，環A係：，其中R⁹選自氫、鹵基以及-C₁-C₄鹵烷基。



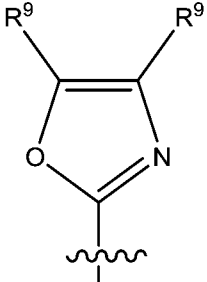
在一些實施方式中，環A係：，其中R⁹選自氫、鹵基以及-C₁-C₄鹵烷基。



在一些實施方式中，環A係：，其中R⁹選自氫、鹵基以及-C₁-C₄鹵烷基。



在一些實施方式中，環A係：，其中R⁹選自氫、鹵基以及-C₁-C₄鹵烷基。



在一些實施方式中，環A係：，其中R⁹選自氫、鹵基以

及-C₁-C₄鹵烷基。

在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-C₄鹵烷基取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-C₄鹵烷基取代之吡嗪基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡嗪基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之吡嗪基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-C₄鹵烷基取代之嘧啶基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之嘧啶基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之嘧啶基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-C₄鹵烷基取代之吡唑基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡唑基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之吡唑基。

在某些實施方式中，R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫和C₁-C₄烷基；並且R²和R⁵各自獨立地是-(C₀-C₆伸烷基)-Q。在一些實施方式中，R¹和R⁴各自是氫。在一些實施方式中，R³和R⁶各自是C₁-C₄烷基。在一些實施方式中，R³和R⁶各自是C₁-C₄鹵烷基。在一些實施方式中，Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代。在一些實施方式中，Q係可隨意地被取代之碳環基。在一些實施方式中，Q係可隨意地被取代之環丙基。在一些實施方式中，Q係未被取代的環丙基。在一些實施方式中，R²和R⁵各自獨立地是未被取代的環丙基。在一些實施方式中，R¹和R⁴各自是氫，R³和R⁶各自是-CH₃，並且R²和R⁵各自是未被取代的環

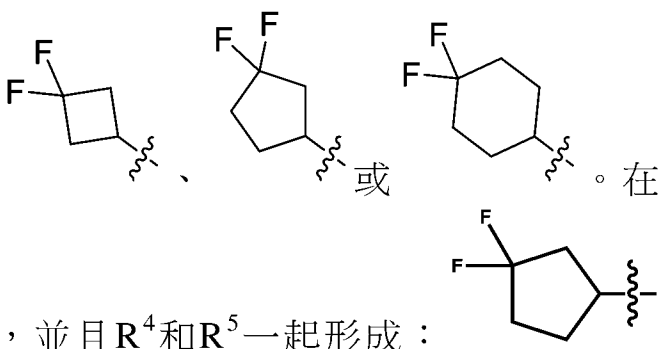
丙基。在一些實施方式中， R^2 係-(C_0 - C_6 伸烷基)-環丙基並且 R^5 係-(C_0 - C_6 伸烷基)-芳基，例如可隨意地被取代之苯基。在一些實施方式中， R^2 係環丙基並且 R^5 係被鹵基（例如氟）取代的苯基。

在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或- C_1 - C_4 鹵烷基取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係被- C_1 - C_4 鹵烷基（例如- CHF_2 和 CF_3 ）取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或- C_1 - C_4 鹵烷基取代之吡嗪基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡嗪基。在一些實施方式中，環A係被- C_1 - C_4 鹵烷基（例如- CHF_2 和 CF_3 ）取代之吡嗪基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或- C_1 - C_4 鹵烷基取代之嘧啶基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之嘧啶基。在一些實施方式中，環A係被- C_1 - C_4 鹵烷基（例如- CHF_2 和 CF_3 ）取代之嘧啶基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或- C_1 - C_4 鹵烷基取代之吡唑基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡唑基。在一些實施方式中，環A係被- C_1 - C_4 鹵烷基（例如- CHF_2 和 CF_3 ）取代之吡唑基。

在一些實施方式中， R^3 和 R^6 各自獨立地選自氫和 C_1 - C_4 烷基； R^1 和 R^2 一起形成一可隨意地被取代之碳環基；並且 R^4 和 R^5 一起形成一可隨意地被取代之碳環基。在一些實施方式中， R^1 和 R^2 一起形成各自可隨意地被取代之環丁基、環戊基或環己基。在一些實施方式中， R^1 和 R^2 一起形成各自可隨意地被取代之環戊基或環己基。在一些實施方式中， R^4 和 R^5 一起形成各自可隨意地被取代之環丁基、環戊基或環己基。在一些實施方式中， R^4 和 R^5 一起形成各自可隨意地被取代之環戊基或環己基。在一些實施方式中，

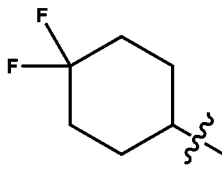
R^1 和 R^2 一起形成各自被一個或多個鹵基（例如氟）取代之環戊基或環己基；並且 R^4 和 R^5 一起形成各自被一個或多個鹵基（例如氟）取代之環丁基、環戊基或環己基。在一些實施方式中， R^1 和 R^2 一起形成雙環[3.1.0]己基；並且 R^4 和 R^5 一起形成雙環[3.1.0]己基。在一些實施方式中， R^1 和 R^2

連在一起，並且 R^4 和 R^5 一起形成：

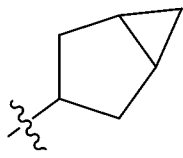


一些實施方式中， R^1 和 R^2 連在一起，並且 R^4 和 R^5 一起形成：

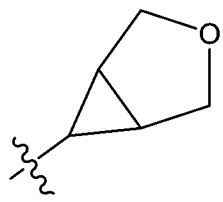
或



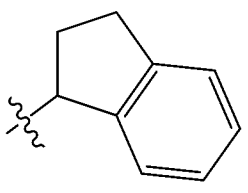
形成：



起形成：

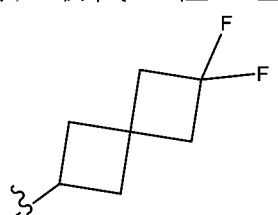


R^5 一起形成：



，該化合物可隨意地被氰基或鹵基（例如

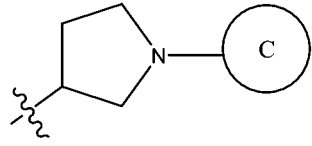
一起形成：



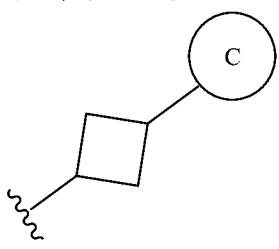
一個或多個6員單環芳基（例如苯基）取代之環丁基、環戊基或環己基，

該單環芳基可隨意地被鹵基（例如氟、氯或溴）取代；並且 R^4 和 R^5 一起形成各自被一個或多個6員單環芳基（例如苯基）取代之環丁基、環戊基或環己基，該單環芳基可隨意地被鹵基（例如氟、氯或溴）取代。在一些實

施方式中， R^1 和 R^2 或 R^4 和 R^5 一起形成：

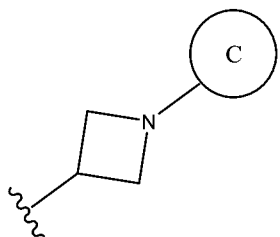


，其中環C係苯基、吡啶基或嘧啶基，該基團可隨意地被氰基或鹵基（例如氟、氯或溴）取代。在一些實施方式中， R^1 和 R^2 或 R^4 和 R^5 一起形成：



，其中環C係苯基、吡啶基或嘧啶基，該基團可隨意地被氰基或鹵基（例如氟、氯或溴）取代。在一些實施方式中， R^1 和 R^2 或 R^4

和 R^5 一起形成：



，其中環C係苯基、吡啶基或嘧啶基，該基團可隨意地被氰基或鹵基（例如氟、氯或溴）取代。

在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或 $-C_1-C_4$ 鹵烷基取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係被 $-C_1-C_4$ 鹵烷基（例如 $-CHF_2$ 和 CF_3 ）取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或 $-C_1-C_4$ 鹵烷基取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係被 $-C_1-C_4$ 鹵烷基（例如 $-CHF_2$ 和 CF_3 ）取代之吡啶基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或 $-C_1-C_4$ 鹵烷基取代之嘧啶基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之嘧

啖基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之嘧啖基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-C₄鹵烷基取代之吡啖基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡啖基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之吡啖基。

在一些實施方式中，R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基以及-CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基取代；並且R²和R⁵各自獨立地選自-(C₁-C₆烷基)和-(C₀-C₆伸烷基)-Q。在一些實施方式中，R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基以及-CN；並且R²和R⁵各自獨立地是-(C₁-C₆烷基)和-(C₀-C₆伸烷基)-Q。在一些實施方式中，R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基以及-CN；R²係-(C₁-C₆烷基)；並且R⁵係-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中Q係可隨意地被取代之碳環基。在一些實施方式中，Q係未被取代的碳環基。在一些實施方式中，Q係環丙基。

在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-C₄鹵烷基取代之吡啖基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之吡啖基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-C₄鹵烷基取代之吡啖基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡啖基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之吡啖基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-C₄鹵烷基取代之嘧啖基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之嘧啖基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之嘧啖基。在一些實施方式中，環A係可隨意地被鹵基或-C₁-

C₄鹵烷基取代之吡唑基。在一些實施方式中，環A係被鹵基（例如氯或氟）取代之吡唑基。在一些實施方式中，環A係被-C₁-C₄鹵烷基（例如-CHF₂和CF₃）取代之吡唑基。

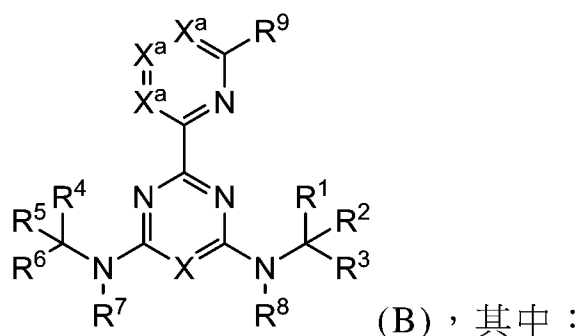
在一些實施方式中，R¹、R³和R⁶各自獨立地選自氫和C₁-C₄烷基，其中R¹、R³和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂取代；R²係-(C₀-C₆伸烷基)-Q；並且R⁴和R⁵一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基或可隨意地被取代之雜芳基。在一些實施方式中，R⁴和R⁵一起形成一可隨意地被取代之碳環基。在一些實施方式中，該碳環基選自可隨意地被-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代的環戊基和環己基。在一些實施方式中，R⁴和R⁵一起形成一個可隨意地被-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代的可隨意地被取代之雜環基。在一些實施方式中，R⁴和R⁵一起形成一可隨意地被取代之四氫呋喃。在一些實施方式中，R¹、R³和R⁶各自獨立地選自氫和C₁-C₄烷基，其中R¹、R³和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基取代；R²係-(C₀-C₆伸烷基)-Q；並且R⁵係C₁-C₄烷基。在一些實施方式中，R¹、R³和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基或或碳環基，其中R¹、R³和R⁶的任一烷基或碳環基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-SO₂-C₁-C₄烷基、-C(O)NH₂、-O-R¹²、-CO₂R¹²或-C(O)R¹²取代，其中R¹²係咪啉基、哌啶基、苯基、吡啶基或嘧啶基。在一些實施方式中，R¹、R³和R⁶各自獨立地選自氫和C₁-C₄烷基，其中R¹、R³和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-O-R¹²取代，其中R¹²係苯基、吡啶基或嘧啶基；R²係-(C₀-C₆伸烷基)-

Q；並且R⁵係C₁-C₄烷基。

在一些實施方式中，R⁷係H。在一些實施方式中，R⁸係H。在一些實施方式中，R⁷和R⁸兩者均是H。

在一些實施方式中，環A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸選自前述實施方式中的任一者。

還提供了一種式B化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



X係N、CH或C-鹵基；

X^a係N或C-R^{9a}，其條件係當一個X^a係N時，則另兩個X^a均是C-R^{9a}；

R⁹係鹵基、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄鹵烷基、-C₁-C₄羥基烷基、-NH-S(O)₂-(C₁-C₄烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₄烷基)、-CN、-S(O)₂-(C₁-C₄烷基)、C₁-C₄烷氧基、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄烷基)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、芳基以及可隨意地被OH取代的環丙基；

每個R^{9a}獨立地選自氫、鹵基、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄鹵烷基、-C₁-C₄羥基烷基、-NH-S(O)₂-(C₁-C₄烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₄烷基)、-CN、-S(O)₂-(C₁-C₄烷基)、C₁-C₄烷氧基、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄烷基)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、芳基以及可隨意地被OH取代的環丙基；

R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、-O- C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O- C_1 - C_4 烷基、-NH(C_1 - C_4 烷基)或-N(C_1 - C_4 烷基)₂取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自：-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-C(O)-NH₂、-(C_1 - C_6 烷基)-CO₂H、-(C_2 - C_6 烯基或炔基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)N(R^6)-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_0 - C_6 伸烷基)-Q、-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C₁- C_6 烷基)以及-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C₀- C_6 伸烷基)-Q，其中：

存在於 R^2 和 R^5 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、-O(C_1 - C_4 烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於 R^2 和 R^5 中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 C_1 - C_6 烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基、一個可隨意地被取代之5-6員單環芳基或一可隨意地被取代之5-6員單環雜芳基；

其中該化合物不是選自下組：

(1) 2-(6-甲基-2-吡啶基)-N⁴,N⁶-二丙基-4,6-嘧啶二胺；

(2) N⁴-乙基-2-(6-甲基-2-吡啶基)-N⁶-丙基-4,6-嘧啶二胺；

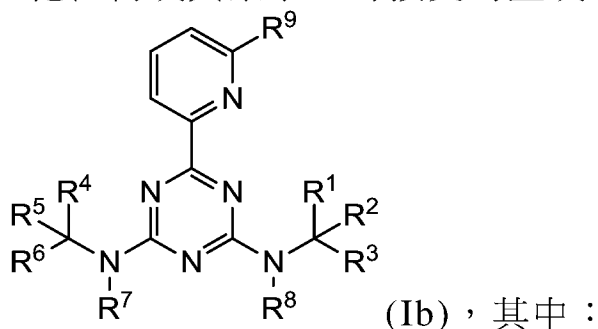
(3) N⁴,N⁴-二乙基-2-(6-甲基-2-吡啶基)-N⁶-丙基-4,6-嘧啶二胺；

(4) N⁶-[2-(二甲基胺基)乙基]-N^{2'},N^{2'},N⁴,N⁴-四甲基-[2,4'-二嘧啶]-2',4,6-三胺；或

(5) 磷酸N⁶-[2-(二甲基胺基)乙基]-N^{2'},N^{2'},N⁴,N⁴-四甲基-[2,4'-二嘧啶]-2',4,6-三胺。

在一些實施方式中，X係N並且R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基。

還提供了一種式Ib化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、-O-C₁-C₄烷基以及CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂取代；

R²和R⁵各自獨立地選自：-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₁-C₆烷基)-CO₂H、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-

OH、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或鹵基取代；

存在於 R^2 和 R^5 中的任一末端甲基部分可隨意地被 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、CN或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^9 選自氫、鹵基以及 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，其中任一者係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $\text{C}(\text{=O})$ ；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $\text{C}(\text{=O})$ ；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基；或

R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基；

其中：

(i) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 均不是 $\text{NHC}(\text{O})$ -[2-氯-4-(甲基磺醯基)]或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ，

(ii) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 兩者不都是 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、NH-環己基、 NHCH_2 -苯基、 $\text{NHC}(\text{O})$ 苯基、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 以及可隨意地被 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ 取代的苯基，並且

(iii) 當 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 係 $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 時，則 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 不是 NHCH_2 -苯基或 $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$ ；並且

其中該化合物不是：

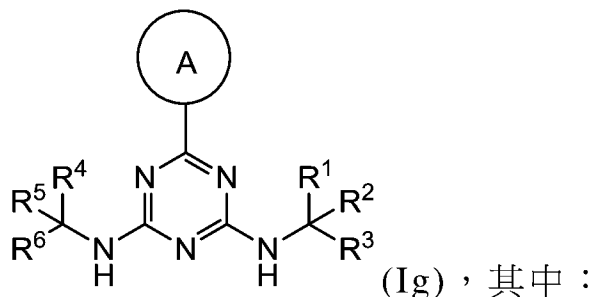
(1) 2-氯-N-[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-4-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺，

(2) N-[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺，

(3) 2-氯-4-(甲基磺醯基)-N-[4-[(苯基甲基)胺基]-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]-苯甲醯胺，或

(4) N-[4-[[[4-(環丙基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三吡-2-基]胺基]甲基]環己基]甲基]-4-氟-苯磺醯胺。

還提供了一種式Ia化合物或其一種藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係一可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

R³和R⁶均是氫；

R¹和R⁴各自獨立地選自C₁-C₄烷基和C₁-C₄鹵烷基；並且

R²和R⁵各自是-(C₁-C₆烷基)；或

R¹和R²可隨意地一起形成一可隨意地被取代之單環碳環基；或

R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之單環碳環基；

其中：

(i) 環A不是可隨意地被取代之三唑基、3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基，

(ii) 當R¹和R²可隨意地一起形成一個未被取代的環己基，並且R⁴和R⁵可隨意地一起形成一個未被取代的環己基時，則A不是一個二取代的1-

吡唑基或未被取代的苯基；並且

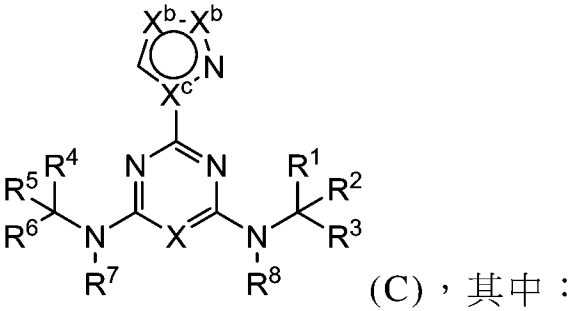
(iii) 該化合物不是選自下組：

(1) 6-(1H-咪唑-1-基)-N²,N⁴-雙(1-甲基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺，

或

(2) N²,N⁴-雙(1-甲基丙基)-6-苯基-1,3,5-三吡-2,4-二胺。

還提供了一種式C化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



X係N、CH或C-鹵基；

每個X^b獨立地是N-R^{9b}、O、S、C-H或C-R^{9c}，其條件係至少一個X^b係C-R^{9c}，並且當一個X^b係C-H或C-R^{9c}並且另一個係C-R^{9c}時，則X^c係N；並且當一個X^b係N-R^{9b}、O或S時，則X^c係C；

R^{9b}係氫或-C₁-C₄烷基；

R^{9c}係鹵基、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄鹵烷基、-C₁-C₄羥基烷基、-NH-S(O)₂-(C₁-C₄烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₄烷基)、-CN、-S(O)₂-(C₁-C₄烷基)、C₁-C₄烷氧基、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄烷基)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、芳基以及可隨意地被OH取代的環丙基；

R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、-O-C₁-C₄烷基以及CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-

$N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自： $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-CO_2H$ 、 $-(C_0-C_6\text{伸烷基})-Q$ 、 $-(C_0-C_6\text{伸烷基})-C(O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{伸烷基})-C(O)-(C_0-C_6\text{伸烷基})-Q$ ，其中：

存在於 R^2 和 R^5 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO_2H$ 或鹵基取代；

存在於 R^2 和 R^5 中的任一末端甲基部分可隨意地被 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 $C_1-C_6\text{烷基}$ ；並且

Q 選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

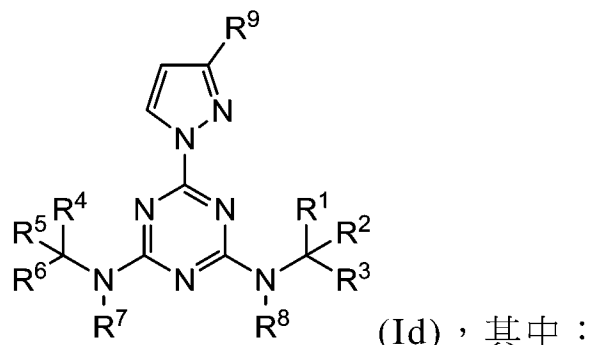
R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基、可隨意地被取代之5-6員單環芳基或可隨意地被取代之雜芳基；

其中：

(i) 當 X 係 CH 並且 A 係可隨意地被取代之1-咪唑基、可隨意地被取代之1-吡咯基或可隨意地被取代之1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2-(\text{鄰氯-苯基})$ 或 $NHCH_2CH_2OH$ ；並且

(ii) 當 X 和 X^c 均是 N 時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 或 $N(CH_2CH_3)_2$ 。

還提供了一種具有式Id之化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、- O - C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、- NH_2 、-CN、- O - C_1 - C_4 烷基、- NH (C_1 - C_4 烷基)或- N (C_1 - C_4 烷基) $_2$ 取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自：-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)- $C(O)$ - NH_2 、-(C_1 - C_6 烷基)- CO_2H 、-(C_0 - C_6 伸烷基)- Q 、-(C_0 - C_6 伸烷基)- $C(O)$ -(C_1 - C_6 烷基)、-(C_0 - C_6 伸烷基)- $C(O)$ -(C_0 - C_6 伸烷基)- Q ，其中：

存在於 R^2 和 R^5 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、- O (C_1 - C_4 烷基)、- CO_2H 或鹵基取代；

存在於 R^2 和 R^5 中的任一末端甲基部分可隨意地被- CH_2OH 、 CF_3 、- CH_2F 、- CH_2Cl 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、CN或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 C_1 - C_6 烷基；

R^9 係鹵基或- C_1 - C_4 鹵烷基；並且

Q 選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

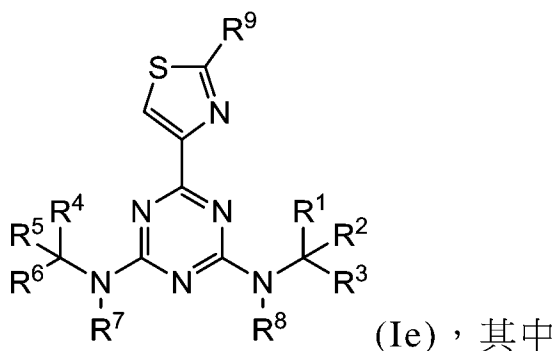
R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基、可隨意地被取代之芳基或可隨意地被取代之雜芳基；

其中該化合物不是：

(1) N^2, N^2, N^4 -三甲基-6-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，或

(2) N^4 -乙基- N^2, N^2 -二甲基-6-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基]-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。

一種具有式Ie的化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、-O- C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O- C_1 - C_4 烷基、-NH(C_1 - C_4 烷基)或-N(C_1 - C_4 烷基)₂取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自：-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-C(O)-NH₂、-(C_1 - C_6 烷基)-CO₂H、-(C_0 - C_6 伸烷基)-Q、-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C_0 - C_6 伸烷基)-Q，其中：

存在於 R^2 和 R^5 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-

OH、 $-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO_2H$ 或鹵基取代；

存在於 R^2 和 R^5 中的任一末端甲基部分可隨意地被 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基；

R^9 選自氫、鹵基以及 $-C_1-C_4$ 鹵烷基；並且

Q 選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

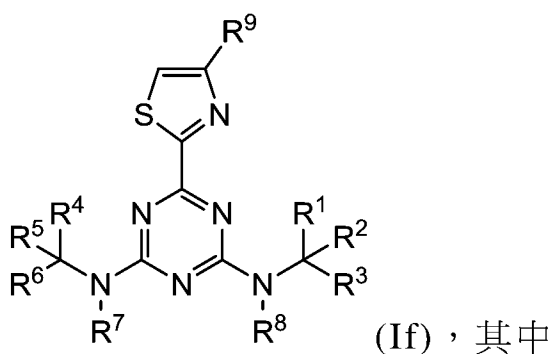
R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基。

一種具有式If的化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基以及 CN ，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 取代；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自： $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-C(O)-NH_2$ 、 $-$

(C₁-C₆烷基)-CO₂H、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²和R⁵中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆烷基；

R⁹選自氫、鹵基以及-C₁-C₄鹵烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

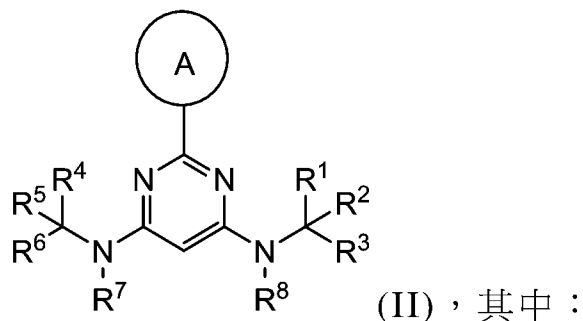
R¹和R³可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R⁴和R⁶可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；

R¹和R²可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基。

還提供了一種式II化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係一可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

R¹、R³、R⁴和R⁶各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、-O-

C₁-C₄烷基以及CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂取代；

R²和R⁵各自獨立地選自：-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₁-C₆烷基)-CO₂H、-(C₂-C₆烯基或炔基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)(R⁶)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶)、-(C₁-C₄伸烷基)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-

OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²和R⁵中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R¹和R³可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R⁴和R⁶可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成C(=O)；或

R¹和R²可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；或

R⁴和R⁵可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基、可隨意地被取代之雜環基、一個可隨意地被取代之芳基或一個可隨意地被取代之雜芳基；

其中：

(i) 當A係可隨意地被F、Cl或SO₂CH₃取代的苯基時，則N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)和N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)均不是N(CH₃)CH₂C(O)NH-異丙基、NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂OCH₃、NHCH₂CH₂OSO₃H、NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O-苯基、NHCH₂CH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂CH₂OCH₃、NHCH₂CH(OH)CH₃、N(CH₂CH₃)₂、NH-異丙基、NHCH₂CH₂NHC(O)OCH₃、NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃、NHCH₂CH₂NH₂或NHCH₂-苯基；

(ii) 當A係可隨意地被取代之吡啶基時，則N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)和N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)均不是NHCH₂-苯基、NHCH₂-(2,4-二氟苯基)、

$N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、
 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O-$ 三級丁基 、
 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2-$ 苯基 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、
 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $NHCH_2CH_2CH_3$ ；

(iii) 當A係可隨意地被取代之1-咪唑基、可隨意地被取代之1-吡咯基或可隨意地被取代之1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2-$ (鄰氯-苯基) 或 $NHCH_2CH_2OH$ ；

(iv) 當A係未被取代的2-吡啶基時，則藉由 R^4 和 R^5 所形成的環不是5-甲基-1H-吡啶-3-基；並且

(v) 當A係可隨意地被取代之1-吡啶基時，則 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ 和 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ 均不是 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHAc$ 、 NH 異丙基 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2SO_3H$ 或 $N(CH_2CH_3)_2$ ，

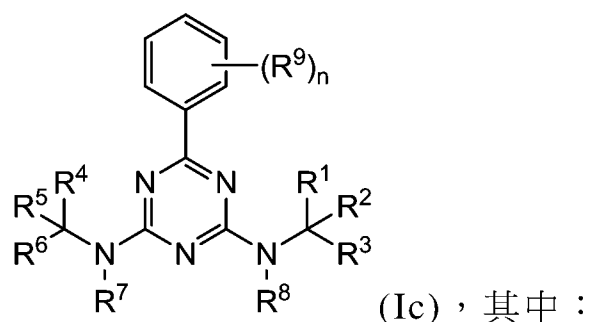
(vi) 環A不是可隨意地被取代之三唑基、3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基，

(vii) 當 R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一未被取代之環己基，並且 R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一未被取代之環己基時，則A不是二取代1-吡啶基或未被取代之苯基；並且

(viii) 該化合物不是選自下組：

- (1) 6-(1H-咪唑-1-基)- N^2,N^4 -雙(1-甲基乙基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺，或
- (2) N^2,N^4 -雙(1-甲基丙基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。

還提供了一種式Ic化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、-O- C_1 - C_4 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O- C_1 - C_4 烷基、-NH(C_1 - C_4 烷基)或-N(C_1 - C_4 烷基)₂取代；

每個 R^9 獨立地選自鹵基、- C_1 - C_4 烷基、- C_1 - C_4 鹵烷基、- C_1 - C_4 羥基烷基、-NH-S(O)₂-(C_1 - C_4 烷基)、-S(O)₂NH(C_1 - C_4 烷基)、-CN、-S(O)₂-(C_1 - C_4 烷基)、 C_1 - C_4 烷氧基、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_4 烷基)、-C(O)-N(C_1 - C_4 烷基)₂、-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 烷基)、芳基以及可隨意地被OH取代的環丙基；

n係1到3；

R^2 和 R^5 各自獨立地選自：-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-C(O)-NH₂、-(C_1 - C_6 烷基)-CO₂H、-(C_2 - C_6 烯基或炔基)、-(C_1 - C_6 伸烷基)-O-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)N(R^6)-(C_1 - C_6 烷基)、-(C_0 - C_6 伸烷基)-Q、-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C₁- C_6 伸烷基)以及-(C_0 - C_6 伸烷基)-C(O)-(C₀- C_6 伸烷基)-Q，其中：

存在於 R^2 和 R^5 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、-O(C_1 - C_4 烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於 R^2 和 R^5 中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-

CH_2F 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 CN 或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 C_1 - C_6 烷基；並且

Q選自碳環基和雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $\text{C}(\text{=O})$ ；或

R^4 和 R^6 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $\text{C}(\text{=O})$ ；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基；或

R^4 和 R^5 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基；

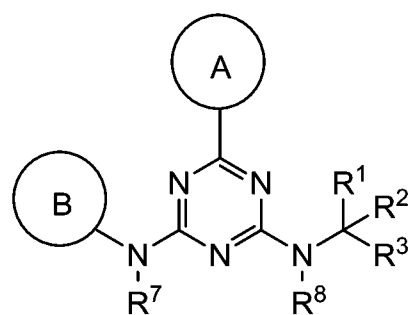
其中：

(i) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 均不是 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或4-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基]，

(ii) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 兩者不都是 NHEt 、 $\text{NH}(\text{正丙基})$ 、 $\text{NH}(\text{正丁基})$ 、 $\text{NH}(\text{正十二烷基})$ 、 $\text{NH}-[(4\text{-甲氧基苯基})\text{甲基}]$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ 苯基、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ 苯基、 $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 NHCH_2 苯基、 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ；並且

(iii) $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 和 $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 均不是 NH 環己基 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{R}$ ，其中R係被 OCF_3 、 OCH_3 、氯或 CF_3 中的一個或多個取代之苯基或吡啶基。

還提供了一種式III化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



(III), 其中：

環A係可隨意地被取代之5-6員單環雜芳基；

環B係可隨意地被取代之5-6員單環芳基或單環雜芳基；

R^1 和 R^3 各自獨立地選自氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 $-O-C_1-C_4$ 烷基以及CN，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)或 $-N(C_1-C_4$ 烷基)₂取代；

R^2 選自： $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 烷基)- CO_2H 、 $-(C_2-C_6$ 烯基或炔基)、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $O-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)- $C(O)N(R^6)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)- Q 、 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)- $C(O)-(C_1-C_6$ 烷基)以及 $-(C_0-C_6$ 伸烷基)- $C(O)-(C_0-C_6$ 伸烷基)- Q ，其中：

存在於 R^2 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO_2H$ 或鹵基取代；

存在於 R^2 中的任一末端甲基部分可隨意地被 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、CN或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基；並且

Q 選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

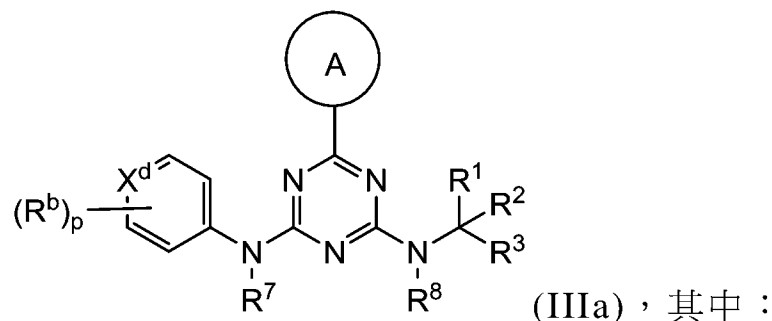
R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被

取代之雜環基；

其中當A係被一可隨意地被取代之吡啶基取代的嗎二唑時，則G不是可隨意地被取代之苯基。

在一些實施方式中，G被1個或2個取代基取代，該等取代基選自鹵基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、-CN、=O、-OH、芳基、雜芳基-SO₂C₁-C₄烷基、-CO₂C₁-C₄烷基、-C(O)芳基以及-C(O)C₁-C₄烷基。

還提供了一種式IIIa化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係被取代的5-6員單環雜芳基；

X^d係C或N；

每個R^b獨立地選自鹵基、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₆環烷基、苯基、-OH、-C(O)CH₃，其中任一烷基、環烷基或苯基部分可隨意地被氟、氯、-OH、-NH₂或-CN取代；

p係1到2；

R¹和R³各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、-O-C₁-C₄烷基以及CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂取代；

R²選自：-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₁-C₆烷基)-

CO_2H 、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{烯基或炔基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{伸烷基})\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{伸烷基})\text{-C(O)N(R}^6\text{)-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{伸烷基})\text{-Q}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{伸烷基})\text{-C(O)-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 以及 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{伸烷基})\text{-C(O)-}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{伸烷基})\text{-Q}$ ，其中：

存在於 R^2 中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或鹵基取代；

存在於 R^2 中的任一末端甲基部分可隨意地被 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 C(O)CH_3 、 C(O)CF_3 、 CN 或 CO_2H 置換；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ ；並且

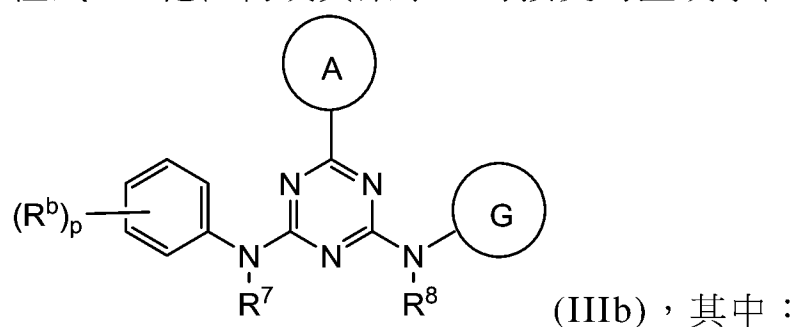
Q 選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 C(=O) ；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；

其中當 A 係被一可隨意地被取代之吡啶基取代的喹二唑時，則 X^d 不是 C 。

還提供了一種式IIIb化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



環 A 係被取代的5-6員單環雜芳基；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ ；

每個 R^b 獨立地選自鹵基、 CN 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{鹵烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基}$ 、苯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C(O)CH}_3$ ，其中任一烷基、環烷基或

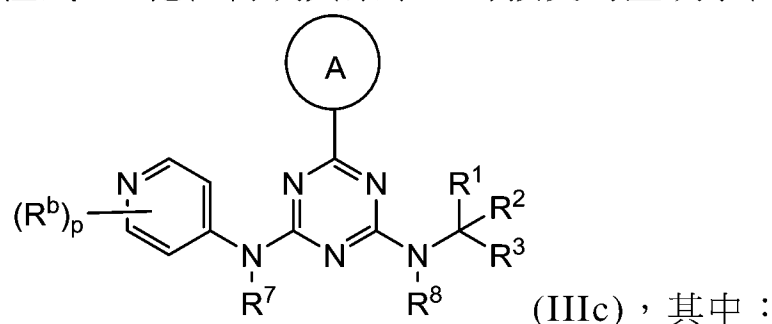
苯基部分可隨意地被氟、氯、-OH、-NH₂或-CN取代；

p係1到2；並且

G係可隨意地被取代之碳環基或雜環基，

其中A不是被可隨意地被取代之吡啶基取代的嘔二唑。

還提供了一種式IIIc化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係被取代的5-6員單環雜芳基；

R¹和R³各自獨立地選自氫、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、-O-C₁-C₄烷基以及CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的每個所述烷基部分各自獨立地可隨意地被-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂取代；

R²選自：-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₁-C₆烷基)-CO₂H、-(C₂-C₆烯基或炔基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆烷基)以及-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²中的任一烷基或伸烷基部分可隨意地被一個或多個-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²中的任一末端甲基部分可隨意地被-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆烷基；並且

Q選自芳基、雜芳基、碳環基以及雜環基，係為可隨意地被取代；其中

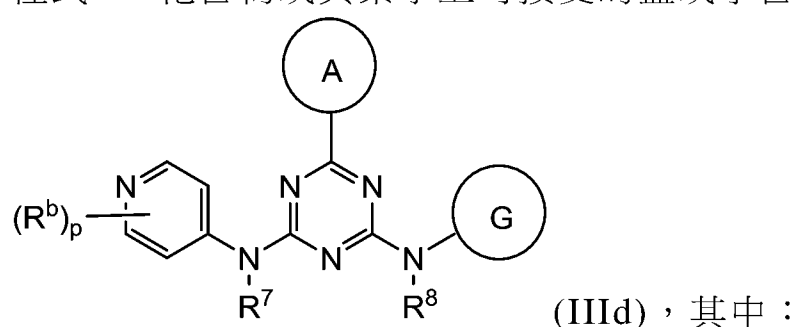
R^1 和 R^3 可隨意地與其附接至其上的碳原子一起形成 $C(=O)$ ；或

R^1 和 R^2 可隨意地一起形成一可隨意地被取代之碳環基或可隨意地被取代之雜環基；

每個 R^b 獨立地選自鹵基、CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、-OH、-C(O)CH₃，其中任一烷基、環烷基或苯基部分可隨意地被氟、氯、-OH、-NH₂或-CN取代；並且

p係1到2。

還提供了一種式IIIId化合物或其藥學上可接受的鹽或水合物：



環A係被取代的5-6員單環雜芳基；

R^7 和 R^8 各自獨立地選自氫和 C_1 - C_6 烷基；

每個 R^b 獨立地選自鹵基、CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、-OH、-C(O)CH₃，其中任一烷基、環烷基或苯基部分可隨意地被氟、氯、-OH、-NH₂或-CN取代；

p係1到2；並且

G係可隨意地被取代之碳環基或雜環基。

在此所提供的其他實施方式包括以上所列舉的特定實施方式中的一個或多個的組合。

在另一個實施方式中，該化合物選自下表1中所列舉的化合物中的任一者。

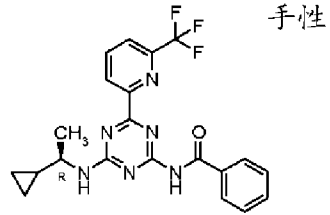
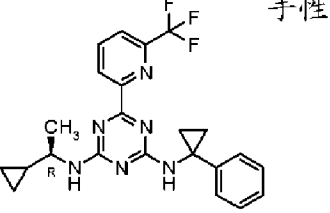
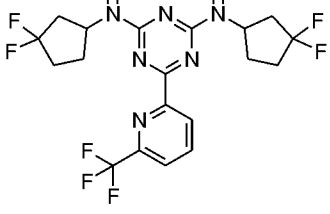
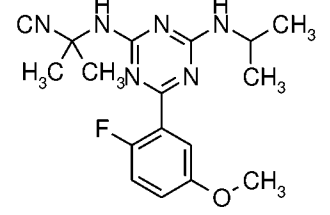
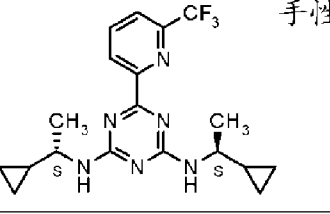
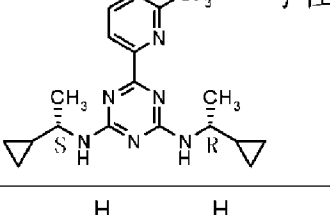
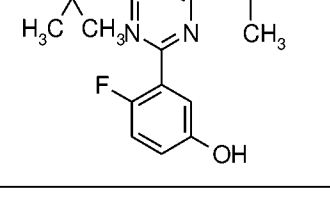
表1.代表性化合物

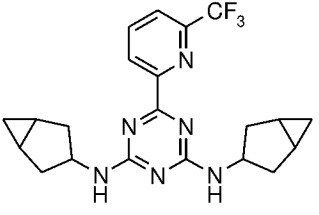
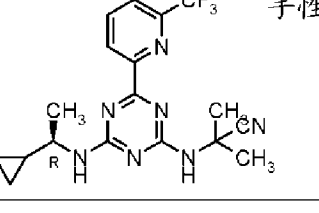
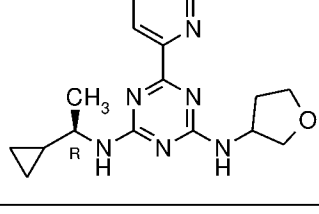
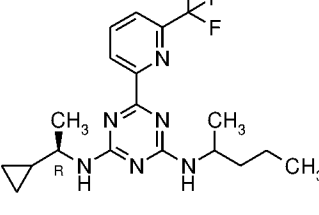
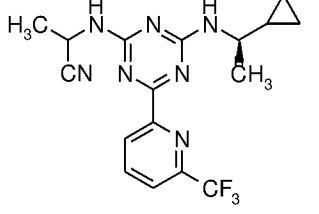
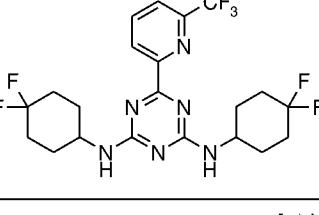
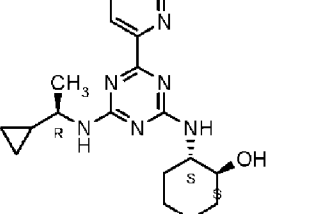
化合物編號	結構
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

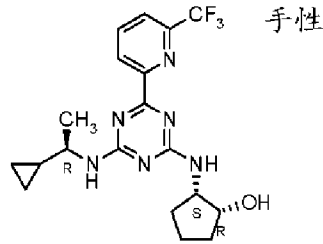
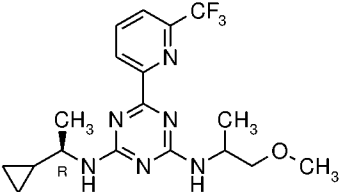
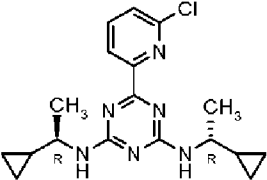
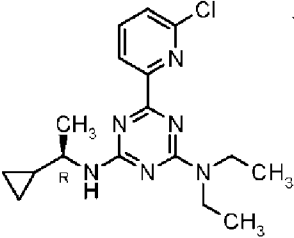
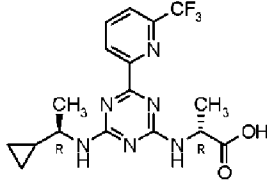
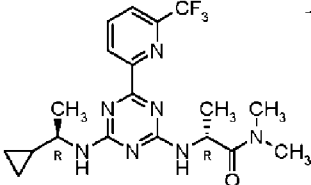
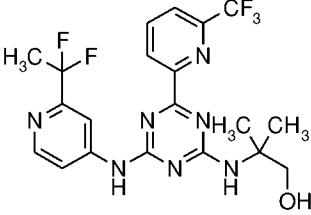
化合物編號	結構
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

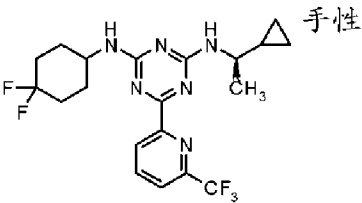
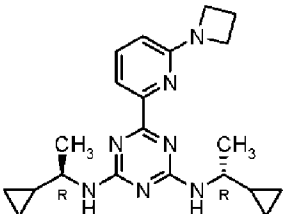
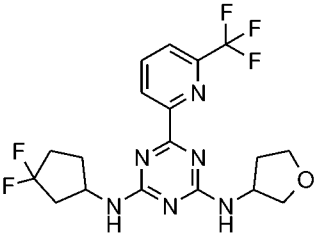
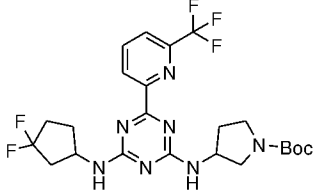
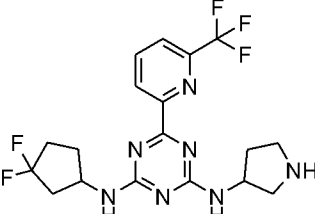
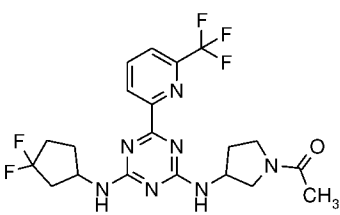
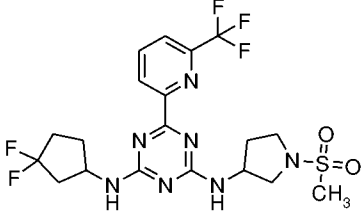
化合物編號	結構
15	 手性
16	 手性
17	 手性
18	 手性
19	 手性
20	 手性
21	 手性

化合物編號	結構
22	 手性
23	 手性
24	 手性
25	 手性
26	 手性
27	 手性
28	 手性

化合物編號	結構
29	 手性
30	 手性
31	
32	
33	 手性
34	 手性
35	

化合物編號	結構
36	
37	 手性
38	
39	
40	
41	
42	 手性

化合物編號	結構
43	 手性
44	
45	 手性
46	 手性
47	 手性
48	 手性
49	

化合物編號	結構
50	 手性
51	 手性
52	
53	
54	
55	
56	

化合物編號	結構
57	 手性
58	 手性
59	 手性
60	 手性
61	 手性
63	 手性
64	 手性

化合物編號	結構
65	 手性
66	 手性
67	 手性
69	 手性
70	 手性
71	 手性
72	 手性

化合物編號	結構
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

化合物編號	結構
80	
81	
82	
83	
84	
85	

化合物編號	結構
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

化合物編號	結構
93	
94	
95	
96	
100	
101	
102	

化合物編號	結構
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

化合物編號	結構
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

化合物編號	結構
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

化合物編號	結構
124	
125	
126	
127	
128	
129	

化合物編號	結構
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

化合物編號	結構
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

化合物編號	結構
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

化合物編號	結構
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

化合物編號	結構
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

化合物編號	結構
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

化合物編號	結構
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

化合物編號	結構
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

化合物編號	結構
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

化合物編號	結構
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

化合物編號	結構
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

化合物編號	結構
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

化合物編號	結構
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	

化合物編號	結構
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

化合物編號	結構
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	

化合物編號	結構
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	

化合物編號	結構
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	

化合物編號	結構
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	

化合物編號	結構
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	

化合物編號	結構
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

化合物編號	結構
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	

化合物編號	結構
278	
279	
280	
281	
282	
283	

化合物編號	結構
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	

化合物編號	結構
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	

化合物編號	結構
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	

化合物編號	結構
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	

化合物編號	結構
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	

化合物編號	結構
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

化合物編號	結構
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	

化合物編號	結構
333	
334	
335	
336	
337	
338	

化合物編號	結構
339	
340	
341	
342	
343	
344	

化合物編號	結構
345	
346	
347	
348	
349	
350	

化合物編號	結構
351	
352	
353	
354	
355	
356	

化合物編號	結構
357	
358	
359	
360	
361	
362	

化合物編號	結構
363	
364	
365	
366	
367	
368	

化合物編號	結構
369	
370	
371	
372	
373	
374	

化合物編號	結構
375	
376	
377	
378	
379	
380	

化合物編號	結構
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	

化合物編號	結構
388	
389	
390	
391	
392	
393	
394	

化合物編號	結構
395	
397	
398	
399	
400	
401	
402	

化合物編號	結構
403	
404	
405	
406	
407	
408	

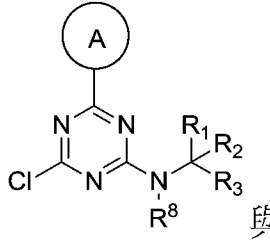
化合物編號	結構
409	
410	
411	
412	
413	
414	

化合物編號	結構
415	
416	
417	
418	
419	
420	

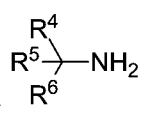
化合物編號	結構
421	
422	
423	
424	

在此還包括了用於製造式I化合物或在此所述的實施方式中的任一者

的化合物之方法，該等方法包括使

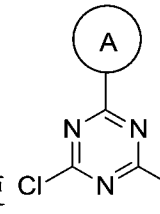


與

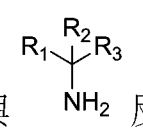


反應。在一些

實施方式中，前述方法包括步驟 (1) 使

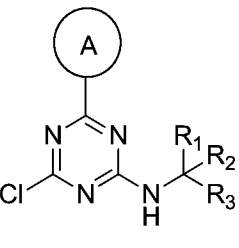


與

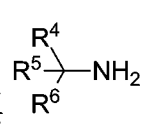


反應以得到

；和步驟 (2) 使

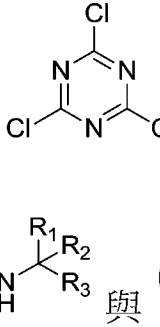


與

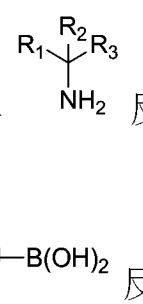


反應。在其他實施

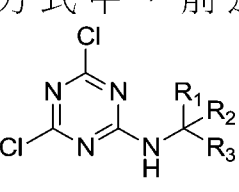
方式中，前述方法包括步驟 (1) 使



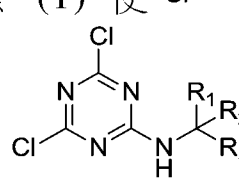
與



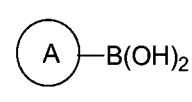
反應以得到



；步驟 (2) 使

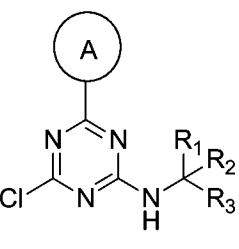


與

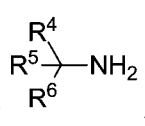


反應以得到

；以及步驟 (3) 使



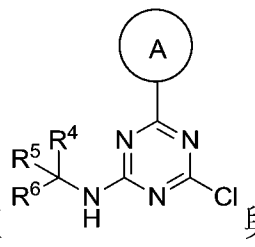
與



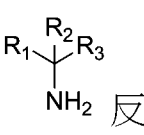
反應。

還包括了用於製造式I化合物或在此所述的實施方式中的任一者之化

合物之方法，該等方法包括使

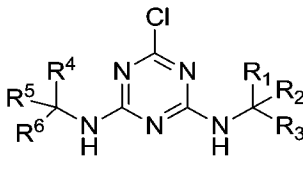


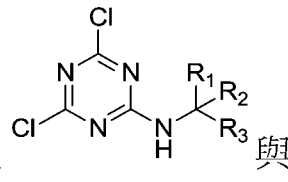
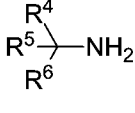
與

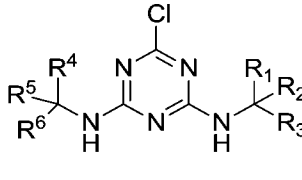
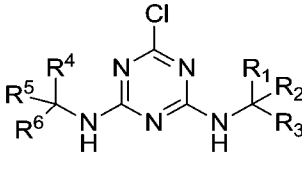


反應。

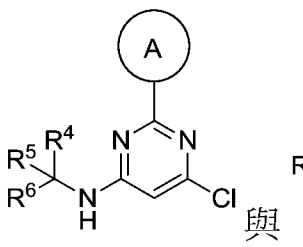
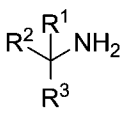
還包括了用於製造式I化合物或在此所述的實施方式中任一者之化合

物之方法，該等方法包括使  與 $\text{A}-\text{B}(\text{OH})_2$ 反應。在一些

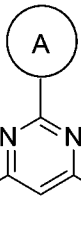
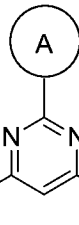
實施方式中，前述方法包括步驟 (1) 使  與  反應以得

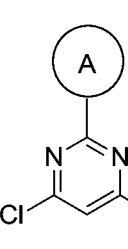
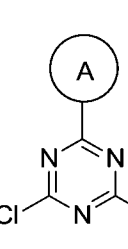
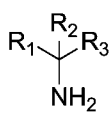
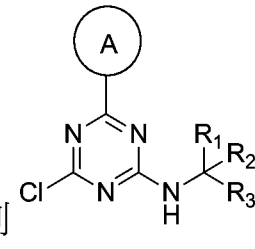
到  ；和步驟 (2) 使  與 $\text{A}-\text{B}(\text{OH})_2$ 反應。

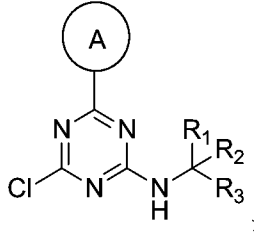
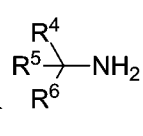
還包括了用於製造式I化合物或在此所述的實施方式中任一者之化合

物之方法，該等方法包括使  與  反應。在其他實施方

式中，前述方法包括步驟 (1) 在鹼性條件下用 $\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OEt}$ 轉化 $\text{HN}=\text{C}(\text{A})=\text{NH}_2$ 以

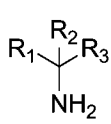
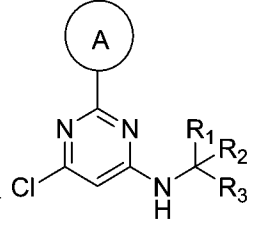
得到  ；步驟 (2) 使  與 PCl_5 、 POCl_3 反應以得到

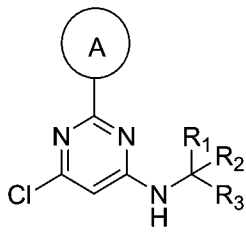
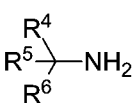
 ；步驟 (3) 使  與  反應以得到  ；以

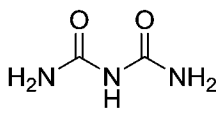
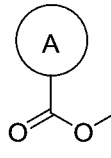
及步驟 (4) 使  與  反應。在其他實施方式中，前述方

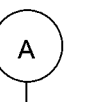
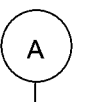
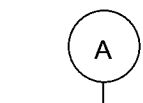
法包括步驟 (1) 在鹼性條件下用 $\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OEt}$ 轉化 $\text{HN}=\text{C}(\text{A})=\text{NH}_2$ 以得到

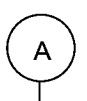
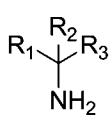
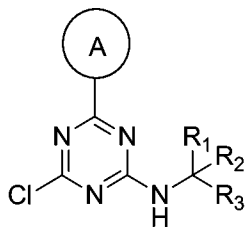

HO--OH ; 步驟 (2) 使 HO--OH 與 PCl_5 、 POCl_3 反應以得到

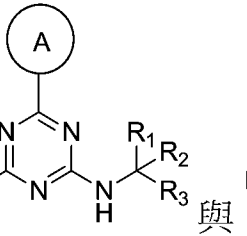
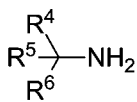
 ; 步驟 (3) 使  與  反應以得到  ; 以

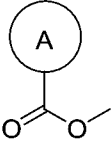
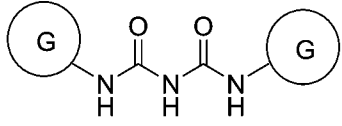
及步驟 (4) 使  與  反應。在其他實施方式中，前述方

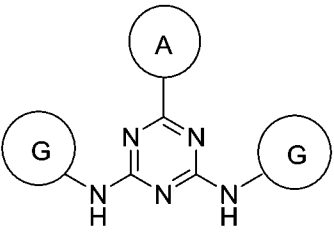
法包括步驟 (1) 在鹼性條件下用  轉化  以得到

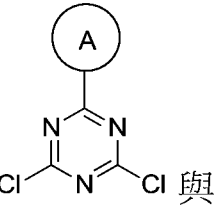
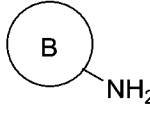
 ; 步驟 (2) 使  與 PCl_5 、 POCl_3 反應以得到  ; 步

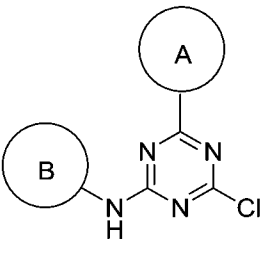
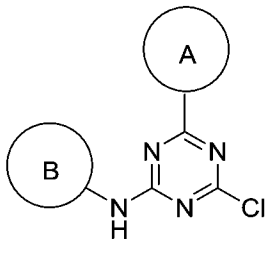
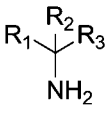
驟 (3) 使  與  反應以得到  ; 以及步驟 (4) 使

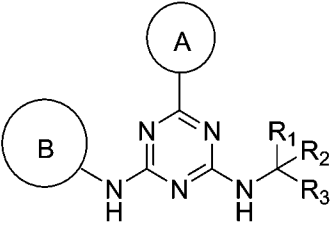
 與  反應。在其他實施方式中，該方法包括以下步

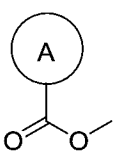
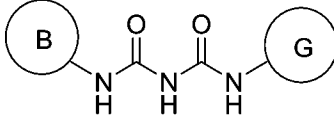
驟：使  與  在鹼性條件下反應以得到

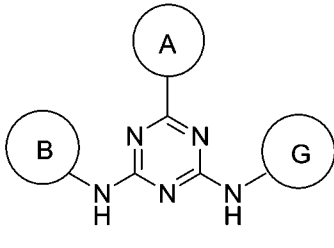
，其中環G係碳環基或雜環基環。在其他實施方式

中，該方法包括以下步驟：1) 使  與  反應以得到

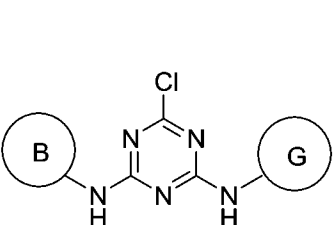
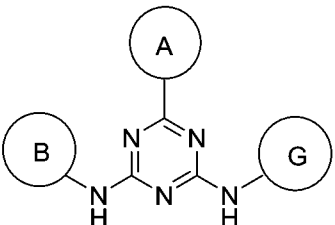
，和 2) 使  與  反應以得到

，其中環B係芳基或雜芳基環。在其他實施方式中，

該方法包括以下步驟：使  與  在鹼性條件下反應

以得到 ，其中環B係芳基或雜芳基環，並且環G係碳環

基或雜環基環。在其他實施方式中，該方法包括以下步驟：使

 與環A反應以形成 。

本發明一個方面的化合物可以包含一個或多個不對稱中心並且因而呈以下形式出現：外消旋體、外消旋混合物、非外消旋混合物以及非鏡像

異構物混合物，以及實質上不含另一種可能的鏡像異構物或立體異構物的單一鏡像異構物或單獨的立體異構物。如在此所使用的術語“實質上不含其他立體異構物”意指在一個或多個所選擇的立體中心處具有所選擇的立體化學的化合物增濃了至少約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的製劑。術語“增濃”意指至少指定百分比的製劑係在一個或多個所選擇的立體中心處具有所選擇的立體化學之化合物。獲得或合成給定化合物的單獨的鏡像異構物或立體異構物之方法係本領域中已知的並且正如可行的，可以適用於最終化合物或起始物質或中間物。

在某些實施方式中，針對在一個或多個碳原子處具有所選擇的立體化學的一種結構或多種結構，對式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物進行增濃。舉例來說，該化合物的特定立體異構物增濃了至少約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物還可以包括一種或多種同位素取代。舉例來說，H可以呈任一同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H （D或氘）和 ^3H （T或氚）；C可以呈任一同位素形式，包括 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；N可以呈任一同位素形式，包括 ^{13}N 、 ^{14}N 和 ^{15}N ；O可以呈任一同位素形式，包括 ^{15}O 、 ^{16}O 和 ^{18}O ；F可以呈任一同位素形式，包括 ^{18}F ；等等。舉例來說，該化合物的H、C、N、O和/或F的特定同位素形式增濃了至少約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

除非另外指明，否則當所揭露之化合物藉由未指定立體化學的結構

來命名或描繪並且具有一個或多個手性中心時，應該瞭解代表了該化合物的所有可能的立體異構物。

本發明一個方面的化合物還能夠以多種互變異構形式呈現，在該等情況下，本發明一個方面明確地包括在此所述的化合物的所有互變異構形式，儘管僅可以呈現單個互變異構形式（例如，環系統的烷基化可以在多個位點產生烷基化，本發明一個方面明確地包括所有該等反應產物和酮-烯醇互變異構物）。該等化合物的所有該等異構形式在此明確地包括在內。

製備、純化和/或處理活性化合物的相應的鹽（例如一藥學上可接受的鹽）可以是便利的或希望如此。藥學上可接受的鹽之實例在伯奇（Berge）等人，1977，“藥學上可接受的鹽（Pharmaceutically Acceptable Salts.）”《藥物科學雜誌》（J. Pharm. Sci.）第66卷，第1頁-第19頁中有所論述。

舉例來說，如果化合物係陰離子型，或具有可以是陰離子型的官能團（例如-COOH可以是-COO⁻），那麼可以與合適的陽離子形成鹽。合適的無機陽離子的實例包括（但不限於）鹼金屬離子（如Na⁺和K⁺）、鹼土金屬陽離子（如Ca²⁺和Mg²⁺）以及其他陽離子（如Al³⁺）。合適的有機陽離子的實例包括（但不限於）銨離子（即，NH₄⁺）和被取代的銨離子（例如，NH₃R⁺、NH₂R²⁺、NHR³⁺、NR⁴⁺）。一些合適的被取代之銨離子的實例係來源於以下各者的那些：乙胺、二乙胺、二環己基胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、苄胺、苯基苄胺、膽鹼、葡甲胺以及緩血酸胺，以及胺基酸，如賴胺酸和精胺酸。常見季銨離子的一個實例係N(CH₃)₄⁺。

如果化合物係陽離子型，或具有可以是陽離子型的官能團（例如， -NH_2 可以是 -NH_3^+ ），那麼可以與合適的陰離子形成鹽。合適的無機陰離子的實例包括（但不限於）來源於以下無機酸的那些：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、亞硫酸、硝酸、亞硝酸、磷酸以及亞磷酸。

合適的有機陰離子的實例包括（但不限於）來源於以下有機酸的那些：2-乙醯氧基苯甲酸、乙酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、肉桂酸、檸檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、穀胺酸、乙醇酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、對胺基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸以及戊酸。表1中的每種化合物的甲磺酸鹽在此明確地包括在內。合適的聚合有機陰離子的實例包括（但不限於）來源於以下聚合酸的那些：丹寧酸、羧甲基纖維素。

如果適用，那麼在此所提供的化合物因此包括該等化合物本身以及其鹽、水合物以及其前藥。在此所提供的化合物可以藉由附加恰當的官能團加以修改並轉化成前藥，從而增強所選擇的生物特性，例如靶向特定組織。該等修改（即，前藥）係本領域中已知的並且包括增加生物滲透到給定生物區室（例如，血液、淋巴系統、中樞神經系統）中、增加口服可用性、增加溶解度以允許注射給藥、改變代謝以及改變排泄速率的那些修改。前藥的實例包括酯（例如，磷酸酯、胺基酸（例如纈胺酸）酯）、胺基甲酸酯以及其他藥學上可接受的衍生物，該等前藥在給予一受試者之後能夠提供活性化合物。如果可適用，那麼表1中的每種化合物的磷酸鈣和

磷酸鈉在此明確地包括在內。如果可適用，那麼表1中的每種化合物的胺基酸（例如，纈胺酸）酯在此明確地包括在內。

組合物和給藥途徑

在此所述的方法中所採用的化合物可以與一藥學上可接受的載體或佐劑一起配製成藥學上可接受的組合物，然後給予受試者。在另一個實施方式中，該等藥學上可接受的組合物進一步包含可有效實現疾病或疾病症狀（包括在此所述的那些）的調節的量的附加治療劑。

術語“藥學上可接受的載體或佐劑”係指可以與本發明一個方面的化合物一起給予受試者並且不破壞其藥理學活性並且當以足以遞送治療量化合物的劑量給予時是無毒的載體或佐劑。

可用於本發明一個方面的藥物組合物的藥學上可接受的載體、佐劑以及媒劑包括（但不限於）離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化藥物遞送系統（**SED DS**）（如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯）、用於藥物劑型中的表面活性劑（如吐溫（**Tween**）或其他類似聚合遞送基質）、血清蛋白（如人類血清白蛋白）、緩衝物質（如磷酸鹽）、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質（如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂）、聚乙烯基吡咯啶酮、纖維素類物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。環糊精（如 α -環糊精、 β -環糊精和 γ -環糊精）或化學改性衍生物（如羥烷基環糊精，包括2-羥丙基- β -環糊精和3-羥丙基- β -環糊精）或其他溶解的衍生物也可以有利地用於增強在此所述的各式化合物的遞送。

本發明一個方面的藥物組合物可以經口、不經腸、藉由吸入劑噴

霧、局部地、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或藉由一植入式儲存器，較佳的是藉由口服或注射給藥來給予。本發明一個方面的藥物組合物可以包含任何常規無毒藥學上可接受的載體、佐劑或媒劑。在一些情況下，可以用藥學上可接受的酸、鹼或緩衝液來調節配製品的pH以增強所配製化合物或其遞送形式的穩定性。如在此所使用的術語不經腸包括皮下、皮內、靜脈內、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內以及顱內注射或輸注技術。

藥物組合物可以呈無菌可注射製劑形式，例如呈一無菌可注射水性或油性懸浮液形式。這種懸浮液可以根據本領域中已知的技術，使用合適的分散劑或濕潤劑（如吐溫80）和懸浮劑來配製。無菌可注射製劑也可以是在無毒不經腸可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈在1,3-丁二醇中的溶液形式。可以採用的可接受媒劑和溶劑中有甘露糖醇、水、林格氏溶液以及等滲氯化鈉溶液。另外，常規地採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可以採用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單酸甘油酯或二酸甘油酯。脂肪酸（如油酸）和其甘油酯衍生物如天然藥學上可接受的油（如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙基化形式）般適用於製備可注射劑。該等油溶液或懸浮液還可以含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，或羧甲基纖維素或通常用於配製藥學上可接受的劑型（如乳液和或懸浮液）的類似分散劑。為了配製的目的，也可以使用其他常用表面活性劑（如吐溫或斯潘（Span））和/或常用於製造藥學上可接受的固體、液體或其他劑型的其他類似乳化劑或生物可用性增強劑。

本發明一個方面的藥物組合物能夠以任何經口可接受的劑型經口給予，該劑型包括（但不限於）膠囊、片劑、乳液和水性懸浮液、分散液以

及溶液。在經口使用的片劑的情況下，常用載體包括乳糖和玉米澱粉。典型地還添加潤滑劑，如硬脂酸鎂。對以膠囊形式口服來說，適用的稀釋劑包括乳糖和乾燥玉米澱粉。當經口給予水性懸浮液和/或乳液時，活性成分可以與乳化劑和/或懸浮劑組合懸浮或溶解於油相中。如果需要，可以添加某些甜味劑和/或調味劑和/或著色劑。

本發明一個方面的藥物組合物還可以呈供經直腸給藥的栓劑形式給予。該等組合物可以藉由混合本發明一個方面的化合物與一合適的非刺激性賦形劑來製備，該賦形劑在室溫下是固體但在直腸溫度下是液體並且因此將在直腸中融化，從而釋放出活性組分。該等材料包括（但不限於）可哥脂、蜂蠟以及聚乙二醇。

本發明一個方面的藥物組合物的局部給予在所希望的治療涉及藉由局部施加容易地可到達的區域或器官時是有用的。關於局部地施加到皮膚，應該用含有懸浮或溶解於一載體中的活性組分之合適軟膏來配製該藥物組合物。用於局部給予本發明一個方面的化合物之載體包括（但不限於）礦物油、液體石油、白色石油、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蠟以及水。可替代地，可以用含有活性化合物的合適洗劑或乳膏來配製該藥物組合物，該活性化合物藉由合適的乳化劑懸浮或溶解於載體中。合適的載體包括（但不限於）礦物油、山梨醇酐單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇以及水。本發明一個方面之藥物組合物還可以藉由直腸栓劑配製品或呈一種合適的灌腸劑配製品形式局部施加到低位腸道。局部經皮貼片也包括在本發明一個方面中。

本發明一個方面的藥物組合物可以藉由鼻用氣霧劑或吸入劑給予。該等組合物根據藥物配製領域中眾所周知的技術製備，並且可以採用苧醇

或其他合適的防腐劑、增強生物可用性的吸收促進劑、碳氟化合物和/或本領域中已知的其他增溶劑或分散劑，以在生理食鹽水中的溶液形式製備。

當本發明一個方面的組合物包含在此所述的該式化合物和一種或多種附加治療劑或預防劑的組合時，該化合物和該附加藥劑兩者均應該以介於單一療法方案中通常所給予的劑量的約1%到100%之間，並且更較佳的是介於約5%到95%之間的劑量水平存在。作為多次劑量方案的一部分，附加藥劑可以與本發明一個方面的化合物分開地給予。可替代地，那些藥劑可以是單一劑型的一部分，與本發明一個方面的化合物一起混合在單一組合物中。

在此所述的化合物可以例如藉由注射、靜脈內、動脈內、皮下、腹腔內、肌內或皮下；或經口、經頰、經鼻、經粘膜、局部、以一眼用製劑形式或藉由吸入，以從每千克體重約0.5到約100 mg範圍內的劑量，可替代地介於每劑量1 mg與1000 mg之間的劑量，每4到120小時，或根據特定藥物的要求來給予。該等方法在此考慮了給予有效量的化合物或化合物組合物來獲得所希望的或所宣稱的效果。典型地，本發明一個方面的藥物組合物將每天給予從約1次到約6次，或可替代地，以一連續輸注形式給予。可以使用這類給藥作為慢性或急性療法。可以與載體材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將取決於所治療主體和特定給藥模式而變化。典型製劑將包含從約5%到約95%的活性化合物（w/w）。可替代地，該等製劑包含從約20%到約80%的活性化合物。

可能需要比上文所述的那些劑量低或高的劑量。針對任何特定受試者的特定劑量和治療方案將取決於多種因素，包括所採用的特定化合物的

活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、給藥時間、排泄速率、藥物組合、疾病的嚴重程度和進程、病狀或症狀、受試者對疾病、病狀或症狀的處置以及主治醫生的判斷。

在受試者的病狀改善之後，在必要時可以給予維持劑量的本發明一個方面的化合物、組合物或組合。隨後，根據症狀，給藥的劑量或頻率或兩者均可以降低到某一水平，在該水平下，當症狀已經緩解到所希望的水平時，所改善的病狀得到保持。然而，受試者可以基於疾病症狀的任何復發的長期考慮要求間歇性治療。

上文所述的包含式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此實施方式中的任一個中所述的化合物的藥物組合物可以進一步包含適用於治療癌症的另一種治療劑。

使用方法

提供了一種用於抑制突變體IDH1活性之方法，包括使對其有需要的受試者與式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物（包括其互變異構物和/或同位素物）或在此實施方式中的任一個中所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽接觸。在一個實施方式中，有待治療的癌症的特徵係IDH1的突變體等位基因，其中IDH1突變促成了酶在受試者中催化 α -酮戊二酸NAPH依賴型還原成R(-)-2-羥戊二酸的新能力。在這一實施方式的一個方面，突變體IDH1具有R132X突變。在這一實施方式的一個方面，該R132X突變選自R132H、R132C、R132L、R132V、R132S以及R132G。在另一個方面，該R132X突變係R132H或R132C。在又另一個方面，該R132X突變係R132H。

還提供了治療以存在IDH1的突變體等位基因為特徵的癌症的方法，

該等方法包括以下步驟：向對其有需要的受試者給予 (a) 式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物，或在此實施方式中的任一個中所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽；或 (b) 一種藥物組合物，該藥物組合物包含 (a) 和藥學上可接受的載體。

在一個實施方式中，有待治療的癌症的特徵係IDH1的突變體等位基因，其中IDH1突變促成了酶在患者中催化 α -酮戊二酸NAPH依賴型還原成*R*(-)-2-羥戊二酸的新能力。在這一實施方式的一個方面，該IDH1突變係R132X突變。在這一實施方式的另一個方面，該R132X突變選自R132H、R132C、R132L、R132V、R132S以及R132G。在另一個方面，該R132X突變係R132H或R132C。癌症可以藉由對細胞樣品進行測序來確定在IDH1的胺基酸132處的突變（例如存在於此的已改變的胺基酸）的存在和特殊性質加以分析。

不受理論所束縛，諸位申請人咸信IDH1之突變體等位基因（其中IDH1突變促成了酶催化 α -酮戊二酸NAPH依賴型還原成*R*(-)-2-羥戊二酸的新能力），並且特別是IDH1的R132H突變描述了所有類型癌症的子組的特徵，不考慮其在體內的細胞性質或位置。因而，本發明之化合物和方法適用於治療以存在賦予該等活性的IDH1的突變體等位基因並且特別是IDH1 R132H或R132C突變為特徵的任何類型的癌症。

在這一實施方式的一個方面，癌症治療的療效藉由測量受試者中的2HG水平來監測。典型地，在治療之前測量2HG水平，其中升高的水平表明使用了式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一者中所述的化合物來治療癌症。一旦建立了升高的水平，即在終止治療以確定療效的過程期間和

/或之後測定2HG水平。在某些實施方式中，2HG水平僅在終止治療的過程期間和/或之後測定。2HG水平在治療過程期間和在治療之後的下降說明了療效。類似地，2HG水平在治療過程期間或治療之後沒有升高的測定也說明了療效。典型地，該等2HG測量將與癌症治療的療效的其他眾所周知的測定方法一起採用，其他眾所周知的測定方法如腫瘤和/或其他癌症相關病變的數量和尺寸減小，受試者的一般健康狀況改善以及與癌症治療療效相關的其他生物標記改變。

可以藉由LC/MS檢測樣品中的2HG。將樣品與甲醇以80：20混合，並且在4攝氏度下在3,000 rpm下離心20分鐘。可以收集所得上清液並將其儲存在-80攝氏度下，然後進行LC-MS/MS以評定2-羥戊二酸水平。可以使用多種不同的液相層析（LC）分離方法。每種方法可以藉由負電灑電離（ESI，-3.0 kV）耦合於以多反應監測（MRM）模式操作的三重四極杆質譜儀，其中關於所輸注的代謝物標準溶液優化MS參數。代謝物可以藉由反相層析，使用10 mM三丁胺作為水性流動相中的離子對試劑，根據先前報導方法之變體進行分離（羅（Luo）等人《層析法雜誌A輯》（*J Chromatogr A*）1147, 153-64, 2007）。一種方法允許拆分TCA代謝物： $t = 0$ ，50% B； $t = 5$ ，95% B； $t = 7$ ，95% B； $t = 8$ ，0% B，其中B係指100%甲醇的有機流動相。另一種方法對2-羥戊二酸具有特異性，歷時5分鐘運行從50%到95% B（如上文所定義的緩衝液）的快速線性梯度。如上所述，可以使用Synergi Hydro-RP，100 mm × 2 mm，2.1 μm粒徑（Phenomenex）作為管柱。代謝物可以藉由比較峰面積與已知濃度的純代謝物標準物進行定量。可以如例如在芒格（Munger）等人《自然·生物技術》（*Nat Biotechnol*）26, 1179-86, 2008中所述般從 ^{13}C -穀胺醯胺進行

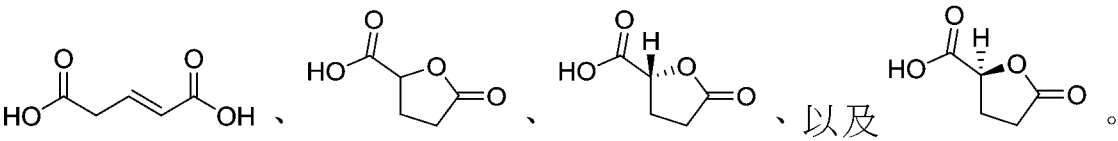
代謝通量研究。

在一個實施方式中，直接評估2HG。

在另一個實施方式中，評估在進行分析方法的過程中所形成的2HG的衍生物。藉由舉例，這種衍生物可以是在MS分析中所形成的衍生物。衍生物可以包括鹽加合物（例如Na加合物）、水合變體或也是鹽加合物的水合變體（例如Na加合物），例如如在MS分析中所形成。

在另一個實施方式中，評估2HG的代謝衍生物。實例包括由於2HG的存在累積或升高或減少的物質，如與2HG，例如，R-2HG相關的戊二酸酯或穀胺酸酯。

示例性2HG衍生物包括脫水衍生物，如以下所提供的化合物或其鹽加合物：



在一個實施方式中，癌症係其中在診斷或治療時，至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的腫瘤細胞攜帶IDH1突變，並且特別是IDH1 R132H或R132C突變的腫瘤。

IDH1 R132X突變已知出現在如下表2中所指出的某些類型的癌症中。

表2. 與某些癌症相關的IDH突變

癌症類型	IDH1 R132X突變	腫瘤類型
腦腫瘤	R132H	原發性腫瘤
	R132C	原發性腫瘤
	R132S	原發性腫瘤
	R132G	原發性腫瘤
	R132L	原發性腫瘤
	R132V	原發性腫瘤
纖維肉瘤	R132C	HT1080纖維肉瘤細胞系
急性骨髓性白血病 (AML)	R132H	原發性腫瘤
	R132G	原發性腫瘤
	R132C	原發性腫瘤
前列腺癌	R132H	原發性腫瘤
	R132C	原發性腫瘤
急性淋巴母細胞性白血病 (ALL)	R132C	原發性腫瘤
副神經節瘤	R132C	原發性腫瘤

IDH1 R132H突變已經在以下各者中鑒別到：成膠質細胞瘤、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小細胞肺癌、膽管癌、軟骨肉瘤、骨髓發育不良綜合症 (MDS)、骨髓增生性贅瘤 (MPN)、結腸癌以及血管免疫母細胞性非霍奇金氏淋巴瘤 (angio-immunoblastic non-Hodgkin's lymphoma ; NHL)。因此，在一個實施方式中，在此所描述的方法用於治療患者中的神經膠質瘤 (成膠質細胞瘤)、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小細胞肺癌 (NSCLC)、膽管癌、軟骨肉瘤、骨髓發育不良綜合症 (MDS)、骨髓增生性贅瘤 (MPN)、結腸癌或血管免疫母細胞性非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)。

在另一個實施方式中，在此所描述的方法用於治療患者中的神經膠質瘤 (成膠質細胞瘤)、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑素瘤、非小細胞肺

癌（NSCLC）、膽管癌（例如，肝內膽管癌（IHCC））、軟骨肉瘤、骨髓發育不良綜合症（MDS）、骨髓增生性贅瘤（MPN）、前列腺癌、慢性骨髓單核細胞性白血病（CMML）、B-急性淋巴母細胞性白血病（B-ALL）、B-急性淋巴母細胞性白血病（B-ALL）、骨髓肉瘤、多發性骨髓瘤、淋巴瘤結腸癌或血管免疫母細胞性非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。

在另一個實施方式中，有待治療的晚期血液學惡性腫瘤係淋巴瘤（例如，非霍奇金淋巴瘤（NHL），如B細胞淋巴瘤（例如，伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma）、慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤（CLL/SLL）、彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、成免疫細胞大細胞淋巴瘤、先質B-淋巴母細胞性淋巴瘤以及套細胞淋巴瘤）以及T-細胞淋巴瘤（例如，蕁樣真菌病、間變性大細胞淋巴瘤以及先質T-淋巴母細胞性淋巴瘤）。

因此，在一個實施方式中，該癌症係選自表2所列的癌症類型中的任一癌症，並且IDH R132X突變係表2中針對特定癌症類型所列的IDH1 R132X突變中的一種或多種。

在此所述的治療方法可以另外包括在用式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一者中所述的化合物治療之前和/或之後的不同評估步驟。

在一個實施方式中，在用式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一者中所述的化合物治療之前和/或之後，該方法進一步包括評估該癌症的生長、尺寸、重量、侵襲性、階段和/或其他表型的步驟。

在一個實施方式中，在用式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、

II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一個中所述的化合物治療之前和/或之後，該方法進一步包括評估癌症的IDH1基因型之步驟。這可以藉由本領域中的普通方法獲得，如DNA測序、免疫分析和/或評估2HG的存在、分佈或水平。

在一個實施方式中，在用式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一個中所述的化合物治療之前和/或之後，該方法進一步包括測定受試者中的2HG水平之步驟。這可以藉由以下各者獲得：光譜分析，例如基於磁共振之分析，例如MRI和/或MRS測量方法；體液的樣品分析，如血清或脊髓液分析；或藉由手術材料的分析，例如藉由質譜法。

還提供了一種用於抑制突變體IDH2活性之方法，該方法包括使對其有需要的受試者與式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物、在此實施方式中的任一個中所述之化合物、或其藥學上可接受的鹽接觸。在一個實施方式中，有待治療的癌症的特徵係IDH2的突變體等位基因，其中IDH2突變促成了酶在受試者中催化 α -酮戊二酸NAPH依賴型還原成*R*(-)-2-羥戊二酸的新能力。在這一實施方式的一個方面，突變體IDH2具有R140X突變。在這一實施方式的另一個方面，該R140X突變係R140Q突變。在這一實施方式的另一個方面，該R140X突變係R140W突變。在這一實施方式的另一個方面，該R140X突變係R140L突變。在這一實施方式的另一個方面，突變體IDH2具有R172X突變。在這一實施方式的另一個方面，該R172X突變係R172K突變。在這一實施方式的另一個方面，該R172X突變係R172G突變。

還提供了治療以存在IDH2的突變體等位基因為特徵的癌症之方法，

該等方法包括以下步驟：向對其有需要的受試者給予 (a) 式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物，或在此實施方式中的任一個中所述之化合物，或其藥學上可接受的鹽；或 (b) 一藥物組合物，該藥物組合物包含 (a) 和藥學上可接受的載體。

在一個實施方式中，有待治療的癌症的特徵係IDH2的突變體等位基因，其中IDH2突變促成了酶在患者中催化 α -酮戊二酸NAPH依賴型還原成R(-)-2-羥戊二酸的新能力。在這一實施方式的一個方面，突變體IDH2具有R140X突變。在這一實施方式的另一個方面，該R140X突變係R140Q突變。在這一實施方式的另一個方面，該R140X突變係R140W突變。在這一實施方式的另一個方面，該R140X突變係R140L突變。在這一實施方式的另一個方面，突變體IDH2具有R172X突變。在這一實施方式的另一個方面，該R172X突變係R172K突變。在這一實施方式的另一個方面，該R172X突變係R172G突變。癌症可以藉由對細胞樣品進行測序來確定在IDH2的胺基酸140和/或172處的突變（例如存在於此的已改變的胺基酸）的存在和特殊性質加以分析。

不受理論所束縛，諸位申請人咸信IDH2的突變體等位基因（其中IDH2突變促成了酶催化 α -酮戊二酸NAPH依賴型還原成R(-)-2-羥戊二酸的新能力），並且特別是IDH2的R140Q和/或R172K突變描述了所有類型癌症的子組的特徵，不考慮其在體內的細胞性質或位置。因而，本發明一個方面的化合物和方法適用於治療以存在賦予該等活性的IDH2之突變體等位基因並且特別是IDH2 R140Q和/或R172K突變為特徵的任何類型的癌症。

如在此所述，在這一實施方式的一個方面，癌症治療的療效藉由測

量2HG水平來監測。

在一個實施方式中，癌症係其中在診斷或治療時，至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的腫瘤細胞攜帶IDH2突變，並且特別是IDH2 R140Q、R140W或R140L和/或R172K或R172G突變的腫瘤。

在另一個實施方式中，本發明一個方面提供一種藉由向患者給予可有效治療癌症的量的式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物來治療患該者中的癌症之方法，該癌症選自成膠質細胞瘤（神經膠質瘤）、骨髓發育不良綜合症（MDS）、骨髓增生性贅瘤（MPN）、急性骨髓性白血病（AML）、肉瘤、黑素瘤、非小細胞肺癌、軟骨肉瘤、膽管癌或血管免疫母細胞性淋巴瘤。在一個更特定實施方式中，有待治療的癌症係神經膠質瘤、骨髓發育不良綜合症（MDS）、骨髓增生性贅瘤（MPN）、急性骨髓性白血病（AML）、黑素瘤、軟骨肉瘤或血管免疫母細胞性非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。

2HG已知在遺傳性代謝失調2-羥基戊二酸酸尿中積聚。這種疾病係藉由缺乏酶2-羥戊二酸脫氫酶所引起的，該酶將2HG轉化成 α -KG（施特魯斯，E. A.（Struys, E. A.）等人《美國人類遺傳學雜誌》（Am J Hum Genet）76, 358-60（2005））。如藉由MRI和CSF分析所評定，缺乏2-羥戊二酸脫氫酶的患者在腦中積聚2HG，發展腦白質病，並且具有發展腦腫瘤的增加的風險（阿吉裡，M.（Aghili, M.）、紮赫迪，F.（Zahedi, F.）以及拉菲（Rafiee），《神經腫瘤雜誌》（J Neurooncol）91, 233-6（2009）；科爾克爾，S.（Kolker, S.）、瑪雅戴克，E.（Mayatepek, E.）以及霍夫曼，G. F.（Hoffmann, G. F.）《兒童神經病學》（Neuropediatrics）33, 225-31（2002）；瓦納，M.（Wajner, M.）、拉蒂尼，A.（Latini, A.）、慧

智，A. T. (Wyse, A. T.) 以及杜特拉·菲力歐，C. S. (Dutra-Filho, C. S.) 《遺傳代謝疾病雜誌》(J Inherit Metab Dis) 27, 427-48 (2004))。此外，2HG腦水平升高引起ROS水平增加(科爾克爾，S.等人《歐洲神經科學雜誌》(Eur J Neurosci) 16, 21-8 (2002)；拉蒂尼，A.等人《歐洲神經科學雜誌》17, 2017-22 (2003))，可能導致癌症風險增加。2HG充當NMDA受體激動劑的能力可以促進這種作用(科爾克爾，S.等人《歐洲神經科學雜誌》16, 21-8 (2002))。2HG還可以藉由競爭性地抑制採用穀胺酸酯和/或 α KG的酶而對細胞具有毒性。該等酶包括允許採用穀胺酸氮用於胺基和核酸生物合成的轉胺酶，和 α KG-依賴型脯胺醯基羥化酶，如調節HIF1- α 水平的那些。

因而，根據另一個實施方式，本發明一個方面提供一種藉由向患者給予式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一者中所述的化合物來治療該患者中的2-羥基戊二酸酸尿、尤其是D-2-羥基戊二酸酸尿之方法。

還提供了治療選自馬富西綜合征(Maffucci syndrome)和奧利埃病(Ollier disease)的疾病之方法，該疾病的特徵為存在IDH1的突變體等位基因，該等方法包括以下步驟：向對其有需要的受試者給予(a)式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此實施方式中的任一個中所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽；或(b)一種藥物組合物，該藥物組合物包含(a)和藥學上可接受的載體。

在此所述的治療方法可以另外包括在用式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一個中所述的化合物治療之前和/或之後的不同評估步驟。

在一個實施方式中，在用式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一個中所述的化合物治療之前和/或之後，該方法進一步包括評估該癌症的生長、尺寸、重量、侵襲性、階段和/或其他表型的步驟。

在一個實施方式中，在用式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一個中所述的化合物治療之前和/或之後，該方法進一步包括評估癌症的IDH2基因型的步驟。這可以藉由本領域中的普通方法獲得，如DNA測序、免疫分析和/或評估2HG的存在、分佈或水平。

在一個實施方式中，在用式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIa、IIIb、IIIc或IIId化合物或在此所述的實施方式中的任一者中所述的化合物治療之前和/或之後，該方法進一步包括測定受試者中的2HG水平的步驟。這可以藉由以下各者獲得：光譜分析，例如基於磁共振的分析，例如MRI和/或MRS測量方法；體液的樣品分析，如血清或脊髓液分析；或藉由手術材料的分析，例如藉由質譜法。

組合療法

在一些實施方式中，在此所述的方法包括向對其有需要的受試者共給予第二療法的附加步驟，該第二療法例如附加癌症治療劑或附加癌症治療。示例性的附加癌症治療劑包括例如化學療法、靶向療法、抗體療法、免疫療法以及激素療法。附加癌症治療包括例如：手術和放射療法。該等治療中的每一種的實例提供在下文中。

如在此相對於附加癌症治療劑所使用的術語“共給予”意指該附加癌症治療劑可以與本發明一個方面的化合物一起以單一劑型（如包含本發明

一個方面的化合物和如上所述的第二治療劑的本發明一個方面的組合物)的一部分形式或以分離的多個劑型形式給予。可替代地，附加癌症治療劑可以在給予本發明一個方面的化合物之前、與此連續地或在此之後給予。在該等組合療法治療中，本發明一個方面的化合物和第二治療劑(多種)兩者藉由常規方法給予。向一受試者給予包含本發明一個方面之化合物和第二治療劑兩者的本發明一個方面的組合物不排除在治療過程期間的另一個時間，向所述受試者單獨給予所述相同治療劑、任一其他第二治療劑或任一本發明一個方面之化合物。如在此相對於附加癌症治療所使用的術語“共給予”意指該附加癌症治療可以在給予本發明一個方面的化合物之前、與此連續地、與此並行地或在此之後發生。

在一些實施方式中，附加癌症治療劑係一化學療法藥劑。用於癌症療法之化學治療劑的實例包括例如抗代謝物(例如，葉酸、嘌呤以及嘧啶衍生物)、烷基化劑(例如，氮芥、亞硝基脲、鉑、磺酸烷基酯、胍、三氮烯、氮丙啶、紡錘體毒素、細胞毒性劑、拓撲異構酶抑制劑等)以及低甲基化劑(例如，地西他濱(5-氮雜-去氧胞苷)、澤布拉恩(zebularine)、異硫氰酸酯、阿紮胞苷(5-氮雜胞苷)、5-氟-2'-去氧胞苷、5,6-二氫-5-氮雜胞苷等)。示例性的藥劑包括阿柔比星、放線菌素、阿利維A酸、六甲蜜胺、胺基嘌呤、胺基乙醯丙酸、胺柔比星、安吡啶、阿那格雷、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿曲生坦、貝洛替康、貝瑟羅汀、苯達莫司汀、博萊黴素、硼替佐米、白消安、喜樹鹼、卡培他濱、卡鉑、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀、塞內昔布、苯丁酸氮芥、氮芥、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、克立他酶、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、更生黴素、道諾黴素、地西他濱、秋水仙胺、多西他賽、多柔比星、乙丙昔羅、

艾利莫爾、依沙黴素、依諾他濱、表柔比星、雌莫司汀、依託格魯、依託泊苷、氟尿苷、氟達拉濱、氟尿嘧啶（5FU）、福莫司汀、吉西他濱、格立得植入劑（Gliadel implant）、羥基尿素、羥基脲、艾達黴素、異環磷醯胺、伊立替康、伊洛福芬、伊沙匹隆、拉洛他賽、甲醯四氫葉酸、脂質體多柔比星、脂質體道諾黴素、氯尼達明、洛莫司汀、甲硫恩酮、甘露舒凡、馬索羅酚、美法侖、巯基嘌呤、巯乙磺酸鈉、甲胺蝶呤、胺基乙醯丙酸甲酯、二溴甘露醇、米托胍脲、米托坦、絲裂黴素、米托蒽醌、奈達鉑、尼莫司汀、奧利默森、奧馬他辛、奧他賽、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、培門冬酶、培美曲塞、噴司他汀、吡柔比星、匹克生瓊、普卡黴素、吡吩姆鈉、潑尼莫司汀、丙卡巴肼、雷替曲賽、雷莫司汀、魯比替康、沙帕他濱、司莫司汀、腺病毒載體定位碼基因（Sitimagene ceradenovec）、沙曲他鉑（Strataplatin）、鏈佐星、他拉泊芬、喃氟啶-尿嘧啶、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊甙、替司他賽、羥內酯、四硝酸酯、噻替派、噻唑呋林、硫鳥嘌呤、替吡法尼、拓撲替康、曲貝替定、三亞胺醌、曲他胺、特瑞拉汀、維甲酸、曲奧舒凡、曲洛磷胺、烏拉莫司汀、伐柔比星、維替泊芬、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春氟甯、長春瑞濱、伏立諾他、左柔比星以及在此所述的其他細胞抑制劑或細胞毒性劑。

因為一些藥物一起比單獨更好地起作用，所以通常同時給予兩種或更多種藥物。通常，使用兩種或更多種化學療法藥劑作為組合化學療法。

在一些實施方式中，附加癌症治療劑係一分化劑。該等分化劑包括類視黃素（如所有反式-視黃酸（ATRA）、9-順式視黃酸、13-順式-視黃酸（13-cRA）以及4-羥基-苯基維甲醯胺（4-HPR））；三氧化二砷；組蛋白脫乙酰基酶抑制劑HDAC（如氮雜胞苷（維達紫（Vidaza））和丁酸鹽

(例如，苯丁酸鈉))；混合極性化合物（如六亞甲基二乙醯胺((H MBA))；維生素D；以及細胞因數（如群落刺激因數，包括G-CSF和GM-CSF以及干擾素）。

在一些實施方式中，附加癌症治療劑係靶向療法藥劑。靶向療法構成了對針對癌細胞的失調蛋白質具有特異性的藥劑的使用。小分子靶向療法藥物通常是癌細胞內的突變、過度表現或在其他方面關鍵的蛋白質的酶域的抑制劑。突出實例係酪胺酸激酶抑制劑，如阿西替尼、伯舒替尼、西地尼布、達沙替尼、埃羅替尼、伊馬替尼、吉非替尼、拉帕替尼、來他替尼、尼祿替尼、司馬沙尼、索拉非尼、舒尼替尼以及凡德他尼；以及週期素依賴性激酶抑制劑，如阿昔迪布和塞利希布。單克隆抗體療法係另一種策略，其中治療劑係特異性結合到癌細胞表面上的蛋白質之抗體。實例包括典型地用於乳癌的抗HER2/neu抗體曲妥珠單抗（HERCEPTIN®）以及典型地用於多種B細胞惡性病的抗CD20抗體利妥昔單抗和托西莫單抗。其他示例性抗體包括西妥昔單抗、帕尼單抗、曲妥珠單抗、阿侖單抗、貝伐單抗、依決洛單抗以及吉妥珠單抗。示例性融合蛋白包括阿法利貝和地尼白介素。在一些實施方式中，靶向療法可以與一在此所述之化合物（例如雙胍，如二甲雙胍或苯乙雙胍，較佳的是苯乙雙胍）組合使用。

靶向療法還可以涉及小肽作為“歸巢裝置”，所述小肽可以結合到細胞表面受體或腫瘤周圍的受到感染的胞外基質。如果核素在細胞附近衰變，那麼連接到該等肽（例如RGD）的放射性核素最終殺死癌細胞。這樣的療法的實例包括BEXXAR®。

在一些實施方式中，附加癌症治療劑係一免疫療法藥劑。癌症免疫療法係指被設計成用於誘導受試者自身的免疫系統對抗腫瘤的一組多樣治

療策略。用於產生針對腫瘤的一免疫應答的當代方法包括用於淺表性膀胱癌的囊泡內BCG免疫療法以及使用干擾素和其他細胞因數誘導腎細胞癌和黑色素瘤受試者中的一免疫應答。

同種異體造血幹細胞移植可以視為免疫療法之形式，因為供體的免疫細胞通常將以一移植物抗腫瘤作用攻擊腫瘤。在一些實施方式中，免疫療法藥劑可以與一在此所述之化合物或組合物組合使用。

在一些實施方式中，附加癌症治療劑係一激素療法藥劑。一些癌症的生長可以藉由提供或阻斷某些激素來抑制。激素敏感性腫瘤的常見實例包括某些類型的乳癌和前列腺癌。去除或阻斷雌激素或睾酮通常是一重要的附加治療。在某些癌症中，給予激素激動劑（如孕激素）可以是治療有益的。在一些實施方式中，激素療法藥劑可以與一在此所述的化合物或組合物組合使用。

其他可能的附加治療模式包括伊馬替尼、基因療法、肽和樹枝狀細胞疫苗、合成氯毒素以及放射性標記的藥物和抗體。

實例

通用實驗注釋：

在以下實例中，試劑（化學藥品）係從市售來源（如阿爾法（Alfa）、安可樂斯（Acros）、西格瑪-奧德里奇（Sigma Aldrich）、TCI以及上海化學試劑公司（Shanghai Chemical Reagent Company））購買，並且不經進一步純化即使用。在布魯克（Bruker）AMX-400 NMR（瑞士的布魯克）上獲得核磁共振（NMR）光譜。化學位移以與四甲基矽烷相比的百萬分率（ppm， δ ）低場形式報導。質譜藉由從沃特斯（Waters）LCTTOF質譜儀（美國沃特斯）或島津（Shimadzu）LCMS-

2020質譜儀（日本島津）的電灑電離（ESI）給出。在Initiator 2.5微波合成器（瑞典拜泰齊（Biotage））上進行微波反應。

關於這一部分中所揭露之示例性化合物，立體異構物（例如，(R)或(S)立體異構物）之詳述表明所述化合物的製備使得該化合物在指定立構中心處增濃了至少約90%、95%、96%、97%、98%或99%。如下所述的示例性化合物中的每一者的化學名稱係藉由ChemDraw軟體產生的。

縮寫清單：

通用

anhy.	無水
aq.	水溶液
min	分鐘
hrs	小時
mL	毫升
mmol	毫莫耳
mol	莫耳
MS	質譜
NMR	核磁共振
TLC	薄層層析
HPLC	高效液相層析
satd.	飽和

光譜

Hz	赫茲
δ	化學位移
J	耦合常數
s	單峰
d	雙峰
t	三重峰
q	四重峰
m	多重峰
br	寬峰
qd	四重雙峰
dquin	雙重五峰
dd	雙重雙峰
dt	雙重三峰

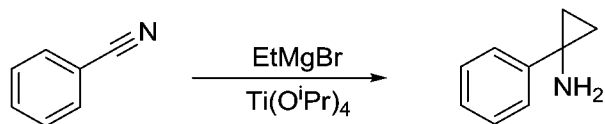
溶劑和試劑

DAST	二乙基胺基三氟化硫
CHCl ₃	氯仿
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲酰胺
Et ₂ O	二乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
MeOH	甲醇
MeCN	乙腈
PE	石油醚
THF	四氫呋喃
DMSO	二甲亞砜
AcOH	乙酸
HCl	鹽酸
H ₂ SO ₄	硫酸
NH ₄ Cl	氯化銨
KOH	氫氧化鉀
NaOH	氫氧化鈉
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
TFA	三氟乙酸
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NaBH ₄	硼氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaHMDS	六甲基二矽烷基胺基鈉
LiHMDS	六甲基二矽烷基胺基鋰
LAH	氫化鋰鋁
NaBH ₄	硼氫化鈉
LDA	二異丙基胺基鋰
Et ₃ N	三乙胺
Py	吡啶
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
Xphos	2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基聯苯
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
TBTU	四氟硼酸2-(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
NH ₄ OH	氫氧化銨
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
HOBt	1-羥基苯並三唑
Py	吡啶

Dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
HATU	<i>O</i> -(7-氮雜苯並三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘

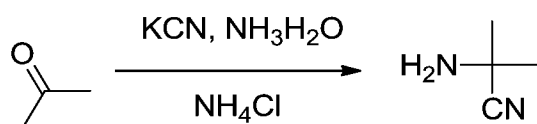
製備中間物

製備1-苯基環丙胺。



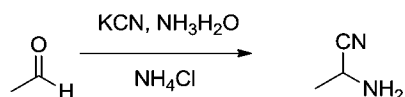
在 -70°C 下，經30分鐘，向苻腈（5 g，48 mmol，3當量）和鈦酸四異丙酯（21.5 mL，73 mmol，1.5當量）於無水THF（140 mL）中的溶液中逐滴添加乙基溴化鎂（48.5 mL，146 mmol）。在室溫下攪拌溶液1.5小時，接著經15分鐘逐滴添加三氟化硼醚化物（15 mL，121 mmol，2.5當量）。在室溫下再攪拌混合物1.5小時，接著添加1 N HCl水溶液和 Et_2O 。將所得混合物倒入10% NaOH水溶液中並用 Et_2O 萃取。用無水 Na_2SO_4 乾燥合併的有機層，並濃縮。藉由柱層析法，使用PE/EtOAc/ $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ （4：1：0.1%）純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 134.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

製備2-胺基-2-甲基丙腈



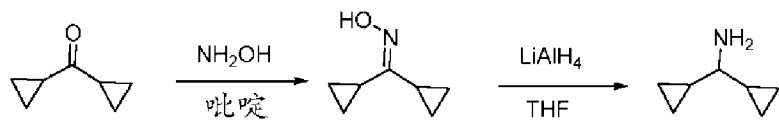
在室溫下，向 NH_4Cl （4.9 g，92.3 mmol）和丙酮（7 mL，92.3 mmol）於氫氧化銨（40 mL，230.7 mmol）中的混合物中添加KCN（5 g，76.9 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物3天。用DCM（2 × 30 mL）萃取混合物。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，從而獲得所希望的產物，該產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟中。

製備2-胺基丙腈

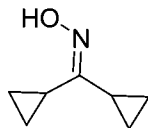


在室溫下，向 NH_4Cl （981 mg，18.5 mmol）、乙醛（1 mL，18.5 mmol）於氫氧化銨（3 mL）中的混合物中添加 KCN （1 g，15.4 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物2天。用 DCM （2 × 30 mL）萃取混合物。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，從而獲得所希望產物，該產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟中。

製備二環丙基甲胺

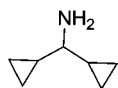


步驟1. 製備二環丙基甲酮肟。向二環丙基甲酮（500 mg，4.5 mmol）於吡啶（5 mL）中的混合物中添加肟胺鹽酸鹽（469 mg，6.75 mmol）。在 100°C 下攪拌反應混合物4小時並冷卻到室溫，接著添加 EtOAc 。用1 N HCl 水溶液和鹽水洗滌所得混合物，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮，從而得到所希望的產物，該產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟中。



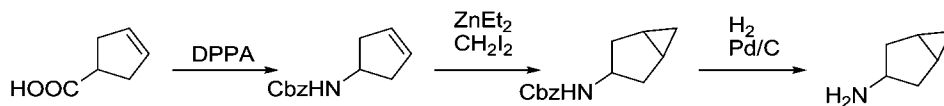
LC-MS: m/z 124.1 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

步驟2. 製備二環丙基甲胺。向二環丙基甲酮肟（550 mg，4.4 mmol）於 THF （5 mL）中的冷卻溶液中添加 LiAlH_4 （200 mg，5.3 mmol）。然後在 80°C 下攪拌混合物6小時並冷卻到室溫。藉由1 N NaOH 水溶液淬滅混合物直到氣體逸出停止為止並且然後過濾。用 EtOAc 萃取濾液。用無水 Na_2SO_4 洗滌合併的有機層，並在減壓下濃縮，從而得到所希望的產物，該產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟中。

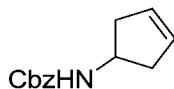


LC-MS: m/z 112.1 ($M+H$)⁺。

製備雙環[3.1.0]己-3-胺

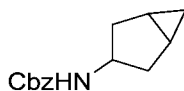


步驟1：製備環戊-3-烯基胺基甲酸苄酯。在室溫下，向環戊-3-烯甲酸（5 g，44.6 mmol，1當量）和DPPA（13.5 g，49 mmol，1.1當量）於甲苯（80 mL）中的溶液中添加Et₃N（7.4 mL，53.5 mmol，1.2當量）。然後在回流下攪拌混合物2小時，在此期間析出更大量的氮氣。在添加BnOH（7 mL，66.9 mmol，1.5當量）之後，在100°C下攪拌所得混合物過夜並冷卻到室溫。在用NaHCO₃飽和水溶液淬滅之後。用EtOAc萃取所得混合物。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。藉由快速層析，使用PE/EtOAc（5：1）作為洗脫劑來純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



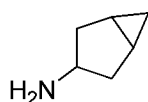
LC-MS: m/z 218.0 ($M+H$)⁺。

步驟2：製備雙環[3.1.0]己-3-基胺基甲酸苄酯。在0°C下，在氮氣氛圍下，向環戊-3-烯基胺基甲酸苄酯（1 g，4.6 mmol，1當量）於無水DCM中的溶液中添加ZnEt₂（9.7 mL，9.7 mmol，2.1當量），接著逐滴添加CH₂I₂（0.78 mL，9.7 mmol，2.1當量）。將反應混合物升溫到室溫並攪拌4小時。用鹽水淬滅所得反應混合物，並用DCM萃取。用無水Na₂SO₄乾燥有機層，並濃縮。藉由柱層析法，使用PE/EtOAc（5：1）作為洗脫劑來純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



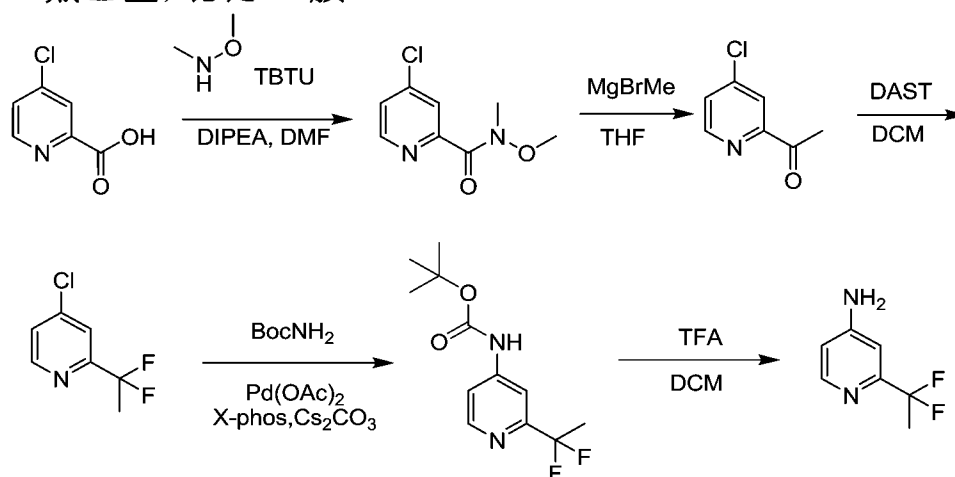
LC-MS: m/z 232.1 ($M+H$)⁺。

步驟3：製備雙環[3.1.0]己-3-胺。在室溫下，在氮氣氛圍下，向雙環[3.1.0]己-3-基胺基甲酸苄酯（2 g）於MeOH（20 mL）中的溶液中一次性添加Pd/C（0.2 g）。然後在氫氣球下攪拌所得混合物過夜。過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液，從而得到所希望的產物，該產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟中。

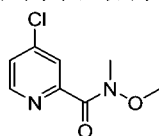


LC-MS: m/z 98.1 ($M+H$)⁺。

製備2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-胺

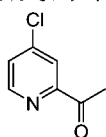


步驟1：製備4-氯-N-甲氧基-N-甲基吡啶醯胺。在0°C下，向4-氯吡啶甲酸（10 g，63.5 mmol）於DMF（150 mL）中的溶液中添加TBTU（30.6 g，95.2 mmol）、N,O-二甲基羥胺（9.3 g，95.2 mmol）以及DIPEA（24.6 g，190.4 mmol）。在室溫下攪拌混合物過夜。用NH₄Cl飽和水溶液稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。用Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮。藉由快速層析純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



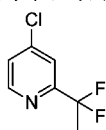
LC-MS: m/z 201.0 ($M+H$)⁺。

步驟2：製備1-(4-氯吡啶-2-基)乙酮。在0°C下，向4-氯-N-甲氧基-N-甲基吡啶鹽胺（11.25 g，56.08 mmol）於THF（50 mL）中的溶液中添加MeMgBr（28.04 mL，84.12 mmol）。然後在室溫下攪拌混合物過夜並用NH₄Cl飽和水溶液淬滅。用EtOAc萃取所得混合物。用無水Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮。藉由快速層析純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: m/z 156.0 ($M+H$)⁺。

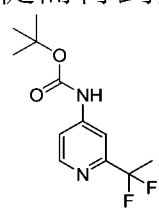
步驟3：4-氯-2-(1,1-二氟乙基)吡啶。在0°C下，向1-(4-氯吡啶-2-基)乙酮（6.3 g，40.5 mmol）於DCM（30 mL）中的溶液中添加DAST（65.2 g，405 mmol）。然後在室溫下攪拌混合物過夜並用NaHCO₃飽和水溶液淬滅。用DCM萃取所得混合物。用無水Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮。藉由快速層析純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.90-1.99 (m, 3H)。LC-MS: m/z 178.0 ($M+H$)⁺。

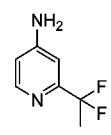
步驟4：製備(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯。在室溫下，向4-氯-2-(1,1-二氟乙基)吡啶（6.0 g，33.8 mmol）於二噁呋（20 mL）中的溶液中添加BocNH₂（4.74 g，40.5 mmol）、X-phos（1.14 g，

1.7 mmol)、CsCO₃ (16.5 g, 50.7 mmol) 以及Pd(OAc)₂ (1.32 g, 2.7 mmol)。然後在80°C下攪拌混合物過夜並且然後冷卻到室溫。用NH₄Cl飽和水溶液稀釋反應混合物並用EtOAc萃取。用無水Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮。藉由快速層析純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



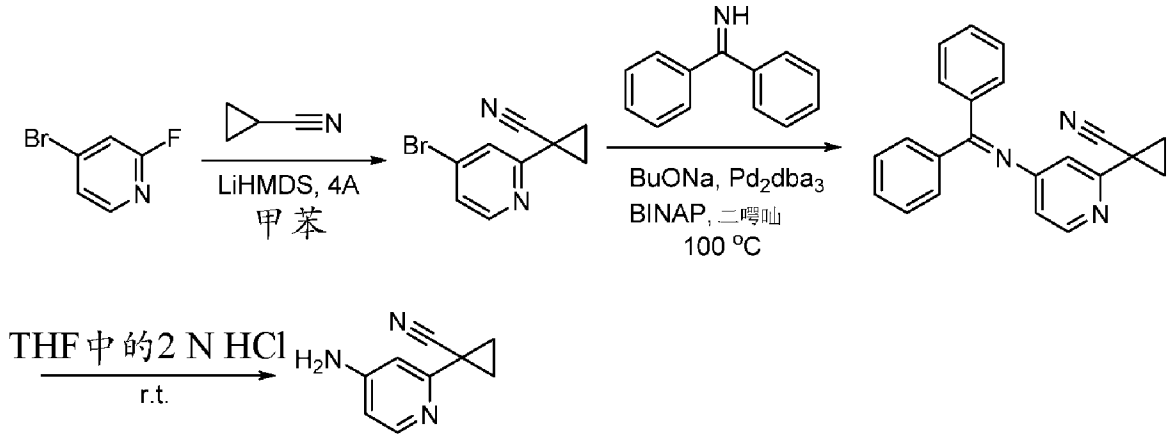
LC-MS: m/z 259.1(M+H)⁺。

步驟5：製備2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-胺。在冰水浴下，冷卻(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯 (7.97 g, 30.86 mmol) 於DCM (30 mL) 中的溶液。然後逐滴添加TFA (10 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時並藉由TLC監測。一旦反應完全，即用水稀釋混合物並藉由NaHCO₃飽和水溶液調節pH > 7。用DCM萃取所得混合物。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮，從而得到所希望的產物，該產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

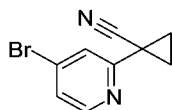


LC-MS: m/z 159.1 (M+H)⁺。

製備1-(4-胺基吡啶-2-基)環丙烷甲腈

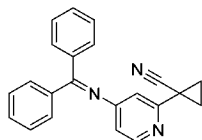


步驟1：製備1-(4-溴吡啶-2-基)環丙烷甲腈。向4-溴-2-氟吡啶（1 g，5.7 mmol）、環丙烷甲腈（1.25 mL，17 mmol，3當量）以及4A MS於甲苯（20 mL）中的冷（-5°C）混合物中逐滴添加LiHMDS（1 M，於甲苯中，17.6 mL，17.6 mmol，3.1當量）。使反應混合物升溫到室溫並攪拌16小時。在將其倒入水中之後，過濾混合物。用EtOAc和H₂O稀釋濾液，並用EtOAc萃取。用水和鹽水洗滌有機相，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由柱層析，使用PE/EtOAc（9：1）作為洗脫劑來純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



LC-MS: m/z 223.0 (M+H)⁺。

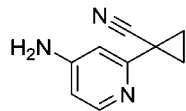
步驟2：製備1-(4-(二苯基亞甲基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈。在室溫下，在氮氣氛圍下，向1-(4-溴吡啶-2-基)環丙烷甲腈（0.45 g，2.1 mmol）、BINAP（0.04 g，0.063 mmol）、Pd₂(dba)₃（0.019 g，0.021 mmol）以及NaO^tBu（0.282 g，2.94 mmol）於甲苯（6 mL）中的混合物中添加二苯基甲亞胺（0.45 g，2.51 mmol）。在回流下攪拌反應混合物2小時並且然後冷卻到室溫。在減壓下濃縮混合物並且藉由柱層析純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



LC-MS: m/z 324.1 (M+H)⁺。

步驟3：製備1-(4-胺基吡啶-2-基)環丙烷甲腈。在室溫下攪拌1-(4-(二苯基亞甲基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈（0.48 g，1.49 mmol）、THF（10 mL）以及鹽酸水溶液（2 N，2.0 mL）的混合物1小時。然後將混合

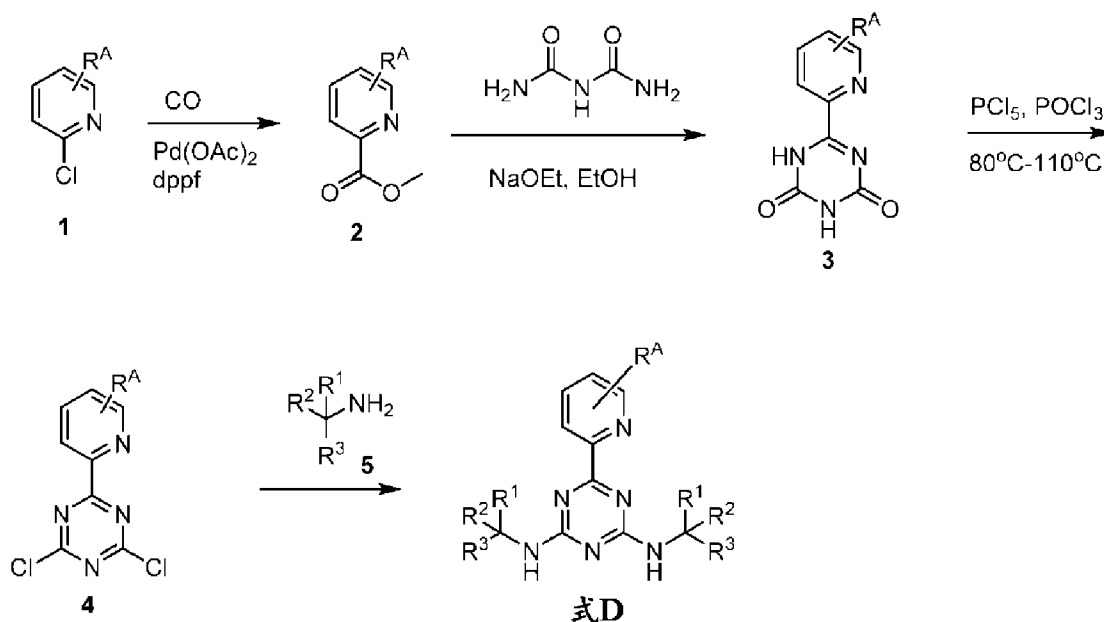
物分配於EtOAc (15 mL) 與水 (15 mL) 之間。用EtOAc (2 × 25 mL) 萃取水相。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮。藉由柱層析純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



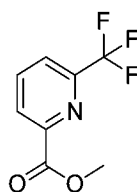
LC-MS: m/z 160.1 (M+H)⁺。

實例1製備具有式D的二脂肪族三吡化合物，其中環A係被取代的吡啶-2-基或苯基。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案1**製備。

方案1

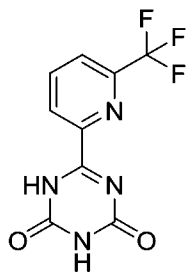


步驟1：製備6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(2)。在氮氣氛圍下，向2-氯-6-三氟甲基-吡啶 (2 g, 11.1 mmol, 1.0當量) 於MeOH (20 mL) 中的溶液中添加Pd(OAc)₂ (124 mg, 0.05當量) 和dppf (600 mg, 0.1當量)。然後向所得橙色溶液中添加Et₃N (2.3 mL, 1.5當量)。然後在一氧化碳 (40 psi) 氛圍下，在60°C下，攪拌反應溶液22小時。一旦反應完全，即過濾混合物並在高真空中濃縮濾液。藉由柱層析純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H) 。 LC-MS: m/z 206 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

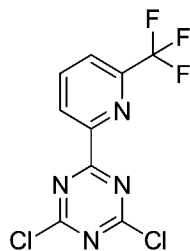
步驟2：製備6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二酮。向從Na新鮮製備的NaOEt (3.84 g, 0.16 mol, 3當量) 於乙醇 (500 mL) 中的溶液中添加6-三氟甲基吡啶甲酸甲酯 (33 g, 0.16 mol, 3當量) 和縮二脲 (5.3 g, 0.052 mol)。將所得混合物加熱到回流，持續1小時並且然後濃縮。將殘餘物倒入水中並用 NaHCO_3 飽和水溶液處理以調整pH到7。藉由過濾收集沈澱固體並在空氣下乾燥，從而得到所希望的化合物。



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.88 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H) 。 LC-MS: m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

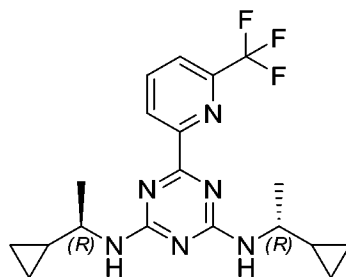
步驟3：製備2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡。向6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮 (3.37 g, 0.013 mol) 於 POCl_3 (48 mL) 中的溶液中添加 PCl_5 (23 g, 0.1 mol)。在 100°C 下攪拌混合物2小時並且然後濃縮。將殘餘物溶解在EtOAc中並且然後用 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌。用無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並且然後濃

縮，從而得到所希望的產物。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 294.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

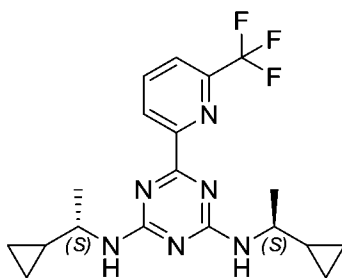
步驟4：製備 N^2, N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在室溫下，向2,4-二氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡（600 mg，2.0 mmol，1.0當量）和(*R*)-1-環丙基乙胺鹽酸鹽（536 mg，4.4 mmol，2.2當量）於THF（12 mL）中的混合物中添加CsF（1.2 g，8.0 mmol，2當量）和DIPEA（1.4 mL，8.0 mmol，4當量）。在60°C下攪拌混合物過夜並且然後過濾。在減壓下濃縮濾液並且藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70-8.68 (m, 1 H), 8.34-8.32 (m, 1 H), 8.16-8.14 (m, 1 H), 3.61-3.57 (m, 2 H), 1.36-1.32 (m, 6 H), 1.06-1.01 (m, 2 H), 0.61-0.39 (m, 8 H). LC-MS: m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

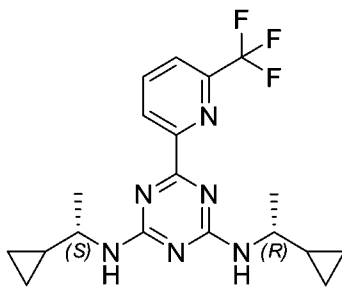
使用在實例1中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物 N^2, N^4 -雙((*S*)-1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



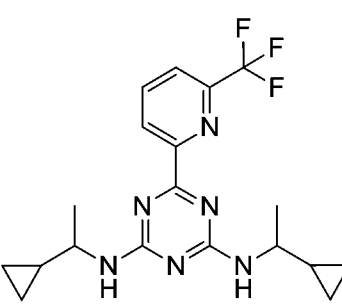
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.52 - 0.27 (m, 8H) ° LC-MS: *m/z* 393.2 (M+H)⁺ °

化合物N²-((*R*)-1-環丙基乙基)-N⁴-((*S*)-1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 6H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.59 - 0.23 (m, 8H) ° LC-MS: *m/z* 393.2(M+H)⁺ °

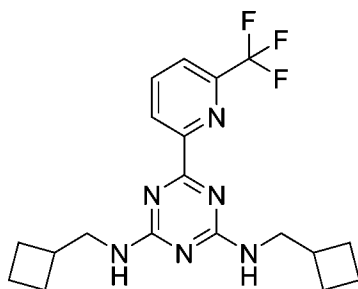
化合物N²,N⁴-雙(1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.6 (m, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.0-
第 168 頁(發明說明書)

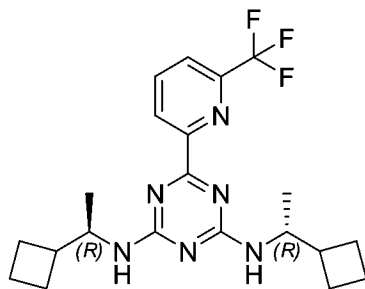
7.9 (m, 1H), 4.0-3.52 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 6H), 1.0 (m, 2H), 0.6-0.35 (m, 6H), 0.35-0.2 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 393.2 (M+H)⁺ 。

化合物 N^2, N^4 -雙(環丁基甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



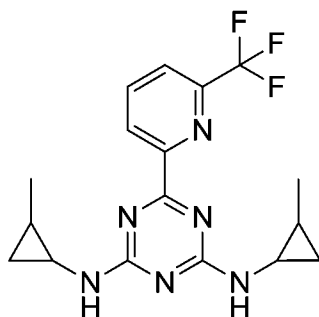
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.27 (m, 2H), 3.69 - 3.32 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.84 - 1.62 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 393.2 (M+H)⁺ 。

化合物 N^2, N^4 -雙((*R*)-1-環丁基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



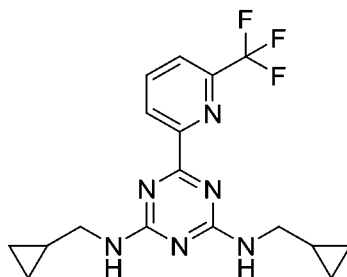
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.71 - 8.41 (m, 1H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.34 - 4.84 (m, 2H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 8H), 1.14 (d, J = 5.9 Hz, 6H) 。 LC-MS: m/z 421.2 (M+H)⁺ 。

化合物 N^2, N^4 -雙(2-甲基環丙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



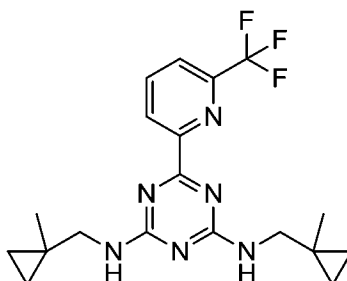
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.65-8.4 (m, 1H), 8.1-7.75 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 2H), 1.2-1.0 (m, 6H), 0.9-0.8 (m, 2H), 0.7-0.6 (m, 2H), 0.5-0.38 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 365.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2,N^4 -雙(環丙基甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡
-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60-8.68 (m, 1H), 8.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 4H), 1.08-1.19 (m, 2H), 0.51-0.58 (m, 4H), 0.25-0.34 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 365.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

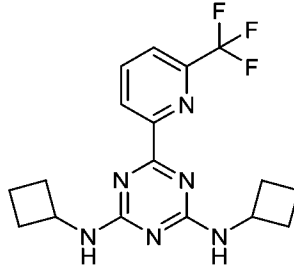
化合物 N^2,N^4 -雙((1-甲基環丙基)甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-
1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.61-8.59 (m, 1 H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 4H), 1.14 (s, 6H), 0.55-0.53 (m,

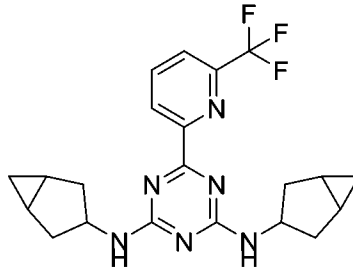
4H), 0.34-0.32 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 393.2 (M+H)⁺ 。

化合物N²,N⁴-二環丁基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



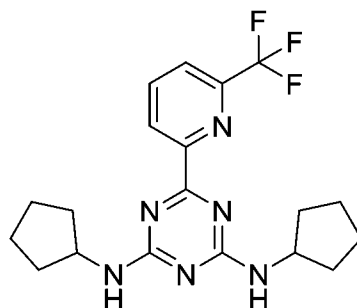
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 - 8.38 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.52 (m 2H), 4.80 - 4.32 (m, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.20 (s, 1H), 2.06 - 1.62 (m, 8H) 。 LC-MS: m/z 365.2 (M+H)⁺ 。

化合物N²,N⁴-二(雙環[3.1.0]己-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



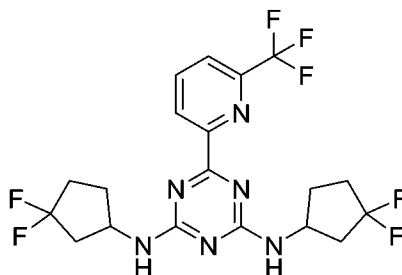
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.66 - 8.57 (m, 1H), 8.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.60 -4.44 (m, 2H), 2.44 - 2.21 (m, 4H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.35 (d, *J* = 3.4 Hz, 4H), 0.69 - 0.53 (m, 2H), 0.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H) 。 LC-MS: m/z 417.2 (M+H)⁺ 。

化合物N,N'-二環戊基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三吡-2,4-二胺



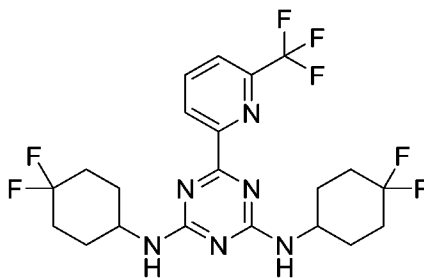
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60-8.68 (m, 1H), 8.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 4.29-4.55 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 4H), 1.51-1.74 (m, 8H) 。 LC-MS : m/z 393.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2, N^4 -雙(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 5.78 - 5.18 (m, 2H), 4.82 - 4.38 (m, 2H), 2.82 - 2.50 (m, 2H), 2.31 - 2.05 (m, 8H), 1.93 - 1.80 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 465.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

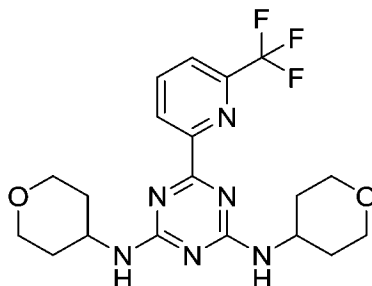
化合物 N^2, N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.64 - 8.42 (m, 1H), 8.05 (t, $J = 7.8$

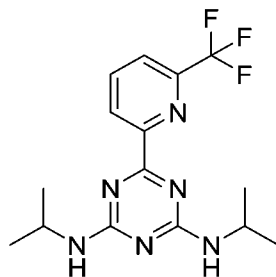
Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.24 - 5.25 (m, 2H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 2.43 - 1.48 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 493.2 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N,N' -雙-(四氫-哌喃-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三吡-2,4-二胺



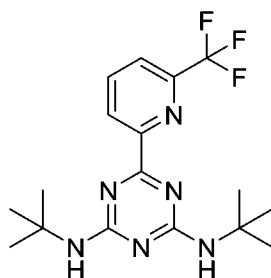
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.43-8.55 (m, 5H), 3.82-4.15 (m, 6H), 3.48-3.50 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 4H), 1.46-1.60 (m, 4H) 。 LC-MS : m/z 425.1 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N^2,N^4 -二異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



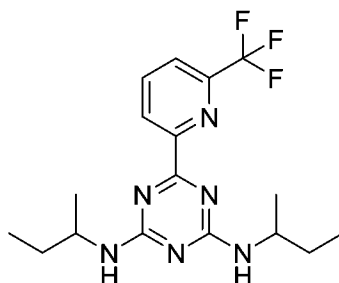
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 - 8.41 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.45 - 4.03 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 4.5$ Hz, 12H) 。 LC-MS: m/z 341.2 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N^2,N^4 -二三級丁基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



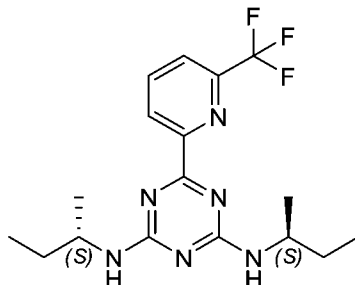
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.44 - 8.31 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 - 6.77 (m, 2H), 1.35 (s, 18H)。
LC-MS: m/z 369.2 ($M+H$) $^+$ 。

化合物N,N'-二二級丁基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嘧-2,4-二胺



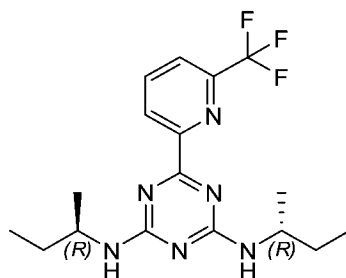
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42-8.68 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01-4.29 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.19-1.30 (m, 6H), 0.95-1.05 (m, 6H)。
LC-MS : m/z 369.5 ($M+H$) $^+$ 。

化合物N,N'-二二級丁基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嘧-2,4-二胺



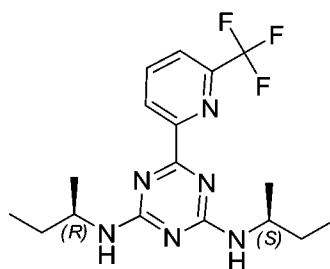
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 4.13-4.45 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 6H), 1.01-1.05 (m, 6H)。
LC-MS: m/z 369.2 ($M+H$) $^+$ 。

化合物 N^2, N^4 -二二級丁基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



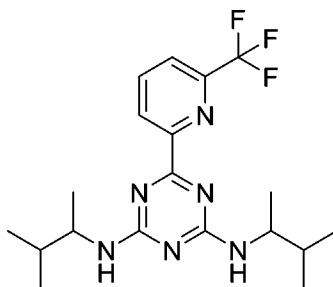
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 4.13-4.45 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 6H), 1.01-1.05 (m, 6H) 。 LC-MS: m/z 369.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -((R)-二級丁基)- N^4 -((S)-二級丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59-8.65 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.94-7.95 (m, 1H), 4.06-4.24 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 4H), 1.21-1.26 (m, 6H), 0.98-1.01 (m, 6H) 。 LC-MS: m/z 369.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

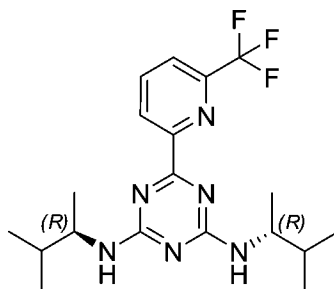
化合物 N^2, N^4 -雙(3-甲基丁-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.58 - 8.47 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 7.2$

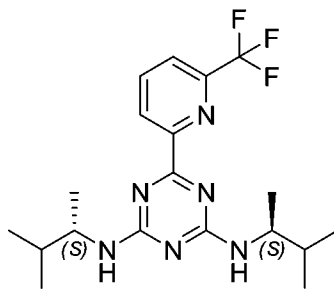
Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.30 - 5.03 (m, 2H), 4.16 - 3.97 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.97 - 0.93 (m, 12H) 。 LC-MS: m/z 397.2 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N^2,N^4 -雙((*R*)-3-甲基丁-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



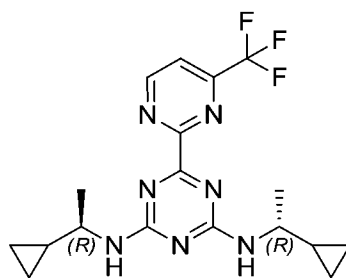
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.46 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 12H) 。 LC-MS: m/z 397.2 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N^2,N^4 -雙((*S*)-3-甲基丁-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



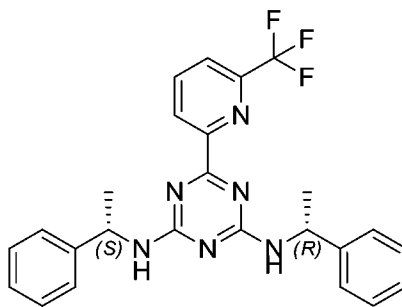
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.25 - 3.78 (m, 1H), 1.93 - 1.65 (m, 1H), 1.15 - 1.00 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 12H) 。 LC-MS: m/z 397.2 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N^2,N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



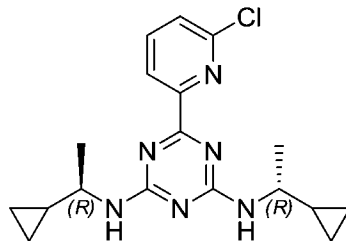
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.20 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.46 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.26 (m, 8H), 0.91 (s, 2H), 0.65 - -0.27 (m, 8H)。
LC-MS: m/z 394.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -((*R*)-1-苯乙基)- N^4 -((*S*)-1-苯乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 - 8.33 (m, 1H), 8.05 - 7.86 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.18 (m, 10H), 5.82 - 5.40 (m, 2H), 5.37 - 4.92 (m, 2H), 1.65 - 1.39 (m, 6H)。
LC-MS: m/z 465.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

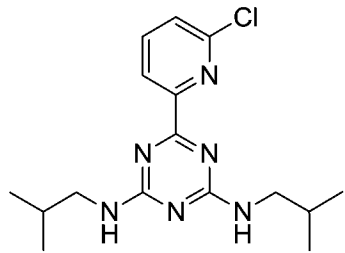
化合物6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2, N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 3.74 - 3.54 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.63 - 0.21 (m, 8H)。
LC-MS: m/z 359.2

(M+H)⁺。

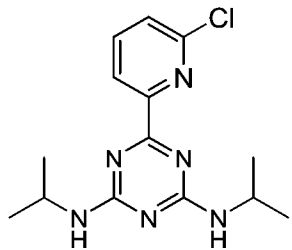
化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-二異丁基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.5-8.38 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 4H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 12H)。

LC-MS: m/z 335.1 (M+H)⁺。

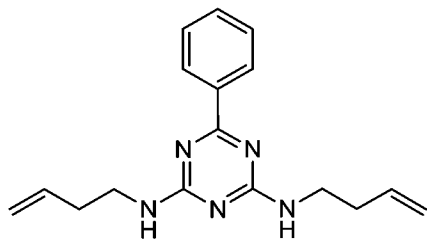
化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-二異丙基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.81 (brs, 1 H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26-4.11 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 12H)。

LC-MS: m/z 307.1 (M+H)⁺。

化合物N²,N⁴-二(丁-3-烯-1-基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺

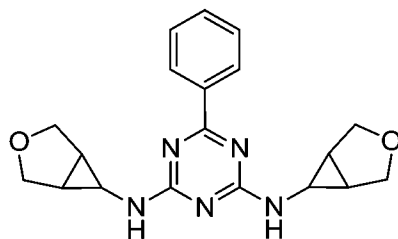


¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.19-8.13 (m, 2H), 7.77-7.61 (m, 3H), 5.95-5.85 (m, 2H), 5.20-5.11 (m, 4H), 3.72-3.59 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H)。

LC-MS: m/z 296.3 (M+H)⁺。

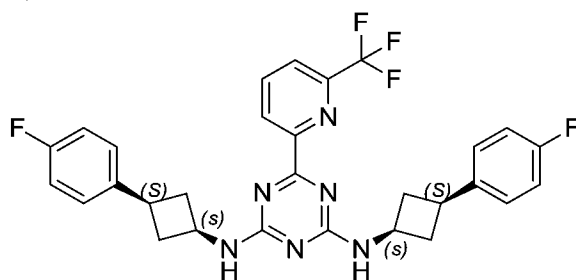
化合物N²,N⁴-二(3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-

二胺



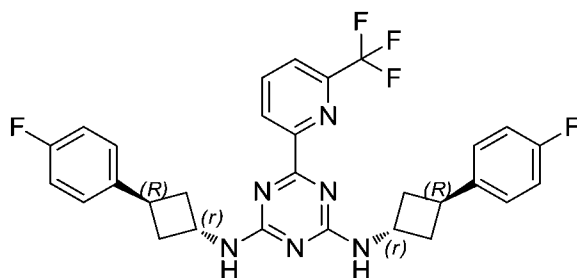
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.1 (m, 2H), 8.3-8.2 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 3.85-3.7 (m, 4H), 2.9-2.55 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H)。 LC-MS : m/z 352.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2, N^4 -雙((1*S*,3*S*)-3-(4-氟苯基)環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺在室溫下，向2,4-二氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧 (600 mg, 2.0 mmol, 1.0當量) 和(1*s*,3*s*)-3-(4-氟苯基)環丁胺 (726 mg, 4.4 mmol, 2.2當量) 於THF (12 mL) 中的混合物中添加CsF (0.6 g, 2.0 mmol, 1當量) 和DIPEA (0.7 mL, 4.0 mmol, 2當量)。在60°C下攪拌所得混合物過夜並且然後過濾。濃縮濾液並藉由標準技術純化，從而獲得所希望的產物。



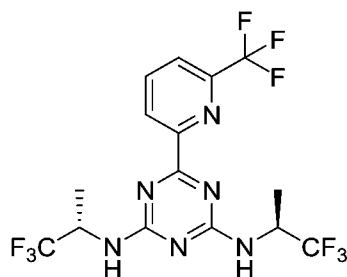
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 4H), 6.93 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.46 - 5.32 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.01 (m, 4H)。 LC-MS : m/z 553.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2, N^4 -雙((1*R*,3*R*)-3-(4-氟苯基)環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



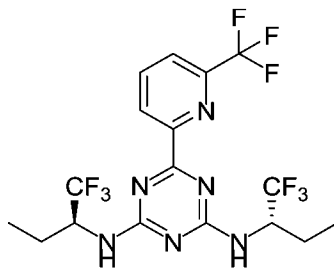
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 - 6.93 (m, 8H), 5.64 (m, 2H), 4.82 - 4.37 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.09 - 1.98 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 553.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.34 (m, 3H), 1.42 (m, 6H) ； LC-MS: m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

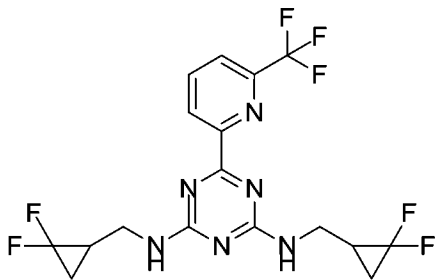
化合物 N^2,N^4 -雙((S)-1,1,1-三氟丁-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.06 - 8.02(m,

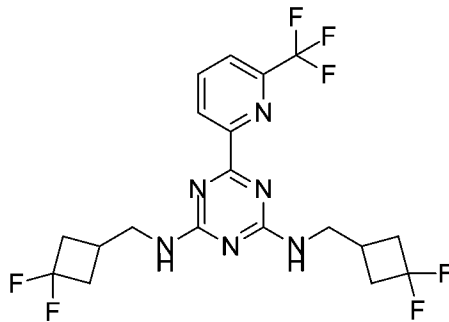
1H), 7.83 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.64 - 5.15(m, 2H), 4.93 - 4.71(m, 2H), 2.0 - 1.94(m, 2H), 1.69- 1.57 (m, 2H), 1.08 - 1.02(m, 6H) 。 LCMS: m/z 477($M+H$)⁺ 。

化合物 N^2,N^4 -雙((2,2-二氟環丙基)甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



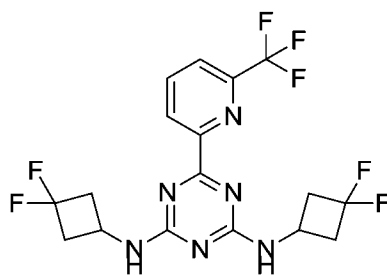
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59-8.51 (m, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.70- 5.38 (m, 2H), 3.81- 3.41 (m, 4H), 2.04- 1.92 (m, 2H), 1.73-1.59(m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 437 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N^2,N^4 -雙((3,3-二氟環丁基)甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



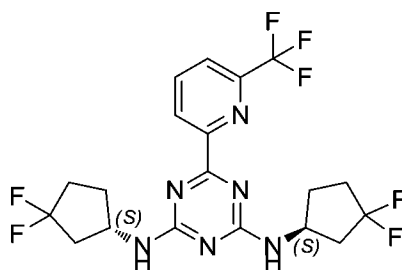
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.84 - 5.11 (m, 2H), 3.95 - 3.27 (m, 4H), 2.94 - 1.99 (m, 10H) 。 LC-MS: m/z 465 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N^2,N^4 -雙(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



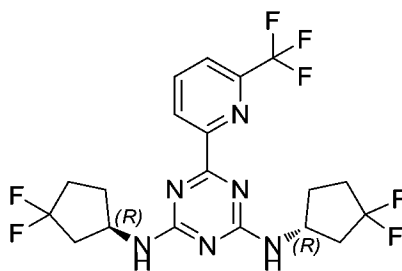
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 5.76 - 5.41 (m, 2H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 3.06 (bs, 4H), 2.63 - 2.61 (m, 4H) . LC-MS: m/z 437.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2,N^4 -雙((*S*)-3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



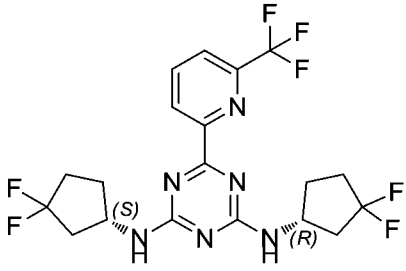
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.38 (m, 1H), 7.95 (m 1H), 7.73 (m, 1H), 5.60 - 5.25 (m, 2H), 4.63 - 4.42 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.16 - 1.77 (m, 10H) . LCMS: m/z 465.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2,N^4 -雙((*R*)-3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



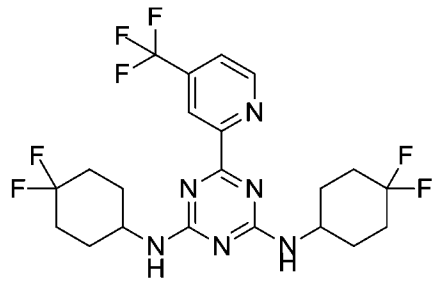
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57-8.48 (m, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.66-5.32 (m, 2H), 4.71-4.49 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 8H), 1.86-1.79 (m, 2H) . LC-MS: m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2 -((*R*)-3,3-二氟環戊基)- N^4 -((*S*)-3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



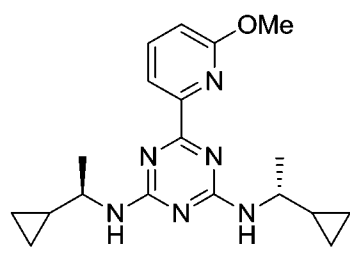
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.48 (m, 1H), 8.02(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.80-7.81 (m, 1H), 5.66-5.32 (m, 2H), 4.71-4.54 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 8H), 1.86-1.81 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2, N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



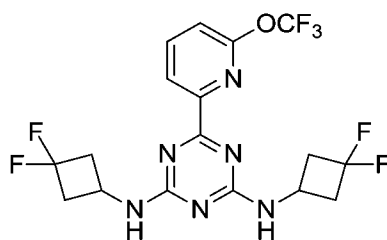
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.62 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 6.70-6.43 (m, 1H), 5.22-3.95 (m, 3H), 2.11-1.69 (m, 16H) 。 LCMS: m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2, N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



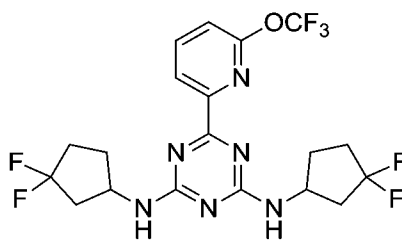
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 - 7.65 (m, 2H), 7.15 - 6.98 (m, 1H), 6.34 - 5.67 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.71 - 3.48 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 6H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.62 - 0.26 (m, 8H) $\circ$ LCMS: m/z 355.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 N^2,N^4 -雙(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



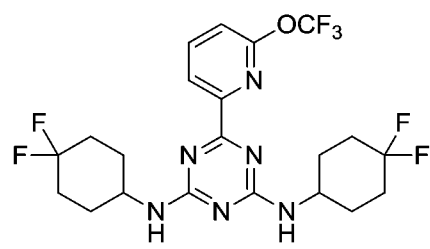
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 - 8.27 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.83 - 5.41 (m, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 4$ Hz, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 4H) $\circ$ LCMS: m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 N^2,N^4 -雙(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



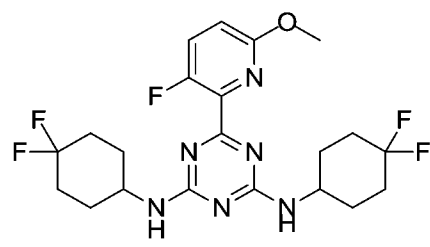
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.65 - 5.28 (m, 2H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 1.79 (m, 10H) $\circ$ LCMS: m/z 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.44 - 5.08 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 2H), 2.15 - 1.65 (m, 16H) 。 LCMS: *m/z* 509(M+H)⁺ 。

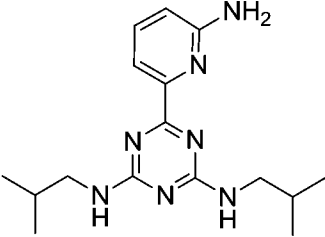
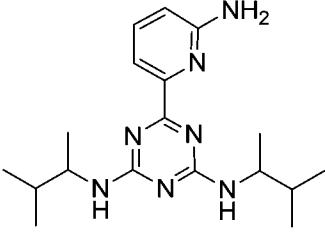
化合物*N*²,*N*⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.41 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.43-5.07 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 5H), 2.11-2.01 (m, 8H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 4H) 。 LCMS : *m/z* 473 (M+H)⁺ 。

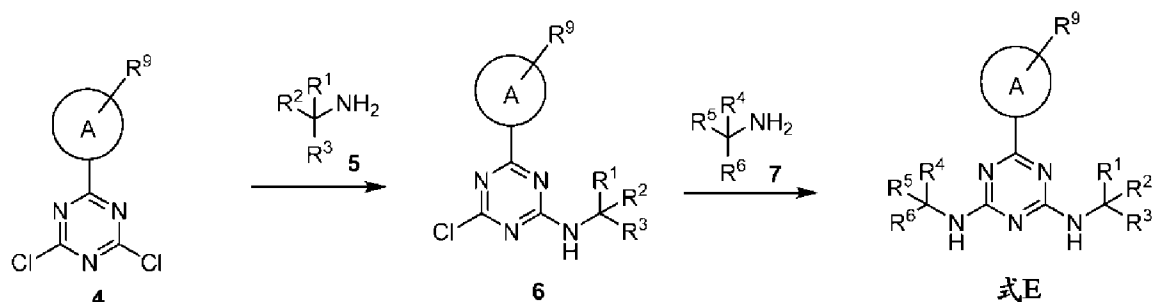
表1：藉由遵循以上方案1中所述的程序來製備以下化合物。

化合物編號	名稱	結構	LCMS	
			預期的 MW	實驗值 (M+1) ⁺
72	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -二((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺		386.1	387.1
73	6-(6-胺基吡啶-2-基)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -二新戊基-1,3,5-三吡-2,4-二胺		343.2	344.2

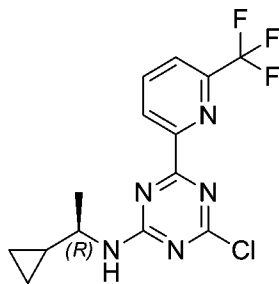
74	6-(6-胺基吡啶-2-基)- N^2,N^4 -二異丁基-1,3,5-三吡啶2,4-二胺		315.2	316.2
	6-(6-胺基吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙(3-甲基丁-2-基)-1,3,5-三吡啶2,4-二胺		343.2	344.2

實例2製備具有式E的二脂肪族三吡化合物，其中環A係被取代的吡啶-2-基或苯基。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用方案2製備。

方案2



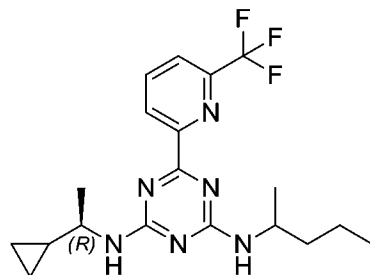
步驟1：製備(R)-4-氯-N-(1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-胺。在室溫下，向2,4-二氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡（600 mg，2.0 mmol，1.0當量）和(R)-1-環丙基乙胺鹽酸鹽（268 mg，2.2 mmol，1.1當量）於THF（6 mL）中的混合物中添加CsF（608 mg，4.0 mmol，2當量）和DIPEA（0.7 mL，4.0 mmol，2當量）。在40°C下攪拌混合物過夜並且然後過濾。在減壓下濃縮濾液並且藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



LC-MS: m/z 344.1 ($M+H$)⁺。

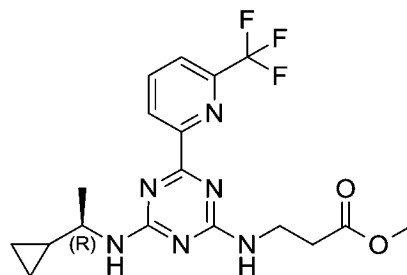
步驟2：製備N²-((R)-1-環丙基乙基)-N⁴-(戊-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在室溫下，向(R)-4-氯-N-(1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-胺（80 mg，0.23 mmol，1.0當量）和戊-2-胺（25 mg，0.28 mmol，1.2當量）於THF（2 mL）中的混合物中添加CsF（70 mg，0.46 mmol，2當量）和DIPEA（0.08

mL, 0.46 mmol, 2當量)。在60°C下攪拌混合物過夜並過濾。在減壓下濃縮濾液並且然後藉由標準方法純化，從而得到所希望的產物。



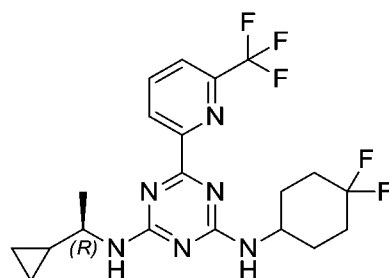
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 - 8.42 (m, 1H), 8.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 - 3.96 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.96 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.50 - 0.29 (m, 3H), 0.26 - 0.07 (m, 1H)。LC-MS: m/z 395.2 ($M+H$) $^+$ 。

使用在實例2中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。



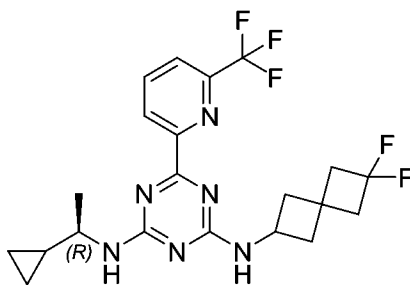
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (m, 2H), 3.73 (m, 9H), 2.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.01 - 0.79 (m, 1H), 0.60 - 0.17 (m, 4H)。LC-MS: m/z 411.2 ($M+H$) $^+$ 。

化合物(R)-N²-(1-環丙基乙基)-N⁴-(4,4-二氟環己基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



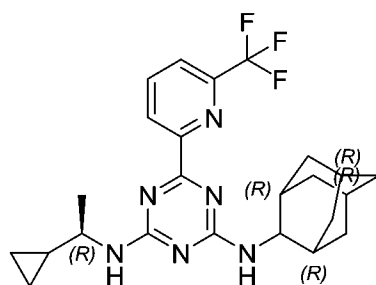
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 - 8.39 (m, 1H), 8.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.34 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.32 - 1.54 (m, 9H), 1.29 (m, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.70 - 0.16 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 443.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -((*R*)-1-環丙基乙基)- N^4 -(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧啶-2,4-二胺



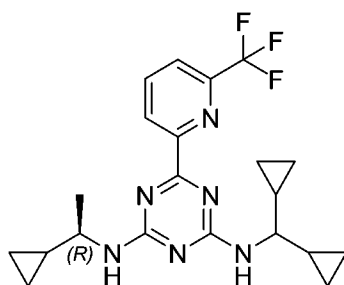
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.60 - 5.27 (m, 2H), 4.57 - 4.37 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.22 - 1.92 (m, 4H), 1.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 0.93 (s, 1H), 0.54 - 0.29 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 455.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -((1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-金剛烷-2-基)- N^4 -((*R*)-1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧啶-2,4-二胺



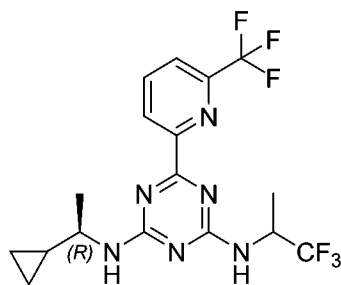
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 - 8.34 (m, 1H), 8.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.57 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.85 - 3.32 (m, 1H), 2.22 - 1.57 (m, 15H), 1.25 (m, 4H), 0.90 (m, 1H), 0.66 - 0.24 (m, 4H) . LC-MS: m/z 459.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物(R)- N^2 -(1-環丙基乙基)- N^4 -(二環丙基甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



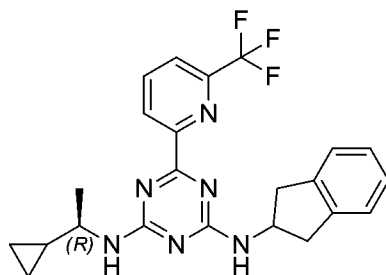
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.71 - 5.05 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.07 - 0.80 (m, 3H), 0.64 - 0.19 (m, 12H) . LC-MS: m/z 419.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2 -((R)-1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- N^4 -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



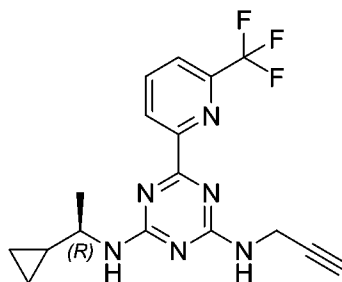
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.91 - 4.65 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 1.51 - 1.15 (m, 6H), 0.93 (s, 1H), 0.74 - 0.10 (m, 4H) 。 LC-MS: *m/z* 421.1 (M+H)⁺ 。

化合物(R)-N²-(1-環丙基乙基)-N⁴-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



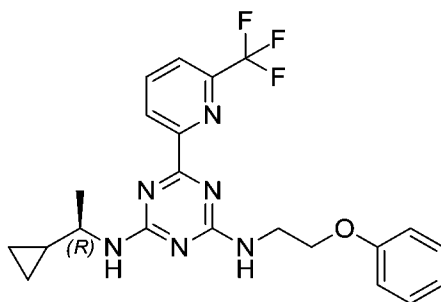
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 - 8.46 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 5.75 - 5.30 (m, 2H), 5.11 - 4.75 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 1H), 0.98 - 0.86 (m, 1H), 0.52 - 0.43 (m, 3H), 0.29 (s, 1H) 。 LC-MS: *m/z* 441.2 (M+H)⁺ 。

化合物(R)-N²-(1-環丙基乙基)-N⁴-(丙-2-炔-1-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



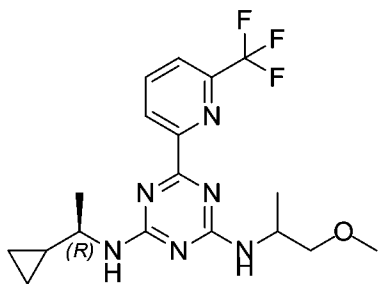
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.94 - 5.12 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.59 - 0.16 (m, 4H). LC-MS: m/z 363.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物(R)- N^2 -(1-環丙基乙基)- N^4 -(2-苯氧基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



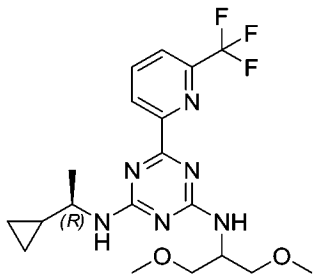
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.69 (m, 3H), 6.03 - 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 - 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.34 - 1.04 (m, 4H), 0.35 (m, 4H). LC-MS: m/z 445.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2 -((R)-1-環丙基乙基)- N^4 -(1-甲氧基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



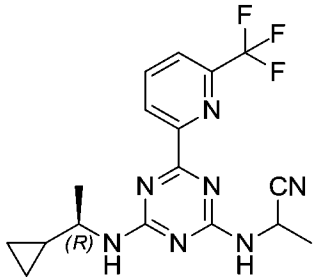
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.55 - 5.33 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 3.68 - 3.39 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.28 - 0.93 (m, 6H), 0.60 - 0.27 (m, 3H) 。 LC-MS: *m/z* 397.2 (M+H)⁺ 。

化合物(R)-N²-(1-環丙基乙基)-N⁴-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.47 (m, 1H), 8.05 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.90 - 5.06 (m, 2H), 4.57 - 4.05 (m, 1H), 3.65 - 3.38 (m, 4H), 3.33 (m, 6H), 1.23 (m, 4H), 0.84 (m, 1H), 0.61 - 0.05 (m, 4H) 。 LC-MS: *m/z* 427.2 (M+H)⁺ 。

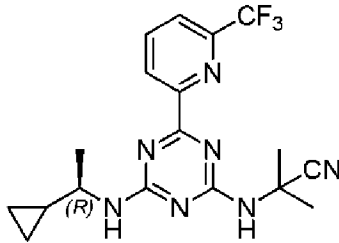
化合物2-((4-(((R)-1-環丙基乙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)丙腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (m, 1H), 8.03 (t, *J* = 7.8 Hz,

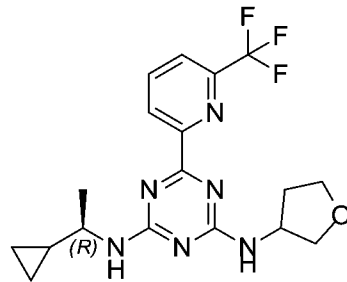
1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.16 - 4.85 (m, 1H), 3.76 - 3.44 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 3H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.65 - 0.16 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 378.2 (M+H)⁺ 。

化合物(R)-2-(4-(1-環丙基乙基胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基胺基)-2-甲基丙腈



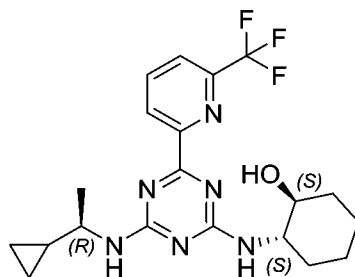
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.71 - 5.54 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.36 - 1.25 (m, 4H), 0.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 0.62 - 0.26 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 392 (M+H)⁺ 。

化合物N²-((R)-1-環丙基乙基)-N⁴-(四氫呋喃-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



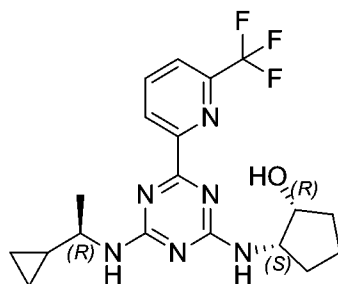
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.73 - 5.32 (m, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 3.99 - 3.49 (m, 5H), 2.29 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 0.56 - 0.23 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 395.2 (M+H)⁺ 。

化合物(1S,2S)-2-(4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-6-(6-(三氟-甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基胺基)環己醇



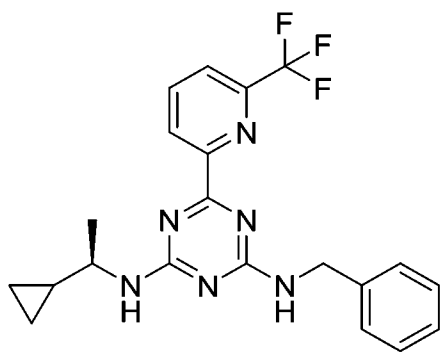
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.67 - 5.28 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.47 - 1.23 (m, 8H), 0.92 (s, 1H), 0.62 - 0.40 (m, 3H), 0.30 (s, 1H). LC-MS: m/z 423.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物(1R,2S)-2-(4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-6-(6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基胺基)環戊醇



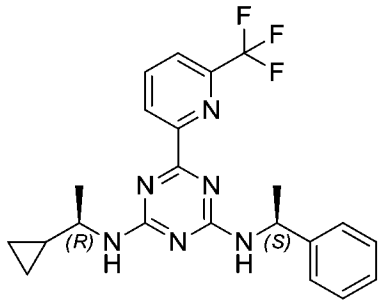
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.95 - 1.55 (m, 7H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 0.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 0.66 - 0.16 (m, 4H). LC-MS: m/z 409.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物(R)-N²-苄基-N⁴-(1-環丙基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



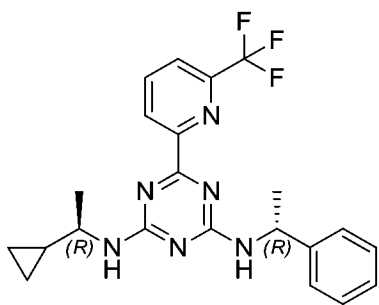
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 5.51 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 1.27 (m, 3H), 0.91 (s, 1H), 0.38 (m, 4H) . LC-MS: m/z 415.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2 -((*R*)-1-環丙基乙基)- N^4 -((*S*)-1-苯乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



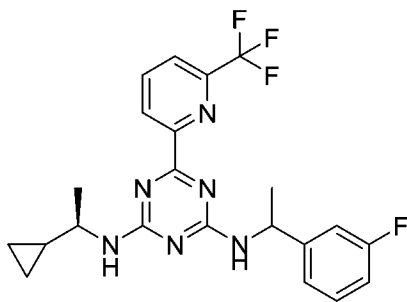
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 - 7.03 (m, 5H), 5.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.96 (m, 3H), 0.64 - 0.18 (m, 4H) . LC-MS: m/z 429.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2 -((*R*)-1-環丙基乙基)- N^4 -((*R*)-1-苯乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



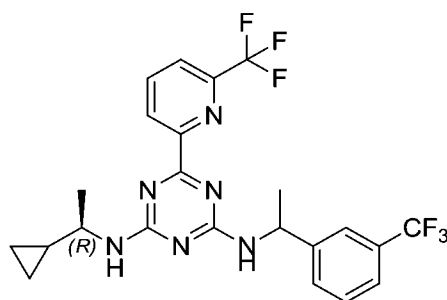
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.02 (m, 5H), 5.78 - 5.07 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.58 - 0.15 (m, 4H) 。 LC-MS: *m/z* 429.2 (M+H)⁺ 。

化合物N²-((*R*)-1-環丙基乙基)-N⁴-(1-(3-氟苯基)乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



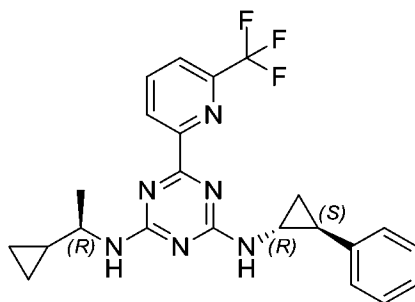
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 - 8.36 (m, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 - 6.90 (m, 3H), 5.71 - 5.06 (m, 3H), 3.78 - 3.32 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 0.94 - 0.72 (m, 1H), 0.54 - 0.37 (m, 2H), 0.31 - 0.20 (m, 1H) 。 LC-MS: *m/z* 447.2 (M+H)⁺ 。

化合物N²-((*R*)-1-環丙基乙基)-N⁴-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



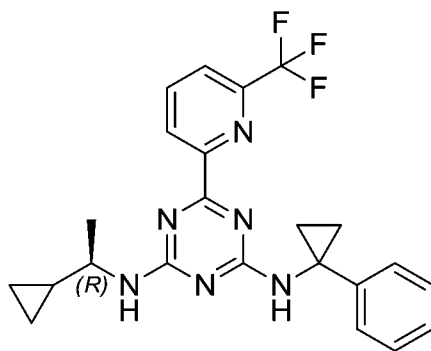
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (m, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 - 7.38 (m, 4H), 5.84 - 5.49 (m, 1H), 5.49 - 5.03 (m, 2H), 3.72 - 3.16 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 0.73 (m, 1H), 0.53 - 0.41 (m, 1H), 0.37 (m, 1H), 0.25 (m, 1H) $\circ$ LC-MS: m/z 497.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 N^2 -((*R*)-1-環丙基乙基)- N^4 -((1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



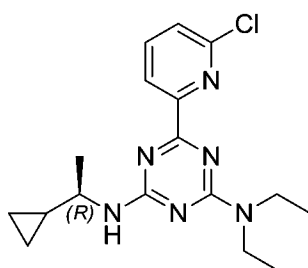
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 5.81 - 5.05 (m, 3H), 3.55 (m 1H), 1.72 (s, 1H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (m 3H), 0.63 - 0.18 (m, 4H) $\circ$ LC-MS: m/z 441.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物(*R*)- N^2 -(1-環丙基乙基)- N^4 -(1-苯基環丙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



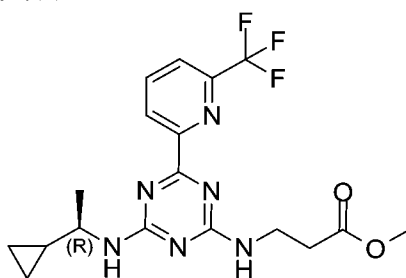
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.53 - 8.13 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 - 7.04 (m, 5H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 1.38 - 1.09 (m, 5H), 1.07 - 0.75 (m, 3H), 0.43 - -0.09 (m, 4H). LC-MS: m/z 441.2 ($M+H$) $^+$.

化合物(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -(1-環丙基乙基)- N^4,N^4 -二乙基-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.62 (m, 5H), 1.42 - 1.03 (m, 9H), 0.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 0.63 - 0.17 (m, 4H). LC-MS: m/z 347.2 ($M+H$) $^+$.

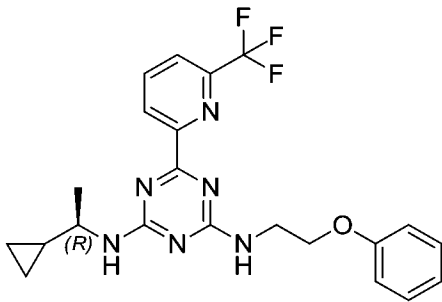
化合物(R)-3-((4-((1-環丙基乙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2-基)胺基)丙酸甲酯



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz,

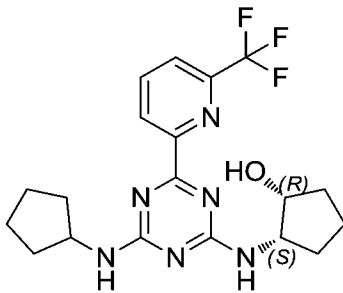
1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.63 (m, 2H), 3.73 (m, 9H), 2.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.01 - 0.79 (m, 1H), 0.60 - 0.17 (m, 4H)。
LC-MS: m/z 411.2 ($M+H$)⁺。

化合物(R)-N²-(1-環丙基乙基)-N⁴-(2-苯氧基乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.69 (m, 3H), 6.03 - 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 - 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.34 - 1.04 (m, 4H), 0.35 (m, 4H)。
LC-MS: m/z 445.2 ($M+H$)⁺。

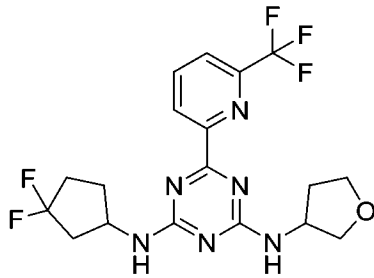
化合物(1R,2S)-2-((4-(環戊基胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)環戊醇



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.63-8.57 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 4.48-4.23 (m, 3H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 9H)。
LC-MS: m/z 409.3 ($M+H$)⁺。

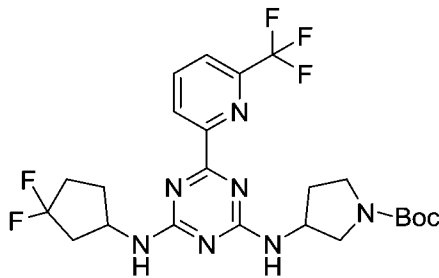
化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(四氫呋喃-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡

啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



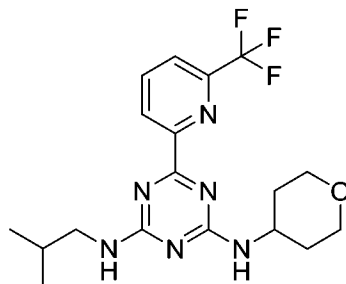
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.68-8.56 (m, 1H), 8.15 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.43 (m, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 2.74 - 2.50 (m, 1H), 2.38 - 1.75 (m, 7H) 。 LC-MS: *m/z* 431.2 (M+H)⁺ 。

化合物3-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯



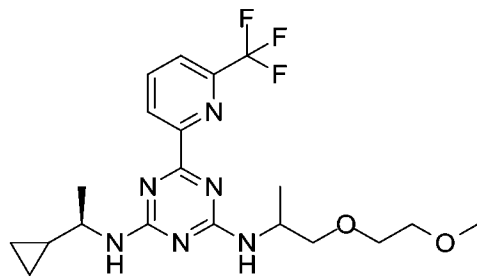
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 - 8.46 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.19 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.82 - 3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.43 - 2.06 (m, 5H), 1.97 (s, 1H), 1.47 (s, 9H) 。 LC-MS: *m/z* 530.2 (M+H)⁺ 。

化合物N²-異丁基-N⁴-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-6-(6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



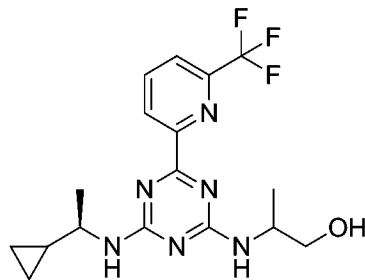
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.7-8.6 (m, 1H), 8.25-8.15 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 3H), 1.63-1.5 (m, 2H), 1.05-0.9 (m, 6H) ° LC-MS: m/z 397.3 (M+H)⁺ °

化合物N²-((R)-1-環丙基乙基)-N⁴-(1-(2-甲氧基乙氧基)丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



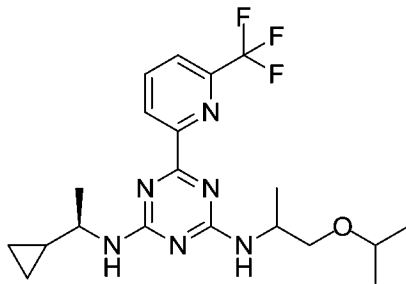
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 - 8.42 (m, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.78 - 5.37 (m, 2H), 4.52 - 4.22 (m, 1H), 3.79 - 3.47 (m, 7H), 3.40 (s, 3H), 1.29 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 0.99 - 0.80 (m, 1H), 0.61 - 0.21 (m, 4H) ° LC-MS: m/z 441 (M+H)⁺ °

化合物2-((4-(((R)-1-環丙基乙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)丙-1-醇



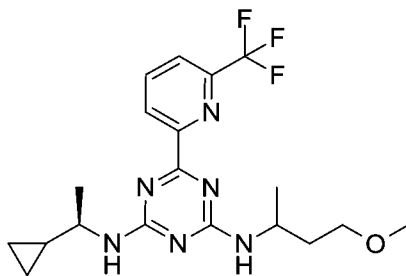
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.62- 5.20 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.82 - 3.49 (m, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 6H), 0.93 (m, 1H), 0.58 - 0.29 (m, 4H) ° LCMS: m/z 383.2 (M+H)⁺ °

化合物 N^2 -((*R*)-1-環丙基乙基)- N^4 -(1-異丙氧基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



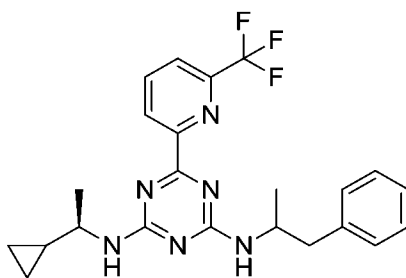
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 - 8.42 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.92 - 5.08 (m, 2H), 4.44 - 4.13 (m, 1H), 3.73 - 3.27 (m, 4H), 1.27 (m, 6H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.04 - 0.84 (m, 1H), 0.63 - 0.16 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -((*R*)-1-環丙基乙基)- N^4 -(4-甲氧基丁-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



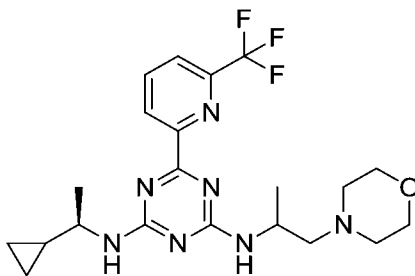
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.01- 7.97(m, 1H), 7.77 (d, J =7.6Hz, 1H), 5.54 - 5.25 (m, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 3H), 3.33(d, J =2.4Hz, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 5H), 0.93 - 0.83(m, 2H), 0.53 - 0.28 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -((*R*)-1-環丙基乙基)- N^4 -(1-苯基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



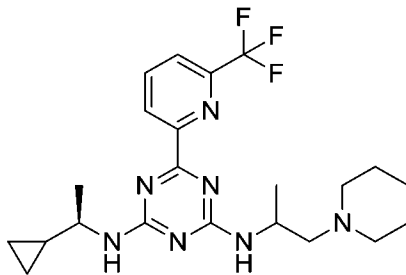
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 5.50 - 4.92 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.68 - 3.39 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.26 - 1.06 (m, 8H), 0.52 - 0.28 (m, 3H) 。 LC-MS: m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -((R)-1-環丙基乙基)- N^4 -(1-咪啉基丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.51 - 8.50 (m, 1H), 8.22(s, 1H), 8.03 - 7.99(m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 6.39- 5.86 (m, 2H), 4.44 (m, 7H), 3.79 - 3.52 (m, 5H), 3.25 - 2.53 (m, 5H), 0.95(s, 1H), 0.54 - 0.26 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

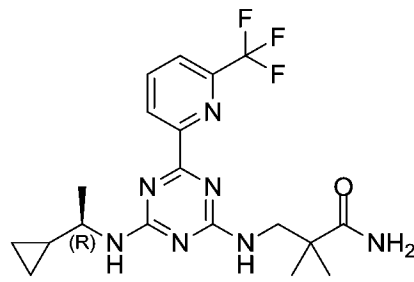
化合物 N^2 -((R)-1-環丙基乙基)- N^4 -(1-(哌啶-1-基)丙-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.54 - 8.51 (m , 2H), 8.01 -7.98 (m,

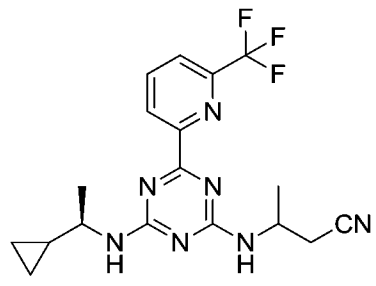
1H), 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.66 - 6.17 (m, 1H), 5.72 - 5.54 (m, 1H), 4.84 - 4.44 (m, 1H), 4.21(s, 5H), 3.67- 2.63 (m, 7H), 1.77 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 1.53(s, 2H), 0.93(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 0.52 - 0.27 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 450 (M+H)⁺ 。

化合物(R)-3-((4-((1-環丙基乙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2,2-二甲基丙醯胺



¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.52 - 8.37 (m, 1H), 8.00 - 7.96(m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H),6.01- 5.22 (m, 2H), 4.26- 3.53(m, 3H), 2.32 - 1.45(m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 8H), 1.23 - 1.21 (m, 1H), 0.97 - 0.28 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 424 (M+H)⁺ 。

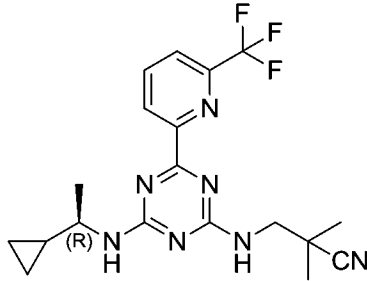
化合物3-((4-(((R)-1-環丙基乙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)丁腈



¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.03 - 7.99(m, 1H), 7. 80(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.64 - 5.17 (m, 2H), 4.55 - 4.32 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 1.46(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 1H), 0.55- 0.30 (m, 4H) 。 LCMS: m/z

392(M+H)⁺。

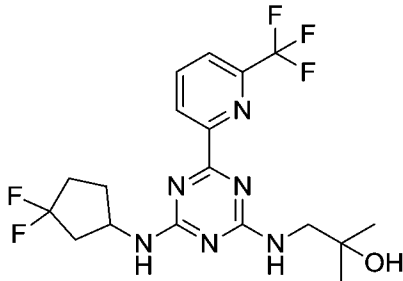
化合物(R)-3-((4-((1-環丙基乙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2,2-二甲基丙腈



¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.91(d, J=8Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 1.47 - 1.42 (m, 7H), 1.37 - 1.35 (m, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 1H), 0.58(m, 2H), 0.40 - 0.34 (m, 2H)。

LCMS: m/z 406 (M+H)⁺。

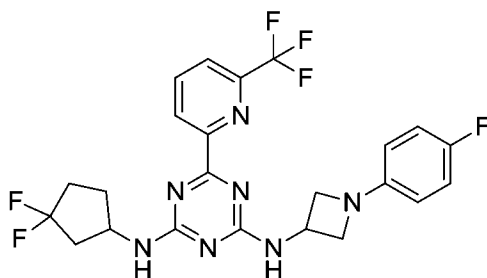
化合物1-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.68 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.83 - 3.03 (m, 3H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.30 (s, 6H)。

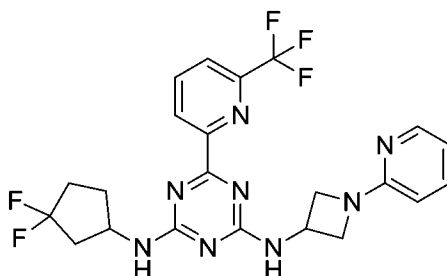
LCMS: m/z 433 (M+H)⁺。

化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(1-(4-氟苯基)氮雜環丁-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



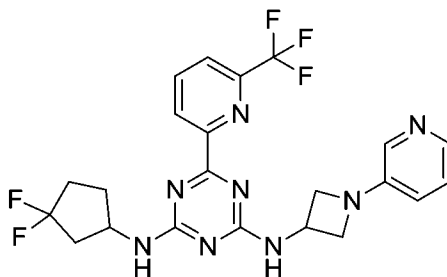
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 - 8.37 (m, 1H), 8.31 - 7.54 (m, 2H), 7.60 - 6.68 (m, 4H), 5.49 - 4.41 (m, 4H), 3.80 - 3.35 (m, 2H), 2.55 - 2.12 (m, 6H) . LC-MS: m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(1-(吡啶-2-基)氮雜環丁-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.26 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 4.99 - 4.34 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 2.42 - 1.71 (m, 6H) . LCMS: m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

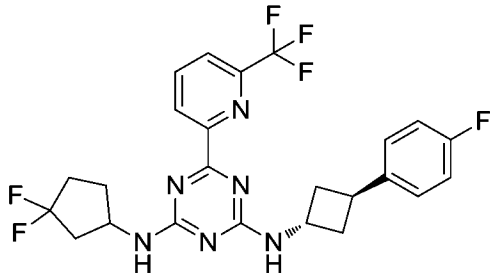
化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(1-(吡啶-3-基)氮雜環丁-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.50 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 6.15 - 5.34 (m, 2H), 5.14 - 4.51 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 2H),

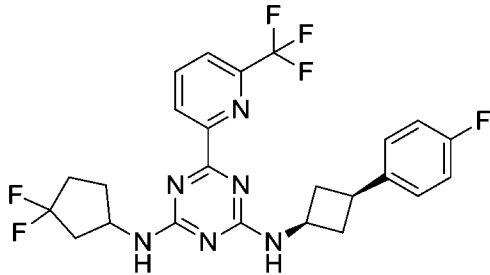
3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 493 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-((1*r*,3*r*)-3-(4-氟苯基)環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



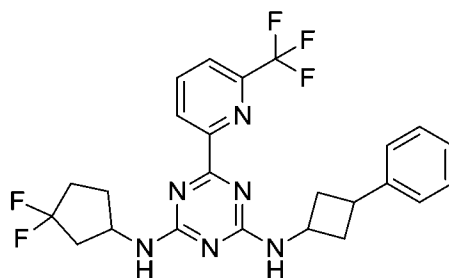
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.21 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.89 - 4.35 (m, 2H), 3.88 - 3.40 (m, 1H), 3.00 - 1.75 (m, 11H) 。 LC-MS: m/z 509 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-((1*s*,3*s*)-3-(4-氟苯基)環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



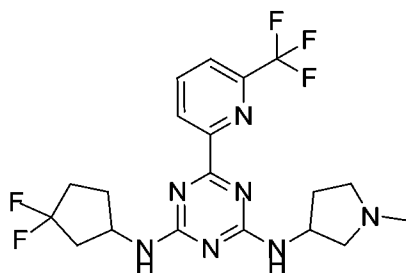
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 - 8.42 (m, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.82 - 5.20 (m, 2H), 4.83 - 4.37 (m, 2H), 3.40 - 3.11 (m, 1H), 3.00 - 1.75 (m, 10H) 。 LC-MS: m/z 509 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3-苯基環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



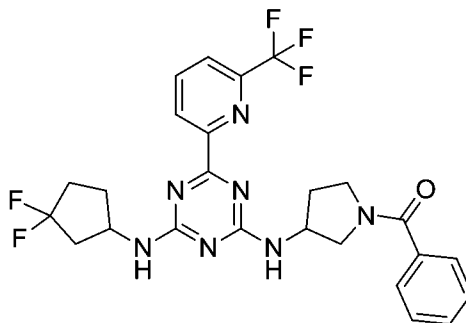
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 - 8.42 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.07 - 5.20 (m, 2H), 4.90 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 3.56 (m, 1H), 2.75 - 1.75 (m, 10H) 。 LC-MS: m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(1-甲基吡咯啉-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 - 8.48 (m, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 1H), 7.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.91 - 4.27 (m, 2H), 3.42 - 2.56 (m, 9H), 2.44 - 2.22 (m, 4H), 2.00 - 1.57 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

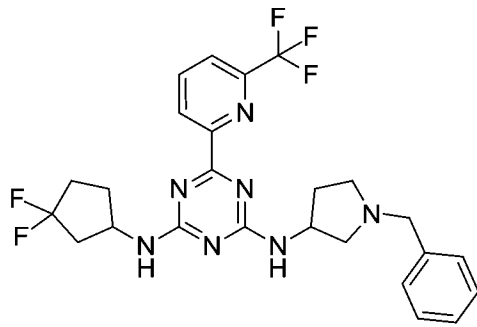
化合物(3-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)(苯基)甲酮



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 - 8.35 (m, 1H), 8.10 - 7.91 (m,

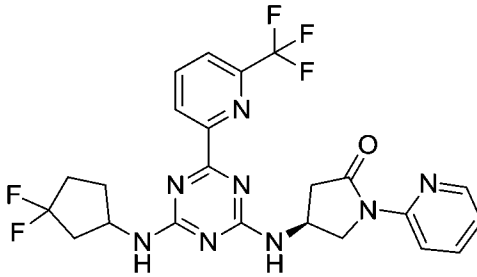
1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 5.75 - 5.29 (m, 2H), 4.86 - 3.77 (m, 4H), 3.70 - 3.23 (m, 2H), 2.79 - 1.74 (m, 8H) 。 LC-MS: m/z 534 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(1-苄基吡咯啶-3-基)-N⁴-(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.62 - 8.40 (m, 1H), 8.12 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.57 - 7.28 (m, 5H), 6.23 - 5.45 (m, 2H), 5.07 - 3.75 (m, 4H), 3.06 - 2.40 (m, 4H), 2.38 - 1.60 (m, 8H) 。 LC-MS: m/z 520 (M+H)⁺ 。

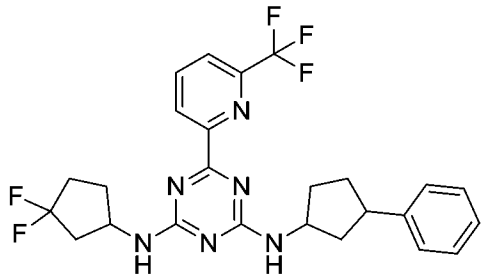
化合物(4S)-4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 - 8.29 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 5.73 (m, 2H), 5.00 - 4.40 (m, 3H), 4.24 - 4.05 (m, 1H), 3.15 (m, 6.3 Hz, 1H), 2.85 - 2.51 (m, 2H), 2.21 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 521 (M+H)⁺ 。

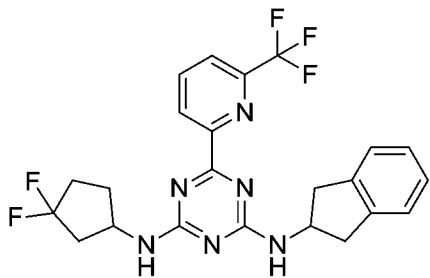
化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3-苄基環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡

啉-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



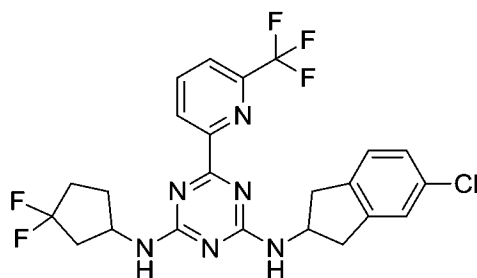
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 - 8.48 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 5.63 - 5.31 (m, 2H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.65 - 2.04 (m, 9H), 1.81(m, 3H) 。 LCMS: *m/z* 505 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



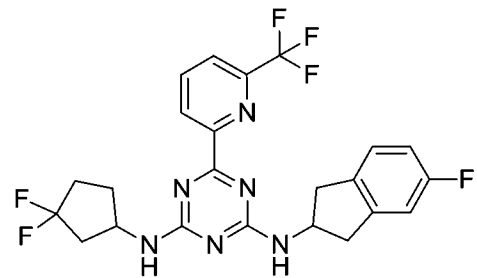
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.64 - 8.46 (m, 1H), 8.01 (d,*J*=12.8Hz , 1H), 7.78 (d, *J*=7.6Hz , 1H), 7.21(m, 3H), 5.76 - 5.31 (m, 2H), 5.02 - 4.44 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.68 - 2.58(m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.25(m, 1H) 。 LCMS: *m/z* 477 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N⁴-(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



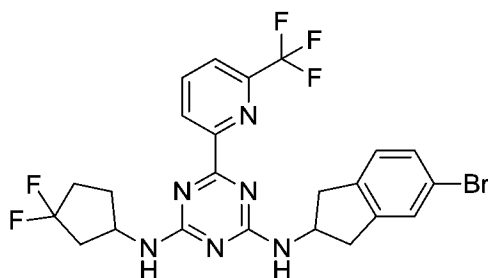
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.02 - 5.36 (m, 2H), 5.05 - 4.43 (m, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (m, 4H), 1.99 - 1.82 (m, 1H) $\circ$ LCMS: m/z 511 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



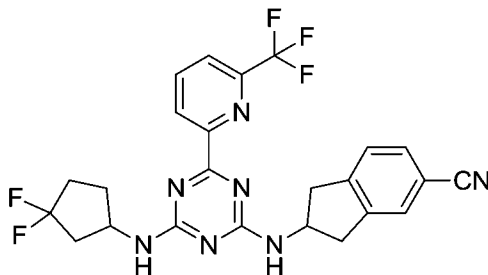
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.75 - 5.30 (m, 2H), 5.06 - 4.44 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.62 (m, 3H), 2.33 - 2.05 (m, 4H), 1.87 - 1.82 (m, 1H) $\circ$ LCMS: m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 N^2 -(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-2-基)- N^4 -(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



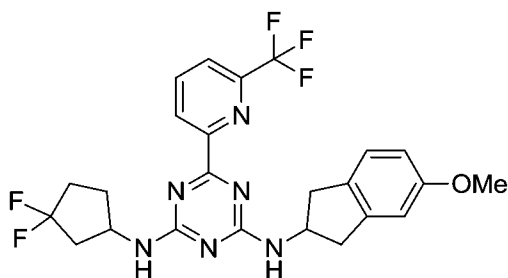
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 2H), 7.18 - 7.00 (m, 1H), 5.70 - 5.30 (m, 2H), 5.03 - 4.48 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.96 - 2.63 (m, 3H), 2.35 - 2.07 (m, 4H), 1.87 - 1.25 (m, 1H) 。 LCMS: m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物2-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-甲腈



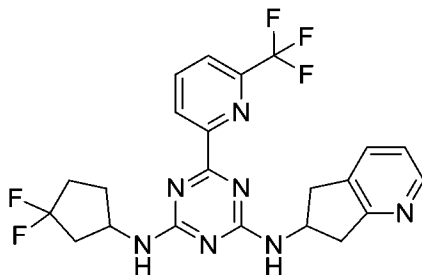
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 5.77 - 5.34 (m, 2H), 5.07 - 4.56 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.32 - 2.04 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



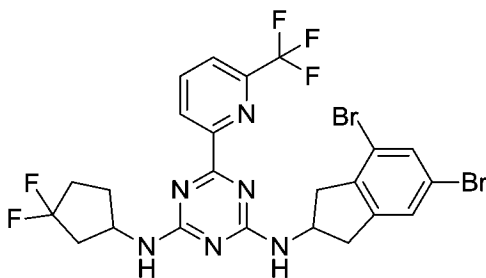
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 - 8.46 (m, 1H), 8.00(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 5.76 - 5.33 (m, 2H), 5.02 - 4.78 (m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.93 - 2.62 (m, 4H), 2.31 - 2.10 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(6,7-二氫-5H-環戊並[b]吡啶-6-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



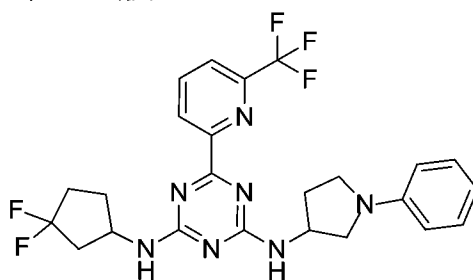
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.64 - 8.35 (m, 2H), 8.07 - 7.76 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.86 - 5.30 (m, 2H), 5.01 - 4.54 (m, 2H), 3.62 - 2.60 (m, 5H), 2.40 - 1.86 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 478.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -(4,6-二溴-2,3-二氫-1H-茚-2-基)- N^4 -(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



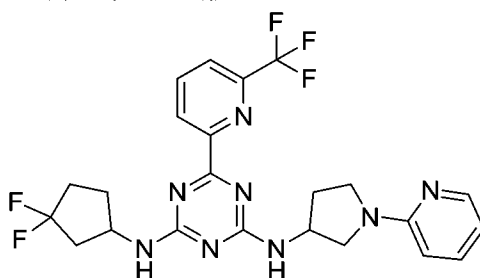
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.80(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.03 - 5.38 (m, 2H), 5.03 - 4.43 (m, 2H), 3.48 - 3.25 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.31- 2.29 (d, $J = 8$ Hz, 2H) ,2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H) 。 LCMS: m/z 635($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(1-苯基吡咯啉-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61-8.49 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.74-6.70 (t, 1H), 6.59 (d, 2H), 5.73-5.33 (m, 2H), 4.91-4.48 (m, 2H) , 3.75-3.28 (m, 4H), 2.62-1.87(m, 8H) 。 LCMS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

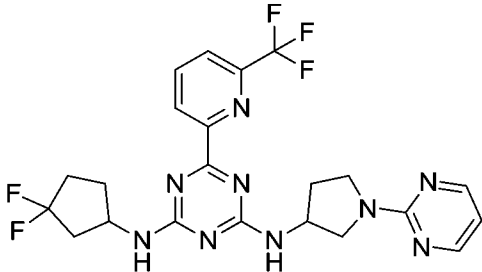
化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(1-(吡啶-2-基)吡咯啉-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 - 8.44 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.84 - 4.30 (m,

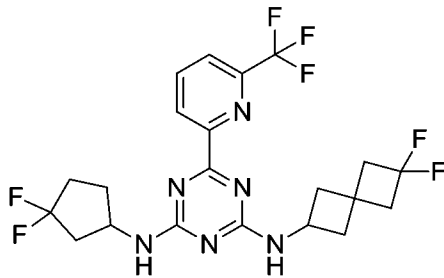
4H), 4.07 - 3.51 (m, 4H), 2.83 - 1.97 (m, 8H) 。 LC-MS: m/z 507 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(1-(嘧啶-2-基)吡咯啉-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



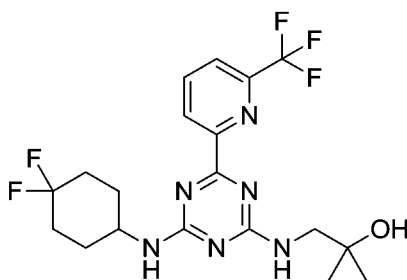
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 - 8.48 (m, 1H), 8.34 - 8.33 (m, 2H), 8.04 - 7.38 (m, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 6.54 - 6.52 (m, 1H), 5.73 - 5.35 (m, 2H), 4.61 - 4.58 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 3H), 2.90 - 2.61 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 6H), 1.88 - 1.82 (m, 1H) 。 LCMS: m/z 508(M+H)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



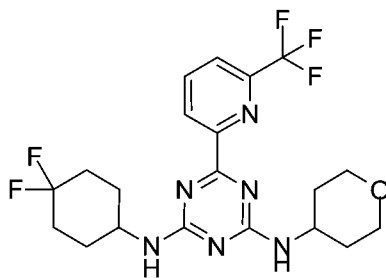
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 - 8.39 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.73 - 5.20 (m, 2H), 4.80 - 4.30 (m, 2H), 2.83 - 1.78 (m, 14H) 。 LC-MS: m/z 491 (M+H)⁺ 。

化合物1-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇



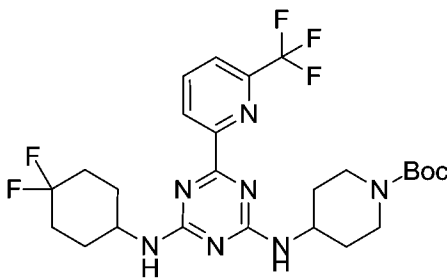
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 - 8.45 (m, 1H), 8.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.10 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.03-4.04 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.62 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H) 。 LC-MS: *m/z* 447 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧啶-2,4-二胺



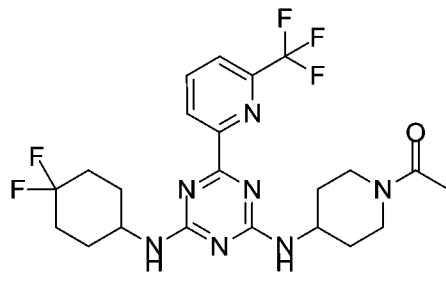
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.12 (m, 2H), 4.26 - 4.01 (m, 4H), 3.74 - 3.52 (m, 2H), 2.20 - 1.83 (m, 8H), 1.73 - 1.50 (m, 4H) ; LCMS: *m/z* 459.2 (M+H)⁺ 。

化合物4-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



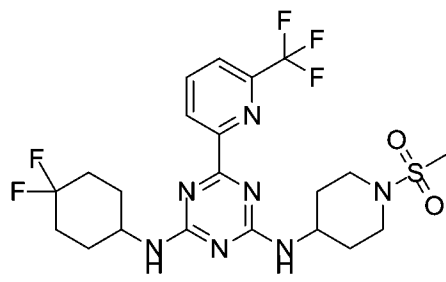
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 - 8.40 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 5.56 - 5.15 (m, 2H), 4.18 - 3.85 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.10 - 1.54 (m, 9H), 1.40 (m, 12H) 。 LCMS: m/z 558.3 (M+H)⁺ 。

化合物1-(4-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)哌啶-1-基)乙酮



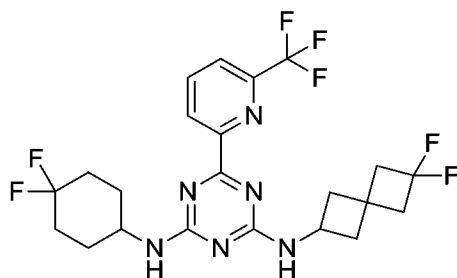
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57 - 5.14 (m, 2H), 4.54 - 3.83 (m, 4H), 3.25 - 2.83 (m, 4H), 2.24 - 2.05 (m, 7H), 1.77 - 1.44 (m, 6H) 。 LCMS: m/z 500.2 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



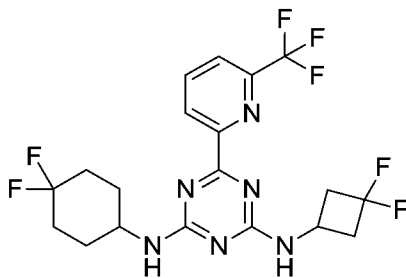
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 - 8.48 (m, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.56 - 5.18 (m 2H), 4.25 - 3.95 (m, 4H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.26 - 1.55 (m, 15H) 。 LCMS: m/z 536.2 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



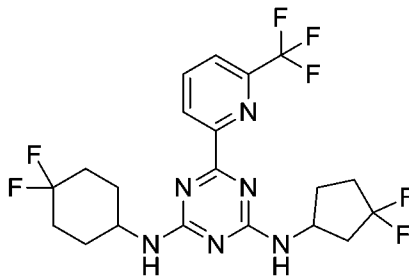
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 - 8.39 (m, 1H), 8.14 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.04 - 5.01 (m, 2H), 4.74 - 3.74 (m, 2H), 2.79 - 2.42 (m, 6H), 2.31 - 1.96 (m, 6H), 1.85 - 1.50 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -(3,3-二氟環丁基)- N^4 -(4,4-二氟環己基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.77 - 5.14 (m, 2H), 4.53 - 3.96 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 4H), 1.93(m, 2H), 1.69(m, 2H) 。 LCMS: m/z 465($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

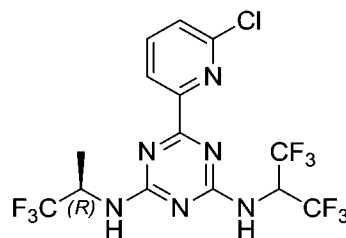
化合物 N^2 -(4,4-二氟環己基)- N^4 -(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 - 8.56(m, 1H), 8.01(d, $J=4\text{Hz}$,

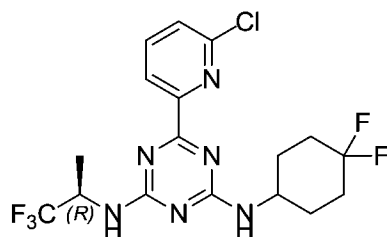
1H), 7.80(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.63 - 5.13(m, 2H), 4.72 - 3.97 (m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.31(m, 2H), 2.14 - 1.86 (m, 9H), 1.74(m, 2H) 。 LCMS: m/z 479($M+H$)⁺ 。

化合物(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)- N^4 -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.34 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), -6.15-5.83 (m, 1H), 5.77-5.31 (m, 2H), 5.17-4.76 (m, 1H), 1.51- 1.43 (m, 3H) ; LC-MS: m/z 469 ($M+H$)⁺ 。

化合物(R)-6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -(4,4-二氟環己基)- N^4 -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺

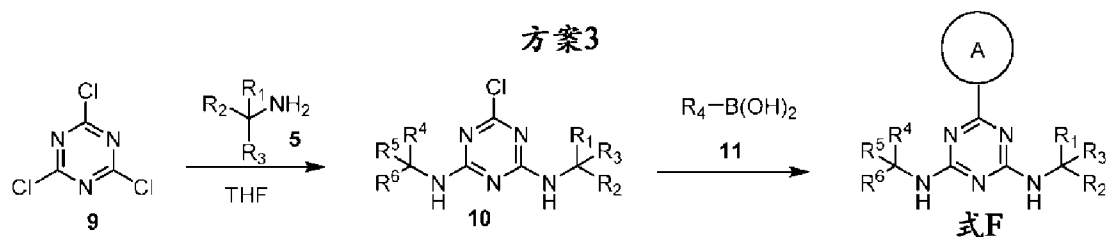


¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (m, 2H), 8.13 - 7.92 (m, 2H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 5.21 - 4.76 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.23 - 1.45 (m, 8H), 1.42 - 1.25 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 437 ($M+H$)⁺ 。

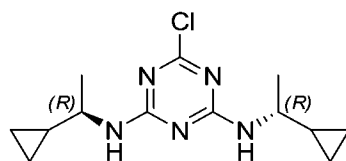
表2：藉由以上方案2中所述的程序來製備以下目標。

化合物編號	名稱	結構	LCMS	
			預期的MW	實驗值 (M+1) ⁺
12	1-(4-((R)-1-環丙基乙基胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)丙-2-醇		382.2	383.2
10	1-(4-(1-環丙基乙基胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇		396.2	397.2
24	(R)-N ² -(1-環丙基乙基)-N ⁴ -(吡啶-2-基甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺		415.2	416.2
25	N ² -((R)-1-環丙基乙基)-N ⁴ -(1-(吡啶-2-基)乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺		429.2	430.2
	N ² -環己基-N ⁴ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺		311.2	312.2
69	N ² -異丙基-6-苯基-N ⁴ -(四氫-2H-呋喃-3-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺		313.2	314.2

實例3 製備具有式F的二脂肪族三吡化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案3**製備。

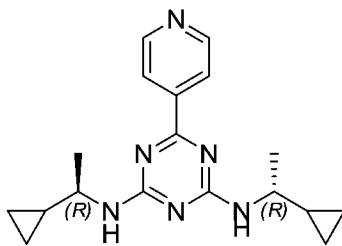


步驟1：製備6-氯- N^2, N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向2,4,6-三氯-1,3,5-三吡（2 g，10.9 mmol，1當量）和(*R*)-1-環丙基乙胺鹽酸鹽（2.7 g，22.8 mmol，2.1當量）於丙酮（50 mL）中的混合物中添加DIPEA（4.5 mL，27.3 mmol，2.5當量）和CsF（3.3 g，21.8 mmol，2.0當量）。在40°C下攪拌混合物3小時並且然後在50°C下再持續3小時。過濾混合物並在減壓下濃縮濾液。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



LC-MS: m/z 282.1 ($M+H$)⁺。

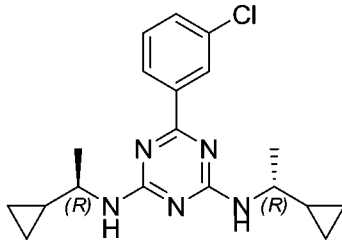
步驟2：製備 N^2, N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-6-(吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在室溫下攪拌，在氮氣氛圍下，向6-氯- N^2, N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺（100 mg，0.36 mmol）、吡啶-4-基硼酸（66 mg，0.52 mmol）以及K₂CO₃（99 mg，0.72 mmol）於1,4-二噁啉（3 mL）和水（1 mL）中的混合物中一次性添加Pd(PPh₃)₄（42 mg，0.036 mmol）。在80°C下攪拌反應混合物過夜。將混合物分配於水與EtOAc之間。用無水Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.61 - 7.28 (m, 6H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 1.23 - 1.10 (m, 3H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.48 - 0.26 (m, 6H), 0.20 - 0.10 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 325.2 ($M+H$) $^+$ 。

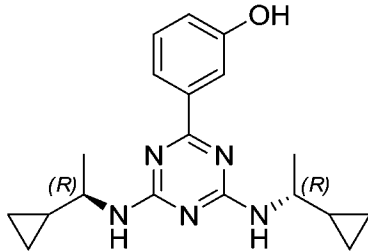
使用以上所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物6-(3-氯苯基)- N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 - 8.14 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 6H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.49 - 0.30 (m, 6H), 0.26 - 0.11 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 358.2 ($M+H$) $^+$ 。

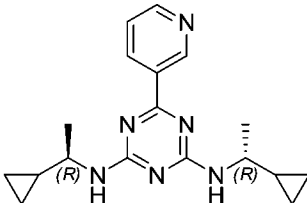
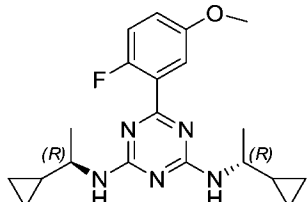
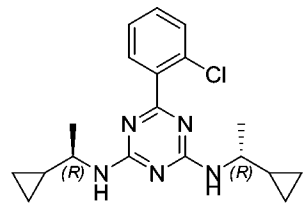
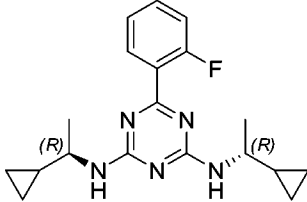
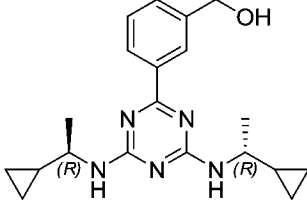
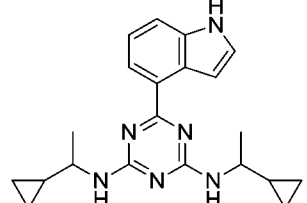
化合物3-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基)苯酚

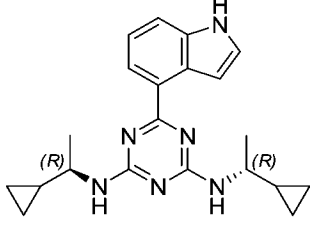


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99 - 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9

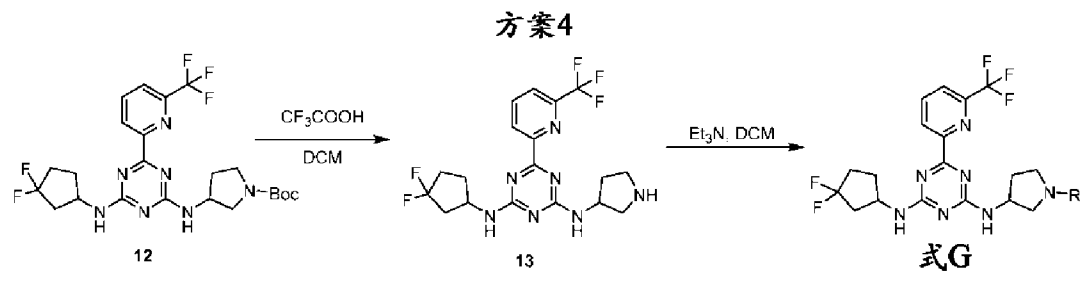
Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.78 - 5.04 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 4.3 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 0.43 (m, 8H) 。 LC-MS: *m/z* 340.2 (*M*+*H*)⁺ 。

表3：藉由以上方案3中所述的程序來製備以下目標。

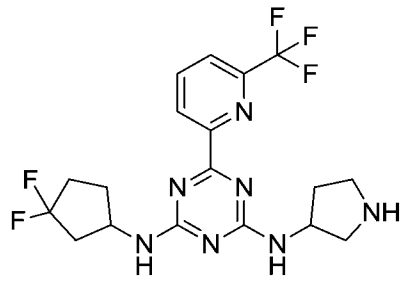
化合物編號	名稱	結構	LCMS	
			預期的MW	實驗值 (<i>M</i> +1) ⁺
92	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -雙(<i>R</i>)-1-環丙基乙基)-6-(吡啶-3-基)-1,3,5-三吡2,4-二胺		324.2	325.2
78	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -雙(<i>R</i>)-1-環丙基乙基)-6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡2,4-二胺		371.2	372.2
66	6-(2-氯苯基)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -雙((<i>R</i>)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡2,4-二胺		357.2	358.2
77	6-(2-氟苯基)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -雙((<i>R</i>)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡2,4-二胺		341.2	342.2
82	(3-(4,6-雙(<i>R</i>)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡2-基)苯基)甲醇		353.2	354.2
	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -雙(1-環丙基乙基)-6-(1 <i>H</i> -吡咯-4-基)-1,3,5-三吡2,4-二胺		362.2	363.2

	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -雙(<i>R</i>)-1-環丙基乙基)-6-(1 <i>H</i> -吡咯4-基)-1,3,5-三吡2,4-二胺		362.2	363.2
--	--	--	-------	-------

實例4 製備具有式G的二脂肪族三吡化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案4**製備。



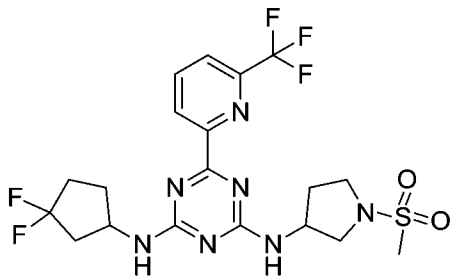
步驟1. 製備*N*²-(3,3-二氟環戊基)-*N*⁴-(吡咯啉-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡2,4-二胺。在0°C下，向3-(4-(3,3-二氟環戊基胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡2-基胺基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯（160 mg，0.3 mmol）於DCM（3 mL）中的溶液中添加TFA（1 mL）。在室溫下攪拌混合物2小時並且然後濃縮。用EtOAc萃取殘餘物。用NaHCO₃飽和水溶液和鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥並且然後濃縮，從而獲得所希望的產物，該產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。



LC-MS: m/z 430.2 (M+H)⁺。

步驟2. 製備*N*²-(3,3-二氟環戊基)-*N*⁴-(1-(甲基磺醯基)吡咯啉-3-基)-

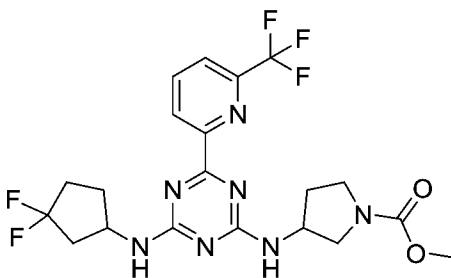
6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在室溫下攪拌N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(吡咯啶-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (20 mg, 0.05 mmol)、Et₃N (9.4 mg, 0.09 mmol)、MsCl (6 mg, 0.06 mmol) 於DCM (2 mL) 中的混合物過夜。濃縮混合物並且藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 - 8.46 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 - 5.38 (m, 2H), 4.80 - 4.53 (m, 2H), 3.76 - 3.52 (m, 2H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 1H)。LC-MS: *m/z* 508.1 (M+H)⁺。

使用以上所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

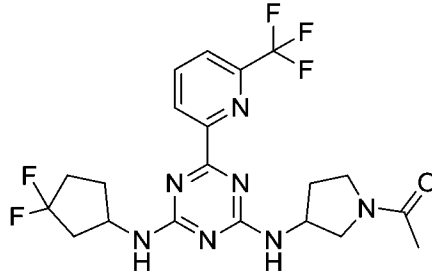
化合物3-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸甲酯。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58-8.48 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.94 - 5.18 (m, 2H), 4.72 - 4.47 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.28

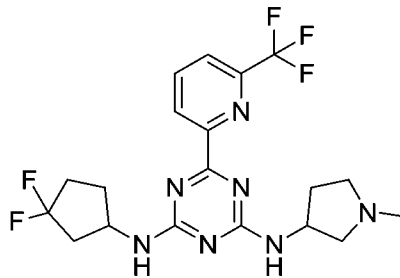
(m, 1H), 2.45 - 1.80 (m, 7H) 。 LC-MS: m/z 488.2 (M+H)⁺ 。

化合物1-(3-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)乙酮



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.84 - 4.30 (m, 2H), 3.97 - 3.52 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.50 - 2.22 (m, 3H), 2.22 - 1.98 (m, 3H), 1.25 (s, 3H) 。
LC-MS: m/z 472.2 (M+H)⁺ 。

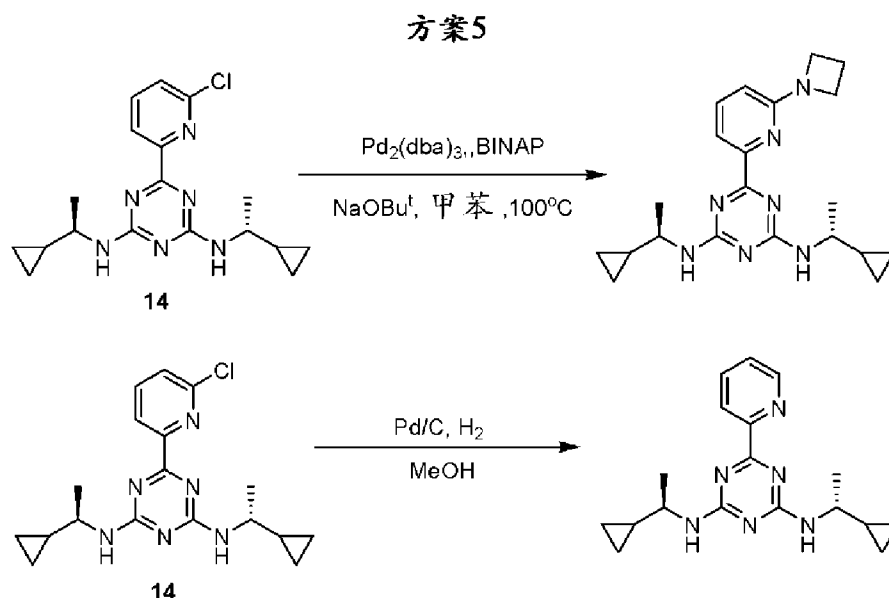
化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(1-甲基吡咯啉-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在0°C下，向3-(4-(3,3-二氟環戊基胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基胺基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯（25 mg，0.05 mmol）於THF（3 mL）中的溶液中添加LiAlH₄（5 mg，0.14 mmol）。在0°C下攪拌混合物2小時，然後在室溫下持續30分鐘，並且最後在60°C下持續2小時。用水淬滅反應混合物並藉由EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



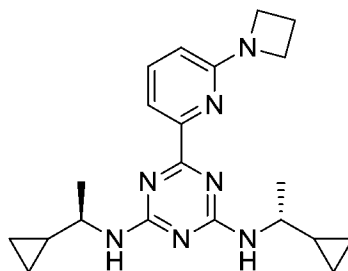
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (m, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 1H),

7.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.47 - 2.87 (m, 3H), 2.69 (m, 6H), 2.28 (m, 4H), 1.84 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 444.2 ($M+H$)⁺ 。

實例5 製備二脂肪族三吡化合物。 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案5**製備。

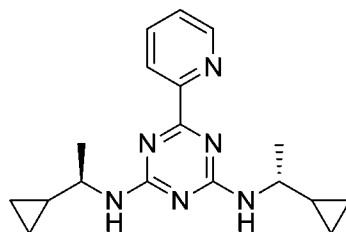


步驟1：製備6-(6-(氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((*R*)-1-環丙基-乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。 在100°C下，在氮氣氛圍下，攪拌6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (40 mg, 0.11 mmol)、氮雜環丁烷 (7.6 mg, 0.13 mmol)、2,2'-雙-(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (6.9 mg, 0.01 mmol)、三級丁醇鈉 (15 mg, 0.16 mmol) 以及三(二亞苄基丙酮)-二鈣 (10.2 mg, 0.01 mmol) 於甲苯 (3 mL) 中的混合物過夜。將混合物冷卻到室溫並過濾。在減壓下濃縮濾液並且藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



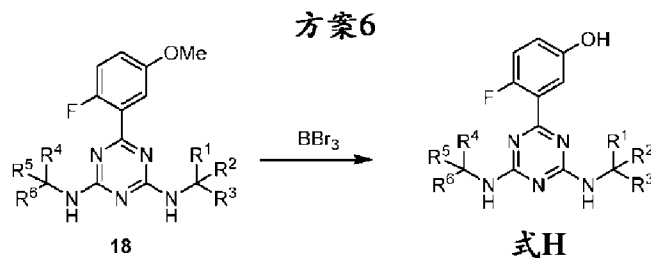
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 2H), 6.56 (d, $J=7.4$, 1H), 4.11 (t, $J=7.4$, 4H), 3.59 (m, 2H), 2.42 (p, $J=7.4$, 2H), 1.30 (d, $J=6.5$, 6H), 0.98 (s, 2H), 0.67 - 0.13 (m, 8H)。LC-MS: m/z 380.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟2：製備 N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。在氮氣氛圍下，向6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺 (20 mg, 0.05 mmol) 於甲醇 (2 mL) 中的溶液中添加Pd/C (2 mg)。然後在室溫下在氮氣球下攪拌混合物過夜。過濾混合物並濃縮濾液。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



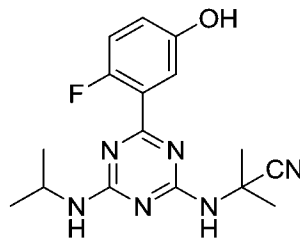
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.82 - 8.03 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 3.79 - 3.45 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.07 - 0.84 (m, 2H), 0.55 - 0.05 (m, 8H)。LC-MS: m/z 325.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例6 製備具有式H的二脂肪族三吡啶化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案6**製備。



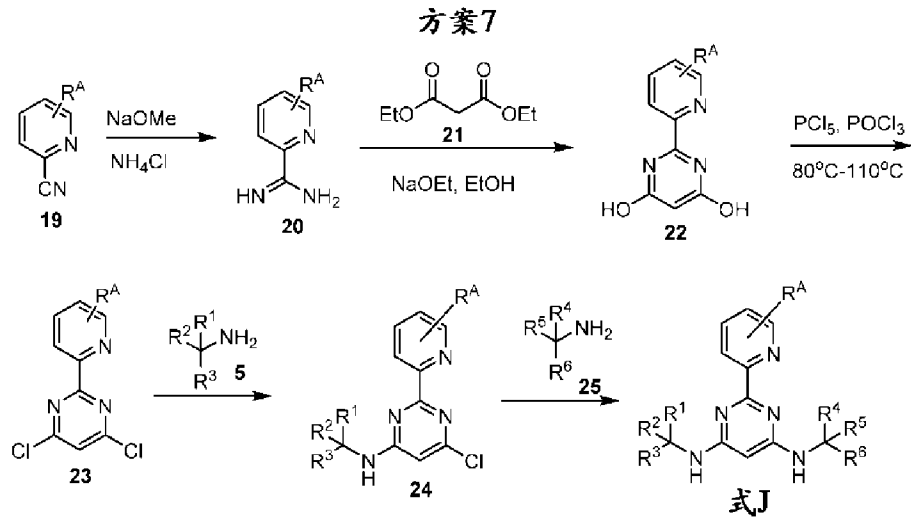
步驟1：製備2-((4-(2-氟-5-羥基苯基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙腈。在 -65°C 下，向2-((4-(2-氟-5-甲氧基苯基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙腈 (200 mg, 0.6 mmol) 於無水

DCM (3 mL) 中的溶液中逐滴添加 BBr_3 (0.6 mL) 並且在此溫度下攪拌反應混合物20分鐘。將混合物緩慢地升溫到 0°C 並攪拌10分鐘，並且然後在室溫下攪拌1小時。用冰的 NaHCO_3 飽和水溶液淬滅反應直到 $\text{pH} = 8$ 。用 EtOAc ($2 \times 10 \text{ mL}$) 萃取所得混合物。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



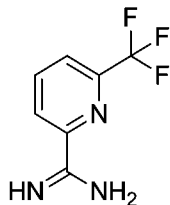
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (s, 1H), 6.96 (t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.72 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.26 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6H)。LC-MS: m/z 331.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例7 製備具有式J的二脂肪族嘧啶化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案7**製備。



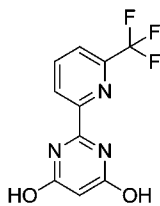
步驟1：製備6-(三氟甲基)甲吡啶脒。在 0°C 下，向6-(三氟甲基)吡啶甲腈 (50 mg, 0.3 mmol, 1 當量) 於 EtOH (3 mL) 中的溶液中添加 NaOMe (1.6 mg, 0.03 mmol, 0.1 當量)。在室溫下攪拌混合物1小時，

接著添加 NH_4Cl (21 mg, 0.39 mmol, 13當量)。在 90°C 下攪拌所得混合物1小時並冷卻到室溫。用 NaHCO_3 飽和水溶液調節混合物pH到9並且然後用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



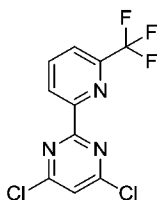
LC-MS: m/z 190.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟2：製備2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二醇。向鈉 (366 mg, 15.9 mmol, 5.0 eq) 於無水EtOH (6 mL) 中的溶液中逐滴添加6-(三氟甲基)甲吡啶脒 (600 mg, 3.2 mmol) 於EtOH中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時，接著添加丙二酸二乙酯 (1 mL, 6.4 mmol, 2.0當量)。在回流下攪拌混合物過夜並且然後冷卻到室溫。藉由1 N HCl水溶液調節所得混合物pH到7。過濾懸浮液並用水洗滌濾餅。將固體懸浮於MeOH中並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到所希望的產物，該產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟中。



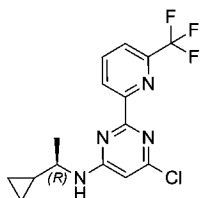
LC-MS: m/z 256.0 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

步驟3：製備4,6-二氫-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶。在 90°C 下攪拌2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二醇 (1 g, 3.9 mmol) 於 POCl_3 (6 mL) 中的溶液過夜並且然後濃縮以去除揮發物。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



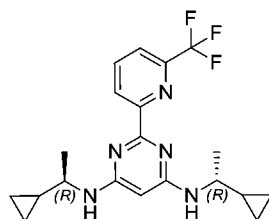
LC-MS: m/z 294.0 (M+H)⁺。

步驟4：製備(R)-6-氯-N-(1-環丙基乙基)-2-(6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)嘧啶-4-胺。向4,6-二氯-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶（80 mg，0.27 mmol，1當量）於THF（3 mL）中的溶液中添加(R)-1-環丙基乙胺（0.06 mL，0.6 mmol，2.2當量）和Et₃N（0.07 mL，0.54 mmol，2當量）。在室溫下攪拌反應混合物過夜並濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



LC-MS: m/z 343.1 (M+H)⁺。

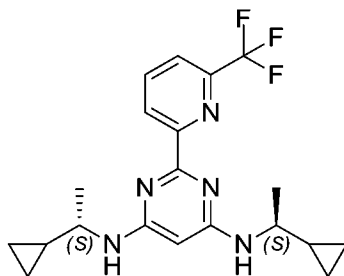
步驟5：製備N⁴,N⁶-雙((R)-1-環丙基乙基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二胺。向(R)-6-氯-N-(1-環丙基乙基)-2-(6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)嘧啶-4-胺（50 mg，0.15 mmol，1當量）於DMSO（2 mL）中的溶液中添加(R)-1-環丙基乙胺鹽酸鹽（22 mg，0.18 mmol，1.2當量）和DIPEA（0.08 mL，0.45 mmol，3當量）。在微波下，在160°C下，照射混合物1.5小時。在添加(R)-1-環丙基乙胺（0.18 mmol，1.2當量）之後，攪拌所得混合物並在微波下在160°C下再照射2小時。將混合物冷卻到室溫並且然後分配於EtOAc與水之間。用水和鹽水洗滌有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.19 (m, 3H), 3.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.96 - 0.72 (m, 2H), 0.52 - 0.33 (m, 4H), 0.33 - 0.10 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 392.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

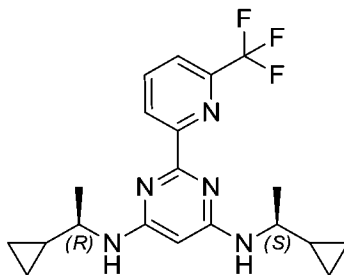
使用以上所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物 N^4,N^6 -雙((*S*)-1-環丙基乙基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.22 (m, 3H), 3.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.40 - 1.15 (m, 6H), 0.95 (m, 2H), 0.61 - 0.44 (m, 4H), 0.31 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 392.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^4 -((*R*)-1-環丙基乙基)- N^6 -((*S*)-1-環丙基乙基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二胺



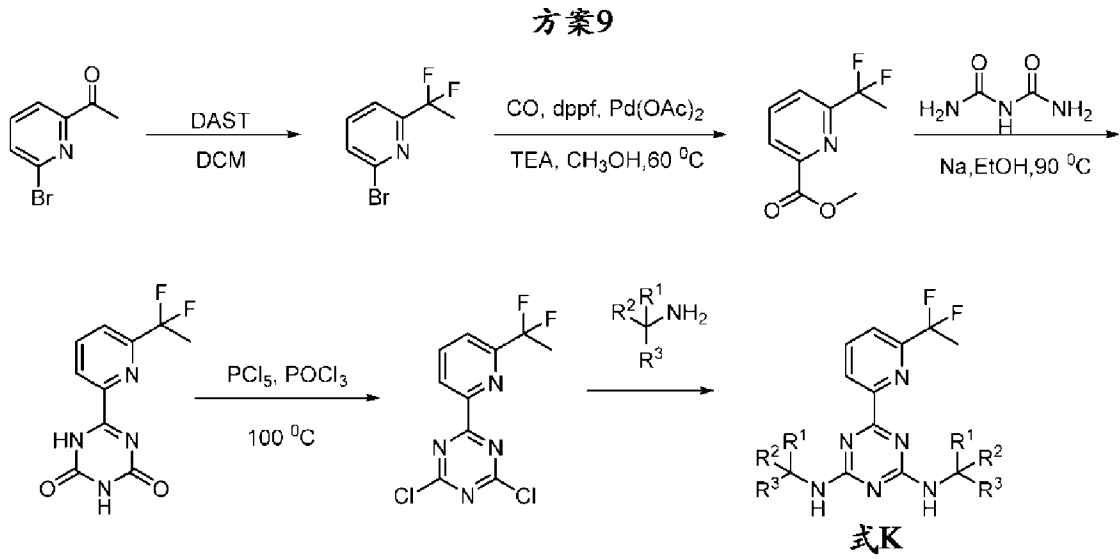
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J =$

7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (m, 3H), 3.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.25 (m, 6H), 0.97 (m 2H), 0.61 - 0.44 (m, 4H), 0.31 (m, 4H) 。 LC-MS: *m/z* 392.2 (*M*+H)⁺ 。

表7：藉由以上方案7中所述的程序製備以下化合物。

化合物編號	名稱	結構	LCMS	
			預期的MW	實驗值 (<i>M</i> +1) ⁺
	<i>N</i> ⁴ , <i>N</i> ⁶ -雙-(1-環丙基乙基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二胺		391.2	392.2

實例9. 製備具有式K的對稱二脂肪族三吡化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案9**製備。



步驟1：製備2-溴-6-(1,1-二氟乙基)吡啶。

在0°C下，經30分鐘，向1-(6-溴吡啶-2-基)乙酮（26 g，130 mmol）於無水DCM（150 mL）中的溶液中逐滴添加DAST（84 mL，650 mmol）。然後使反應混合物緩慢地升溫到室溫，並攪拌直到反應完全為

止。將所得混合物緩慢地倒入冰（300 g）中並用DCM（2 × 50 mL）萃取。用水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得2-溴-6-(1,1-二氟乙基)吡啶。LC-MS: m/z 222.0 (M+H)⁺。

步驟2：製備6-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸甲酯。

向2-溴-6-(1,1-二氟乙基)吡啶（30.2 g，136 mmol）於MeOH（300 mL）中的溶液中添加1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵（7.5 g，13.6 mmol）、三乙胺（28.4 mL，204 mmol）以及Pd(OAc)₂（1.52 g，6.7 mmol）。在60°C下，在CO氛圍（60 psi）下，攪拌混合物16小時。過濾所得混合物並在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得6-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸甲酯。LC-MS: m/z 202.2 (M+H)⁺。

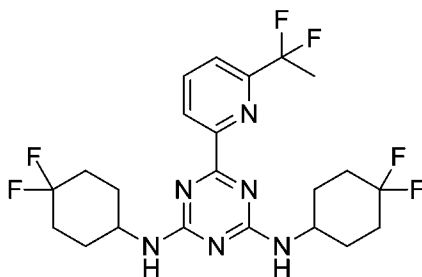
步驟3：製備6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮。向NaOEt於EtOH中的溶液（從鈉（1.9 g，82.6 mmol和EtOH（150 mL）新鮮製備）中添加6-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸甲酯（2.8 g，28 mmol）和縮二脲（14.0 g，70 mmol）。在90°C下攪拌混合物16小時並在減壓下濃縮。向殘餘物中添加水（50 mL）。用1 N HCl調節所得混合物pH到7，並且然後過濾。用水洗滌濾餅，並在高真空下乾燥，從而獲得6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS: m/z 255.1 (M+H)⁺。

步驟4：製備2,4-二氯-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡。

向6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮（6 g，25 mmol）於POCl₃（60 mL）中的溶液中添加PCl₅（26 g，125 mmol）。在100°C下攪拌混合物16小時並在減壓下濃縮。藉由標準方法純

化殘餘物，從而獲得2,4-二氯-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 2.16 (q, 3H)。LC-MS: m/z 292.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

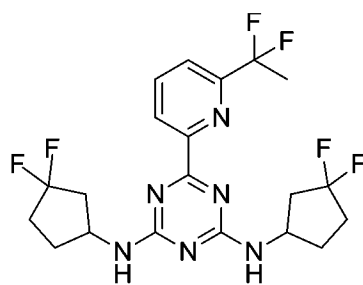
步驟5：製備 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 在室溫下，向2,4-二氯-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡 (582 mg, 2.0 mmol, 1.0當量) 和4,4-二氟環己胺鹽酸鹽 (752 mg, 4.4 mmol, 2.2當量) 於THF (12 mL) 中的混合物中添加CsF (1.2 g, 8.0 mmol, 2當量) 和DIPEA (1.4 mL, 8.0 mmol, 4當量)。在60°C下攪拌混合物過夜並且然後過濾。在減壓下濃縮濾液並且藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.40 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.07-5.46 (m, 2H), 3.99-4.18 (m, 2H), 1.71-2.17 (m, 19H)。LC-MS: m/z 489.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

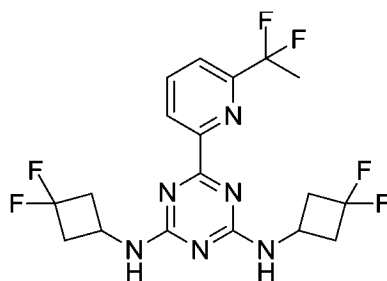
使用在實例9中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物 N^2,N^4 -雙(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



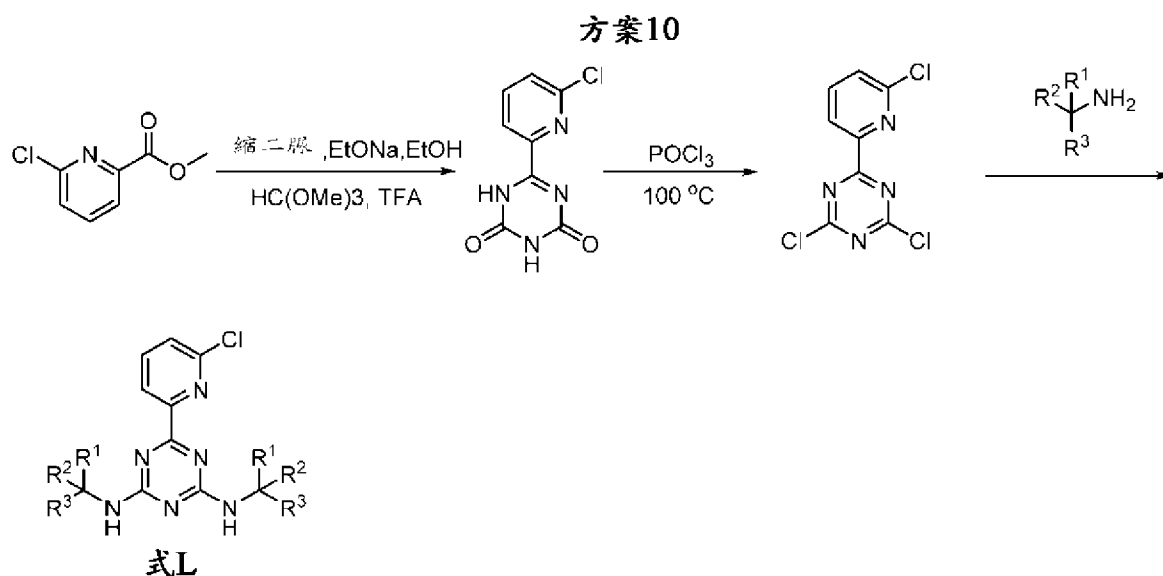
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.43 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.28-5.70 (m, 2H), 4.54-4.71 (m, 2H), 1.72-2.65 (m, 15H) 。 LC-MS: m/z 461.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2, N^4 -雙(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.42 (m, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 5.42-5.85 (m, 2H), 4.35-4.52 (m, 2H), 3.04 (bs, 4H), 2.62 (bs, 4H), 2.04-2.16 (m, 3H) 。 LC-MS: m/z 433.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

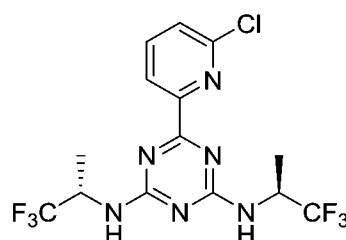
實例10. 製備具有式L的對稱二脂肪族三吡啶化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用方案10製備。



步驟1：製備6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮。向乾燥的三頸圓底燒瓶中添加縮二脲（14.8 g，0.14 mol）、6-氯吡啶甲酸甲酯（21 g，0.12 mol）以及EtOH（250 mL）。用N₂使混合物脫氣三次並且然後在25°C下攪拌20分鐘。然後使溫度上升到50°C，接著添加HC(OMe)₃（17 mL，0.14 mol）和TFA（1.37 g，0.01 mol）。在此溫度下攪拌反應混合物（淺黃色漿料）30分鐘，接著逐滴添加NaOEt於EtOH中的溶液（20% wt，163 g，0.48 mol）。將所得微黃色稠漿料加熱到回流持續2小時，直到反應完全為止。將混合物冷卻到室溫並在減壓下濃縮。用水（200 mL）處理殘餘物並在減壓下濃縮，以去除殘留的乙醇。然後向殘餘物中添加（在攪拌的同時）水（300 mL）以形成透明褐色溶液。將溶液冷卻到10°C並藉由6 N HCl緩慢地調節到pH 1。再攪拌所得混合物2小時並過濾。用HCl水溶液（pH = 1）洗滌濾餅，收集並懸浮於DCM（300 mL）中。在室溫下攪拌懸浮液2小時，過濾並乾燥，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 225.0 (M+H)⁺。

步驟2：製備2,4-二氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三吡。該程序與上文所述的實例1步驟3相同。LC-MS: m/z 260.9 (M+H)⁺。

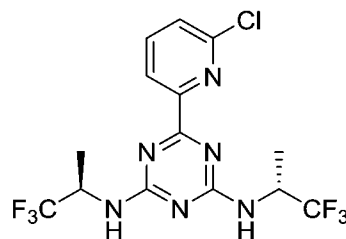
步驟3：製備6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在 N_2 氛圍下，在50°C下，攪拌2,4-二氯-6-(6-氯-吡啶-2-基)-1,3,5-三吡（0.27 g，1.04 mol）、(*R*)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽（0.39 g，2.6 mol）以及碳酸鉀（0.43 g，3.1 mol）於無水1,4-二噁啉（2.5 mL）中的混合物36小時，然後在100°C下再持續36小時，直到反應完全為止。藉由矽藻土過濾所得混合物並用EtOAc洗滌濾餅。濃縮濾液並藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.61 (m, 1.5H), 5.25 (m, 0.5H), 5.09 (m, 0.5H), 4.88 (m, 1.5H), 1.54 - 1.26 (m, 6H)。LC-MS: m/z 415 ($M+H$) $^+$ 。

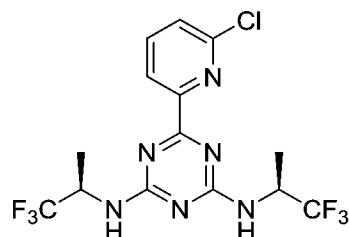
使用在實例10中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



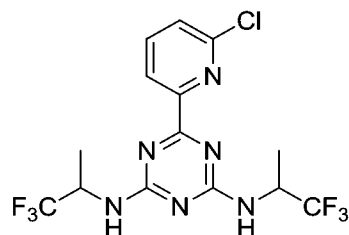
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 - 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.70 - 5.13 (m, 2H), 5.09 - 4.71 (m, 2H), 1.34 (m, 6H)。LC-MS: m/z 415 ($M+H$) $^+$ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



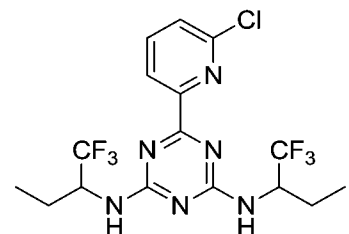
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 - 8.23 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.68 - 5.20 (m, 2H), 5.18 - 4.81 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 6H) 。 LC-MS: *m/z* 415 (M+H)⁺ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 - 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.70 - 5.13 (m, 2H), 5.09 - 4.71 (m, 2H), 1.34 (m, 6H) 。 LC-MS: *m/z* 415 (M+H)⁺ 。

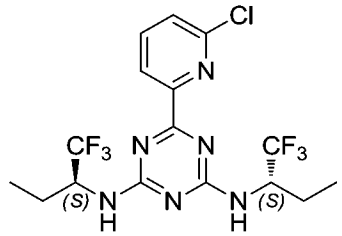
化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙(1,1,1-三氟丁-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.67 - 5.12 (m, 2H), 4.98 - 4.65 (m, 2H),

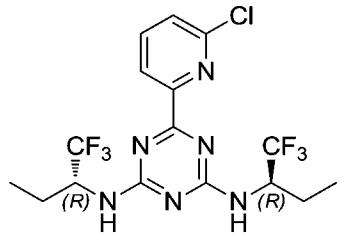
2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.06 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 6H) 。 LC-MS: m/z 443 ($M+H$)⁺ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙((S)-1,1,1-三氟丁-2-基)-1,3,5-三
吡-2,4-二胺



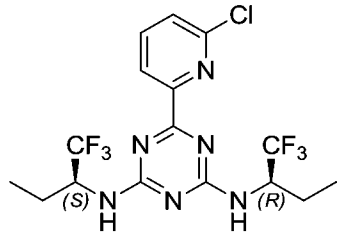
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.35 (t, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 5.49-5.63 (m, 2H), 4.72-4.89 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.02-1.08 (t, 6H) 。 LC-MS: m/z 443 ($M+H$)⁺ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙((R)-1,1,1-三氟丁-2-基)-1,3,5-三
吡-2,4-二胺



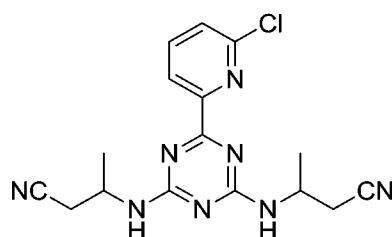
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.35 (t, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 5.16-5.71 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 2H), 1.02-1.08 (t, 6H) 。 LC-MS: m/z 443 ($M+H$)⁺ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-((R)-1,1,1-三氟丁-2-基)-N⁴-((S)-1,1,1-
三氟丁-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



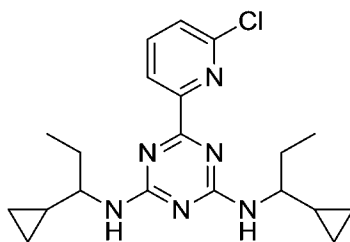
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.35 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47-7.49 (d, 1H), 5.35-5.66 (m, 2H), 4.91-5.13 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.00-2.23 (d, 3H), 1.31-1.42 (d, 1H), 1.03-1.07 (m, 6H) 。 LC-MS: m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物3,3'-((6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(氮二基))二丁腈



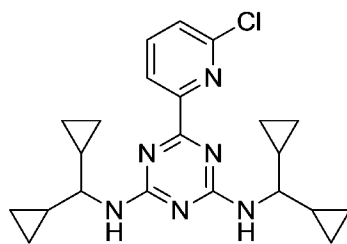
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.61 - 5.18 (m, 2H), 4.59 - 4.20 (m, 2H), 2.85 - 2.60 (m, 4H), 1.44 - 1.36 (m, 6H) 。 LC-MS: m/z 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2, N^4 -雙(1-環丙基丙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



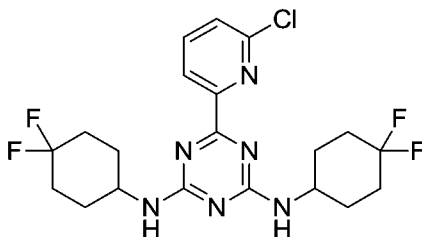
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.37 - 5.08 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 4H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.92 - 0.80 (m, 2H), 0.66 - 0.20 (m, 8H) 。 LC-MS (m/z): 387.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2, N^4 -雙(二環丙基甲基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



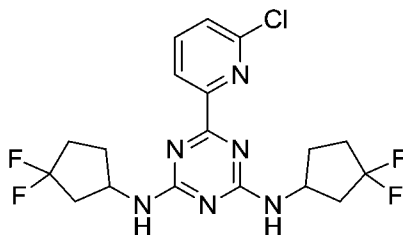
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.50 - 5.01 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 0.89 (m, 4H), 0.50 - 0.21 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 411.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2, N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



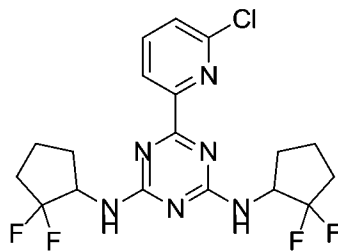
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64-6.12 (m, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H), 2.17-1.70 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2, N^4 -雙(3,3-二氟環戊基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



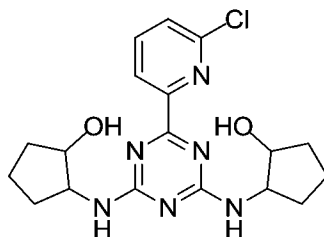
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 - 8.25 (m, 1H), 7.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.78 - 5.37 (m, 2H), 4.69 - 4.53 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.51 - 1.98 (m, 8H), 1.85 - 1.76 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 431.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙(2,2-二氟環戊基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



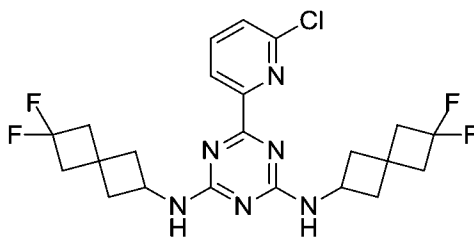
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 - 8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.63 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 2.41-2.08 (m, 6H), 1.83 (m, 4H), 1.66 (s, 2H) 。 LCMS: m/z 431(M+H)⁺ 。

化合物2,2'-((6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(氮二基))二環戊醇



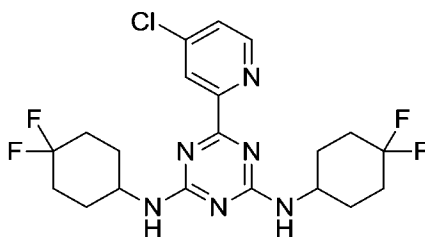
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 - 8.17 (m, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.30 - 5.83 (m, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.88 - 1.65 (m, 6H), 1.51 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 391(M+H)⁺ 。

化合物6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



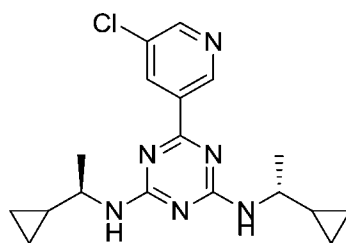
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25 - 7.78 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 2.72- 2.66 (m, 4H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H), 2.22 - 2.19 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 483($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物6-(4-氯吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.02 (m, 2H), 1.98-1.61 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 459.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

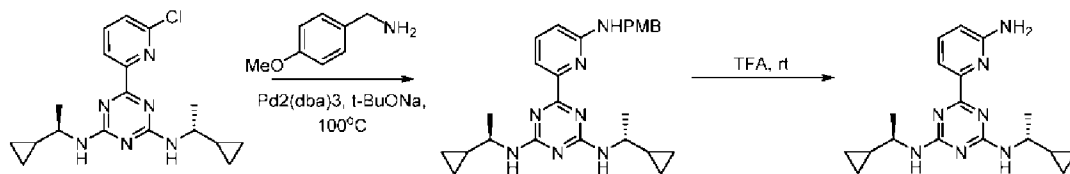
化合物6-(5-氯吡啶-3-基)- N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



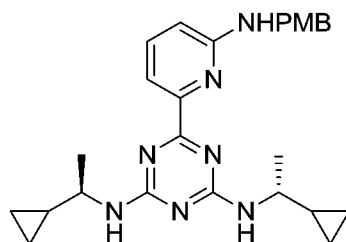
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (m, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.06 (m, 2H), 3.78 - 3.40 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.56 - 0.38 (m, 6H), 0.29 (s, 2H) 。 LC-MS: m/z 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例11 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用方案11製備。

方案11

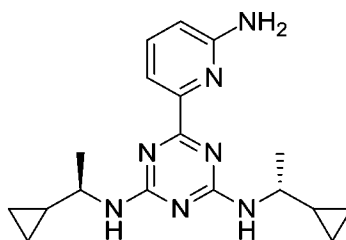


步驟1. 製備 N^2,N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-6-(6-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在室溫下，在 N_2 氛圍下，向6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺（120 mg，0.33 mmol）、(4-甲氧基苄基)胺（69 mg，0.51 mmol）、BINAP（42 mg，0.66 mmol）以及t-BuONa（63 mg，0.66 mmol）於無水二噁咻（2 mL）中的溶液中一次性添加 $Pd_2(dba)_3$ （30 mg，0.033 mmol）。然後在100°C下攪拌反應混合物過夜，然後在減壓下濃縮，從而獲得所希望的產物。



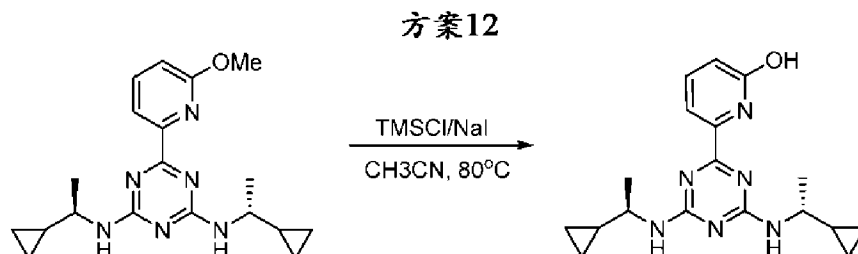
LCMS: m/z 460 ($M+H$)⁺。

步驟2. 製備6-(6-胺基吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在 N_2 氛圍下，將 N^2,N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-6-(6-(4-甲氧基苄基胺基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺（80 mg，0.17 mmol）溶解於TFA（0.5 mL）中。然後在室溫下攪拌溶液混合物過夜，然後在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。



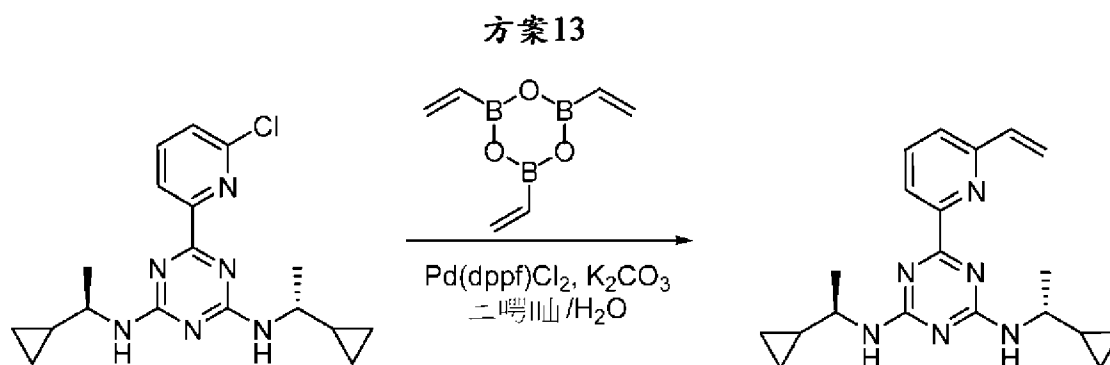
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 - 7.54 (m, 2H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 6.24 - 5.30 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 6H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.58 - 0.26 (m, 8H)。LCMS: m/z 340.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例12 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案12**製備。



步驟1. 製備6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基)吡啶-2-醇。在室溫下，向 N^2, N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (50 mg, 0.14 mmol) 和NaI (63 mg, 0.42 mmol) 於無水 CH_3CN (1 mL) 中的混合物中一次性添加TMSCl (46 mg, 0.42 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物6小時，然後在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (br s, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 6H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), 0.62 - 0.21 (m, 8H)。LCMS: m/z 341.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

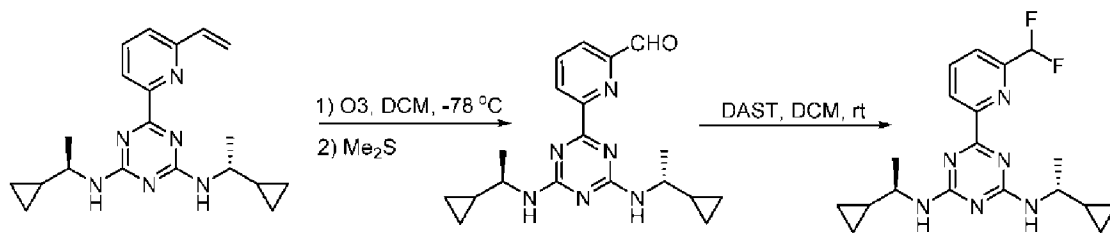
實例13 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案13**製備。



步驟1. 製備 N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(6-乙烯基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在 N_2 氛圍下，向6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (200 mg, 0.56 mmol)、2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷 (135 mg, 0.84 mmol) 以及 K_2CO_3 (154 mg, 1.11 mmol) 於二噁呋 (2 mL) 和 H_2O (0.8 mL) 中的懸浮液中一次性添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0.06 mmol)。在 $100^\circ C$ 下攪拌反應混合物過夜，然後冷卻到室溫並用水淬滅。用EtOAc (20 mL $\times$ 2) 萃取所得混合物。用水和鹽水洗滌合併的有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 - 8.15 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.16 (m, 2H), 3.72 - 3.52 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 6H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.58 - 0.21 (m, 8H)。LCMS: m/z 351.1 ($M+H$) $^+$ 。

實例14 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案14**製備。

方案14



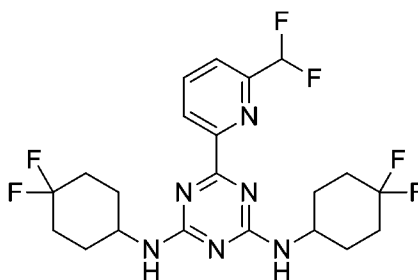
步驟1. 製備6-(4,6-雙(((R)-1-環丙基乙基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)吡啶甲醛。在 $-78^\circ C$ 下，將臭氧鼓泡到 N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(6-乙烯基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (120 mg, 0.34 mmol) 於DCM (2 mL) 中的溶液中持續1小時。在藉由 N_2 淨化過量臭氧之後，在 $0^\circ C$ 下，將 Me_2S (0.2 mL) 添加到反應混合物中。濃縮所得混合物並且藉由標準方

法純化殘餘物，從而獲得所希望的產物。LCMS: m/z 353 ($M+H$)⁺。

步驟2. 製備 N^2,N^4 -雙((*R*)-1-環丙基乙基)-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在0°C下，向6-(4,6-雙((*R*)-1-環丙基乙基氨基)-1,3,5-三吡-2-基)吡啶甲醛（50 mg，0.14 mmol）於無水DCM（2 mL）中的溶液中逐滴添加DAST（68 mg，0.43 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物過夜。在0°C下，用NaHCO₃飽和水溶液（5 mL）緩慢地淬滅所得混合物，然後用DCM（40 mL）萃取。用水和鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，濃縮，並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.70 (m, 1H), 5.47 - 5.21 (m, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 6H), 0.92 - 0.86 (m, 2H), 0.58 - 0.21 (m, 8H)。LCMS: m/z 375 ($M+H$)⁺。

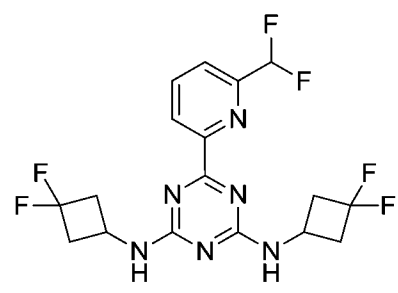
使用在實例14中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.01 (br s., 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 - 7.01 (m, 1H), 5.02 - 5.55 (m, 2H), 3.95 - 4.20 (m, 2H), 2.14 (m, 8H), 1.86 - 1.98 (m, 4H), 1.77 (m, 4H)。LC-MS: m/z 475 ($M+H$)⁺。

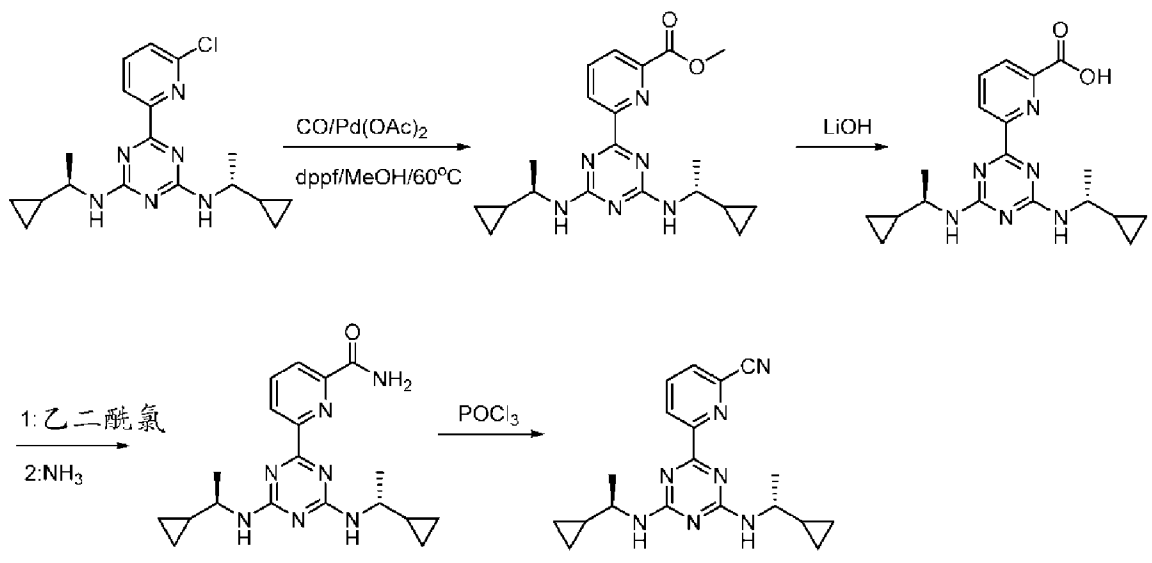
化合物N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 - 8.35 (m, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.98 - 5.29 (m, 2H), 4.70 - 4.16 (m, 2H), 3.24 - 2.92 (m, 4H), 2.79 - 2.44 (m, 4H) 。 LC-MS: *m/z* 419 (M+H)⁺ 。

實例15 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案15**製備。

方案15



步驟1：製備6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡-2-基)吡啶甲酸甲酯。向6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙((R)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (0.25 g, 0.7 mmol) 於MeOH (10 mL) 中的混合物中添加 dppf (80 mg, 0.15 mmol)、Pd(OAc)₂ (60 mg, 0.27 mmol) 以及Et₃N (150 mg, 1.5 mmol)。使反應混合物脫氣並用CO回填三次並且然後在

CO (60 psi) 氛圍下，在70°C下攪拌12小時。將所得混合物冷卻到室溫並在減壓下濃縮。用EtOAc (100 mL) 濕磨殘餘物並過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶甲酸甲酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (m, 1H), 8.24-8.22 (dd, 1H), 7.99-7.95 (t, 1H), 5.49 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.52-0.26 (m, 8H)。LCMS: m/z 383(M+H)⁺。

步驟2：製備6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶甲酸。向6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶甲酸甲酯 (150 mg, 0.40 mmol) 於水 (2.0 mL) 和THF (3.0 mL) 中的混合物中添加氫氧化鋰 (47 mg, 2.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物過夜，然後用HCl水溶液 (1 N) 酸化到pH 5-6並且用EtOAc萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，並在減壓下濃縮，從而得到所希望的產物。LCMS: m/z 367 (M-H)⁻。

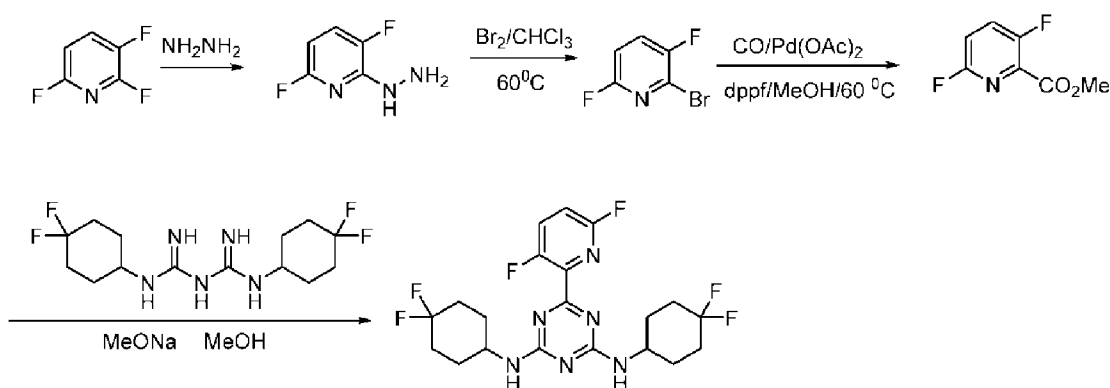
步驟3：製備6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶醯胺。向6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶甲酸 (120 mg, 0.32 mmol) 於無水DCM (5.0 mL) 和DMF (0.1 mL) 中的冰冷混合物中逐滴添加乙二醯氯 (65 mg, 0.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，然後用氨處理。在0°C下攪拌所得混合物10分鐘，並且然後濃縮並藉由標準方法純化，從而得到6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶醯胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.59 (s, 1H), 9.30-9.14 (m, 3H), 8.58-8.30 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 3.77-3.54 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.50-0.30 (m, 8H)。LCMS: m/z

368(M+H)⁺。

步驟4：製備6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶甲腈。 向6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶醯胺 (36 mg, 0.1 mmol) 於無水吡啶 (3.0 mL) 中的混合物中添加三氯化磷 (0.1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，然後在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而得到6-(4,6-雙((R)-1-環丙基乙基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)吡啶甲腈。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.48 (m, 1H), 8.24-8.22 (t, 1H), 7.73-7.71 (dd, 1H), 5.46-5.14 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 6H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.46-0.20 (m, 8H)。LCMS: m/z 350(M+H)⁺。

實例16 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案16**製備。

方案16



步驟1：製備3,6-二氟-2-肼基吡啶。 向2,3,6-三氟吡啶 (1.0 g, 7.5 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中的冰冷溶液中添加水合肼 (0.75 g, 15.0 mmol)。將反應混合物升溫到室溫並且然後在回流下加熱2小時。在將其冷卻到室溫之後，用水 (10 mL) 稀釋反應混合物並用DCM (2 × 20 mL) 萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮，從而獲得3,6-二氟-2-肼基吡啶。LC-MS (m/z): 146 (M+H)⁺。

步驟2：製備2-溴-3,6-二氟吡啶。 在室溫下，向3,6-二氟-2-肼基吡啶

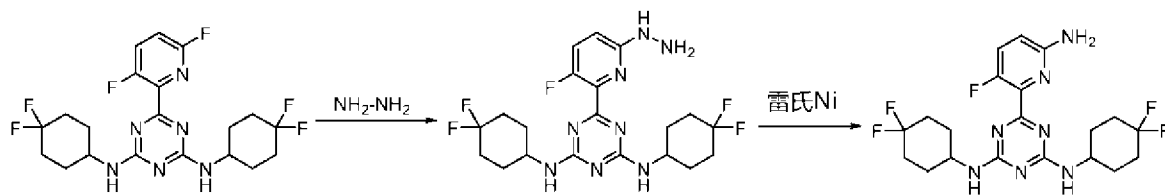
(1.1 g, 7.0 mmol) 於氯仿 (20 mL) 中的攪拌溶液中逐滴添加溴 (1.8 g, 11.2 mmol)。將反應混合物加熱到60°C，持續1.5小時。將所得混合物冷卻到室溫，用NaHCO₃飽和水溶液淬滅，並且用二氯甲烷 (2 × 20 mL) 萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得2-溴-3,6-二氟吡啶。LC-MS: m/z 194 (M+H)⁺。

步驟3：製備3,6-二氟吡啶甲酸甲酯。向2-溴-3,6-二氟吡啶 (0.8 g, 4.1 mmol) 於MeOH (10 mL) 中的溶液中添加dppf (0.3 g, 0.56 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.1 g, 0.45 mmol) 以及Et₃N (1.6 mL, 8.2 mmol)。使懸浮液脫氣並用CO氛圍回填三次。在CO氛圍 (60 psi) 下，在70°C下攪拌所得混合物12小時，然後冷卻到室溫並在減壓下濃縮。用EtOAc (150 mL) 濕磨殘餘物並過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得3,6-二氟吡啶甲酸甲酯。LC-MS: m/z 174 (M+H)⁺。

步驟4：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。向N¹,N⁵-雙(4,4-二氟環己基)-雙胍 (167 mg, 0.50 mmol) 和3,6-二氟吡啶甲酸甲酯 (130 mg, 0.75 mmol) 於MeOH (5 mL) 中的懸浮液中添加NaOMe (81 mg, 1.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物過夜，然後倒入水中，並用EtOAc萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機萃取物，並在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.61 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.46-5.10 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 8H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 4H)。LC-MS: m/z 461 (M+H)⁺。

實例17 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用方案17製備。

方案17

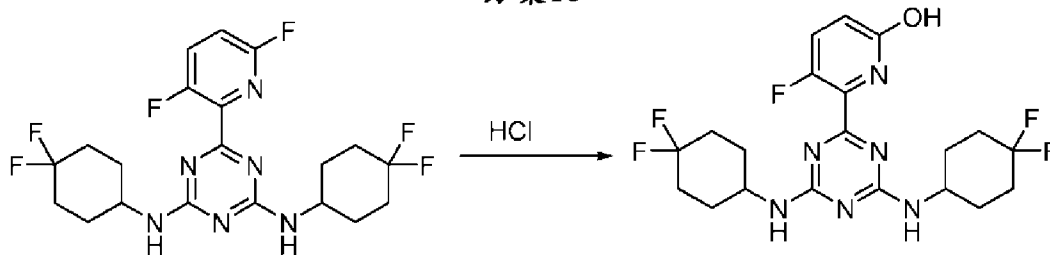


步驟1：製備 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(3-氟-6-肼基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟-環己基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (230 mg, 0.50 mmol) 於THF (20 mL) 中的溶液中添加水合肼 (150 mg, 3.0 mmol)。在60°C下攪拌反應混合物2.5小時。在冷卻到室溫之後，用DCM稀釋反應混合物並用水洗滌。分離有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮，從而得到所希望的產物。LC-MS (m/z): 473.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟2：製備6-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟-環己基)-6-(3-氟-6-肼基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (47 mg, 0.1 mmol) 於甲醇 (5.0 mL) 中的溶液中添加雷氏Ni (100 mg)。在 H_2 氛圍下，在室溫下，攪拌反應混合物過夜，然後過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.39 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 12H), 1.76-1.68 (m, 4H)。LC-MS: m/z 458.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例18 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用方案18製備。

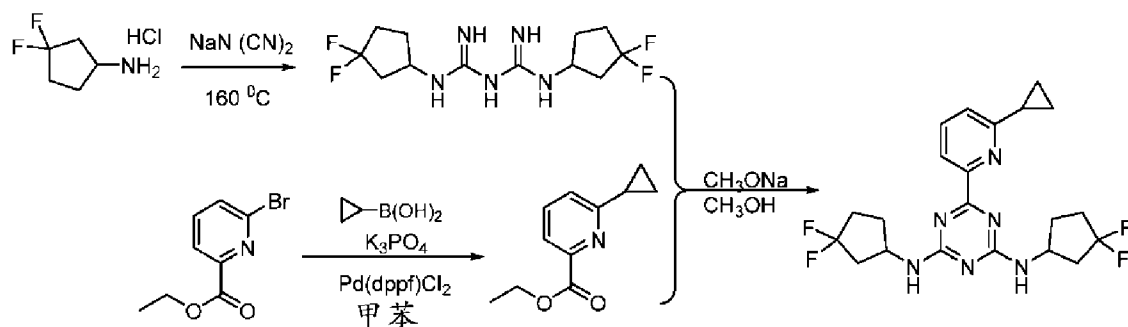
方案18



步驟1：製備6-(4,6-雙((4,4-二氟環己基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)-5-氟吡啶-2-醇。在100°C下，攪拌N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺（100 mg，0.22 mmol）於濃HCl（5.0 mL）中的混合物過夜。濃縮所得混合物並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 5.47-5.17 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 2H), 2.11-1.66 (m, 16H)。LCMS: m/z 459(M+H)⁺。

實例19 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案19**製備。

方案19



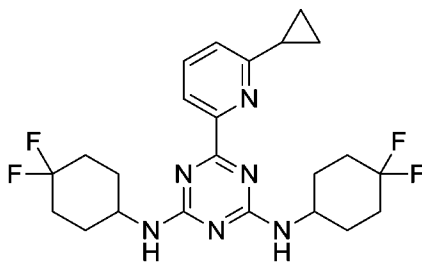
步驟1：製備N¹,N⁵-雙(3,3-二氟環戊基)-雙胍。在160°C下加熱3,3-二氟環戊胺鹽酸鹽（3 g，19.1 mmol）和雙氰胺（1.7 g，19.1 mmol）的混合物1小時。將所得產物溶解於MeOH中，然後過濾。濃縮濾液，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 310.2 (M+H)⁺。

步驟2：製備6-環丙基吡啶甲酸乙酯。向6-溴吡啶甲酸乙酯（200 mg，0.87 mmol）和環丙基硼酸（149 mg，1.74 mmol）於甲苯（15 mL）中的混合物中添加K₃PO₄（369 mg，1.74 mmol）和二氯(二苯基膦基二茂鐵)鈀（11 mg，0.017 mmol）。在N₂氛圍下，在100°C下攪拌所得混合物過夜，然後冷卻到室溫並過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 192.1 (M+H)⁺。

步驟3：6-(6-環丙基吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙(3,3-二氟環戊基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。向 N^1,N^5 -雙(3,3-二氟環戊基)-雙胍 (50 mg, 0.16 mmol) 和6-環丙基吡啶甲酸乙酯 (62 mg, 0.33 mmol) 於甲醇 (5 mL) 中的混合物中添加NaOMe (44 mg, 0.80 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物過夜，並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc與水之間。分離有機層，用鹽水洗滌，並用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43-8.33 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.25-7.23 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.66-6.52 (m, 1H), 5.90-5.79 (m, 1H), 4.74-4.45 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 8H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.42-1.40 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.25-1.01 (m, 2H)。LC-MS: m/z 437.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

使用在實例19中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

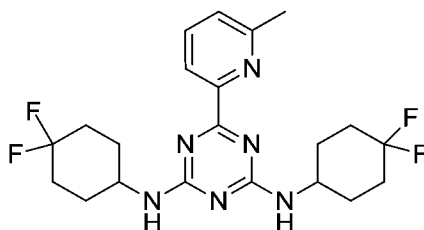
化合物6-(6-環丙基吡啶-2-基)- N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.16 - 1.74 (m, 16H), 1.25 (s, 2H), 1.02 (s, 2H), 0.87 (m, 1H)。LCMS: m/z 465($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

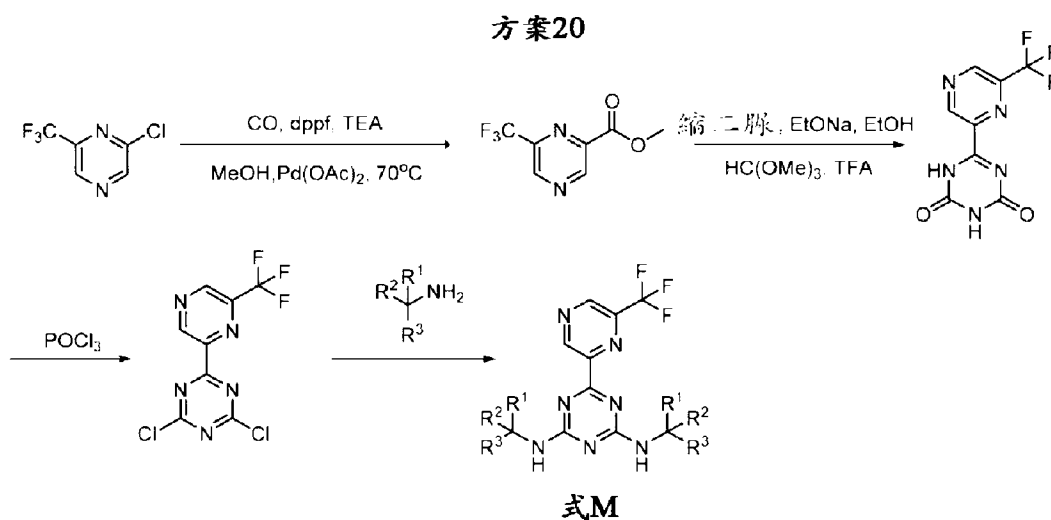
化合物 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(6-甲基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺

2,4-二胺



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.181 - 8.11 (m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.29(s, 1H), 5.46 - 5.07 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 9H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 3H)。
LCMS: m/z 439($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例20 製備具有式M的對稱二脂肪族三吡化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案20**製備。



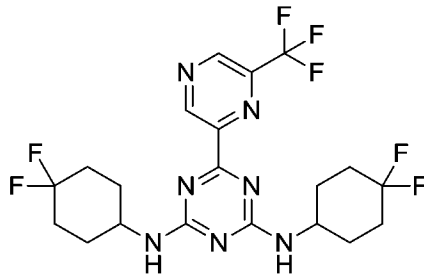
步驟1：製備6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯。向2-氯-6-(三氟甲基)吡啶 (1 g, 5.5 mmol) 於MeOH (5.5 mL) 中的混合物中添加dppf (0.16 g, 0.29 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 g, 0.44 mmol) 以及 Et_3N (0.12 mL, 8.2 mmol)。使懸浮液在真空中脫氣並且然後用CO回填三次。在CO氛圍 (80 psi) 下，在70°C下攪拌所得混合物2天，直到反應完全為止。將混合物冷卻到室溫並在減壓下在30°C下濃縮。向殘餘物中添加EtOAc (150

mL)。過濾懸浮液並濃縮濾液，並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 207 (M+H)⁺。

步驟2：製備6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4(1H,3H)-二酮。該程序與上文所述的實例1步驟2相同。LC-MS: m/z 260 (M+H)⁺。

步驟3：製備2,4-二氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶。向6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2.8 g, 0.011 mol) 於POCl₃ (30 mL) 中的溶液中添加Et₃N (0.3 mL)。在100°C下攪拌混合物16小時，直到反應完全為止。濃縮所得混合物並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 296 (M+H)⁺。

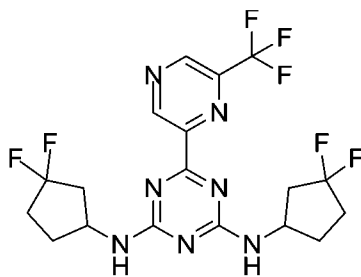
步驟4：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。該程序與實例1步驟4相同。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 5.49-5.15 (m, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 2.17-1.58 (m, 16H)。LC-MS: m/z 494 (M+H)⁺。

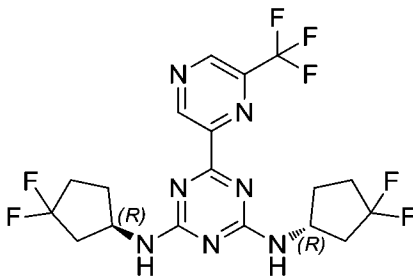
使用在以上實例20中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



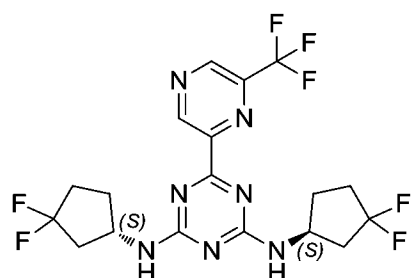
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.68 - 5.37 (m, 2H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.32 - 1.85 (m, 10H) ° LC-MS: *m/z* 466 (M+H)⁺ °

**N²,N⁴-雙((R)-3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡嘐-2-基)-1,3,5-三
嘐-2,4-二胺**



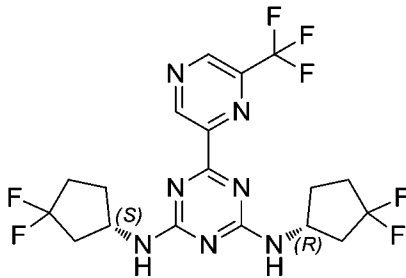
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77-9.71 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 5.68-5.37 (m, 2H), 5.54-4.72 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.17-2.13 (m, 6H) ° LC-MS: *m/z* 466 (M+H)⁺ °

**N²,N⁴-雙((S)-3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡嘐-2-基)-1,3,5-三
嘐-2,4-二胺**



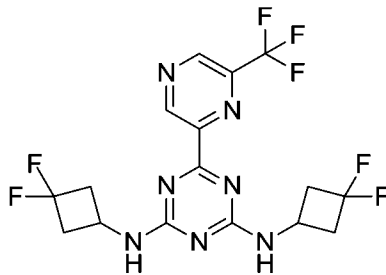
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.38 (m, 2H), 4.83 - 4.38 (m, 2H), 2.80 - 1.76 (m, 12H) ° LC-MS: *m/z* 466 (M+H)⁺ °

N²-((R)-3,3-二氟環戊基)-N⁴-((S)-3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



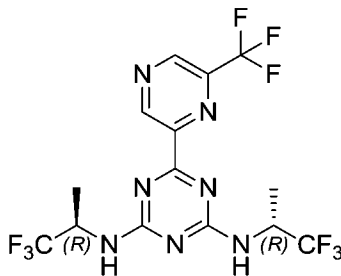
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.68 - 5.37 (m, 2H), 4.81 - 4.40 (m, 2H), 2.79 - 1.73 (m, 12H) 。 LC-MS: *m/z* 466 (M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 5.84 - 5.49 (m, 2H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 4H) 。 LC-MS: *m/z* 438 (M+H)⁺ 。

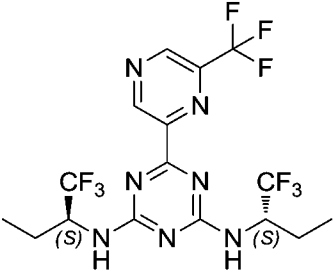
6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.80 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 5.22-4.88

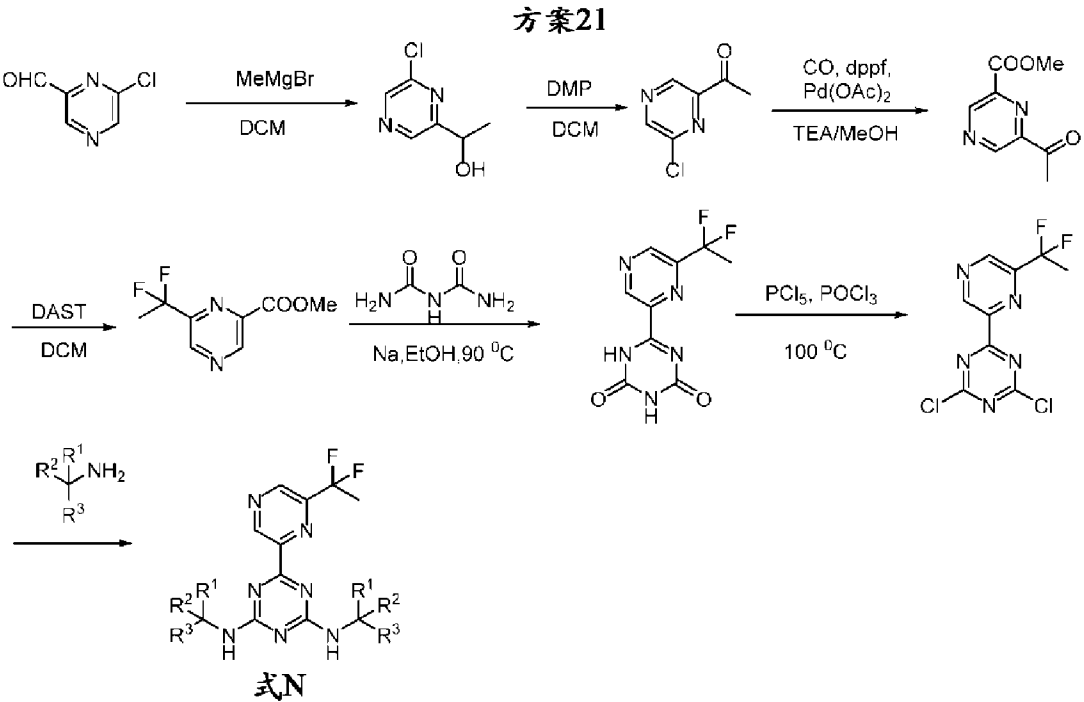
(m, 2H), 1.43-1.38 (m, 6H) 。 LC-MS: m/z 450.1 (M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙((S)-1,1,1-三氟丁-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



¹HNMR(400 MHz,DMSO-d₆) δ9.86-9.69 (m, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.68-8.28 (m, 2H), 5.04-4.71 (m, 2H), 1.81-1.68 (m,4H), 0.97-0.90, 6H) 。 LC-MS: m/z 478.1 (M+H)⁺ 。

實例21 製備具有式N的對稱二脂肪族三吡啶化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案21**製備。



步驟1：製備1-(6-氯吡啶-2-基)乙醇。在-5°C下，向6-甲醯基吡啶-2-甲酸甲酯（590 mg，4.15 mmol）於無水THF（5 mL）中的溶液中逐滴添加CH₃MgBr（2.1 mL，6.2 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物1小時，然

後在0°C下用NH₄Cl飽和水溶液淬滅並用DCM (3 × 10 mL) 萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 159.0 (M+H)⁺。

步驟2：製備1-(6-氯吡啶-2-基)乙酮。在室溫下，向1-(6-氯吡啶-2-基)乙醇 (370 mg, 2.3 mmol) 於DCM (5 mL) 中的溶液中添加DMP (1.5 g, 3.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，然後過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12(s, 1H), 8.78(s, 1H), 2.72(s, 3H)。LC-MS: m/z 157.1 (M+H)⁺。

步驟3：製備6-乙醯基吡啶-2-甲酸甲酯。向1-(6-氯吡啶-2-基)乙酮 (260.0 mg, 1.7 mmol) 於MeOH (3 mL) 中的溶液中添加dppf (94.0 mg, 0.17 mmol)、Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.1 mmol) 以及Et₃N (0.4 mL, 2.6 mmol)。在60°C下，在CO (60 psi) 氛圍下，攪拌混合物過夜。將所得混合物冷卻到室溫並過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 181.0 (M+H)⁺。

步驟4：製備6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-甲酸甲酯。在0°C下，向6-乙醯基吡啶-2-甲酸甲酯 (240 mg, 1.3 mmol) 於無水DCM (3 mL) 中的溶液中緩慢地添加DAST (0.86 mL, 6.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，然後在0°C下，用冷的NaHCO₃飽和水溶液淬滅並用DCM (3 × 10 mL) 萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 203.1 (M+H)⁺。

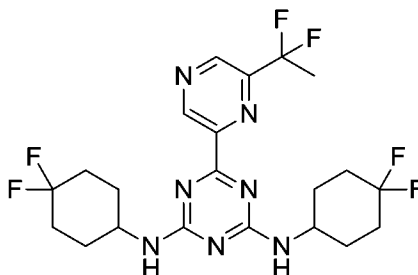
步驟5：製備6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4(1H,3H)-二酮。該程序與上文所述的實例1步驟2相同。LC-MS: m/z 256.1

(M+H)⁺。

步驟6：製備2,4-二氯-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡。

該程序與上文所述的實例1步驟3相同。LC-MS: m/z 292.0 (M+H)⁺。

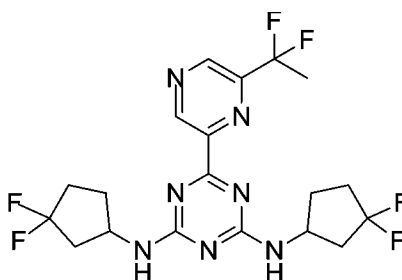
步驟7：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。該程序與上文所述的實例1步驟4相同。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.79 - 1.55 (m, 8H)。LC-MS: m/z 490.2 (M+H)⁺。

使用在實例21中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

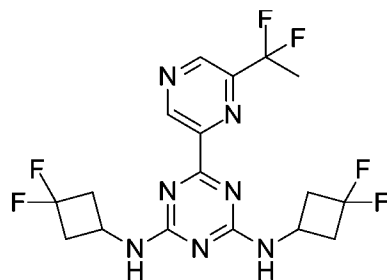
N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (m, 1H), 9.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.32 - 2.08 (m, 10H), 1.90 - 1.74 (m, 3H)。LC-MS: m/z 462.2 (M+H)⁺。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三

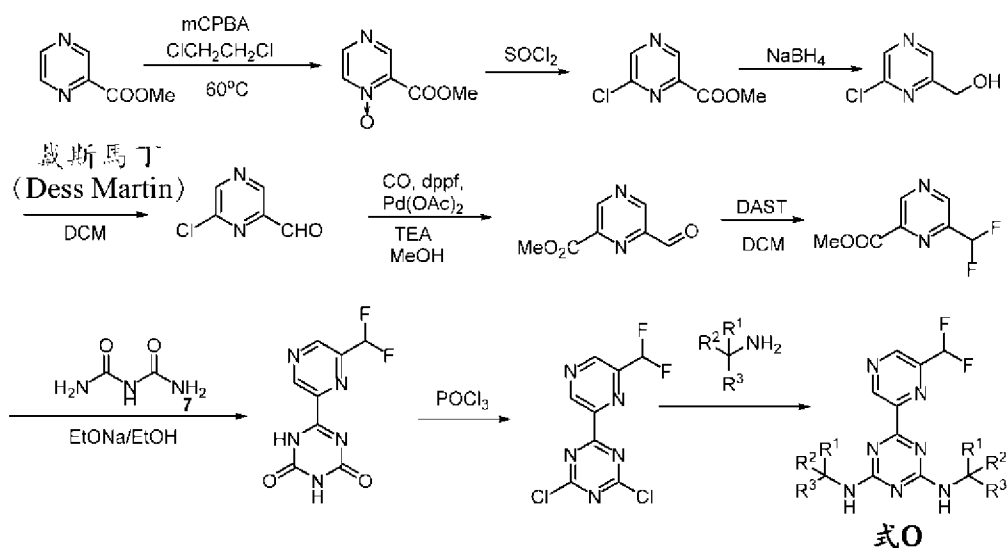
吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62-9.57 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.75-5.44 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 2H), 3.07(s, 4H), 2.65-2.61 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 3H) 。 LC-MS: m/z 434.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例22 製備具有式O的對稱二脂肪族三吡化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案22**製備。

方案22



步驟1：製備2-(甲氧羰基)吡啶1-氧化物。向吡啶-2-甲酸甲酯（10.0 g，70 mmol）於1,2-二氯乙烷（120 mL）中的溶液中添加3-氯過氧苯甲酸（25.0 g，140 mmol）。在60°C下攪拌反應混合物過夜。將所得混合物冷卻到室溫並過濾。用無水 K_2CO_3 乾燥濾液並在減壓下濃縮。用己烷濕磨殘餘物並過濾和乾燥，從而獲得2-(甲氧羰基)吡啶1-氧化物。LC-MS: m/z 155.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟2：製備6-氯吡啶-2-甲酸甲酯。在85°C下攪拌2-(甲氧羰基)吡啶1-氧化物 (4.8 g, 30 mmol) 於SOCl₂ (50 mL) 中的混合物過夜。將混合物冷卻到室溫並在減壓下濃縮。藉由NaHCO₃飽和水溶液中中和殘餘物並用DCM (3 × 20 mL) 萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得6-氯吡啶-2-甲酸甲酯。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1 H), 4.84 (s, 2H), 3.01 (s, 1H)。LC-MS: m/z 173.0 (M+H)⁺。

步驟3：製備(6-氯吡啶-2-基)甲醇。在0°C下，向6-氯吡啶-2-甲酸甲酯 (2.0 g, 11.6 mmol) 於水 (20 mL) 中的溶液中逐份添加NaBH₄ (2.3 g, 58.0 mmol)。使反應混合物升溫到室溫並攪拌30分鐘，接著添加K₂CO₃飽和水溶液 (40 mL) 和EtOH (20 mL)。再攪拌所得混合物1小時並用EA (2 × 20 mL) 萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得(6-氯吡啶-2-基)甲醇。LC-MS: m/z 145.0 (M+H)⁺。

步驟4：製備6-氯吡啶-2-甲醛。向(6-氯吡啶-2-基)甲醇 (600 mg, 4.2 mmol) 於DCM (10 mL) 中的溶液中添加戴斯-馬丁試劑 (2.6 g, 6.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，並且然後過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得6-氯吡啶-2-甲醛。LC-MS: m/z 143.0 (M+H)⁺。

步驟5：製備6-甲酰基吡啶-2-甲酸甲酯。向6-氯吡啶-2-甲醛 (1.0 g, 7.0 mmol) 於MeOH (10 mL) 中的混合物中添加dppf (388 mg, 0.7 mmol)、Pd(OAc)₂ (90 mg, 0.4 mmol) 以及Et₃N (1.5 mL, 10.5 mmol)。在CO氛圍 (60 psi) 下在60°C下攪拌懸浮液過夜。將所得混合

物冷卻到室溫並過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得6-甲醯基吡啶-2-甲酸甲酯。LC-MS: m/z 167.0 ($M+H$)⁺。

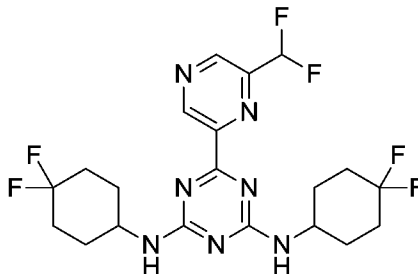
步驟6：製備6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯。在0°C下，向6-甲醯基吡啶-2-甲酸甲酯（4.1 g，24.7 mmol）於無水DCM（40 mL）中的混合物中緩慢地添加DAST（16.3 mL，123.5 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物3小時，然後在0°C下，用冷的NaHCO₃飽和水溶液淬滅並用DCM（2 × 20 mL）萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 189.0 ($M+H$)⁺。

步驟7：製備6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4(1H,3H)-二酮。向火焰乾燥的三頸圓底燒瓶中添加縮二脲（659 mg，6.4 mmol）和6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯（1.0 g，5.3 mmol），接著添加EtOH（12 mL）。使混合物脫氣並用N₂回填三次。在25°C下攪拌混合物20分鐘，並且然後加熱到50°C。然後向以上混合物中添加HC(OMe)₃（0.7 mL，6.4 mmol）和TFA（0.04 mL，0.53 mmol）。在此溫度下攪拌混合物（淺黃色漿料）30分鐘，接著逐滴添加NaOEt於EtOH中的溶液（20% wt，7.2 g，21.2 mmol）。在回流下加熱所得混合物2小時，然後冷卻到室溫並在減壓下濃縮。用水（10 mL）處理殘餘物並再次濃縮以去除殘留的乙醇。將最終殘餘物懸浮於水（30 mL）中，當酸度藉由減慢添加6 N HCl（沈澱出固體）調節到pH = 1時冷卻到10°C，並且然後攪拌2小時。過濾混合物並用HCl水溶液（pH = 1）洗滌濾餅。收集固體並懸浮於DCM（30 mL）中。在室溫下攪拌懸浮液2小時並且然後再次過濾。收集濾餅並乾燥，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 242.0 ($M+H$)⁺。

步驟8：製備2,4-二氯-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶。該程

序與上文所述的實例1步驟3相同。LC-MS: m/z 2782.0 (M+H)⁺。

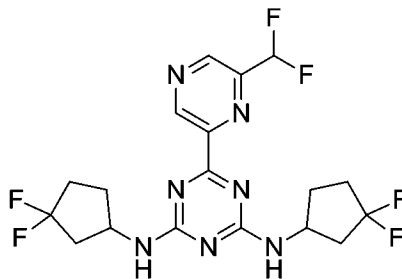
步驟8：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。該程序與上文所述的實例1步驟4相同。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.53 - 5.12 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.23 - 1.67 (m, 16H)。LC-MS: m/z 476.2 (M+H)⁺。

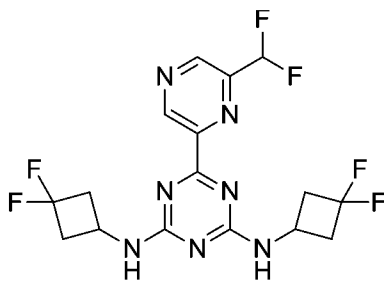
使用在實例22中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



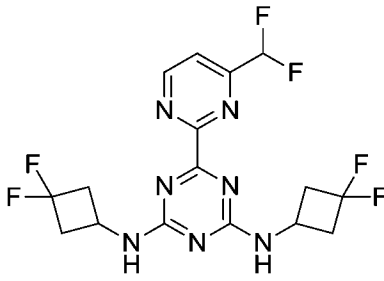
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73-9.67 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.03-6.76 (m, 1H), 5.63-5.35 (m, 2H), 4.73-4.55 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 2.13-1.57 (m, 6H)。LC-MS: m/z 448.2 (M+H)⁺。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



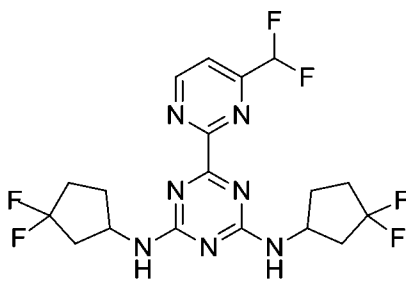
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72-9.67 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.76-5.48 (m, 2H), 4.54-4.38 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.66-2.61 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 420.1 (M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



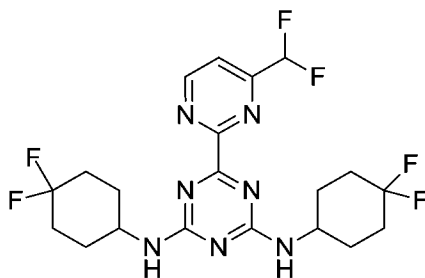
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.76 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.07 m, 4H), 2.61 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z420 (M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.25 (m, 9H), 1.83 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z448 (M+H)⁺ 。

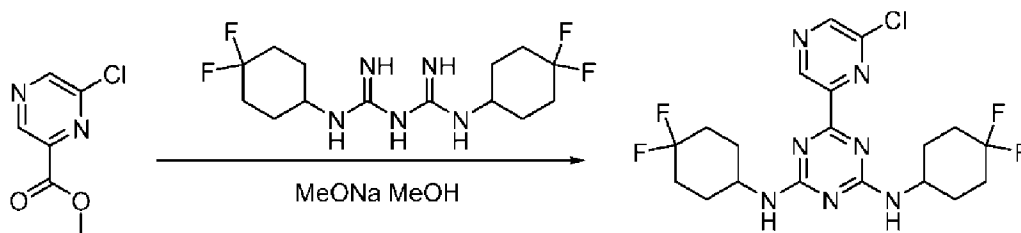
N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (m, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 6.91-6.64 (m, 1H), 5.72-5.20 (m, 2H), 4.26-4.02 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H)。LC-MS: m/z 476 (M+H)⁺。

實例23 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案23**製備。

方案23

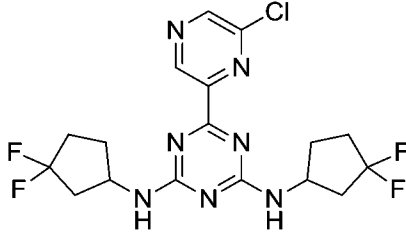


步驟1：製備6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向6-氯吡啶-2-甲酸甲酯 (300 mg, 1.74 mmol) 和N¹,N⁵-二-(4,4-二氟環己胺)-雙胍 (700 mg, 2.10 mmol) 於MeOH (8 mL) 中的混合物中添加MeONa (340 mg, 6.28 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物過夜，並且然後分配於EtOAc (30 mL) 與H₂O (30 mL) 之間。分離有機層，用鹽水 (30 mL) 洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)δ 9.48 - 9.32 (m, 1H), 8.93 (d, J=8Hz, 1H), 7.92 - 7.59 (m, 2H), 4.15 -3.95(m, 2H), 2.08 - 1.60(m, 16H)。LCMS: m/z 460(M+H)⁺。

使用在實例23中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化

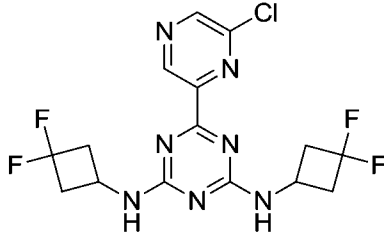
合物。

6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



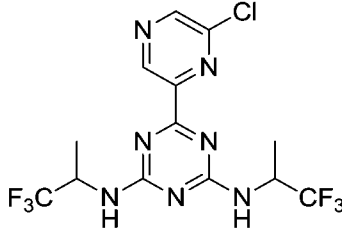
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 5.65 (d, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.07-2.60 (m, 8H) 。 LC-MS: m/z 432 (M+H)⁺ 。

6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



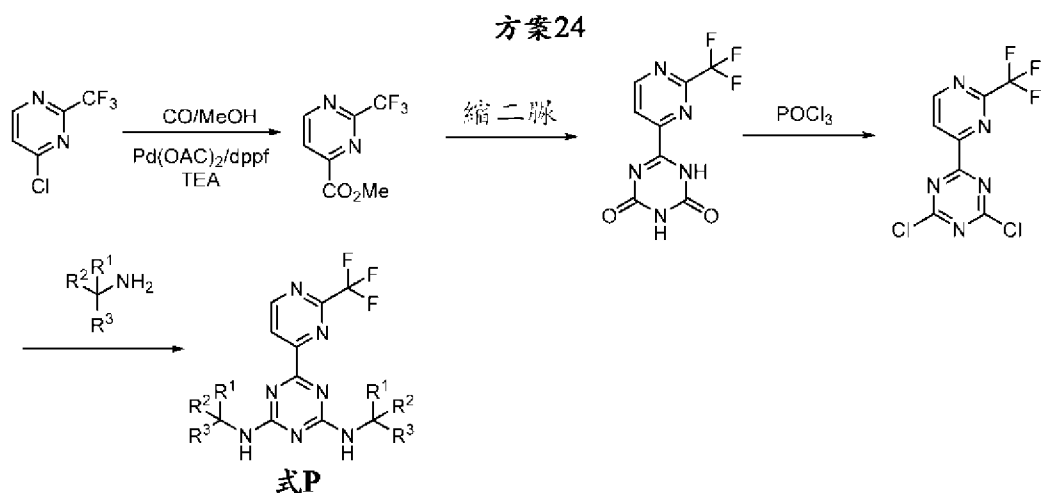
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 5.69-5.36 (m, 2H), 4.70-4.52 (m, 2H), 2.65-2.05 (m, 12H) 。 LC-MS: m/z 404 (M+H)⁺ 。

6-(6-氯吡啶-2-基)-N²,N⁴-雙(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 5.61-5.24 (m, 2H), 5.01 -4.78 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 6H) 。 LCMS: m/z 416 (M+H)⁺ 。

實例24 製備具有式P的對稱二脂肪族三吡化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案24**製備。

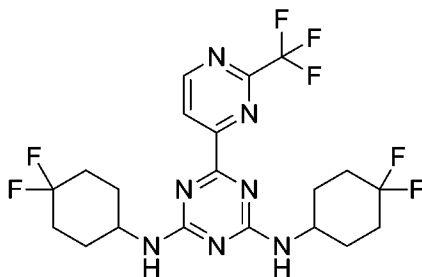


步驟1：製備2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸甲酯。向4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶（10 g，54.9 mmol）於MeOH（60 mL）中的溶液中添加dppf（3.0 g，5.5 mmol）、Pd(OAc)₂（630 mg，2.8 mmol）以及Et₃N（11.4 mL，41.2 mmol）。在60°C下，在CO氛圍（60 psi）下，攪拌混合物過夜。將所得混合物冷卻到室溫並過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 207.0 (M+H)⁺。

步驟2：製備6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4(1H,3H)-二酮。該程序與上文所述的實例1步驟2相同。LC-MS: m/z 260.0 (M+H)⁺。

步驟3：製備2,4-二氯-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡。該程序與上文所述的實例1步驟3相同。LC-MS: m/z 296.0 (M+H)⁺。

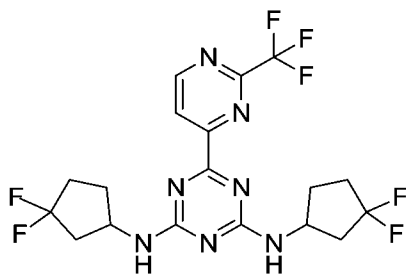
步驟4：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。該程序與上文所述的實例1步驟4相同。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 5.54 - 5.19 (m, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 2H), 2.29 - 1.73 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 494.2 (M+H)⁺ 。

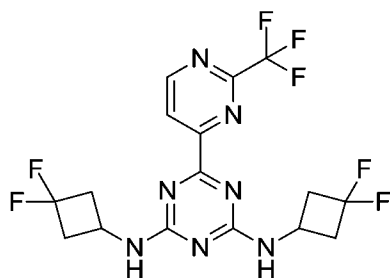
使用在實例24中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06-9.10 (m, 1H), 8.39-8.45 (m, 1H), 5.66-5.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.52-4.70 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.13-2.32 (m, 8H), 1.67-1.87 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 466.2 (M+H)⁺ 。

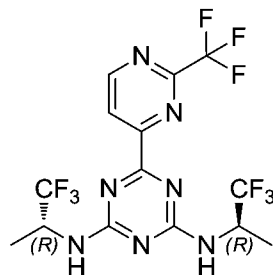
N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (m, 1H), 8.51 - 8.37 (m, 1H), 5.93 - 5.48 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.75 - 2.49 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 438.1 (M+H)⁺ 。

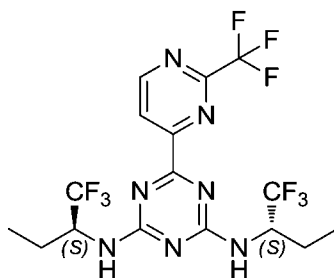
6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-N²,N⁴-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-

三吡-2,4-二胺



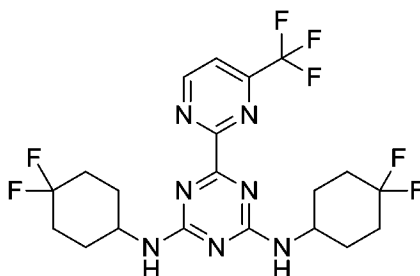
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (m, 1H), 8.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.74 - 5.32 (m, 2H), 5.16 - 4.79 (m, 2H), 1.43 (m, 6H). LC-MS: m/z 450.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N^2, N^4 -雙((S)-1,1,1-三氟丁-2-基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (m, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.78 - 5.22 (m, 2H), 4.97 - 4.63 (m, 2H), 2.12 - 1.90 (m, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 478.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

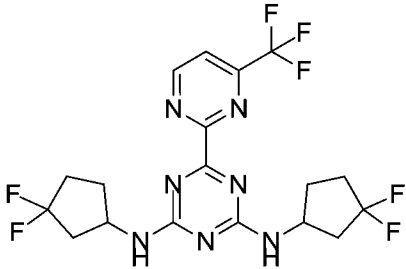
N^2, N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.64 - 5.16 (m, 2H), 4.21 - 4.01 (m, 2H), 2.28 - 1.52 (m,

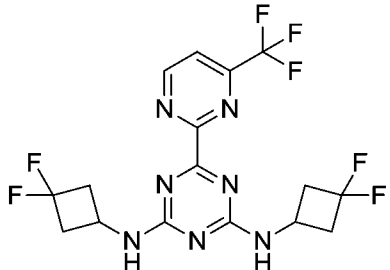
16H) 。 LC-MS: m/z 494.2 (M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



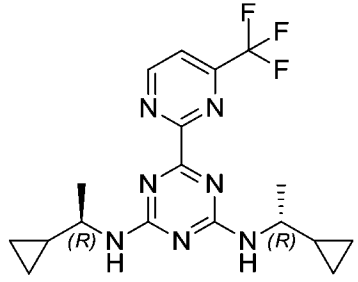
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.22 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 5.87 (d, 2H), 4.58-4.53 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.87-1.68 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 466.2 (M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



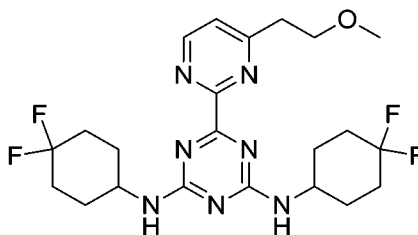
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (m, 1H), 8.64 - 8.00 (m, 3H), 4.46 - 4.10 (m, 2H), 3.07 - 2.83 (m, 4H), 2.74 - 2.62 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 438.1 (M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



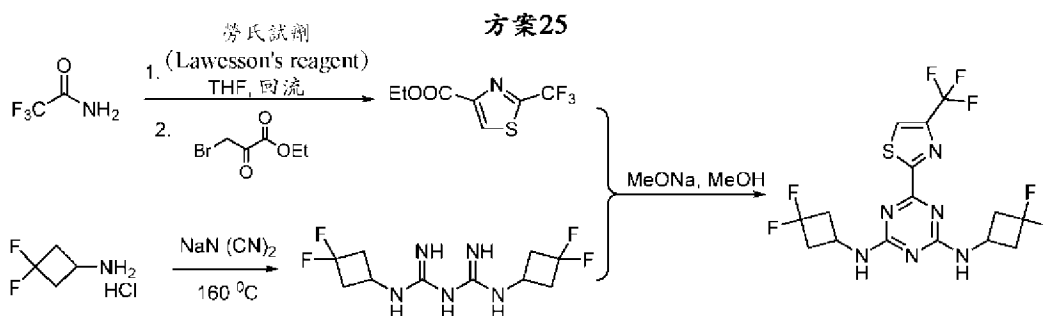
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 0.6H), 7.74-7.73 (m, 0.6H), 5.63-5.43 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 1.27-1.26 (m, 8H), 0.90 (m, 2H), 0.50-0.26(m, 8H) 。 LCMS: m/z 394($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

N^2, N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(4-(2-甲氧基乙基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83-8.82 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 5.60-5.58(m, 2H), 4.26-4.01 (m, 2H), 3.81-3.77 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, $J=8\text{Hz}$, 2 H), 2.11-2.05 (m, 8H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例25 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案25**製備。

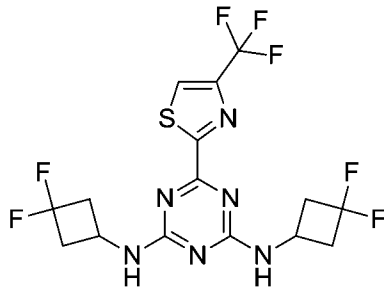


步驟1：製備2-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙酯。向2,2,2-三氟乙醯胺 (1.42 g, 12.6 mmol) 於無水THF (60 mL) 中的溶液中添加勞氏試劑 (3.06 g, 7.56 mmol)。在回流下加熱反應混合物18小時並且然後冷卻，接著添加3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (1.6 mL, 12.6 mmol)。使混合物再回流18小時並且然後冷卻到室溫。將所得混合物分配於EtOAc與水之間。分離有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得

2-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H) 4.47 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H)。LC-MS: *m/z* 226 (M+H)⁺。

步驟2：製備N¹,N⁵-雙(3,3-二氟環丁基)-雙胍。在160°C下劇烈攪拌3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽 (3.024 g, 0.021 mol) 和NaN(CN)₂ (890 mg, 0.01 mol) 的混合物2小時，然後冷卻到室溫。將所得混合物溶解於MeOH中並過濾。濃縮濾液，從而獲得所希望的產物。LC-MS: *m/z* 282 (M+H)⁺。

步驟3：製備N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。向N¹,N⁵-雙(3,3-二氟環丁基)-雙胍 (60 mg, 0.22 mmol) 於MeOH (5 mL) 中的混合物中添加2-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙酯 (58.5 mg, 0.26 mmol) 和NaOMe (23.7 mg, 0.44 mmol)。然後在室溫下攪拌反應混合物48小時，然後分配於EtOAc與H₂O之間。分離有機層，用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。

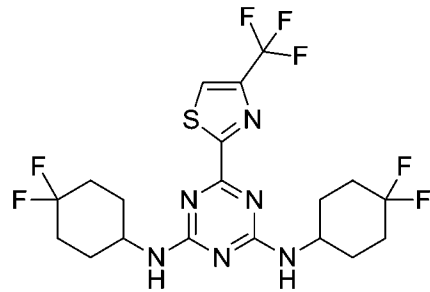


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.01-6.74 (m, 1H), 5.74-5.43 (m, 2 H), 4.45-4.32 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.63-2.48 (m, 4H)。LC-MS: *m/z* 443 (M+H)⁺。

使用在實例25中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化

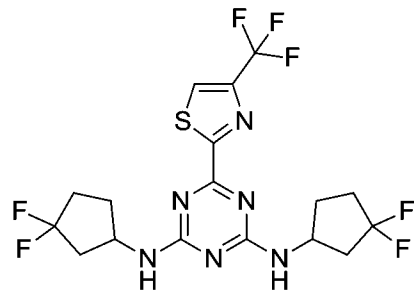
合物。

N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



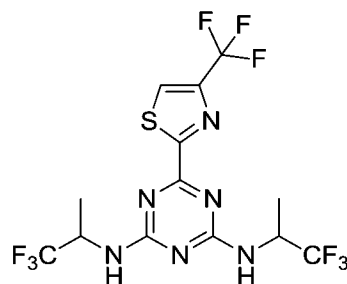
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.84(s, 1H), 5.42 - 5.07 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.06 - 1.79(m, 13H), 1.67 - 1.57 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 499(M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



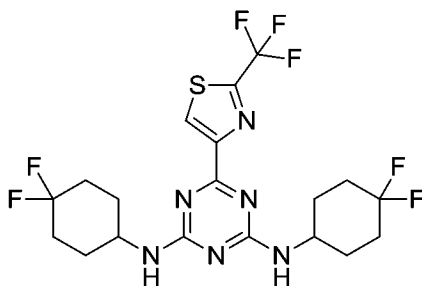
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91(d, J=4Hz, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.04 (m, 8H), 1.86 - 1.80 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 471(M+H)⁺ 。

6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-N²,N⁴-雙(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



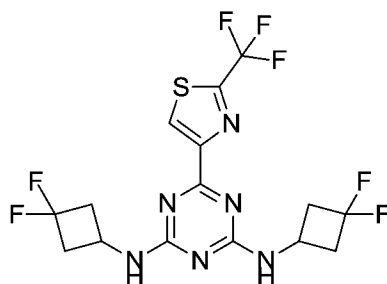
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 5.81 - 5.31(m, 2H), 5.01 - 4.83(m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 6H) 。 LCMS: m/z 455($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

N^2, N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



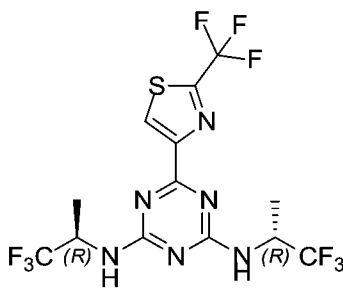
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (m, 1H), 5.41-5.09 (m, 2H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.28 - 1.66 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

N^2, N^4 -雙(3,3-二氟環丁基)-6-(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



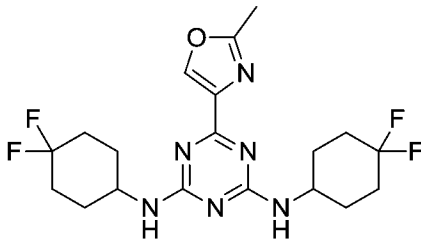
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (m, 1H), 6.73-6.38 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.61 (s, 4H) 。 LC-MS: m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

6-(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)- N^2, N^4 -雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, 1H), 5.57-5.12 (m, 2H), 4.97-4.49 (m, 2H), 1.36-1.25(m,6H) 。 LCMS: m/z 455(M+H)⁺ 。

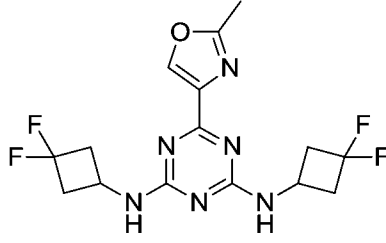
N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(2-甲基噁唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11(s, 1H), 5.27 - 4.92(m, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 2H),2.47(s, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 12H), 1.63 - 1.54(m, 4H) 。

LCMS: m/z 429(M+H)⁺ 。

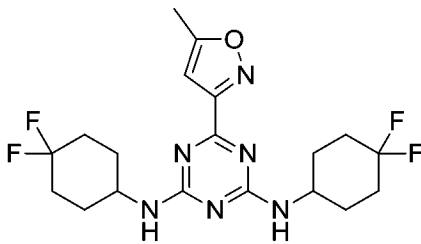
N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(2-甲基噁唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (m, 1H), 5.66 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 4H), 2.60 (m, 7H) 。

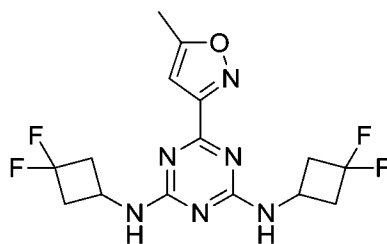
LC-MS: m/z 373 (M+H)⁺ 。

N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(5-甲基異噁唑-3-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.52 - 6.48 (m, 1H), 5.44- 5.09 (m, 2H), 4.15- 3.96 (m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.11 - 1.89(m, 13H), 1.70 - 1.63 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 429($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

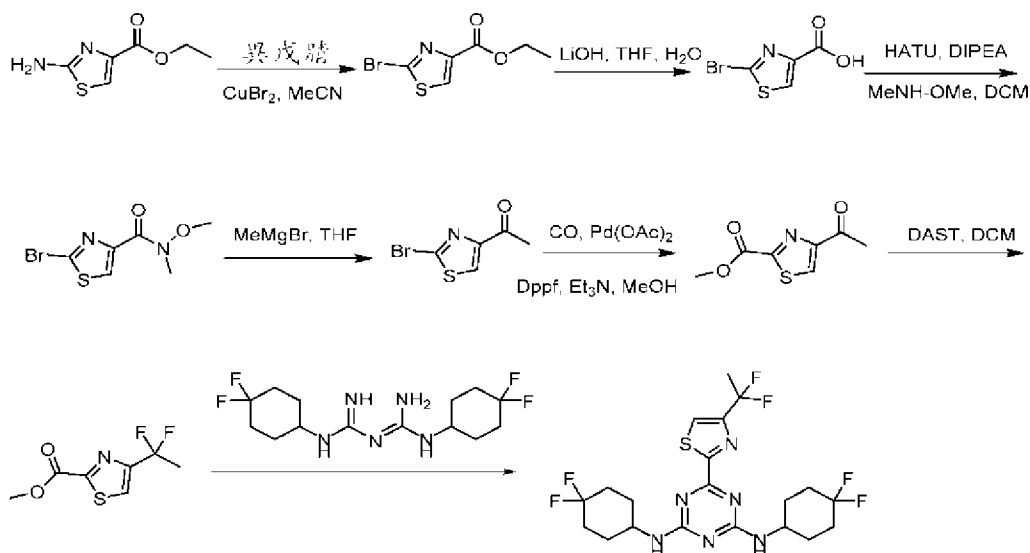
N^2, N^4 -雙(3,3-二氟環丁基)-6-(5-甲基異噁唑-3-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.51 (m, 1H), 5.86 - 5.33 (m, 2H), 4.65 - 4.13 (m, 2H), 3.04 (dd, $J = 6.2, 5.4$ Hz, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 2.50 (s, 3H) 。 LC-MS: m/z 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例26 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案26**製備。

方案26



步驟1：製備2-溴噻唑-4-甲酸乙酯。向2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯（15.0 g，87.1 mmol）於MeCN（100 mL）中的溶液中添加亞硝酸異戊酯（24.5 g，209 mmol）和 CuBr_2 （27.5 g，122 mmol）。在70°C下攪拌混

合物過夜，然後冷卻到室溫，用水（200 mL）稀釋，並用EtOAc（2 × 200 mL）萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得2-溴噻唑-4-甲酸乙酯。LC-MS: m/z 236 (M+H)⁺。

步驟2：製備2-溴噻唑-4-甲酸。向2-溴噻唑-4-甲酸乙酯（18.0 g，76.0 mmol）於THF（90 mL）和H₂O（90 mL）中的溶液中添加LiOH（4.8 g，114 mmol）。在室溫下攪拌混合物3小時並用EtOAc（2 × 150 mL）萃取。分離水層，用NH₄Cl飽和水溶液調節到pH 2-3，並過濾。收集固體並在高真空下乾燥，從而獲得2-溴噻唑-4-甲酸。LC-MS: m/z 206 (M-H)⁻。

步驟3：製備2-溴-N-甲氧基-N-甲基噻唑-4-甲醯胺。向2-溴噻唑-4-甲酸（11.4 g，55.0 mmol）於DCM（100 mL）中的溶液中添加N,O-二甲基羥胺（6.9 g，71.0 mmol）、HATU（27.0 g，71.0 mmol）以及DIPEA（21.2 g，164.0 mmol）。在室溫下攪拌混合物過夜，然後用水（200 mL）淬滅並用DCM（2 × 200 mL）萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得2-溴-N-甲氧基-N-甲基噻唑-4-甲醯胺。LC-MS: m/z 251 (M+H)⁺。

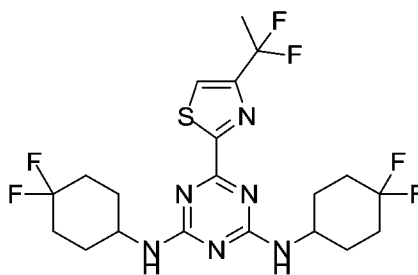
步驟4：製備1-(2-溴噻唑-4-基)乙酮。在N₂氛圍下，在0°C下，向2-溴-N-甲氧基-N-甲基噻唑-4-甲醯胺（6.8 g，27.0 mmol）於THF（60 mL）中的溶液中緩慢地逐滴添加MeMgBr（9.9 mL，29.7 mmol，3 M，於THF中）。使混合物緩慢地升溫到室溫並在此溫度下攪拌30分鐘。用NH₄Cl飽和水溶液（100 mL）淬滅反應混合物並用EtOAc（2 × 100 mL）萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮，並且藉由標準方法

純化，從而獲得1-(2-溴噻唑-4-基)乙酮。LC-MS: m/z 206 ($M+H$)⁺。

步驟5：製備4-乙醯基噻唑-2-甲酸甲酯。向1-(2-溴噻唑-4-基)乙酮（340 mg，1.65 mmol）於MeOH（10 mL）中的溶液中添加Pd(OAc)₂（20.0 mg，0.08 mmol）、dppf（95.0 mg，0.16 mmol）以及Et₃N（250 mg，2.5 mmol）。在60°C下在CO氛圍（0.4 mPa）下加熱混合物過夜。將所得混合物冷卻到室溫並過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得4-乙醯基噻唑-2-甲酸甲酯。LC-MS: m/z 186 ($M+H$)⁺。

步驟6：製備4-(1,1-二氟乙基)噻唑-2-甲酸甲酯。在0°C下，向4-乙醯基噻唑-2-甲酸酯（200 mg，1.07 mmol）於DCM（10 mL）中的溶液中緩慢地逐滴添加DAST（1.64 g，10.2 mmol）。然後將混合物升溫到室溫並在室溫下攪拌過夜。用NaHCO₃飽和水溶液（20 mL）緩慢地淬滅混合物並用DCM（2 × 20 mL）萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得4-(1,1-二氟乙基)噻唑-2-甲酸甲酯。LC-MS: m/z 208 ($M+H$)⁺。

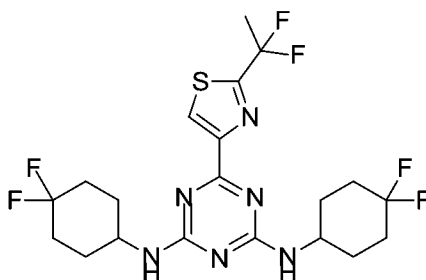
步驟7：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(4-(1,1-二氟乙基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。向N¹,N⁵-雙(3,3-二氟環丁基)-雙胍（60 mg，0.22 mmol）於MeOH（5 mL）中的混合物中添加4-(1,1-二氟乙基)噻唑-2-甲酸乙酯（50 mg，0.26 mmol）和NaOMe（23.7 mg，0.44 mmol）。然後在室溫下攪拌反應混合物48小時，並且然後分配於EtOAc與H₂O之間。分離有機層，用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(4-(1,1-二氟乙基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 49.4$ Hz, 2H), 2.30 - 2.01 (m, 11H), 1.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 3H) 。 LC-MS: m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

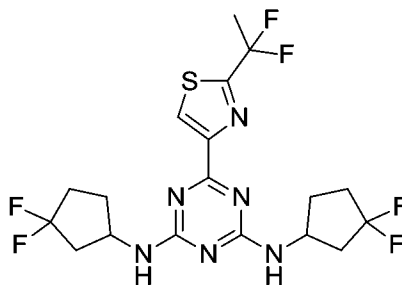
使用在實例26中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

N^2, N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(2-(1,1-二氟乙基)噻唑-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.58 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

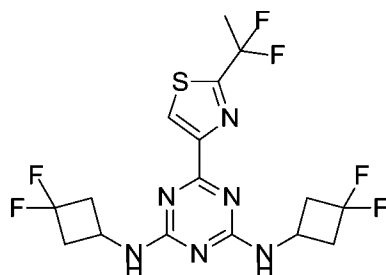
N^2, N^4 -雙(3,3-二氟環戊基)-6-(2-(1,1-二氟乙基)噻唑-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 - 8.36 (m, 1H), 5.54 - 5.24 (m,

2H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 2.31 - 2.02 (m, 11H), 1.82 - 1.75 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 467(M+H)⁺ 。

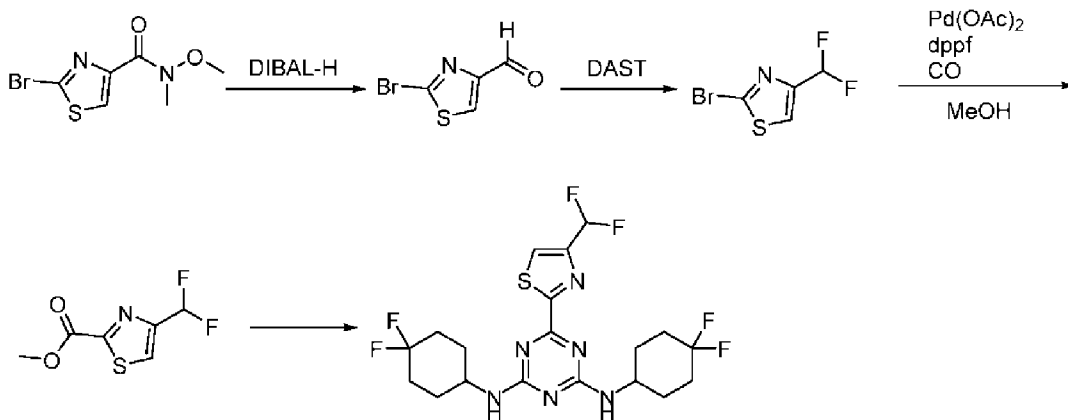
**N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(2-(1,1-二氟乙基)噻唑-4-基)-1,3,5-三
吡-2,4-二胺**



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 - 8.36 (m, 1H), 5.71 - 5.36 (m, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.24 - 2.03 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 439(M+H)⁺ 。

實例27 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案27**製備。

方案27



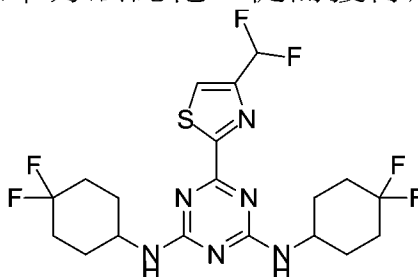
步驟1：製備2-溴噻唑-4-甲醯。在-78°C下，向2-溴-N-甲氧基-N-甲基噻唑-4-甲醯胺（10 g，0.04 mol）於THF（80 mL）中的混合物中緩慢地添加DIBAL-H（7.35 g，0.052 mol）。在-78°C下攪拌反應混合物2小時，然後調節pH到5-6。將混合物分配於EtOAc（80 mL）與H₂O（60 mL）之間。分離有機層，用鹽水（40 mL）洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 192

$(M+H)^+$ 。

步驟2：製備2-溴-4-(二氟甲基)噻唑。在0°C下，向2-溴噻唑-4-甲醛（0.764 g，0.004 mol）於DCM（7 mL）中的混合物中逐滴添加DAST（3.22 g，0.02 mol）。在25°C下攪拌混合物48小時，然後用NaHCO₃飽和水溶液淬滅並調節pH到8-10。用DCM（2 × 40 mL）萃取所得混合物。用鹽水（30 mL）洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 214 (M+H)⁺。

步驟3：製備4-(二氟甲基)噻唑-2-甲酸甲酯。在60°C下，在CO氛圍下，攪拌2-溴-4-(二氟甲基)噻唑（0.6 g，2.82 mmol）、dppf（0.14 g，0.28 mmol）、Et₃N（0.43 g，4.23 mmol）以及Pd(OAc)₂（0.13 g，0.56 mmol）於MeOH（10 mL）中的混合物16小時。過濾所得混合物，濃縮濾液並將殘餘物分配於DCM（30 mL）與H₂O之間。分離有機層，用鹽水（30 mL）洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 194 (M+H)⁺。

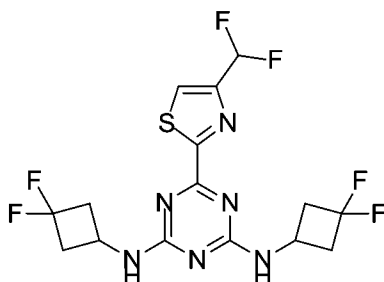
步驟4：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。向N¹,N⁵-雙(3,3-二氟環丁基)-雙胍（45 mg，13.3 mmol）和4-(二氟甲基)噻唑-2-甲酸甲酯（40 mg，20.7 mmol）於MeOH（10 mL）中的懸浮液中添加NaOMe（20 mg，37.0 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物過夜，然後倒入水中，並用EtOAc萃取。用無水Na₂SO₄合併的有機層，濃縮並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 6.94-6.67 (t, 1H), 5.40-5.08 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 8H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 481($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

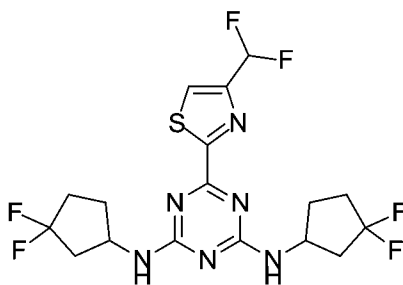
使用在實例27中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

N^2, N^4 -雙(3,3-二氟環丁基)-6-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.02 - 6.74(m, 1H), 5.74 - 5.44(m, 2H), 4.46 - 4.36(m, 2H), 3.06 (d, $J=8\text{Hz}$, 4H), 2.63 - 2.59 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 425($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

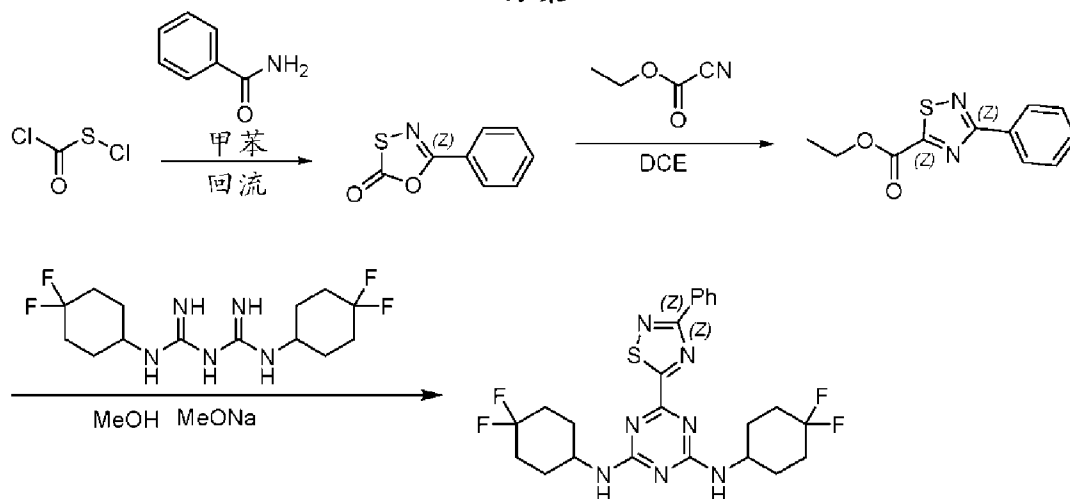
N^2, N^4 -雙(3,3-二氟環戊基)-6-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84(s, 1H), 7.04 - 6.76(m, 1H), 5.65 - 5.36 (m, 2H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 2.66 -1.85(m, 12H) 。 LCMS: m/z 453($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例28 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案28**製備。

方案28

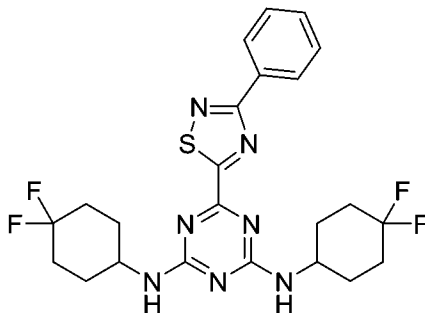


步驟1：製備5-苯基-1,3,4-氧雜噻唑-2-酮。在N₂氛圍下，向苯甲醯胺（200 mg，1.65 mmol）於甲苯（2 mL）中的溶液中添加羰基氯硫代次氯酸鹽（0.16 mL，1.98 mmol）。在120°C下攪拌混合物3小時。將所得混合物冷卻到室溫，然後用H₂O淬滅並用EtOAc（2 × 10 mL）萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 180 (M+H)⁺。

步驟2：製備3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-甲酸酯。在一密封小瓶中，在微波照射下，在160°C下，攪拌5-苯基-1,3,4-氧雜噻唑-2-酮（270 mg，1.5 mmol）和氰基甲酸乙酯（790 mg，6.0 mmol）於DCE（2 mL）中的混合物0.5小時。濃縮所得混合物並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 235 (M+H)⁺。

步驟3：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向N¹,N⁵-雙(4,4-二氟環己基)-雙胍（90 mg，0.27 mmol）和3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯（75 mg，0.32 mmol）於MeOH（2 mL）中的混合物中添加NaOMe（43 mg，0.8 mmol）。然後在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將所得混合物倒入水中並用EtOAc萃取。

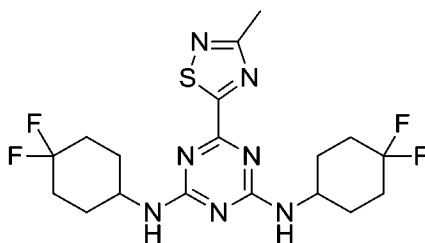
用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 3H), 5.68 - 5.01 (m, 2H), 4.27 - 3.87 (m, 2H), 2.26 - 1.63 (m, 8H) 。 LC-MS: *m/z* 508.2 (M+H)⁺ 。

使用在實例28中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

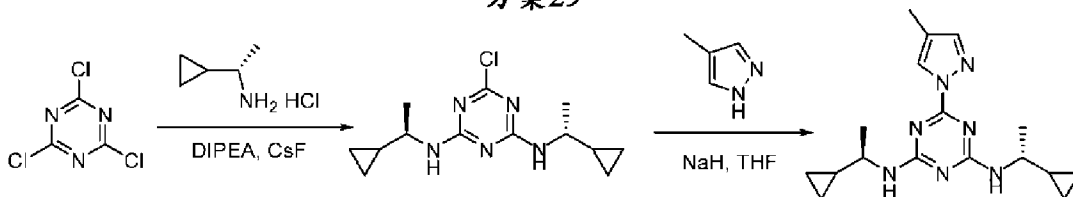
N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.58 - 5.10 (m, 2H), 4.20 - 3.84 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 - 1.63 (m, 16H) 。 LC-MS: *m/z* 446 (M+H)⁺ 。

實例29 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案29**製備。

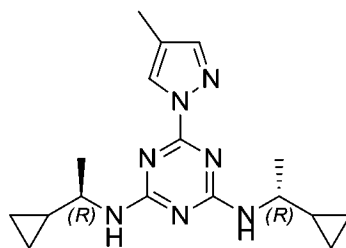
方案29



步驟1. 製備6-氯-N²,N⁴-雙((R)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二

胺。向2,4,6-三氯-1,3,5-三吡（2 g，10.9 mmol）於丙酮（35 mL）中的溶液中添加(S)-1-環丙基乙胺鹽酸鹽（2.7 mg，22.8 mmol）、DIPEA（3.5 mg，27 mmol）以及CsF（3.3 mg，21.8 mmol）。在50°C下攪拌混合物過夜，並且然後過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而得到所希望的產物。LC-MS: m/z 282 ($M+H$)⁺。

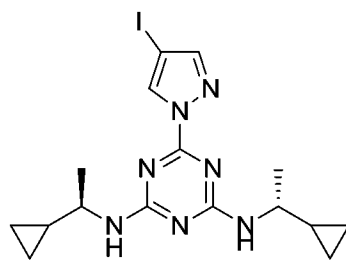
步驟B. 製備 N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向4-甲基-1H-吡啶（207 mg，1.07 mmol）於無水THF（5 mL）中的冰冷溶液中經30分鐘緩慢地添加NaH（34 mg，1.42 mmol），接著添加6-氯- N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺（200 mg，0.71 mmol）於THF（3 mL）中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物過夜，並且然後濃縮並藉由標準方法純化，從而獲得 N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.50 - 5.12 (m, 2H), 3.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.54 - 0.32 (m, 6H), 0.26 (d, J = 4.1 Hz, 2H)。LC-MS: m/z 328 ($M+H$)⁺。

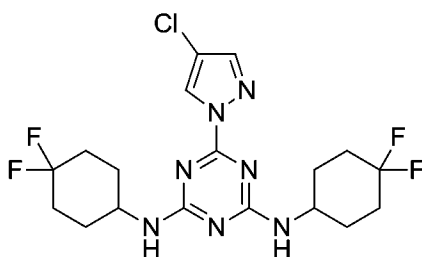
使用在實例29中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物 N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(4-碘-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



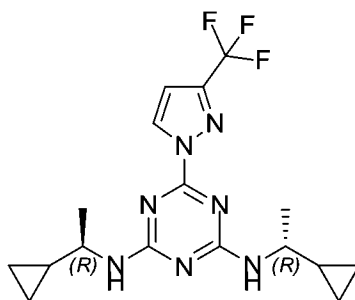
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.90 (s, 2H), 0.55 - 0.24 (m, 8H) . LC-MS: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物6-(4-氯-1H-吡唑-1-基)- N^2, N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-1,3,5-三吡
-2,4-二胺



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.43 - 8.38 (m, 1H), 7.68 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 2.14 - 1.91(m, 13H), 1.86 - 1.73(m, 1.2H), 1.68 - 1.61 (m, 1.8H) . LCMS: m/z 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

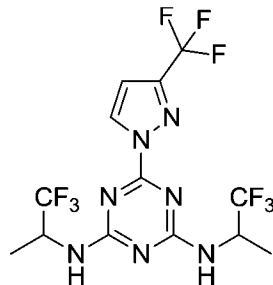
化合物 N^2, N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.63 - 5.23 (m, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.58 - 0.26 (m, 8H) . LC-MS: m/z 382

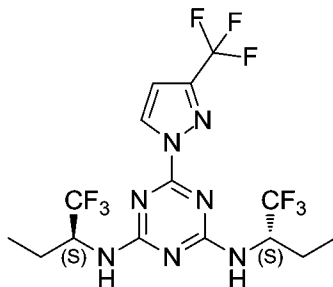
(M+H)⁺。

化合物6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-N²,N⁴-雙(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



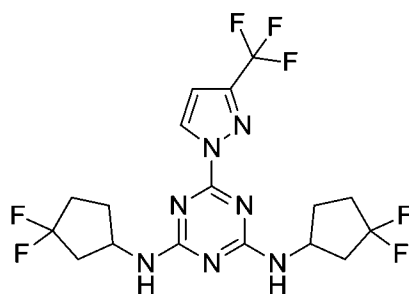
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.77 - 5.30 (m, 2H), 5.05 - 4.78 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 6H)。
LC-MS: *m/z* 438.1(M+H)⁺。

化合物N²,N⁴-雙((S)-1,1,1-三氟丁-2-基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



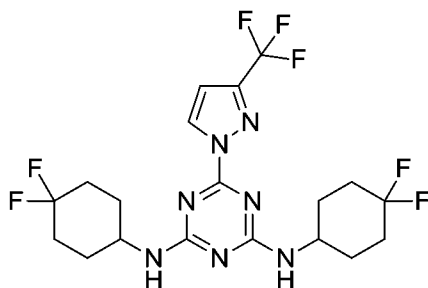
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.60 - 8.57 (m, 1H), 7.80 - 5.29 (m, 3H), 4.76 - 4.69 (m, 2H), 2.03 - 1.95(m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 6H)。
LCMS: *m/z* 466(M+H)⁺。

化合物N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



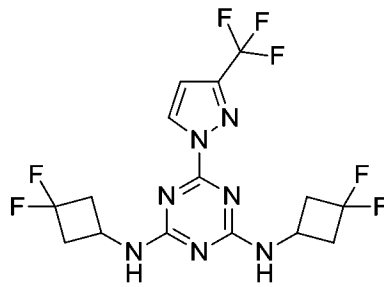
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.57 - 8.50 (m, 1H), 6.68(d,*J*=4Hz, 1H), 5.74 - 5.44(m, 2H), 4.76 - 4.47 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.08 - 2.31(m, 8H), 1.81 - 1.86(m, 2H) 。 LCMS: *m/z* 454(M+H)⁺ 。

化合物N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 - 8.50 (m, 1H), 8.13 - 7.76 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.18 - 3.92 (m, 2H), 2.14 - 1.82 (m, 12H), 1.62 (s, 4H) 。 LC-MS: *m/z* 482 (M+H)⁺ 。

化合物N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺

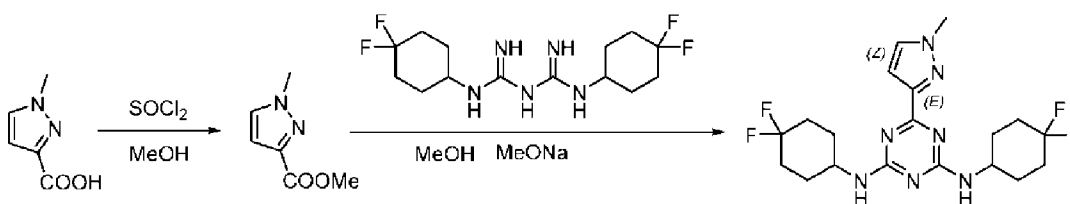


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 6.69 (d, *J*=6Hz, 1H), 5.85 - 5.52 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 4H), 2.50 - 2.67

(m, 4H)。LCMS: m/z 426($M+H$)⁺。

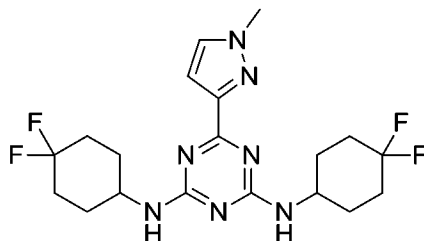
實例30 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案30**製備。

方案30



步驟1：製備1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯。在0°C下，向1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸（504 mg，4 mmol）於MeOH（5 mL）中的溶液中添加SOCl₂（1.4 mL，20 mmol）。在室溫下攪拌混合物過夜，然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，用NaHCO₃飽和水溶液洗滌並濃縮，從而獲得1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯。LC-MS: m/z 141 ($M+H$)⁺。

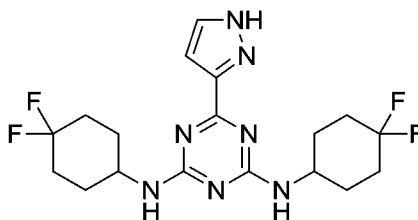
步驟2：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向N¹,N⁵-雙(4,4-二氟環己基)-雙胍（120 mg，0.36 mmol）和1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯（60 mg，0.43 mmol）於MeOH（2 mL）中的溶液中添加NaOMe（28 mg，1.07 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物過夜，然後倒入水中，並用EtOAc萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.75 - 4.94 (m, 2H), 4.28 - 3.85 (m, 5H), 2.26 - 1.54 (m, 16H)。
LC-MS: m/z 428 ($M+H$)⁺。

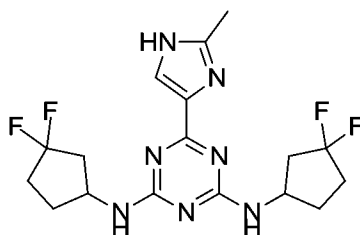
使用在實例30中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(1H-吡唑-3-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



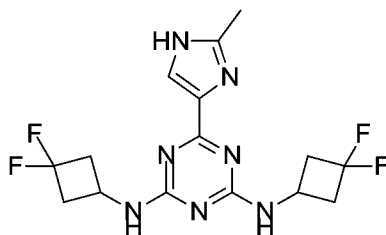
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.55 - 4.84 (m, 2H), 4.15 - 3.80 (m, 2H), 2.05 - 1.56 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 414 (M+H)⁺ 。

化合物N²,N⁴-雙(3,3-二氟環戊基)-6-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 5.65-5.07 (m, 2H), 4.63-4.61 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.09-1.92 (m, 9H) 。 LC-MS: m/z 400.1 (M+H)⁺ 。

化合物N²,N⁴-雙(3,3-二氟環丁基)-6-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺

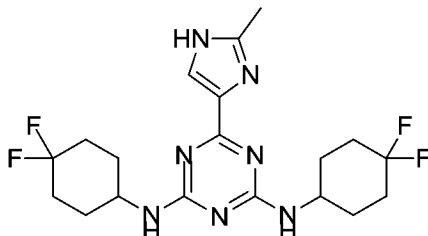


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 6.49-6.34 (m, 2H),

第 294 頁(發明說明書)

4.36-4.33 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.69-2.49 (m, 8H) 。 LC-MS: m/z 372 ($M+H$)⁺ 。

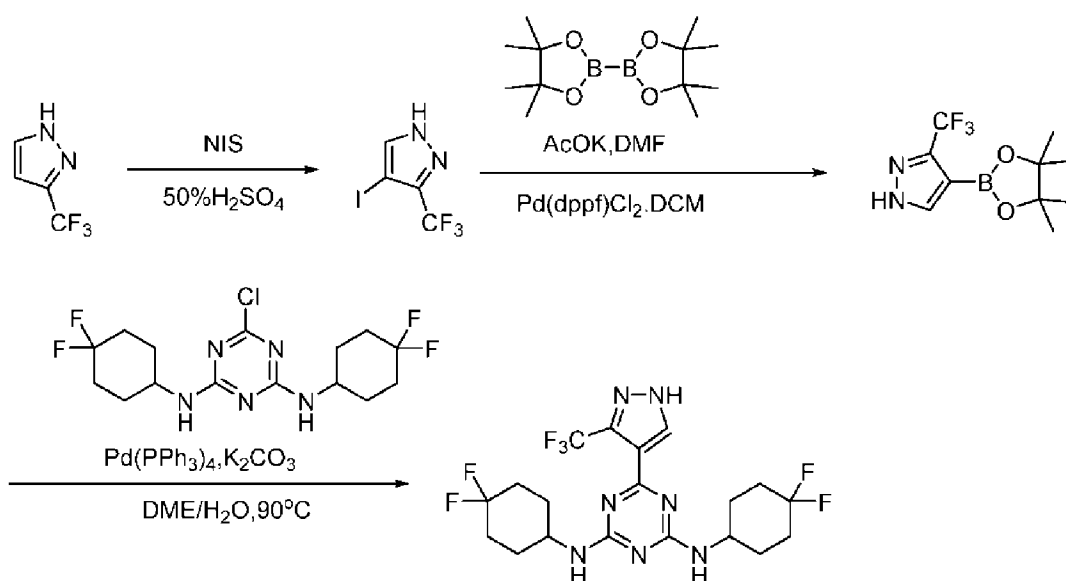
化合物N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3,5-三
吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67-7.66 (m, 1H), 6.26-5.84 (m, 1H), 5.11-4.81 (m, 1H), 3.49-3.11(m, 7H), 2.48 (s, 2H), 2.10-1.66 (m, 12H) 。 LC-MS: m/z 428.3 ($M+H$)⁺ 。

實例31 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案31**製備。

方案31

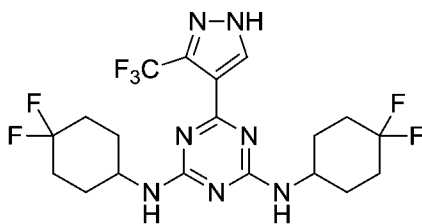


步驟1：製備4-碘-3-(三氟甲基)-1H-吡唑。在0°C下，向3-(三氟甲基)-1H-吡唑（500 mg，3.7 mmol）於50% H₂SO₄中的溶液中添加NIS（992 mg，4.4 mmol）。在0°C下攪拌懸浮液10分鐘並且然後在室溫下持續3小時。用水（50 mL）淬滅所得混合物，並且然後攪拌過夜。藉由過

濾收集沈澱並乾燥，從而獲得4-碘-3-(三氟甲基)-1H-吡唑。LC-MS: m/z 263 ($M+H$)⁺。

步驟2：製備4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑。向4-碘-3-(三氟甲基)-1H-吡唑（100 mg，0.38 mmol）和(4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)（397 mg，0.57 mmol）於DMF（3 mL）中的混合物中添加1,1'-雙-(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣 (II) 二氯甲烷錯合物（31 mg，0.04 mmol）和乙酸鉀（509 mg，0.76）。在90°C下攪拌反應混合物2小時，然後用水淬滅並用Et₂O萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而獲得4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑。LC-MS: m/z 263 ($M+H$)⁺。

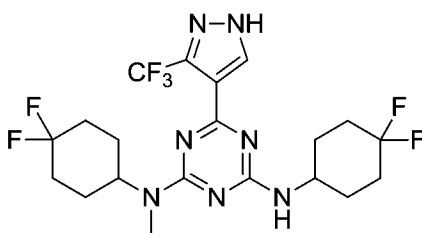
步驟3：製備N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。在N₂氛圍下，向6-氯-N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺（145 mg，0.38 mmol）和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑（100 mg，0.38 mmol）於DME（3 mL）和H₂O（1 mL）中的溶液中添加K₂CO₃（158 mg，1.15 mmol）和Pd(PPh₃)₄（44 mg，0.04 mmol）。在90°C下攪拌混合物16小時，並且然後過濾。將濾液分配於EtOAc與H₂O之間。分離水層並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得N²,N⁴-雙(4,4-二氟環己基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 - 7.47 (m, 3H), 7.29 - 7.00 (m, 1H), 4.11 - 3.76 (m, 2H), 2.19 - 1.46 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 482 ($M+H$) $^+$ 。

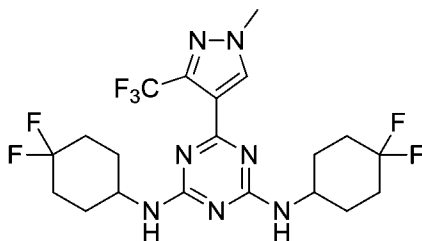
使用實例31所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)- N^2 -甲基-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.94 - 4.44 (m, 1H), 4.09 - 3.84 (m, 1H), 3.07 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.35 - 2.02 (m, 6H), 2.03 - 1.66 (m, 10H) 。 LC-MS: m/z 496 ($M+H$) $^+$ 。

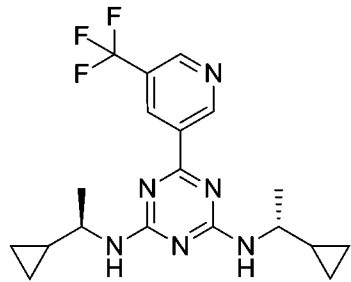
化合物 N^2,N^4 -雙(4,4-二氟環己基)-6-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 - 7.37 (m, 1H), 5.18 - 4.88 (m, 2H), 4.01 - 3.79 (m, 5H), 2.21 - 1.46 (m, 16H) 。 LC-MS: m/z 496 ($M+H$) $^+$ 。

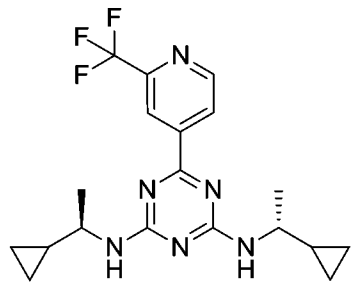
化合物 N^2,N^4 -雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-

1,3,5-三吡-2,4-二胺



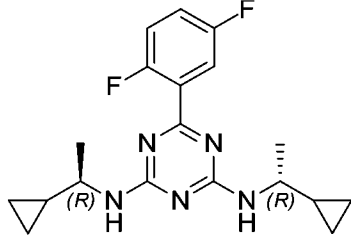
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 1.21 (d, J = 4 Hz, 6H), 0.96 (s, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 6H), 0.14 (s, 2H) 。 LCMS: m/z 393 ($M+H$) $^+$ 。

化合物N²,N⁴-雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 - 8.82 (m, 1H), 8.68 - 8.28 (m, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 1.36 (m, 6H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.67 - 0.48 (m, 4H), 0.34 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 393 ($M+H$) $^+$ 。

化合物N²,N⁴-雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(2,5-二氟苯基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺

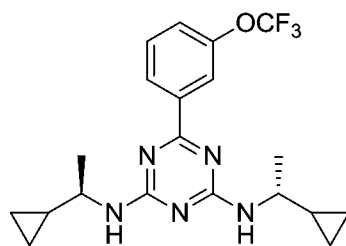


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 - 7.55 (m, 1H), 7.08 (dd, J =

7.6, 5.8 Hz, 2H), 5.43 - 5.02 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.27 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.55 - 0.37 (m, 6H), 0.30 - 0.23 (m, 2H)。

LC-MS: m/z 360 ($M+H$)⁺。

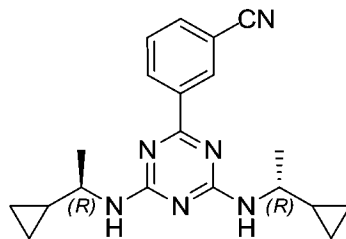
化合物N²,N⁴-雙((R)-1-環丙基乙基)-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 6H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.56 - 0.41 (m, 6H), 0.28 (s, 2H)。

LCMS: m/z 408 ($M+H$)⁺。

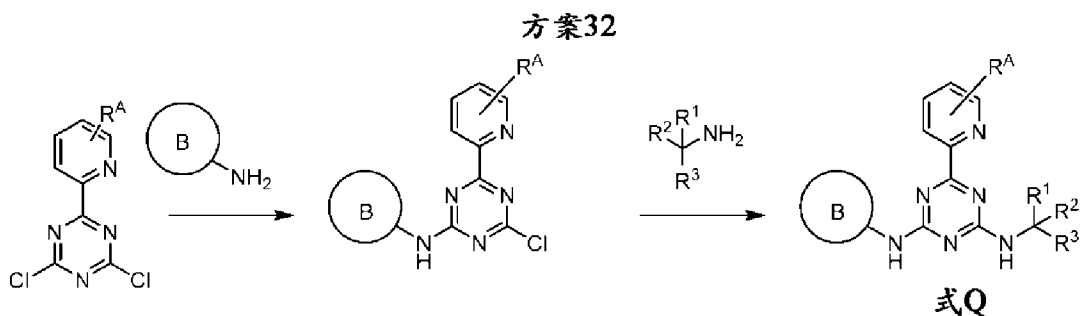
化合物3-(4,6-雙(((R)-1-環丙基乙基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)苄腈



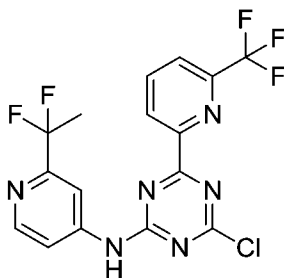
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 - 8.55 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 5.53 - 5.21 (m, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.90 - 0.86 (m, 2H), 0.57 - 0.30 (m, 1H)。

LCMS: m/z 349 ($M+H$)⁺。

實例32. 製備具有式Q的芳香族-脂肪族三吡化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用方案32製備。

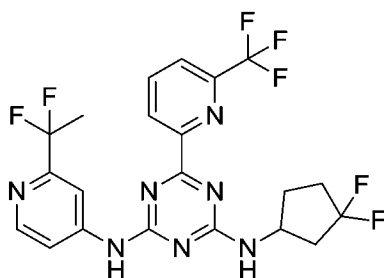


步驟1：製備4-氯-N-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-胺。在氮氣氛圍下，向2,4-二氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡（188 mg，0.64 mmol）和2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-胺（50 mg，0.32 mmol）於1,4-二噁啉（4 mL）中的混合物中添加^tBuONa（61 mg，0.64 mmol）和Pd(dppf)Cl₂（22 mg，0.03 mmol）。然後在80°C下攪拌反應混合物過夜，並且然後過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。



LC-MS: m/z 417.1 (M+H)⁺。

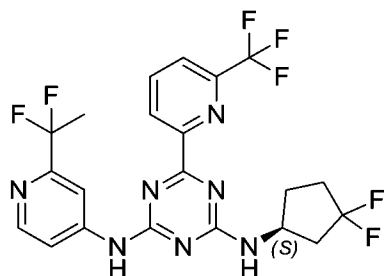
步驟2：製備N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 向4-氯-N-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-胺（35 mg，0.08 mmol）和3,3-二氟環戊胺（16 mg，0.13 mmol）於THF（2 mL）中的混合物中添加CsF（24 mg，0.16 mmol）和DIPEA（0.03 mL，0.16 mmol）。然後在50°C下攪拌反應混合物隔夜。過濾混合物並濃縮濾液，並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.03 - 7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.34 (m, 1H), 6.08 - 5.52 (m, 1H), 4.88 - 4.55 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.12 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 1H) ° LC-MS: m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ °

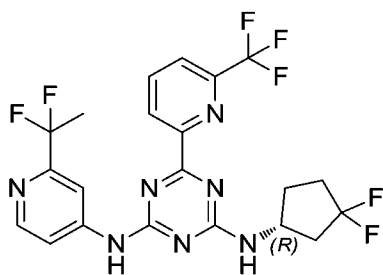
使用在實例32中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

(S)-N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



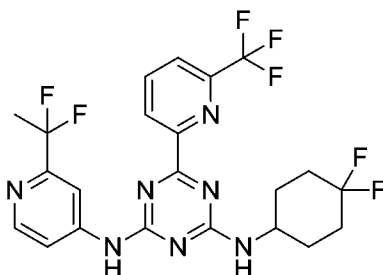
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.46 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.32 (m, 3H), 5.77 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.11 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.87 (m, 1H) ° LC-MS: m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ °

(R)-N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



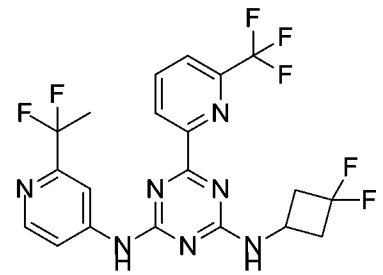
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.47 - 7.94 (m, 2H), 7.93 - 7.33 (m, 3H), 5.90 - 5.60 (m, 1H), 4.96 - 4.46 (m, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 1H), 2.50 - 2.10 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.87 (m, 1H). LC-MS: m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 - 8.43 (m, 3H), 8.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.01 - 7.73 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 4H), 2.12 - 1.93 (m, 5H), 1.76 - 1.65 (m, 2H). LC-MS: m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

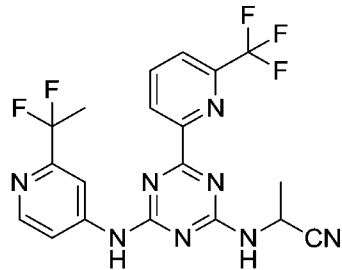
N²-(3,3-二氟環丁基)-N⁴-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 - 8.26 (m, 3H), 8.18 - 7.75 (m,

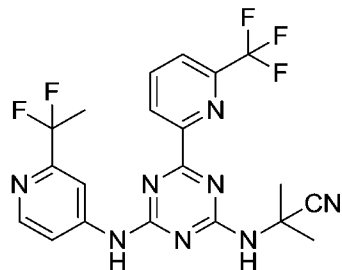
3H), 7.72 - 7.33 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.05 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 488 (M+H)⁺ 。

2-((4-((2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)丙腈



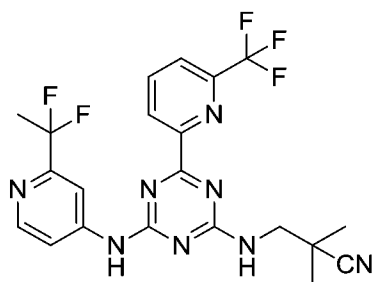
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 -10.25 (m, 1H), 9.16 - 8.47 (m, 3H), 8.41 - 8.19 (m, 2H), 8.15 - 7.80 (m, 2H), 5.40 - 4.80 (m, 1H), 2.00 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 LCMS: m/z 451 (M+H)⁺ 。

2-((4-((2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2-甲基丙腈



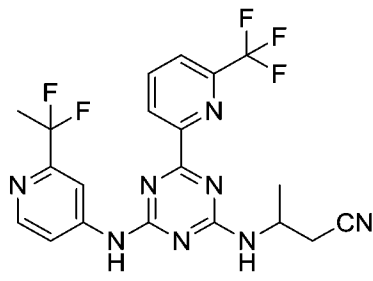
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 - 8.43 (m, 2H), 8.03 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.86 (s, 6H) 。 LCMS: m/z 465 (M+H)⁺ 。

3-((4-((2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2,2-二甲基丙腈



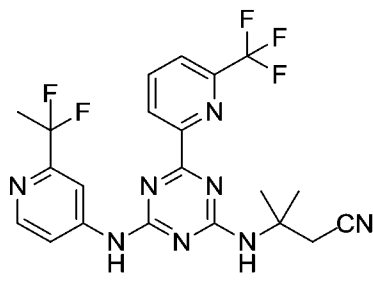
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.91 - 8.38 (m, 4H), 8.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 - 7.51 (m, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.40 (d, J = 3.9 Hz, 6H) ° LCMS: m/z 479 ($M+H$) $^+$ °

3-((4-((2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)丁腈



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.90 - 10.25 (m, 1H), 8.75 - 8.52 (m, 2H), 8.52 - 8.20 (m, 3H), 8.18 - 7.75 (m, 2H), 4.67 - 4.26 (m, 1H), 3.09 - 2.72 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.35 (t, J = 5.5 Hz, 3H) ° LCMS: m/z 465 ($M+H$) $^+$ °

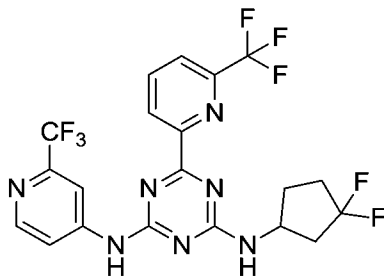
3-((4-((2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-3-甲基丁腈



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 - 8.44 (m, 2H), 8.42 - 7.96 (m, 3H), 7.92 - 7.35 (m, 2H), 6.00 - 5.60 (m, 1H), 3.40 - 3.10 (m, 2H),

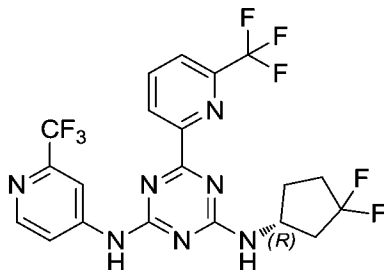
2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.75 - 1.50 (m, 6H) 。 LCMS: m/z 479 (M+H)⁺ 。

N²-(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



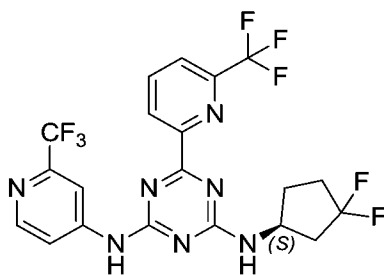
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 - 8.57 (m, 2H), 8.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.19 - 7.38 (m, 4H), 6.03 - 5.53 (m, 1H), 4.85 - 4.55 (m, 1H), 2.81 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.07 (m, 4H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 1H) 。 LC-MS: m/z 506 (M+H)⁺ 。

(R)-N²-(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



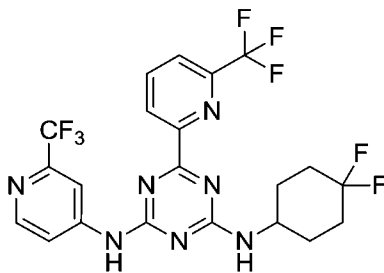
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65-8.52 (m, 3H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 6.00-5.86 (m, 1H), 4.81-4.60 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H) 。 LCMS: m/z 506 (M+H)⁺ 。

(S)-N²-(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



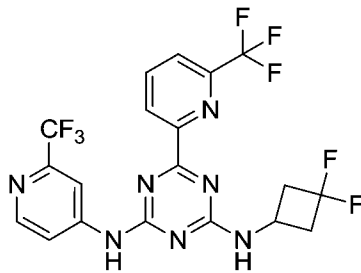
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 - 8.56 (m, 2H), 8.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20 - 7.82 (m, 3H), 7.77 - 7.40 (m, 1H), 6.09 - 5.51 (m, 1H), 4.92 - 4.46 (m, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 1H) 。 LC-MS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

N²-(4,4-二氟環己基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57-8.62 (m, 3H), 7.85-8.17 (m, 3H), 7.37-7.72 (m, 1H), 5.45-5.82 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 1H), 2.17-2.19 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 2H) ; LC-MS : m/z 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

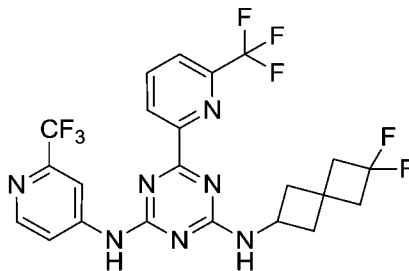
N²-(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 - 8.55 (m, 2H), 8.51 - 8.32 (m,

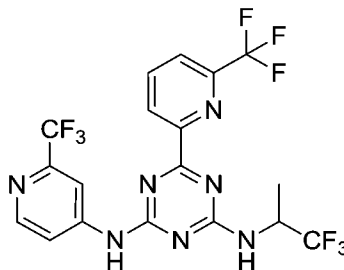
¹H) 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.47 (m, 1H), 6.33 - 6.06 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.17- 3.10 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.29 (s, 1H) 。 LCMS: m/z 492(M+H)⁺ 。

N²-(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



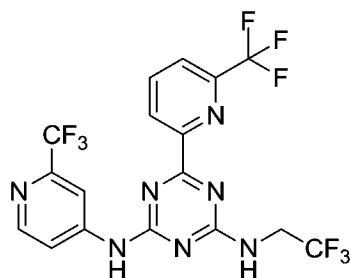
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55-8.70 (m, 3H), 7.84-8.20 (m, 3H), 7.31-7.66 (m, 1H), 5.68-6.00 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 6H), 1.83-2.27 (m, 2H) 。 LC-MS : m/z 532 (M+H)⁺ 。

6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N²-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



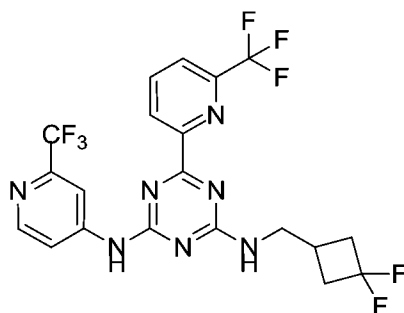
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 - 8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16- 8.07 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 498(M+H)⁺ 。

N²-(2,2,2-三氟乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



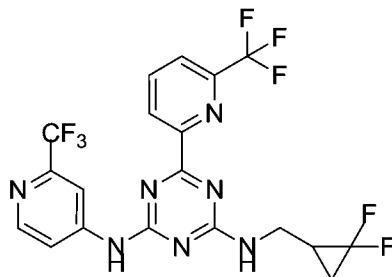
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91(s, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 2H), 8.61 - 8.57 (m, 2H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.21 - 7.83 (m, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 484($M+H$) $^+$ 。

N²-((3,3-二氟環丁基)甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 - 8.41 (m, 3H), 7.96 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 5.95 - 5.58 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.77 - 2.13 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 506 ($M+H$) $^+$ 。

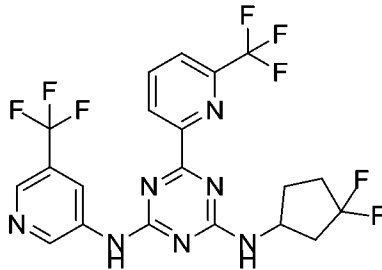
N²-((2,2-二氟環丙基)甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 - 10.69 (m, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 8$ Hz,

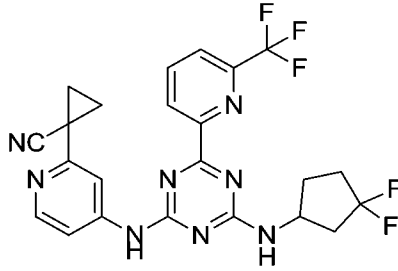
1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.32 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 492(M+H)⁺ 。

N²-(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



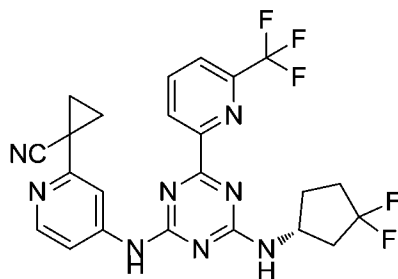
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.83 - 8.73 (m, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 6.00 - 5.88 (m, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.05 (m, 4H), 1.94 - 1.82 (m, 1H) 。 LC-MS:m/z 506 (M+H)⁺ 。

1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



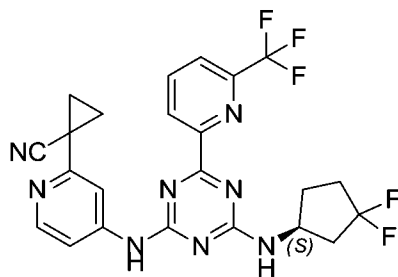
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 2H), 8.29 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.06 - 4.61 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 2.43 - 1.36 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 3H), 1.72 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 503 (M+H)⁺

(R)-1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



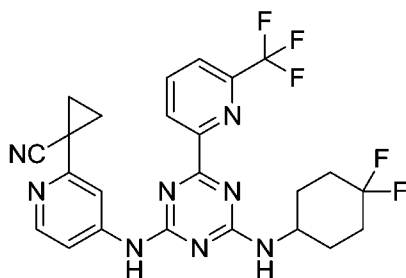
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.77 - 8.59 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.36 - 8.20 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.47 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 4H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H) 。
LC-MS: *m/z* 503 (M+H)⁺ 。

(S)-1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



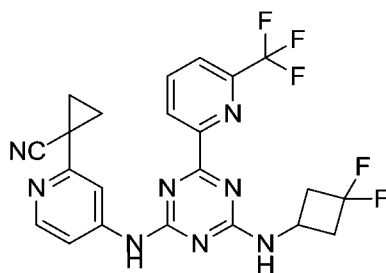
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.79 - 8.60 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.38 - 8.19 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.54 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.37 - 2.06 (m, 4H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 4H) 。 LC-MS:*m/z* 503(M+H)⁺ 。

1-(4-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



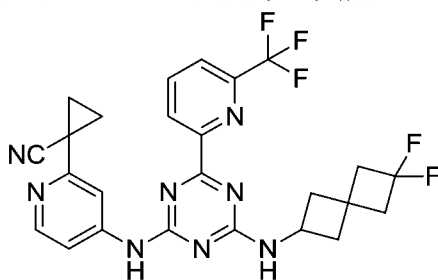
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 - 8.65 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.12 (m, 6H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

1-(4-((4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



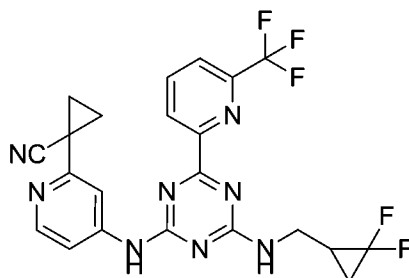
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (brs, 1H), 8.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.78 - 8.56 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 1.83 - 1.59 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

1-(4-((4-((6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



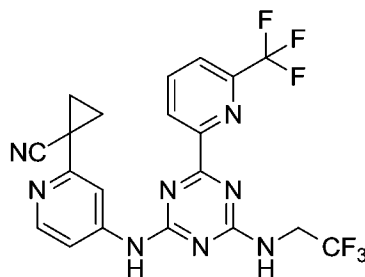
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 - 8.53 (m, 2H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 5.94 - 5.66 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 6H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 2H). LCMS: m/z 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1-(4-((4-((2,2-二氟環丙基)甲基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (m, 2H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 2H). LC-MS: m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

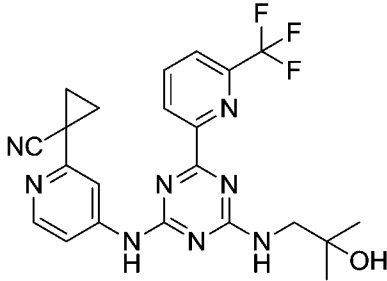
1-(4-((4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93-8.42 (m, 2H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03-7.58 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.34-6.03 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 1.74 (s, 4H). LC-MS: m/z

481.2 (M+H)⁺。

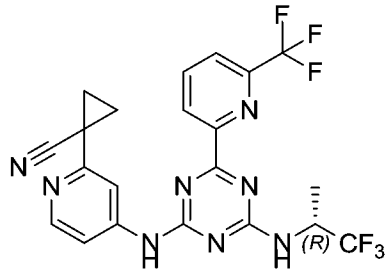
1-(4-((4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 - 8.44 (m, 2H), 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 6H)。

LC-MS: *m/z* 471 (M+H)⁺。

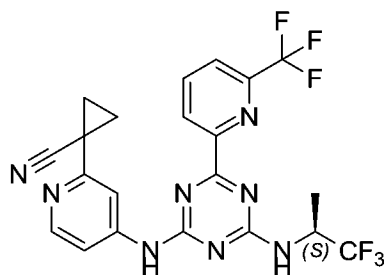
(R)-1-(4-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三吡-2-基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.81 (m, 4H), 1.50 (m, *J* = 8.5 Hz, 3H)。

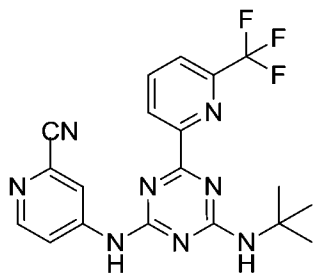
LC-MS: *m/z* 495 (M+H)⁺。

(S)-1-(4-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三吡-2-基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈



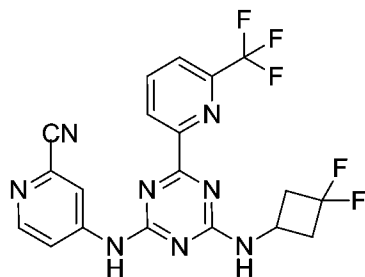
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.66 (m, *J* = 8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 1.62 (m, 3H) ° LC-MS: *m/z* 495 (M+H)⁺ °

4-((4-(三級丁基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)氨基)吡啶甲腈



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 - 8.41 (m, 3H), 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 5.80 - 5.20 (m, 1H), 1.58 (m, 9H) ° LCMS: *m/z* 415 (M+H)⁺ °

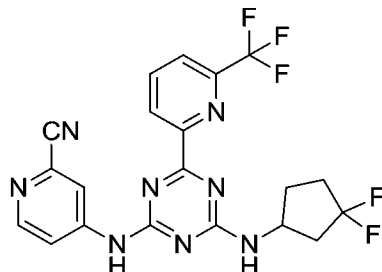
4-((4-((3,3-二氟環丁基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)氨基)吡啶甲腈



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.97 - 8.52 (m, 4H), 8.38 - 8.25 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.80 (m, 1H),

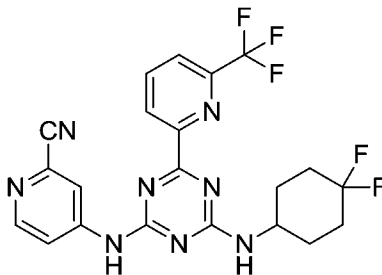
4.56 - 4.24 (m, 1H), 3.17 - 2.95 (m, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 449 (M+H)⁺ 。

4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶甲腈



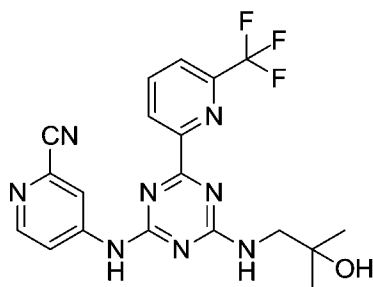
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.66 (m, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.68 (m, 1H), 5.85-6.03 (m, 1H), 4.58-4.79 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 1.95-2.47 (m, 1H), 1.88-1.93(m, 1H) 。 LC-MS: m/z 463 (M+H)⁺ 。

4-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶甲腈



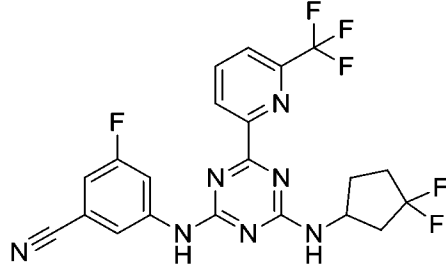
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72-10.76 (m, 1H), 7.93-8.72 (m, 5H), 4.03-4.23 (m, 1H), 1.94-2.16 (m, 6H), 1.64-1.73 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 477 (M+H)⁺ 。

4-((4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶甲腈



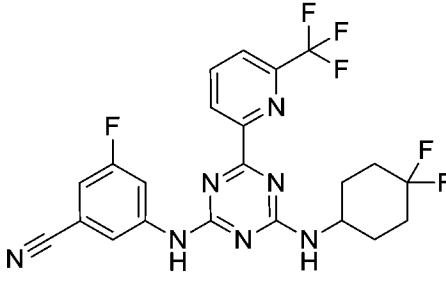
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.50 (m, 2H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 8.22 - 8.02 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.32 - 6.23 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 1.37 (s, 6H) $\circ$ LCMS: m/z 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

**3-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡
-2-基)胺基)-5-氟苄腈**



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.16 - 7.74 (m, 5H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.97 - 5.71 (m, 1H), 4.79 - 4.55 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.41 - 2.14 (m, 4H), 2.01(s, 1H) $\circ$ LCMS: m/z 480($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

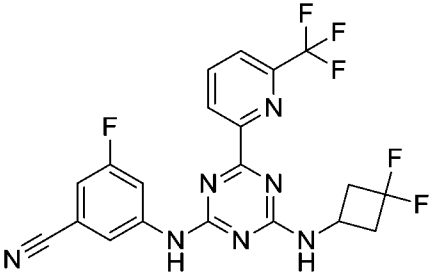
**3-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡
-2-基)胺基)-5-氟苄腈**



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.08 - 8.07 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 4H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 5.76 - 5.48 (m, 1H), 4.22 -

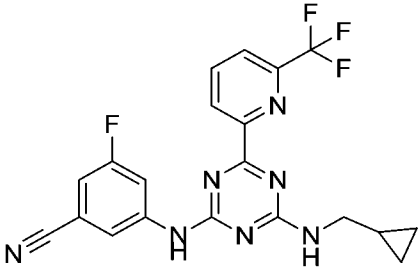
4.04 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 4H), 2.02 - 1.92(m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 494(M+H)⁺ 。

3-((4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-5-氟苄腈



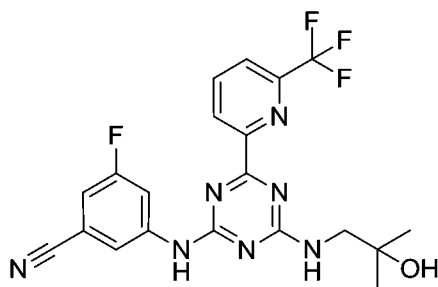
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50(s, 1H), 8.81 - 8.67 (m, 1H), 8.55 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 3H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 4.45 - 4.28(m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.77 (d, *J*=8Hz, 2H) 。 LCMS: m/z 466(M+H)⁺ 。

3-((4-((環丙基甲基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-5-氟苄腈



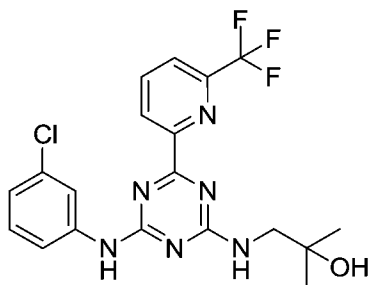
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 - 8.49(m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.56(s, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 5.83 - 5.62 (m, 1H), 3.43 -3.30 (m, 2H), 1.07(d, *J*=4Hz, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.29 - 0.24 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 430(M+H)⁺ 。

3-氟-5-((4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)苄腈



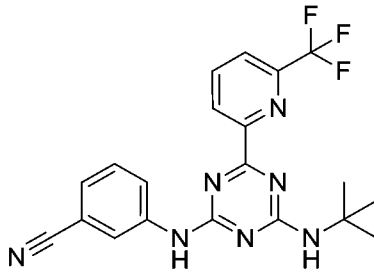
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.24 (m, 5H), 7.43 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H). LCMS: m/z 448 ($M+H$) $^+$.

1-((4-((3-氯苯基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (m, 1H), 8.67 - 8.52 (m, 1H), 8.40 - 8.20 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.75 - 4.40 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). LCMS: m/z 439 ($M+H$) $^+$.

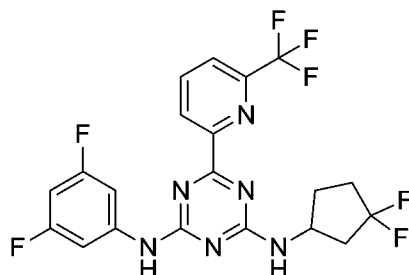
3-((4-((3-叔丁基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)氨基)苄腈



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 - 10.20 (m, 1H), 9.50 - 9.25

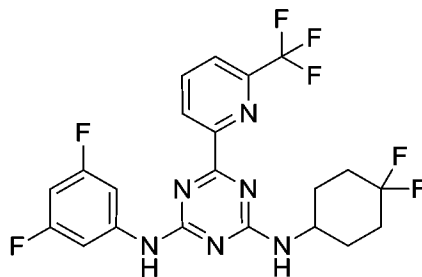
(m, 1H), 8.36 - 7.96 (m, 4H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H) 。 LCMS: m/z 414 (M+H)⁺ 。

N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



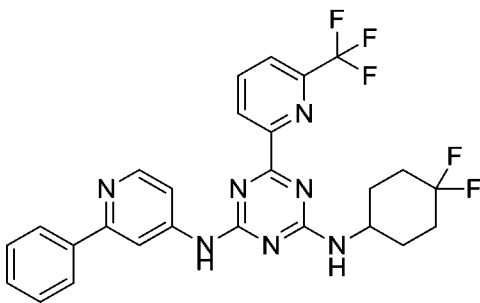
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (m, 1H), 8.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.56 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.06 (m, 4H), 1.95 - 1.81 (m, 1H) 。 LC-MS: m/z 473 (M+H)⁺ 。

N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



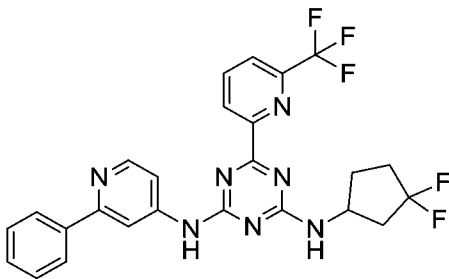
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.67-5.34 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 4H), 2.00-1.74 (m, 5H) 。 LC-MS: m/z 487.2 (M+H)⁺ 。

N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(2-苯基吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



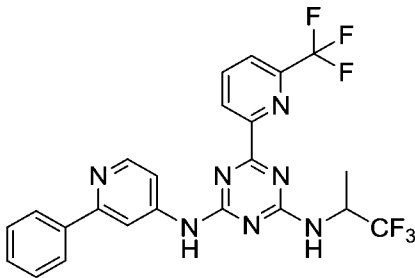
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59-8.58 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.08-7.81 (m, 5H), 7.50-7.42 (m, 4H), 5.87-5.85 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.15-1.68 (m, 8H). LC-MS: m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(2-苯基吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



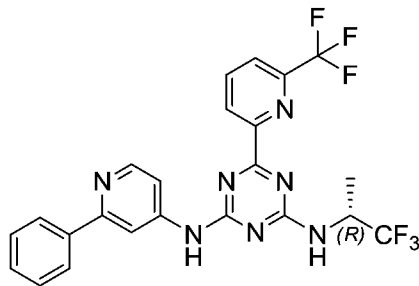
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (m, 2H), 8.31 - 7.69 (m, 6H), 7.69 - 7.40 (m, 4H), 5.87 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 1H). LC-MS: m/z 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N²-(2-苯基吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



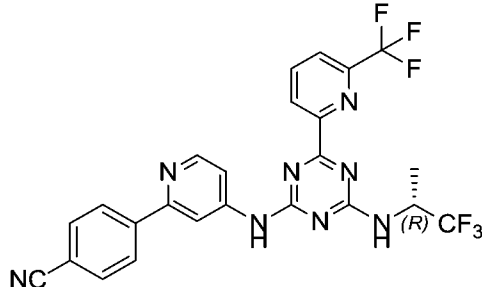
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (m, 2H), 8.04 (m, 6H), 7.62 - 7.30 (m, 5H), 5.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

**(R)-N²-(2-苯基吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(1,1,1-三
氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺**



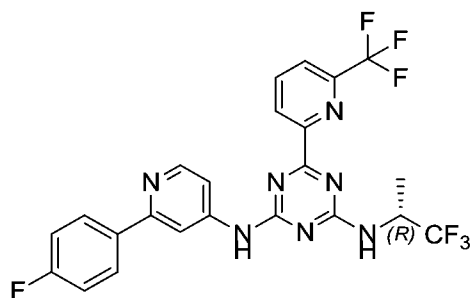
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 - 8.58 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.34 (m, 5H), 5.69 (m, 1H), 5.22 - 4.92 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ° LC-MS: *m/z* 506 (M+H)⁺ °

**(R)-4-(4-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-
1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)苄腈**



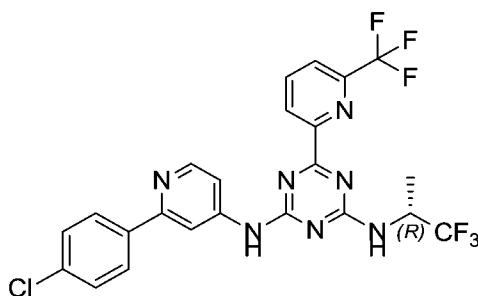
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87-8.53 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.96-7.76 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 5.86-5.67 (m, 1H), 5.18-4.91(m, 1H), 1.62-1.47 (m, 3H) ° LC-MS: *m/z* 531 (M+H)⁺ °

**(R)-N²-(2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-
(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺**



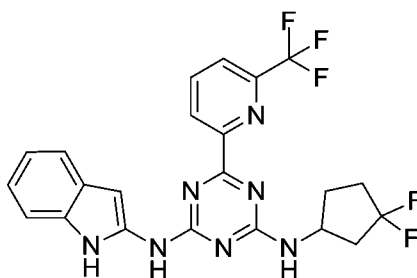
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13-7.64 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83-6.64 (m, 1H), 6.16-4.96 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 524.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(R)-N²-(2-(4-氯苯基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三唑-2,4-二胺



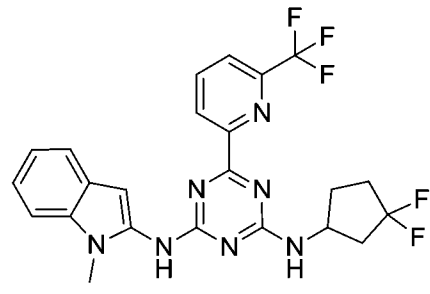
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.31 - 8.05 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.10 - 5.91 (m, 1H), 5.22 - 4.91 (m, 1H), 1.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(1H-吡咯-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三唑-2,4-二胺



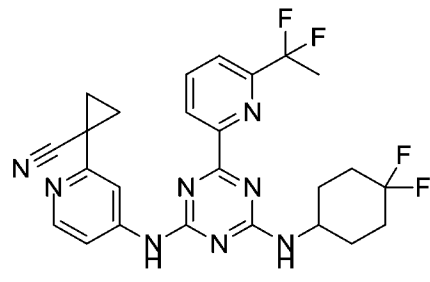
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.82 - 8.55 (m, 1H), 8.16 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.98 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.97 (m, 1H) 。 LC-MS: m/z 476 (M+H)⁺ 。

N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 4H), 5.57 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94 - 2.06 (m, 7H) 。 LCMS: m/z 490 (M+H)⁺ 。

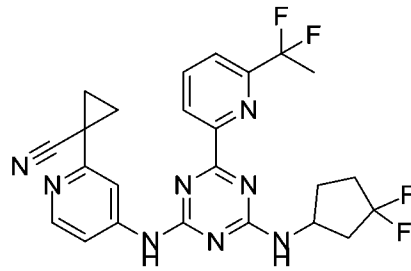
1-(4-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.15 (m, 9H), 1.85 (m, 2H), 1.23 (m, 1H) 。 LC-MS: m/z 513 (M+H)⁺ 。

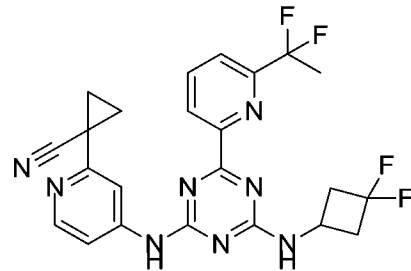
1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈

1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



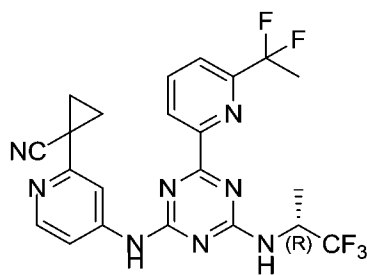
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.30(d, $J=4$ Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H) , 7.82 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.52 - 7.10 (m, 2H), 5.93 - 5.60 (m, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 5H), 1.89 - 1.85 (m, 3H), 1.72(m, 3H) 。 LCMS: m/z 499($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

1-(4-((4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



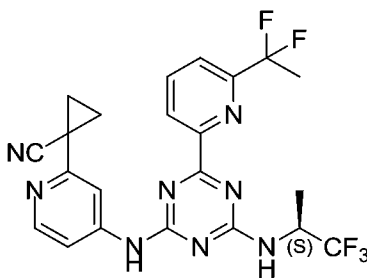
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.43 (m, 1H), 8.78 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.12 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 1.43 (m, 4H) 。 LC-MS: m/z 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(R)-1-(4-((4-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



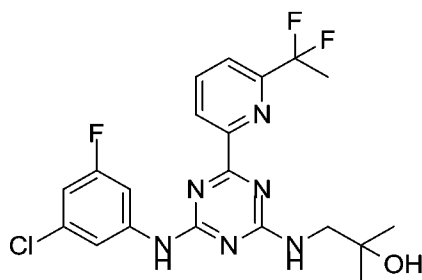
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.46 - 8.45 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 1H), 5.83 - 5.56 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.87 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.71 (m, 2H), 1.50 - 1.46 (m, 3H). LCMS: *m/z* 491 (M+H)⁺.

(S)-1-(4-((4-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲脞



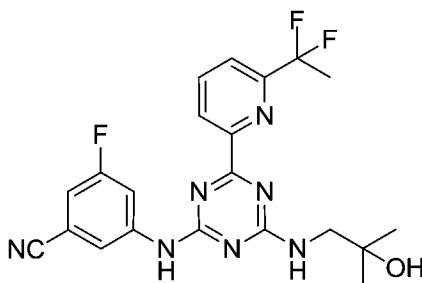
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 - 8.32 (d, *J* = 4 Hz, 1H) 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.85 - 5.59 (m, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 4H), 1.51 - 1.48 (m, 3H). LCMS: *m/z* 491 (M+H)⁺.

1-((4-((3-氯-5-氟苯基)胺基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇



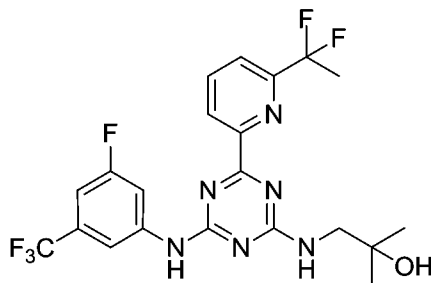
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.17 (m, $J = 7.0$ Hz, 6H) 。 LC-MS: m/z 453 ($M+H$) $^+$ 。

3-((4-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-6-((2-羟基-2-甲基丙基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-5-氟苄腈



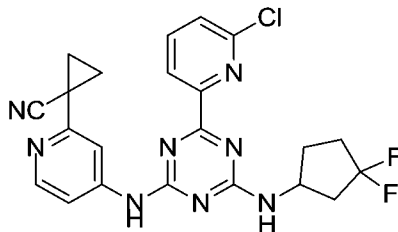
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40-8.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74-7.99 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 6.16-6.25 (m, 1H), 3.49-3.64 (m, 2H), 2.05-2.21 (m, 3H), 1.33 (s, 6H) ; LC-MS : m/z 444 ($M+H$) $^+$ 。

1-((4-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-6-((3-氟-5-(三氟甲基)苯基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇



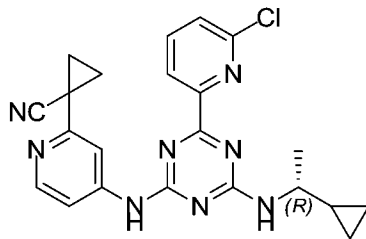
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (bs, 1H), 7.57-7.96 (m, 5H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.16-6.28 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 2.00-2.21 (m, 3H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.28 (s, 6H) 。 LC-MS: m/z 487 ($M+H$) $^+$ 。

1-(4-((4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((3,3-二氟環戊基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



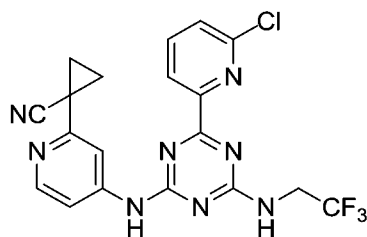
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 6.99 (m, 1H), 5.96 - 5.71 (m, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.43 - 2.07 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 3H), 1.75 - 1.72 (m, 2H)。
LCMS: m/z 469($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(R)-1-(4-((4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1-環丙基乙基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



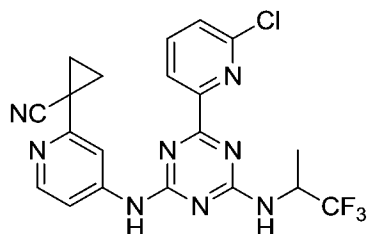
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 2H), 8.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 5.79 - 5.50 (m, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 4H), 0.93 - 0.78 (m, 1H), 0.48 - 0.33 (m, 4H)。
LCMS: m/z 433($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

1-(4-((4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((2,2,2-三氟乙基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



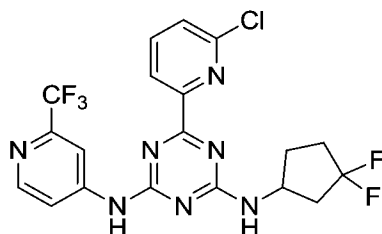
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.42 (m, 2H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 7.88 - 7.50 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 4H) $\circ$ LCMS: m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

1-(4-((4-(6-氯吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 - 8.43 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.85 - 5.57 (m, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.50 - 1.46 (m, 3H) $\circ$ LCMS: m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

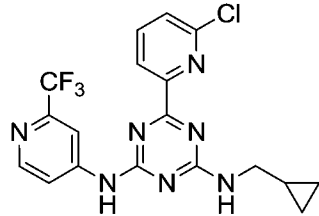
6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 - 8.53 (m, 2H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 2H), 7.68 - 7.27 (m, 2H), 5.95 - 5.61 (m, 1H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m,

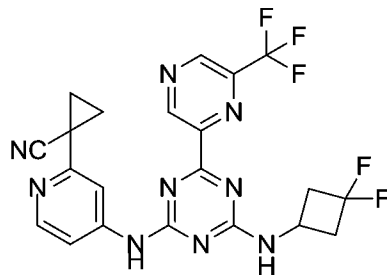
2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H) 。 LCMS: m/z 472 (M+H)⁺ 。

6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(環丙基甲基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



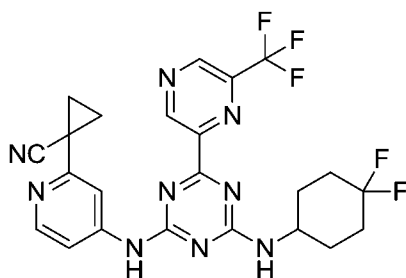
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 - 8.57 (m, 1H), 8.52 - 8.42(m, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 1H), 7.86 - 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=8Hz, 2H), 5.96 - 5.65 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 1.16 (d, *J*=8Hz, 1H), 0.63 - 0.60 (m, 2H) , 0.35 - 0.30 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 422(M+H)⁺ 。

1-(4-((4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



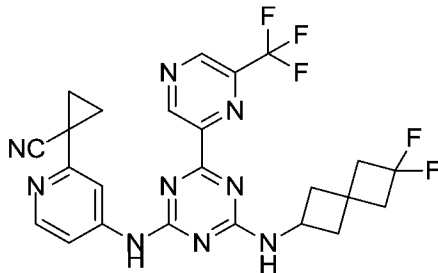
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 - 8.31 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.16 - 5.98 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 490 (M+H)⁺ 。

1-(4-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



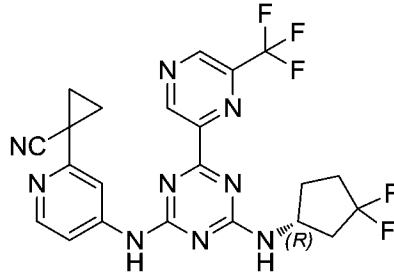
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 9.12(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 4.36 - 4.26(m, 1H), 2.20 - 2.13(m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 8H) 。 LCMS: m/z 518($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

1-(4-((4-((6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53(s, 1H), 9.84 - 9.75 (m, 1H), 9.39 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.41 - 8.21(m, 2H), 7.83 - 7.56 (m, 1H), 4.57 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 6H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 530($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

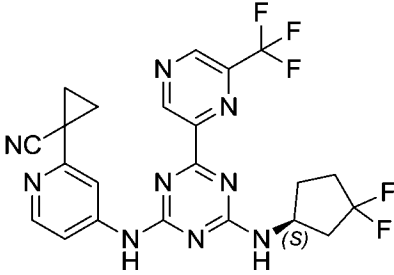
(R)-1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.58(s, 1H), 9.87 - 9.77(m, 1H),

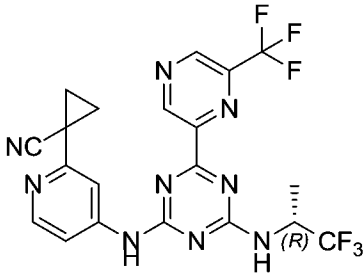
9.39 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.42 - 8.32(m, 2H), 7.82 - 7.57 (m, 1H), 4.67(m, 1H), 2.67 - 1.69 (m, 10H) 。 LCMS: m/z 504($M+H$)⁺ 。

(S)-1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.52(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.97 - 5.75 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 1H), 2.75 - 1.73 (m, 10H) 。 LCMS: m/z 504($M+H$)⁺ 。

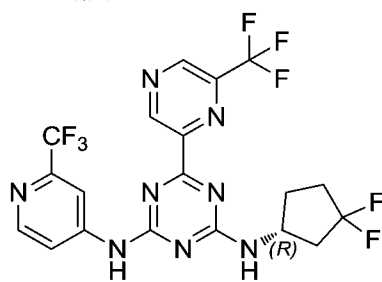
(R)-1-(4-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90 - 9.84 (m, 1H), 9.14(s, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 2H), 7.52 - 7.15 (m, 2H), 5.86 - 5.60 (m, 1H), 5.14 - 4.80 (m, 1H), 1.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.74(m, 2H) , 1.50 - 1.57 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 496($M+H$)⁺ 。

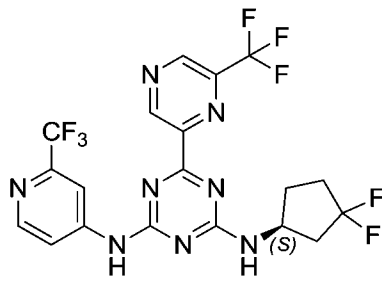
(R)-N²-(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲

基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (m, 1H), 9.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.81 - 8.14 (m, 2H), 8.07 - 7.37 (m, 2H), 6.30 - 5.59 (m, 1H), 4.82 - 4.62 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.09 (m, 4H), 2.01 - 1.84 (m, 1H) 。
LC-MS: *m/z* 507 (M+H)⁺ 。

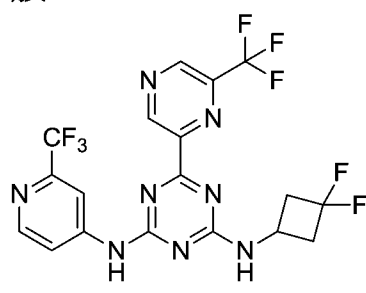
(S)-N²-(3,3-二氟環戊基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (m, 1H), 9.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.74 - 8.08 (m, 2H), 8.06 - 7.29 (m, 2H), 6.22 - 5.58 (m, 1H), 4.85 - 4.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.52 - 2.09 (m, 4H), 2.01 - 1.82 (m, 1H) 。

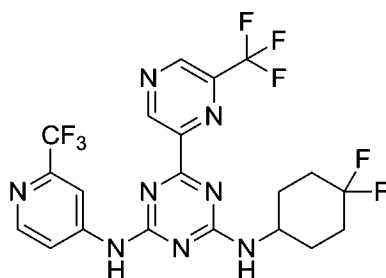
LC-MS: *m/z* 507 (M+H)⁺ 。

N²-(3,3-二氟環丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



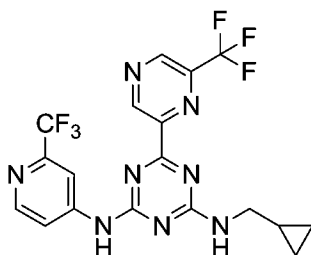
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.80 - 8.19 (m, 2H), 7.99 - 7.41 (m, 2H), 6.31 - 5.71 (m, 1H), 4.70 - 4.39 (m, 1H), 3.29 - 3.06 (m, 2H), 2.88 - 2.47 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

N^2 -(4,4-二氟環己基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- N^4 -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.59-8.20 (m, 1H), 5.83-5.49 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 1H), 2.33 - 1.71 (m, 6H) 。 LC-MS: m/z 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

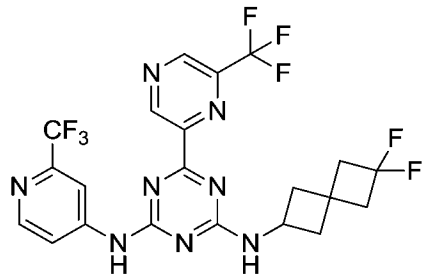
N^2 -(環丙基甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- N^4 -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.2 (s, 4H), 9.20 (s, 4H), 8.73 (s, 3H), 8.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.45-3.30 (m, 8H), 1.29 - 1.16 (m, 5H), 0.57 (m, 8H), 0.39 - 0.30 (m, 8H) 。 LC-MS: m/z 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

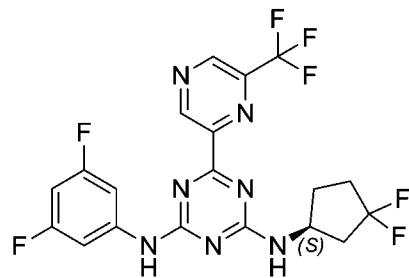
N^2 -(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- N^4 -(2-(三

氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



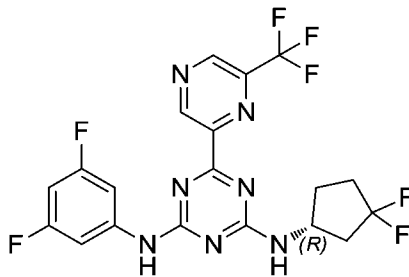
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.93 - 8.35 (m, 2H), 8.14 - 7.72 (m, 2H), 4.77 - 4.35 (m, 1H), 2.67 (m, 6H), 2.43 - 2.15 (m, 2H) ° LC-MS: *m/z* 533 (M+H)⁺ °

(S)-N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.27 (m, 3H), 6.73 - 6.44 (m, 1H), 5.98 - 5.48 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.81 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.02 (m, 4H), 1.97 - 1.78 (m, 1H) ° LC-MS: *m/z* 474 (M+H)⁺ °

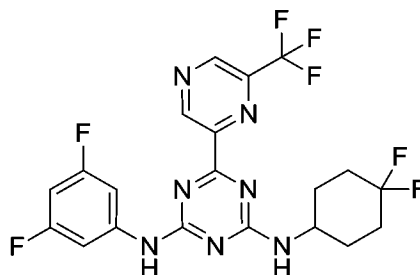
(R)-N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 3.1 Hz,

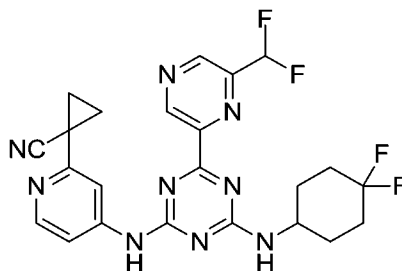
1H), 7.71 - 7.27 (m, 3H), 6.73 - 6.44 (m, 1H), 5.98 - 5.48 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.81 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.02 (m, 4H), 1.97 - 1.78 (m, 1H)。
LC-MS: m/z 474 (M+H)⁺。

N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.76 - 5.39 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H)。
LC-MS: m/z 488 (M+H)⁺。

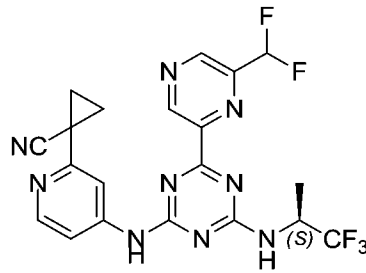
1-(4-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.73 (m, 4H)。
LC-MS: m/z 500 (M+H)⁺。

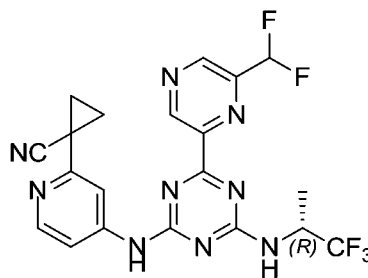
(S)-1-(4-((4-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-

1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



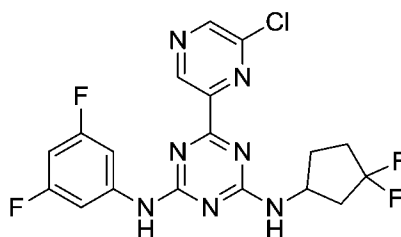
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.88 (m, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.89 (m, $J = 4.5$ Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) 。 LC-MS: m/z 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(R)-1-(4-((4-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



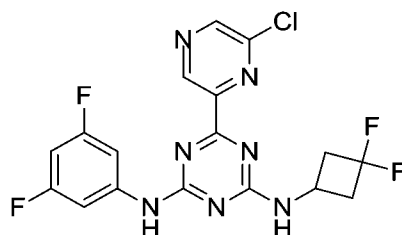
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (m, 1H), 9.12 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, $J = 7.7$ Hz, 3H) 。 LC-MS: m/z 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



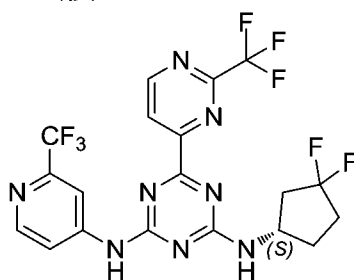
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.64 - 7.11 (m, 3H), 6.57 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.95 - 5.50 (m, 1H), 4.86 - 4.50 (m, 1H), 2.85 - 1.80 (m, 6H) 。 LC-MS: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

6-(6-氯吡啶-2-基)- N^2 -(3,3-二氟環丁基)- N^4 -(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



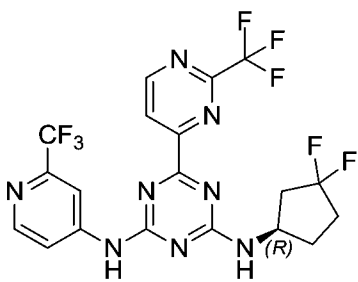
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.53 - 9.49 (m, 1H), 8.76(s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 6.01 - 5.74 (m, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 3.16(s, 2H), 3.16 - 2.55 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 426($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(S)- N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



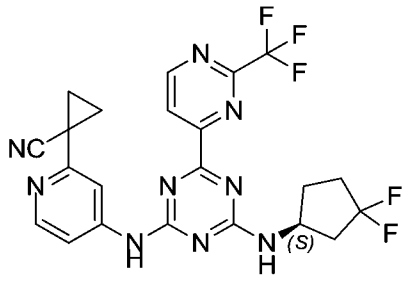
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.68 - 7.76 (m, 4H), 7.72 - 7.45 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.86 - 1.84 (m, 6H) 。 LCMS: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(R)- N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



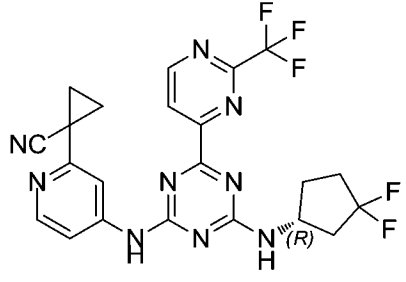
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 - 9.15 (m, 1H), 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 1H), 8.48 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8.17 - 7.80 (m, 1H) 7.72 - 7.48 (m, 1H), 6.02 - 5.71 (m, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 1.95 - 1.88 (m, 1H) 。 LCMS: *m/z* 507(M+H)⁺ 。

(S)-1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.32 (m, 4H), 1.83 (m, 5H) 。 LC-MS: *m/z*504 (M+H)⁺ 。

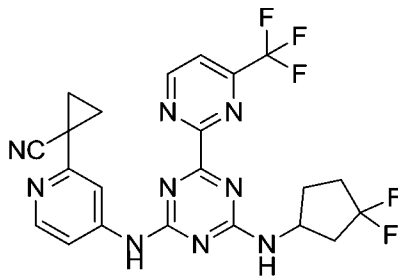
(R)-1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (m,

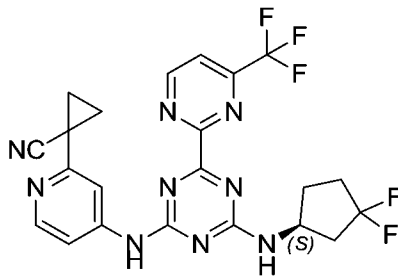
2H), 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.78 (m, 5H) 。 LC-MS: m/z 504 ($M+H$)⁺ 。

1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



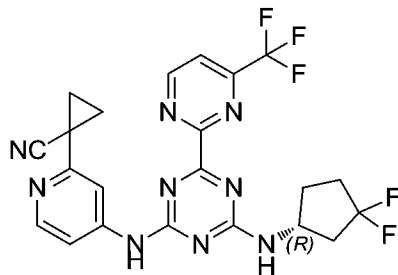
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.53 - 2.05 (m, 5H), 1.92 - 1.68 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 504 ($M+H$)⁺ 。

(S)-1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



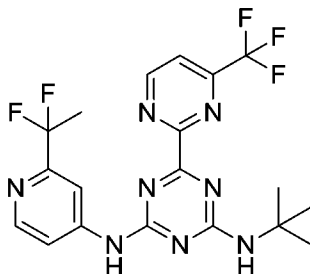
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 14.2$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 - 2.07 (m, 3H), 1.94 - 1.72 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 504 ($M+H$)⁺ 。

(R)-1-(4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



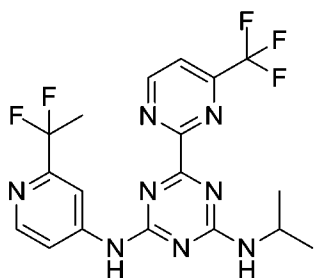
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 20.2, 12.7$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 1H), 2.32 - 2.05 (m, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 5H) 。 LCMS: m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

N^2 -(三級丁基)- N^4 -(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



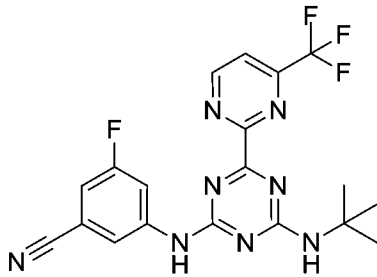
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 18.6$ Hz, 3H), 1.55 (s, 9H) 。 LCMS: m/z 455($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

N^2 -(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)- N^4 -異丙基-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



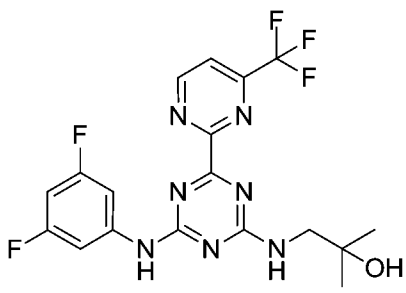
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). LCMS: m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-((4-(三級丁基胺基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-5-氟苄腈



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 - 10.20 (m, 1H), 9.50 - 9.25 (m, 1H), 8.36 - 7.96 (m, 4H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS: m/z 433 ($\text{M}+1$) $^+$.

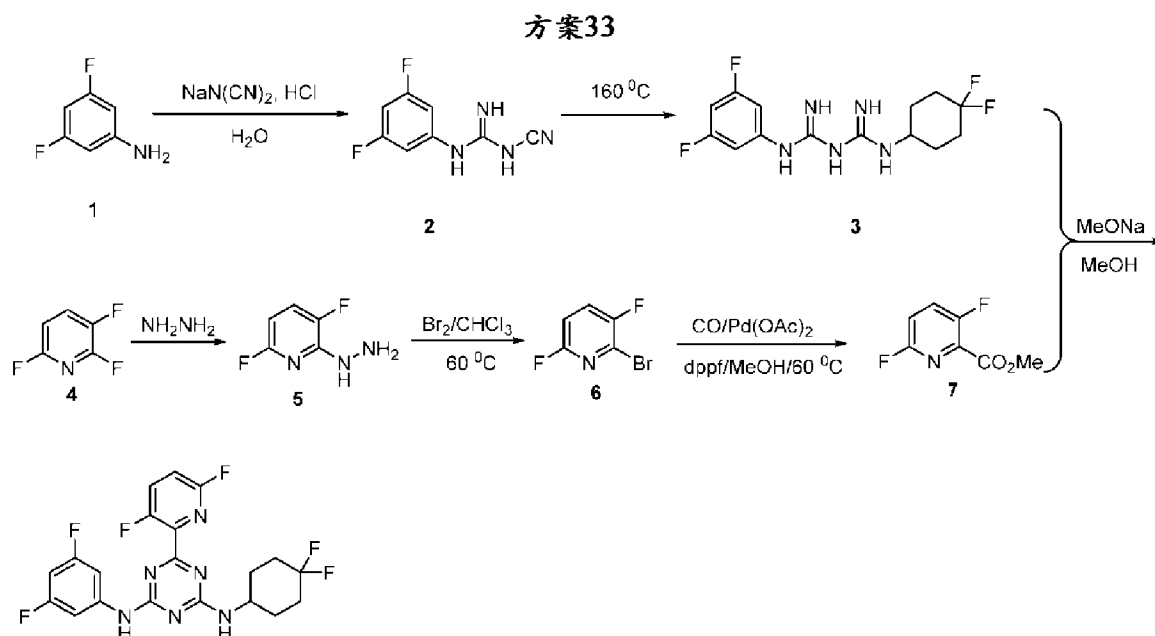
1-((4-((3,5-二氟苯基)胺基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.70 - 10.20 (m, 1H), 9.50 - 9.27 (m, 1H), 8.37 - 7.94 (m, 2H), 7.80 - 7.50 (m, 2H), 6.98 - 6.71 (m, 1H),

4.75 - 4.48 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 1.14 (s, 6H) 。LCMS: m/z 442 (M+H)⁺ 。

實例33. 製備芳香族-脂肪族三吡化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案33**製備。



步驟1：製備 N^1 -(3,5-二氟苯基)- N^3 -腓-胍。在80°C下，向NaN(CN)₂ (4.1 g, 46.5 mmol) 於水 (34 mL) 中的溶液中添加3,5-二氟苯胺 (3 g, 23.2 mmol) 於水和濃HCl (2 M, 2 mL) 的混合溶劑中的溶液。然後在90°C下攪拌反應混合物16小時。將所得混合物冷卻到室溫並藉由NaHCO₃飽和水溶液淬滅並且調節到pH 7-8。過濾混合物並收集濾餅並乾燥，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 197 (M+H)⁺。

步驟2：製備 N^1 -(3,5-二氟苯基)- N^5 -(4,4-二氟環己基)-胍。將 N^1 -(3,5-二氟苯基)- N^3 -腓-胍 (300 mg, 1.53 mmol) 和4,4-二氟環己胺鹽酸鹽 (262 mg, 1.53 mmol) 的混合物充分混合在一起並且然後在160°C下攪拌1小時。將所得混合物冷卻到室溫並且然後用EtOAc和PE的混合溶劑濕磨。藉由過濾收集固體並乾燥，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z

332 (M+H)⁺。

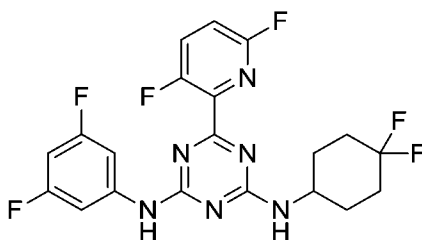
步驟3：製備3,6-二氟-2-胍基吡啶。向2,3,6-三氟吡啶（1.0 g，7.5 mmol）於乙醇（10 mL）中的冰冷混合物中添加水合胍（0.75 g，15.0 mmol）。將反應混合物升溫到室溫，然後回流到加熱，持續2小時。在冷卻到室溫之後，用水（10 mL）稀釋反應混合物並用DCM（2 × 20 mL）萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並在減壓下濃縮，從而獲得3,6-二氟-2-胍基吡啶。LC-MS: m/z 146 (M+H)⁺。

步驟4：製備2-溴-3,6-二氟吡啶。在室溫下，向3,6-二氟-2-胍基吡啶（1.1 g，7.0 mmol）於氯仿（20 mL）中的攪拌溶液中逐滴添加溴（1.8 g，11.2 mmol）。然後在60°C下攪拌反應混合物1.5小時。將所得混合物冷卻到室溫，然後用NaHCO₃飽和水溶液淬滅，並且用二氯甲烷（2 × 20 mL）萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得2-溴-3,6-二氟吡啶。LC-MS: m/z 194 (M+H)⁺。

步驟5：製備3,6-二氟吡啶甲酸甲酯。向2-溴-3,6-二氟吡啶（0.8 g，4.1 mmol）於MeOH（10 mL）中的溶液中添加dppf（0.3 g，0.56 mmol）、Pd(OAc)₂（0.1 g，0.45 mmol）以及Et₃N（1.6 mL，8.2 mmol）。使懸浮液脫氣並用CO氛圍回填三次。然後在CO氛圍（60 psi）下，在70°C下，攪拌混合物12小時。將所得混合物冷卻到室溫並在減壓下濃縮。用EtOAc（150 mL）濕磨殘餘物。過濾掉固體並濃縮濾液，並且藉由標準方法純化，從而獲得3,6-二氟吡啶甲酸甲酯。LC-MS: m/z 174 (M+H)⁺。

步驟6：製備N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。向N¹-(3,5-二氟苯基)-N⁵-(4,4-二氟環己

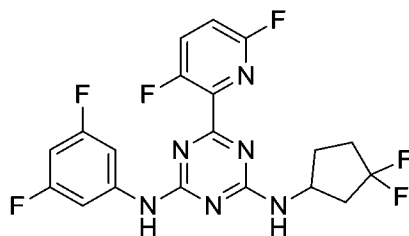
基)-胍 (191 mg, 0.58 mmol) 和 3,6-二氟吡啶甲酸甲酯 (100 mg, 0.58 mmol) 於 MeOH (3 mL) 中的懸浮液中添加 NaOMe (94 mg, 1.73 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物過夜，然後倒入水中，並用 EtOAc 萃取。用無水 Na₂SO₄ 乾燥合併的有機層，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得 N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (td, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 6.55 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.67 - 5.37 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H)。LC-MS: *m/z* 455 (M+H)⁺。

使用在實例33中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

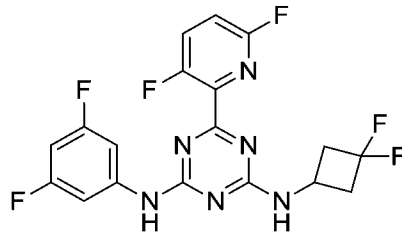
化合物 N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.8, 3.9, 2.7 Hz, 1H), 6.55

(t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.94 - 5.29 (m, 1H), 4.76 - 4.48 (m, 1H), 2.90 - 1.72 (m, 6H) 。 LC-MS: m/z 441 ($M+H$)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環丁基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺

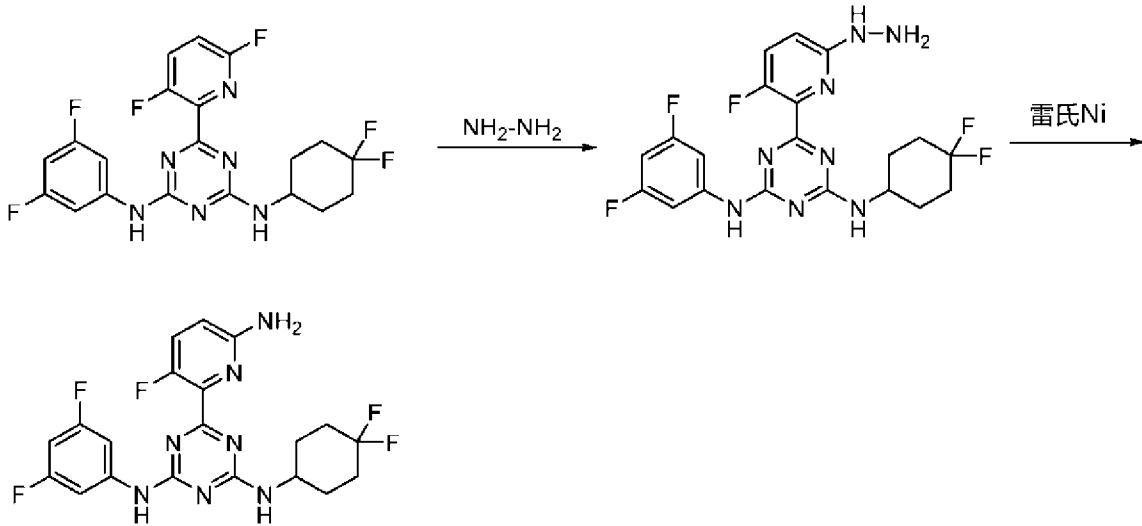


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.73 - 6.30 (m, 1H), 6.18 - 5.37 (m, 1H), 4.63 - 4.31 (m, 1H), 3.40 - 2.93 (m, 2H), 2.88 - 2.19 (m, 2H) 。

LC-MS: m/z 427 ($M+H$)⁺ 。

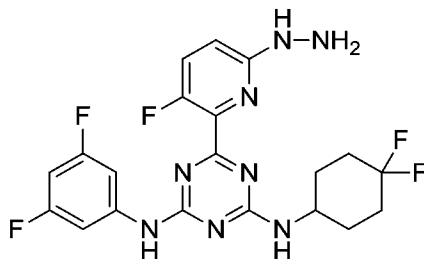
實例34. 此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案34**製備。

方案34



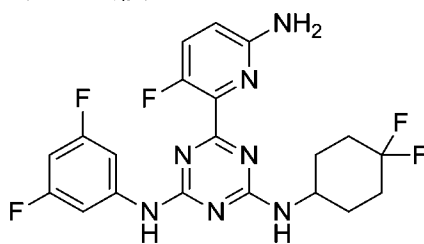
步驟1：製備N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3-氟-6-肼基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (225 mg, 0.49 mmol) 於THF (20 mL) 中的溶液中添加水合肼 (150 mg, 3.0 mmol)。然後在

60°C下攪拌反應混合物2.5小時。在冷卻到室溫之後，用DCM (20 mL) 稀釋反應混合物並用鹽水 (2 × 10 mL) 洗滌。分離有機相，用無水 Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮，從而得到所希望的產物。



LC-MS: m/z 467 (M+H)⁺。

步驟2：製備6-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3-氟-6-肼基吡啶-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺 (46 mg, 0.1 mmol) 於甲醇 (5.0 mL) 中的溶液中添加雷氏Ni (100 mg)。在室溫下在H₂氛圍下攪拌混合物過夜。過濾所得混合物並濃縮濾液，並且藉由標準方法純化，從而獲得6-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-N²-(4,4-二氟環己基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。

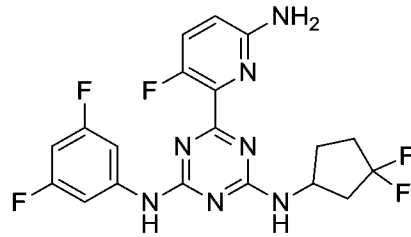


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.63-6.54 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.26-4.05 (m, 1H), 1.73-2.21 (m, 8H)。LC-MS: m/z 452(M+H)⁺。

使用在實例34中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物6-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3,5-二氟

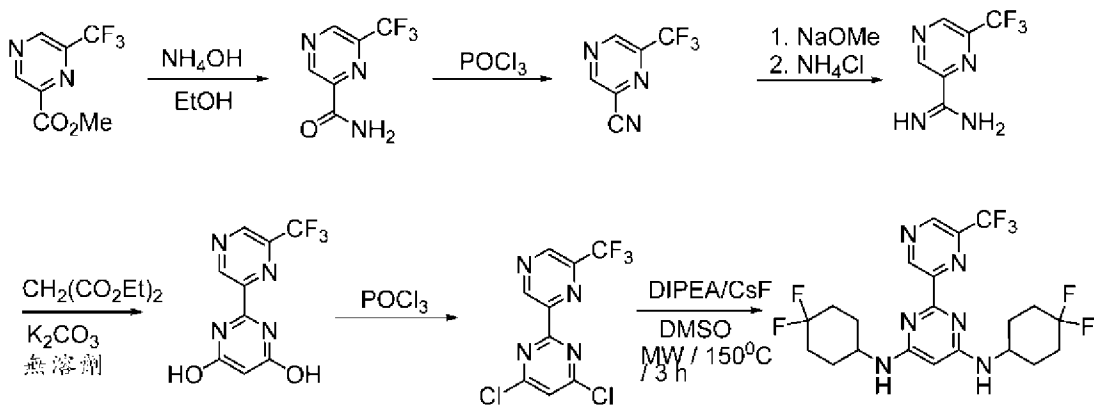
苯基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.36 (m, 3H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.89-4.51 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 4H), 1.92-1.58 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 438 ($M+H$) $^+$ 。

實例35：製備 N^4, N^6 -雙(4,4-二氟環己基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二胺

方案35



步驟A：6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯（15 g，72.8 mmol）於EtOH（20 mL）中的溶液中添加 NH_4OH （6 mL，156 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物4小時，然後在減壓下濃縮。用 H_2O （10 mL）濕磨殘餘物並且然後過濾，從而獲得6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。LC-MS: m/z 192 ($M+H$) $^+$ 。

步驟B：6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈。在 100°C 下攪拌6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（10 g，52 mmol）於 POCl_3 （80 mL）中的混合物過夜。將反應混合物冷卻到室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物分配於DCM與冰水之

間。分離有機層，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈。LC-MS: m/z 174 ($M+H$)⁺。

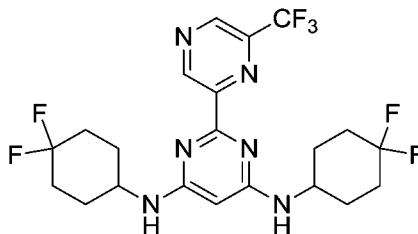
步驟C：6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈鹽酸鹽。向6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈（3.4 g，15 mmol）於MeOH（5 mL）中的溶液中添加鈉金屬（35 mg，1.5 mmol）於MeOH中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物12小時，接著添加 NH_4Cl （1.5 g，30 mmol）。在70°C下攪拌混合物3小時，然後冷卻到室溫並在減壓下濃縮。用EtOH（10 mL）稀釋殘餘物並在回流下攪拌0.5小時。將所得混合物冷卻到室溫並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而獲得6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈鹽酸鹽。LC-MS: m/z 191 ($M+H$)⁺。

步驟D：2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6(1H,5H)-二酮。向6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈鹽酸鹽（1.6 g，7.0 mmol）於丙二酸二乙酯（3.2 g，21.2 mmol）中的混合物中添加碳酸鉀（3.0 g，21.2 mmol）。在120°C下攪拌反應混合物8小時。將所得混合物冷卻到室溫並用石油醚濕磨。藉由過濾收集固體，用石油醚洗滌，然後用MeOH處理，從而形成懸浮液。過濾懸浮液並在減壓下濃縮濾液，從而獲得2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6(1H,5H)-二酮。LC-MS: m/z 259 ($M+H$)⁺。

步驟E：4,6-二氯-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶。在100°C下攪拌2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6(1H,5H)-二酮（1.4 g，5.4 mmol）於 POCl_3 （10 mL）中的混合物過夜，然後冷卻到室溫並在減壓下濃縮。藉由柱層析（PE/EA = 20/1到10/1）純化殘餘物，從而獲得4,6-二氯-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶。LC-MS: m/z 295 ($M+H$)⁺。

步驟F： N^4,N^6 -雙(4,4-二氟環己基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-

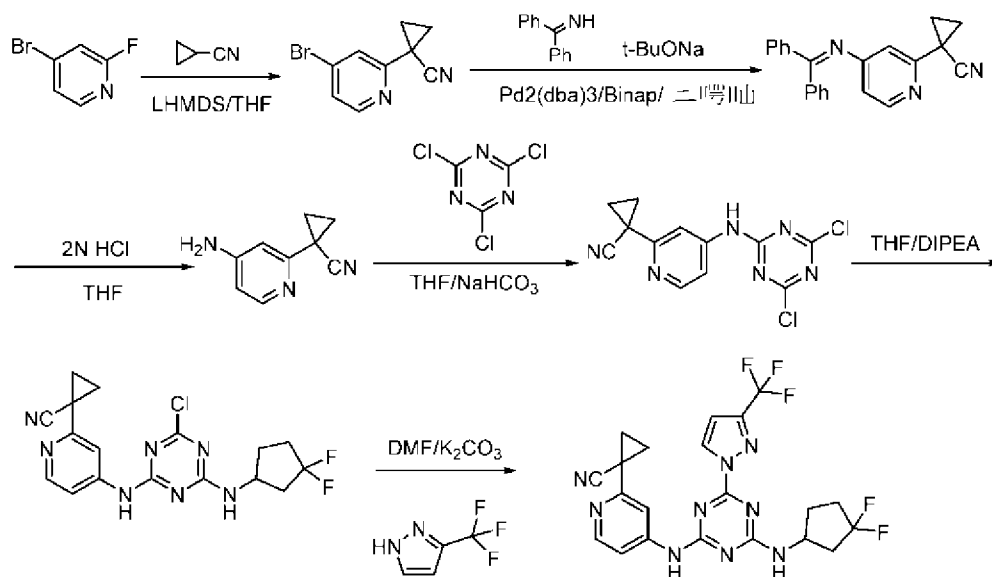
4,6-二胺。向4,6-二氯-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶 (100 mg, 0.34 mmol)、CsF (103 mg, 0.68 mmol) 以及4,4-二氟環己胺鹽酸鹽 (116 mg, 0.68 mmol) 於DMSO (1 mL) 中的混合物中添加DIPEA (220 mg, 0.17 mmol)。在80°C下在氮氣下攪拌反應混合物4小時，並且然後在150°C下在微波照射下攪拌6小時。將所得混合物冷卻到室溫，用水淬滅，並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而獲得N⁴,N⁶-雙(4,4-二氟環己基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二胺。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 8H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 4H)。LC-MS: m/z 493 (M+H)⁺。

實例36. 製備芳香族-脂肪族三吡啶化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案36**製備。

方案36



步驟1：製備1-(4-溴吡啶-2-基)環丙烷甲腈。低於-10°C，向4-溴-2-氟吡啶（30 g，170.47 mmol）和環丙烷甲腈（22.9 g，340.94 mmol）於THF（400 mL）中的溶液中緩慢地逐滴添加LiHMDS（1.2 mmol/L，284 mL）。然後在室溫下攪拌反應混合物12小時。將所得混合物冷卻到0°C，然後用鹽水（200 mL）淬滅。在減壓下濃縮混合物。用EtOAc（3 × 200 mL）萃取殘餘物。用無水Na₂SO₄乾燥合併的層並濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 223 (M+H)⁺。

步驟2：製備1-(4-(二苯基亞甲基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈。向1-(4-溴吡啶-2-基)環丙烷甲腈（30 g，134.48 mmol）和二苯基甲亞胺（29.3 g，161.38 mmol）於二噁咁（150 mL）中的溶液中添加t-BuONa（19.4 g，201.73 mmol）、Binap（5.0 g，8.1 mmol）以及Pd₂(dba)₃（2.5 g，2.69 mmol）。在N₂氛圍下，將混合物加熱到100°C，持續1小時，然後冷卻並過濾。濃縮濾液，從而得到所希望的產物。LC-MS: m/z 324 (M+H)⁺。

步驟3：製備1-(4-胺基吡啶-2-基)環丙烷甲腈。在室溫下攪拌1-(4-

第 350 頁(發明說明書)

(二苯基亞甲基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈 (42.1 g粗物質, 130 mmol) 和THF/HCl水溶液 (2 N) (200 mL, V : V = 2 : 1) 1小時, 並在減壓下濃縮。用PE (3 × 100 mL) 萃取水層, 然後用Na₂CO₃飽和水溶液調節到 pH 8-9, 並用EtOAc (3 × 100 mL) 萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮, 並且藉由標準方法純化, 從而獲得所希望的產物。¹HNMR (CDCl₃) δ8.04-8.05 (d, J=4Hz, 1H), 6.95-6.96 (d, J=4Hz), 6.37-6.39 (m, 1H), 4.23 (br, 2H), 1.17-1.80 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H)。LC-MS: m/z 160 (M+H)⁺。

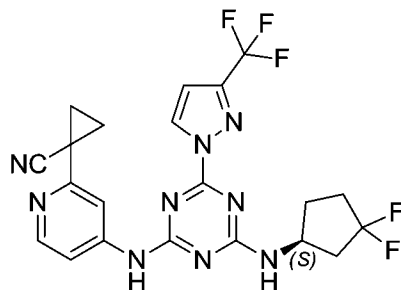
步驟4：製備1-(4-(4,6-二氯-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈。向1-(4-胺基吡啶-2-基)環丙烷甲腈 (2.5 g, 15.7 mmol)、2,4,6-三氯-1,3,5-三吡啶 (3.5 g, 18.8 mmol) 於THF (40 mL) 中的溶液中添加NaHCO₃ (2.64 g, 31.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物過夜, 然後過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化, 從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 307 (M+H)⁺。

步驟5：製備1-(4-(4-氯-6-(3,3-二氟環戊基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈。在0°C下, 向1-(4-(4,6-二氯-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈 (0.75 g, 2.44 mmol) 和3,3-二氟環戊胺鹽酸鹽 (0.39 g, 2.44 mmol) 於THF (10 mL) 中的溶液中緩慢地逐滴添加DIPEA (0.63 g, 4.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物8小時, 並且然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配於EtOAc (20 mL) 與HCl溶液 (10% wt, 3 mL) 之間。分離水層並用EtOAc (2 × 5 mL) 萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層並濃縮, 並且藉由標準方法純化, 從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 392 (M+H)⁺。

步驟6：製備1-(4-(4-(3,3-二氟環戊基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈。向1-(4-(4-氯-6-(3,3-二氟環戊基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈 (0.6 g, 1.53 mmol) 於DMF (600 mL) 中的溶液中添加3-(三氟甲基)-1H-吡啶 (0.2 g, 1.53 mmol) 和K₂CO₃ (0.42 g, 3.06 mmol)。在35°C下攪拌混合物過夜，然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL) 中，然後依次用10% LiCl溶液 (2 × 5 mL)、5% HCl溶液 (2 × 5 mL) 以及NaHCO₃飽和水溶液 (2 × 5 mL) 洗滌。分離有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 - 8.21 (m, 3H), 7.75 - 7.43 (m, 1H), 7.17 - 6.88 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.05 - 5.76 (m, 1H), 5.12 - 4.41 (m, 1H), 2.86 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.00 (m, 4H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 2H)。LC-MS: *m/z* 492 (M+H)⁺。

使用在實例36中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

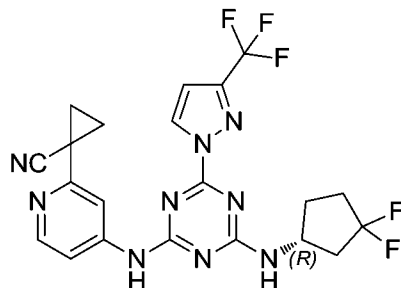
化合物 (S)-1-(4-(4-(3,3-二氟環戊基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡啶-2-基胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈。



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51-8.64 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 1H), 7.70-7.87 (m, 1H), 7.96-7.14 (m, 1H), 6.66-6.75 (m, 1H), 5.86-6.07 (m, 1H), 4.64-4.93 (m, 1H), 2.44-2.76 (m, 1H), 2.04-2.30 (m, 4H), 1.72-

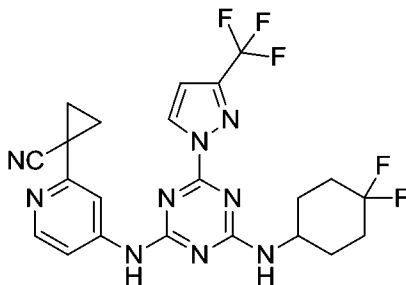
1.94 (m, 5H) 。 LC-MS: m/z 492 (M+H)⁺ 。

化合物(R)-1-(4-(4-(3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈。



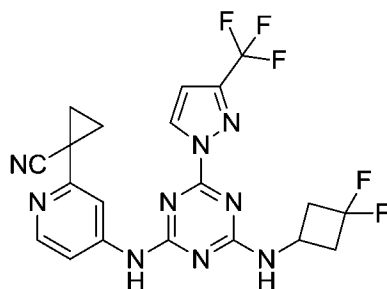
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 1.76 (m, 5H) 。 LC-MS: m/z492 (M+H)⁺ 。

化合物1-(4-((4-((4,4-二氟環己基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



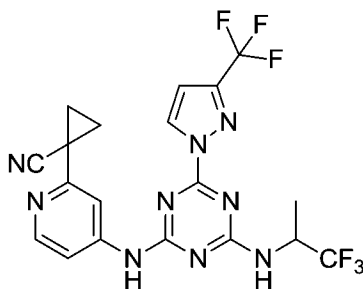
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 - 8.11 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.17 - 6.97 (m, 1H), 6.76 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.14 (m, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 506 (M+H)⁺ 。

化合物1-(4-((4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



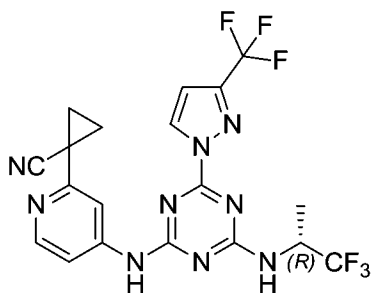
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.78 - 8.50 (M, 2H), 8.32 (m, 1H), 7.86 - 7.56 (m, 1H), 7.13 - 6.98 (M, 1H), 6.74 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.85 - 4.42 (M, 1H), 3.28 - 3.05 (m, 2H), 2.83 - 2.47 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物1-(4-((4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



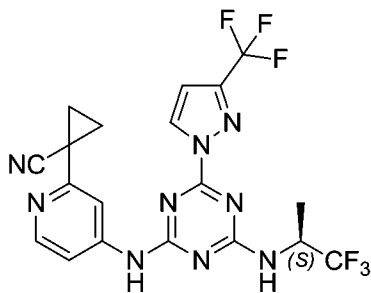
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 - 8.27 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.49 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H) 。 LCMS: m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 (R)-1-(4-((4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



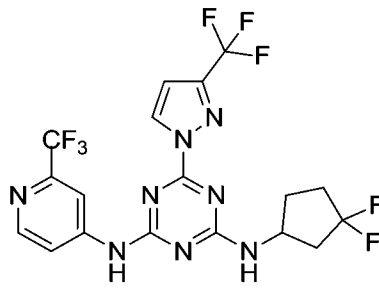
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.49 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H) 。 LCMS: m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 (S)-1-(4-((4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嘧-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙烷甲腈



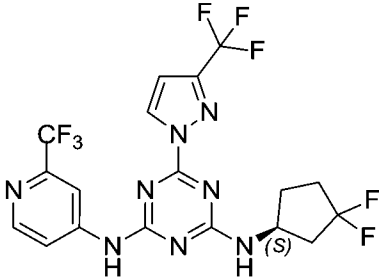
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.34 - 4.85 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)- N^4 -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嘧-2,4-二胺



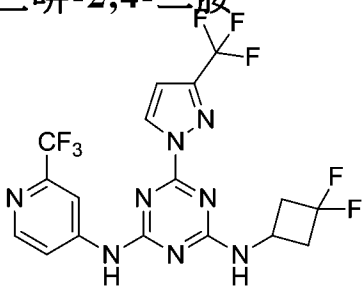
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (m, 3H), 8.01 - 7.37 (m, 2H), 6.76 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.79 - 4.53 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.47 - 2.09 (m, 4H), 1.93 - 1.86 (m, 1H) 。 LCMS: *m/z* 495(M+H)⁺ 。

化合物 (S)-N²-(3,3-二氟環戊基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.48 - 8.11 (m, 1H), 7.75 - 7.41 (m, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 5.97 - 5.73 (m, 1H), 4.71 - 4.61(m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H) 。 LCMS: *m/z* 495(M+H)⁺ 。

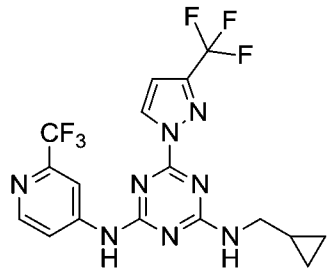
化合物N²-(3,3-二氟環丁基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.51 - 7.67 (m, 3H), 6.84 - 6.834(m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 2H) 。 LCMS: *m/z* 481(M+H)⁺ 。

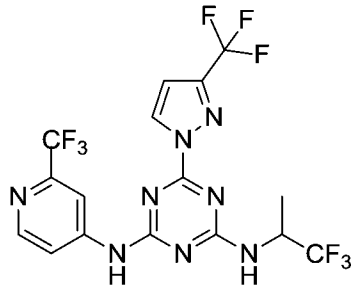
化合物N²-(環丙基甲基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-N⁴-(2-(三

氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



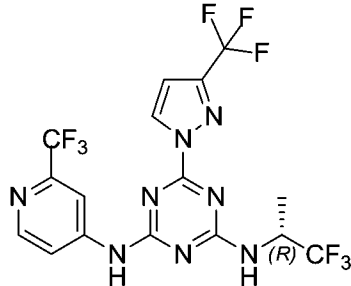
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 - 8.36 (m, 3H), 8.27 - 7.44 (m, 2H), 7.01 - 6.54 (m, 1H), 6.17 - 5.80 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.35 - 1.01 (m, 1H), 0.75 - 0.56 (m, 2H), 0.43 - 0.24 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 445 (M+H)⁺ 。

化合物6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-N²-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 - 8.08 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 1.52 (dd, *J* = 7.1 Hz, 3H) 。 LC-MS: m/z 487 (M+H)⁺ 。

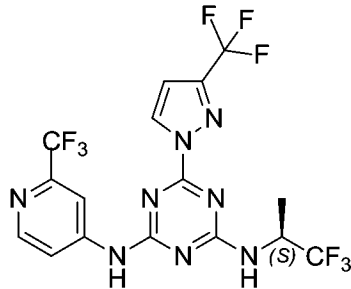
化合物(R)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-N²-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 - 8.48 (m, 2H), 8.46 - 7.74 (m,

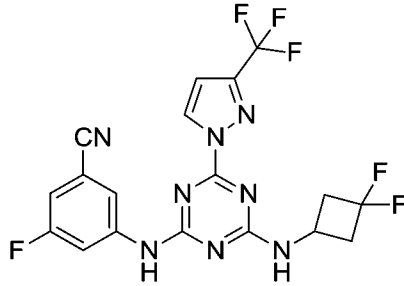
2H), 7.72 - 7.34 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.08 - 5.53 (m, 1H), 5.11 - 4.77 (m, 1H), 1.52 (m, 3H) 。 LC-MS: m/z 487 ($M+H$)⁺ 。

化合物 (S)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-N²-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



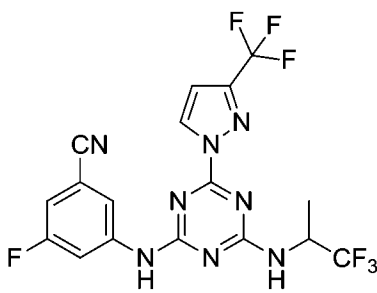
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 4$ Hz, 1H) , 8.37 (m, 1H), 8.08 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.44 (m, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 487($M+H$)⁺ 。

化合物3-((4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-5-氟苄腈



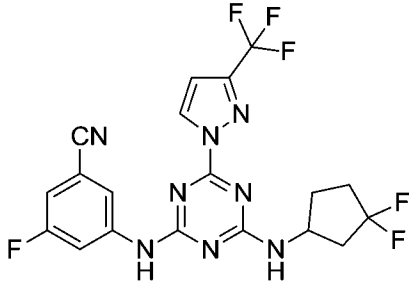
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 -8.54 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H) 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.76 - 6.74(m, 1H), 6.01 - 5.94 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.54 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 455 ($M+H$)⁺ 。

化合物3-氟-5-((4-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)苄腈



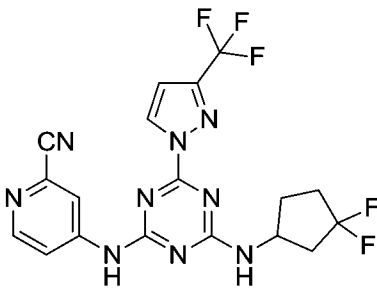
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 - 8.53 (m, 1H), 7.99 - 7.62 (m, 3H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 3H) 。 LCMS: *m/z* 461(M+H)⁺ 。

化合物3-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-5-氟苻膺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 - 8.55 (m, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 3H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.21 - 5.79 (m, 1H), 5.56 - 4.69 (m, 1H), 2.74-2.50 (m, 1H), 2.40-2.15 (m, 4H), 1.94 - 1.89 (m, 1H) 。 LCMS: *m/z* 469 (M+H)⁺ 。

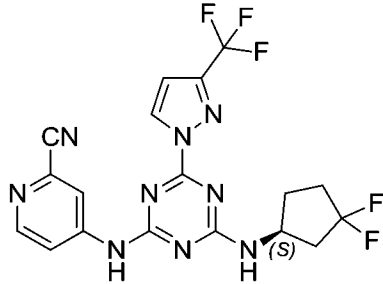
化合物4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶甲膺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 - 8.31 (m, 4H), 7.83 - 7.51 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 6.24 - 6.19 (m, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 1H), 2.78 -

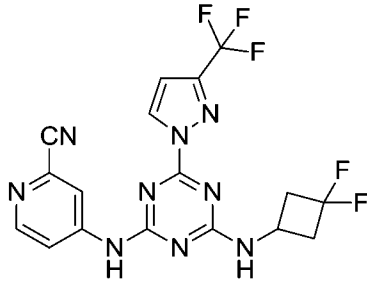
2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.13 (m, 4H), 1.98 - 1.91 (m, 1H) 。 LCMS: m/z 452(M+H)⁺ 。

化合物 (S)-4-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶甲腈



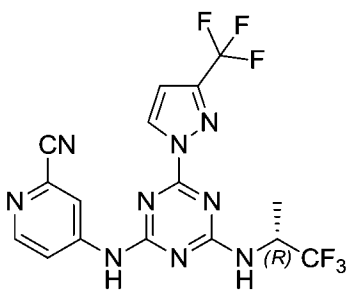
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.36 - 2.08 (m, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 1H) 。 LCMS: m/z 452 (M+H)⁺ 。

化合物 4-((4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶甲腈



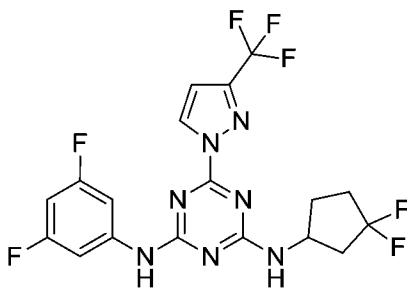
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 8.28 - 7.58 (m, 4H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 2.29 - 1.88 (m, 4H) 。 LCMS: m/z 438 (M+H)⁺ 。

化合物 (R)-4-((4-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)吡啶甲腈



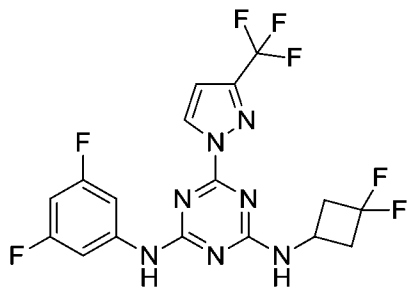
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.45 - 8.32 (m, 1H), 8.14 - 7.84(m, 1H), 7.78 - 7.48 (m, 1H), 6.78 - 6.68 (m, 1H), 6.05 - 5.96 (m, 1H), 5.26 - 4.70 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 3H) 。 LCMS: *m/z* 444 (M+H)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環戊基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 - 8.51 (m, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 6.64 - 6.50 (m, 1H), 5.95 - 5.70 (m, 1H), 4.74 - 4.51 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.06 (m, 4H), 1.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H) 。 LC-MS: *m/z* 462 (M+H)⁺ 。

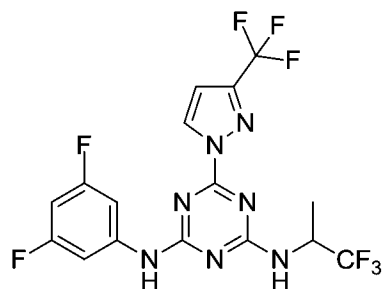
化合物N²-(3,3-二氟環丁基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 - 8.40 (m, 1H), 7.61 (m, 1H),
第 361 頁(發明說明書)

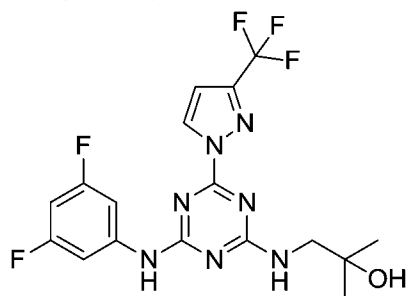
7.22 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.61 - 6.43 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.29 - 3.02 (m, 2H), 2.85 - 2.38 (m, 2H) 。 LC-MS: m/z 448 ($M+H$)⁺ 。

化合物 N²-(3,5-二氟苯基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 - 8.51 (m, 1H), 7.78 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 5.85 - 5.62 (m, 1H), 5.06 - 4.80 (m, 1H), 1.48 (m, 3H) 。 LC-MS: m/z 454 ($M+H$)⁺ 。

化合物 1-((4-((3,5-二氟苯基)胺基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇

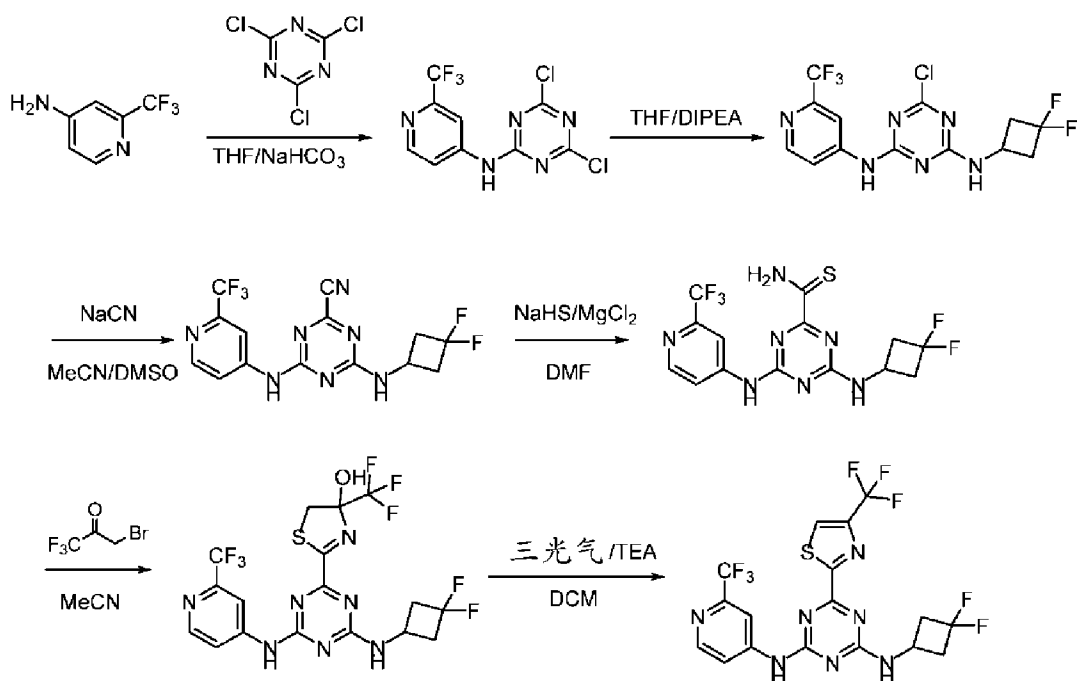


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 6.28 - 6.08 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.46 - 1.49 (m, 6H), 1.24 (m, 1H) 。 LCMS: m/z 430 ($M+H$)⁺ 。

實例37. 製備具有式Ic的芳香族-脂肪族三吡化合物。此實例的化合

物藉由以下所列舉的通用**方案37**製備。

方案37



步驟1：製備4,6-二氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-胺。

向2-(三氟甲基)吡啶-4-胺 (3 g, 18.7 mmol) 和2,4,6-三氯-1,3,5-三吡 (3.6 g, 19.5 mmol) 於THF (40 mL) 中的溶液中添加NaHCO₃ (3.1 g, 37.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時並過濾。濃縮濾液並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 310 (M+H)⁺。

步驟2：製備6-氯-N²-(3,3-二氟環丁基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺。向4,6-二氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡-2-胺 (4 g, 12.9 mmol) 和3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽 (1.9 g, 13.5 mmol) 於THF (40 mL) 中的溶液中添加DIPEA (4.8 g, 37.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15小時，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配於EtOAc (200 mL) 與HCl水溶液 (10% wt, 50 mL) 之間。分離水層並用EtOAc (2 × 100 mL) 萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層，濃縮，並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。

LC-MS: m/z 381 ($M+H$)⁺。

步驟3：製備4-(3,3-二氟環丁基胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-甲腈。在室溫下，向6-氯-N²-(3,3-二氟環丁基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺（2.2 g，5.77 mmol）於MeCN（30 mL）和DMSO（10 mL）中的溶液中添加NaCN（2.9 g，60 mmol）。在60°C下攪拌反應混合物過夜，然後分配於EtOAc（50 mL）與H₂O（20 mL）之間。分離有機層，用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 372 ($M+H$)⁺。

步驟4：製備4-(3,3-二氟環丁基胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-碳硫代醯胺。向4-(3,3-二氟環丁基胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-甲腈（0.7 g，1.88 mmol）於DMF（15 mL）中的溶液中添加NaHS（0.5 g，9.0 mmol）和MgCl₂（0.85 g，9.0 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物0.5小時，然後分配於EtOAc（30 mL）與H₂O（10 mL）之間。分離有機層，用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 406 ($M+H$)⁺。

步驟5：製備2-(4-(3,3-二氟環丁基胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-4-醇。在60°C下攪拌4-(3,3-二氟環丁基胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-碳硫代醯胺（350 mg，0.86 mmol）和3-溴-1,1,1-三氟丙-2-酮（180 mg，0.95 mmol）於MeCN（10 mL）中的混合物2小時，然後分配於EtOAc（20 mL）與H₂O（10 mL）之間。分離有機層，用鹽水洗滌，用無水

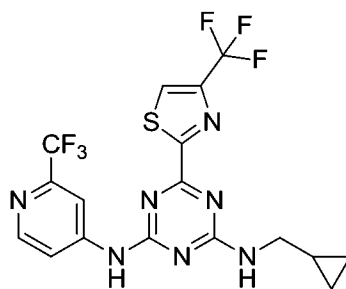
Na₂SO₄乾燥，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 - 10.86 (m, 1H), 9.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.69 - 8.48 (m, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.66 (m, 2H)。LC-MS: *m/z* 516 (M+H)⁺。

步驟6：製備N²-(3,3-二氟環丁基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺。在0°C下，向2-(4-(3,3-二氟環丁基胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-4-醇（250 mg，0.48 mmol）和TEA（0.4 mL，2.4 mmol）於DCM（20 mL）中的溶液中逐滴添加三光氣（290 mg，0.96 mmol）於DCM（5 mL）中的溶液。在0°C下攪拌反應混合物0.5小時，並且然後分配於DCM（20 mL）與H₂O（10 mL）之間。分離有機層，用鹽水洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮並且藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 - 10.94 (m, 1H), 9.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.22 (m, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 2.82 (dt, *J* = 32.2, 14.2 Hz, 2H)。LC-MS: *m/z* 498 (M+H)⁺。

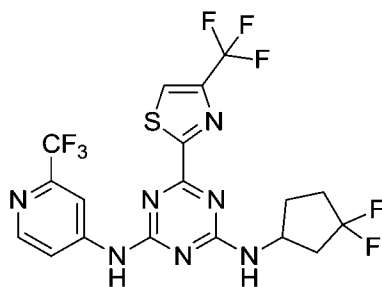
使用在以上實例37中所列舉的程序，使用恰當的起始物質來製備以下化合物。

化合物N²-(環丙基甲基)-N⁴-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺



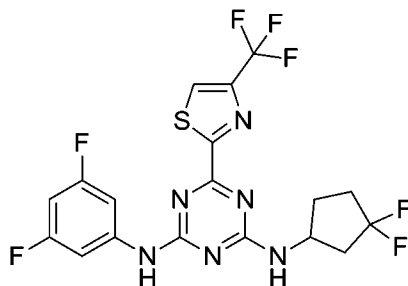
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.52 - 8.15 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 - 7.41 (m, 2H), 6.09 - 5.70 (m, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 0.67 - 0.57 (m, 2H), 0.40 - 0.28 (m, 2H). LC-MS: m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.61 - 4.32 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 1.99 (m, 4H), 1.95 - 1.74 (m, 1H). LC-MS: m/z 512 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 N^2 -(3,3-二氟環戊基)- N^4 -(3,5-二氟苯基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三嘧啶-2,4-二胺

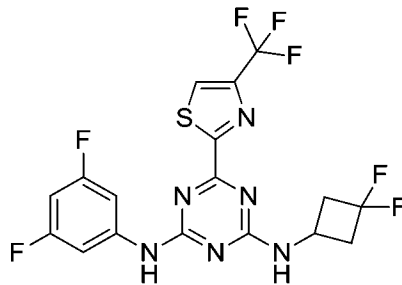


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 7.25

第 366 頁(發明說明書)

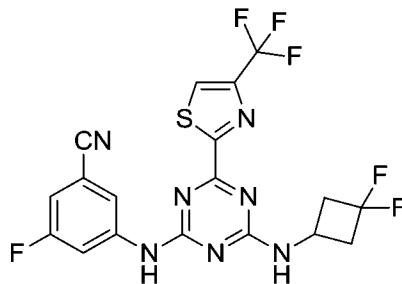
- 7.23 (m, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 5.92 - 5.34 (m, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 4H), 1.87(s, 1H) 。 LCMS: m/z 479(M+H)⁺ 。

化合物N²-(3,3-二氟環丁基)-N⁴-(3,5-二氟苯基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡-2,4-二胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97(d, *J* = 4Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 1H), 6.00 - 5.74 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.15(s, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 465(M+H)⁺ 。

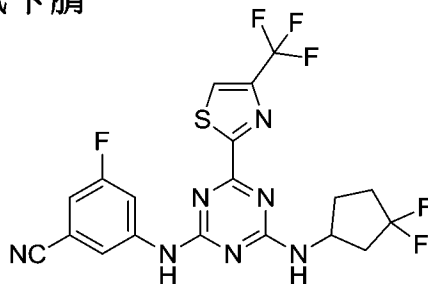
化合物3-((4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-5-氟苄腈



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ 8.01(s, 1H), 7.87 - 7.797(m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 5.99 - 5.75 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.40 - 2.18 (m, 3H) 。 LCMS: m/z 472(M+H)⁺ 。

化合物3-((4-((3,3-二氟環戊基)胺基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,5-三吡-2-基)胺基)-5-氟苄腈

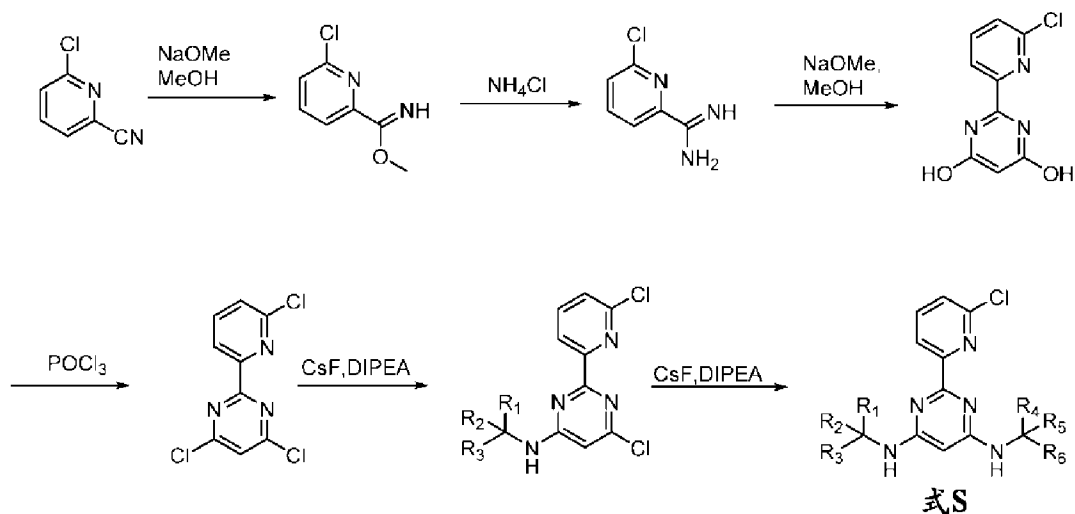
1,3,5-三吡啶-2-基)胺基)-5-氟苄腈



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00(s, 1H), 7.28 - 7.02 (m, 3H), 6.61(s, 1H), 6.01 - 5.76 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 3.18(s, 1H), 2.63(m, 2H), 1.60 - 1.50(m, 1H), 1.27 - 1.10 (m, 2H) 。 LCMS: m/z 486($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例38. 製備具有式S的二脂肪族嘧啶化合物。此實例的化合物藉由以下所列舉的通用**方案32**製備。

方案32



步驟1：製備6-氯吡啶甲醯亞胺酸甲酯。向6-氯吡啶甲腈（3 g，22 mmol）於MeOH（25 mL）中的溶液中添加鈉金屬（55 mg，2.4 mol）於MeOH（5 mL）中的新鮮製備溶液。在室溫下攪拌反應混合物16小時，並且然後在減壓下濃縮，從而獲得所希望的產物。LC-MS: m/z 171 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟2：製備6-氯甲吡啶脒。在70°C下攪拌氯化銨（2.18 g，40 mmol）和6-氯吡啶甲醯亞胺酸甲酯（3.5 g，20 mmol）於MeOH（30 mL）中的混合物3小時，然後冷卻到室溫並在減壓下濃縮。用EtOH（40 mL）稀釋殘餘物並在回流下攪拌0.5小時。冷卻所得混合物並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到所希望的產物。LC-MS: m/z 156 ($M+H$)⁺。

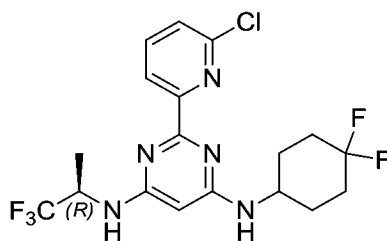
步驟3：製備2-(6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二醇。向鈉金屬（0.9 g，40 mmol）於MeOH（10 mL）中的溶液中添加6-氯甲吡啶脒（2 g，13 mmol）和丙二酸二甲酯（1.7 g，13 mmol）。在85°C下攪拌反應混合物過夜，並且然後在減壓下濃縮。用EtOAc（30 mL）濕磨殘餘物並過濾。收集固體並在高真空下乾燥，從而得到所希望的產物。LC-MS: m/z 224 ($M+H$)⁺。

步驟4：製備4,6-二氯-2-(6-氯吡啶-2-基)嘧啶。在90°C下攪拌2-(6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4,6-二醇（2 g，9 mmol）於POCl₃（20 mL）中的混合物過夜，然後在減壓下濃縮。在0°C下，將殘餘物緩慢地倒入NaHCO₃飽和水溶液中。用EtOAc（2 × 30 mL）萃取所得混合物。用水（30 mL）和鹽水（30 mL）洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。LC-MS: m/z 260 ($M+H$)⁺。

步驟5：製備(R)-6-氯-2-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-4-胺。在100°C下攪拌4,6-二氯-2-(6-氯吡啶-2-基)嘧啶（200 mg，0.77 mmol）、1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽（255 mg，1.7 mmol）、CsF（258 mg，1.7 mmol）以及DIPEA（497 mg，3.85 mmol）於DMSO（3 mL）中的混合物過夜。用H₂O（30 mL）淬滅所得混合物並用EtOAc（2

× 30 mL) 萃取。用鹽水 (30 mL) 洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。藉由標準方法純化殘餘物，從而得到所希望的產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 8 Hz, 3H)。LC-MS: *m/z* 337 (M+H)⁺。

步驟6：製備 (R)-2-(6-氯吡啶-2-基)-N⁴-(4,4-二氟環己基)-N⁶-(1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-4,6-二胺。在100°C下攪拌 (R)-6-氯-2-(6-氯吡啶-2-基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.3 mmol)、4,4-二氟環己胺鹽酸鹽 (114 mg, 0.66 mmol)、CsF (100 mg, 0.66 mmol) 以及 DIPEA (194 mg, 1.5 mmol) 於DMSO (3 mL) 中的混合物過夜。用H₂O (30 mL) 淬滅所得混合物並用EtOAc (2 × 30 mL) 萃取。用鹽水 (30 mL) 洗滌合併的有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，濃縮，並藉由標準方法純化，從而獲得所希望的產物。



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.30 - 4.84 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 8 Hz, 3H)。LCMS: *m/z* 436 (M+H)⁺

實例8.酶和細胞測定

IDH1m (R132H或R132C) 抑制劑的體外測定

下文描述可以用於獲得表4的第2列和第4列以及表5的第2列上的數據

的實驗程序。

在初級反應中， α -KG酸還原成2-HG伴隨著NADPH伴隨氧化成NADP。在心肌黃酶/刃天青次級反應中測量在反應時間結束時剩餘的NADPH的量，其中以1：1莫耳比消耗NADPH，並且刃天青轉化成高螢光試鹵靈。不受抑制的反應在測定結束時展現出低螢光，而其中NADPH被R132H IDH1消耗已經受到小分子抑制的反應顯示出高螢光。

初級反應在50 μ L體積的1 $\times$ 緩衝液（150 mM NaCl、20 mM Tris 7.5、10 mM $MgCl_2$ 、0.05%（w/v）牛血清白蛋白）中進行，該緩衝液包含0.25 μ g/mL（2.7 nM）IDH1 wt / IDH1 R132H異質二聚體、0.3 mM α -酮戊二酸、4 μ M NADPH以及或者300 μ M NADP（飽和）或者30 μ M NADP（不飽和）以及1 μ L 50 $\times$ 化合物於DMSO中。化合物、酶以及輔因數的混合物在室溫下預孵育1小時，然後添加 α -酮戊二酸。為了進行次級反應，向初級反應中添加含有36 μ g/ml心肌黃酶和30 mM刃天青的10 μ L 1 $\times$ 緩衝液並且在25 $^{\circ}$ C下再孵育5分鐘。在Spectramax讀板儀上在Ex 544 Em 590下讀取螢光。在100% DMSO濃度中製備多種或一種化合物稀釋液並且1：50稀釋成最終反應物。在類似條件下測定IDH1 wt/IDH1 R132C，只不過1 $\times$ 緩衝液係50 mM K_2HPO_4 ，pH 6.5；10 mM $MgCl_2$ ；10%甘油；0.03%（w/v）牛血清白蛋白並且最終濃度係0.4 μ g/mL（4.3 nM）IDH1 wt/IDH1 R132C異質二聚體、0.02 mM α -酮戊二酸、4 μ M NADPH以及或者300 μ M NADP（飽和）或者30 μ M NADP（不飽和）。測定IC50。

IDH1或IDH2野生型（wt）和突變體異質二聚體藉由本領域中已知的方法表現和純化。舉例來說，IDH1wt/R132m異質二聚體表現並純化如

下。在sf9昆蟲細胞中進行IDH1wt-his和IDH1R132C-標籤的共表現。在4°C下，在攪拌的情況下，使細胞（25 g）再懸浮於250 ml 50 mM Tris、500 mM NaCl，pH 7.4中。使細胞藉由設定成500 psi的M-Y110微流化器（微流體（Microfluidics））4次而被破壞，並且然後在22,000 rcf下在4°C下離心20 min。收集上清液並將其以15 cm/h載入到Histrap FF 5 × 1 ml管柱（GE）上，該管柱用50 mM Tris、500 mM NaCl，pH 7.4進行平衡。藉由相繼用含有20 mM咪唑的平衡緩衝液和含有60 mM咪唑的平衡緩衝液洗滌管柱來去除宿主細胞污染物，以達到基線。藉由含有250 mM咪唑的平衡緩衝液洗脫IDH1wt-his同型二聚體和IDH1wt-his/IDH1R132C-標籤。將藉由250 mM咪唑洗脫的部分彙集在一起並且以15 cm/h載入到用10 ml ANTI-FLAG® M2親和凝膠（西格瑪（Sigma））預填充的管柱上，該管柱用50 mM Tris、500 mM NaCl，pH 7.4平衡。在用平衡緩衝液洗滌之後，藉由含有標籤肽（0.2 mg/ml）的平衡緩衝液洗脫IDH1wt-his/IDH1R132C-標籤異質二聚體。將IDH1wt-his/IDH1R132C-標籤的等分試樣急速冷凍在液態N₂中並儲存在-80°C下。使用相同條件來純化IDH1wt-his/IDH1R132H-標籤。

IDH1m（R132H或R132C）抑制劑的體外測定

下文描述可以用於獲得表4的第3列和第6列上的數據的實驗程序。

以10 mM儲備液形式在DMSO中製備測試化合物並將其其在DMSO中稀釋到50×最終濃度，得到50 µl反應混合物。使用NADPH耗盡測定來測量將α酮戊二酸轉化成2-羥基戊二酸之IDH酶活性。在該測定中，在反應結束時，藉由添加催化過量的心肌黃酶和刃天青以產生與NADPH剩餘量成比例的螢光信號來測量剩餘輔因數。在40 µl測定緩衝液（150 mM

NaCl、20 mM Tris-Cl pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.05% BSA、2 mM b-巰基乙醇) 中將IDH1-R132同型二聚體酶稀釋到0.125 µg/ml；添加1 µl在DMSO中的測試化合物稀釋液並且在室溫下孵育混合物60分鐘。反應以添加10 µl底物混合物(20 µl NADPH、5 mM α-酮戊二酸，在測定緩衝液中)開始並且在室溫下孵育混合物90分鐘。反應以添加25 µl檢測緩衝液(36 µg/ml心肌黃酶、30 mM刃天青，在1×測定緩衝液中)停止，並且孵育1分鐘，然後在SpectraMax讀板儀上在Ex544/Em590下讀數。

遵循與上文相同的測定但進行以下修改來測定該等化合物抗IDH1 R132C的活性：測定緩衝液係(50 mM磷酸鉀，pH 6.5；40 mM碳酸鈉、5 mM MgCl₂、10%甘油、2 mM b-巰基乙醇以及0.03% BSA)。底物緩衝液中的NADPH和α-酮戊二酸的濃度對應地是20 µM和1 mM。

IDH1m (R132H或R132C) 抑制劑之體外測定

下文描述可以用於獲得表5的第3列和第5列上的數據的實驗程序。

以10 mM儲備液形式在DMSO中製備測試化合物並將其其在DMSO中稀釋到50×最終濃度，得到50 µl反應混合物。使用NADPH耗盡測定來測量將α酮戊二酸轉化成2-羥基戊二酸的IDH酶活性。在該測定中，在反應結束時，藉由添加催化過量的心肌黃酶和刃天青以產生與NADPH剩餘量成比例的螢光信號來測量剩餘輔因數。在含有5 µM NADPH和37.5 µM NADP的40 µl測定緩衝液(150 mM NaCl、20 mM Tris-Cl pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.05% BSA、2 mM b-巰基乙醇)中將IDH1-R132H同型二聚體酶稀釋到0.125 µg/ml；添加1 µl在DMSO中的測試化合物稀釋液並且在室溫下孵育混合物60分鐘。反應以添加10 µl底物混合物(20 µl NADPH、5 mM α-酮戊二酸，在測定緩衝液中)開始並且在室溫下孵育

混合物60分鐘。反應以添加25 μ l檢測緩衝液（36 μ g/ml心肌黃酶、30 mM刃天青，在1 $\times$ 測定緩衝液中）停止，並且孵育1分鐘，然後在SpectraMax讀板儀上在Ex544/Em590下讀數。

遵循與以上相同的測定但進行以下修改來測定該等化合物抗IDH1 R132C的活性：在含有5 μ M NADPH和28.75 μ M NADP的40 μ l測定緩衝液（50 mM磷酸鉀，pH 6.5；40 mM碳酸鈉、5 mM MgCl_2 、10%甘油、2 mM β -巰基乙醇以及0.03% BSA）中將IDH1-R132C同型二聚體酶稀釋到0.1875 μ g/ml。底物緩衝液中的 α -酮戊二酸的濃度係1 mM。

IDH2m R140Q抑制劑之體外測定

下文描述可以用於獲得表4的第7列上的數據的實驗程序。

藉由輔因數耗盡測定來測定該等化合物的IDH2 R140Q抑制活性。用酶預孵育化合物，然後藉由添加NADPH和 α -KG開始反應，並且允許在先前證實關於輔因數和底物兩者的消耗時間呈線性的條件下進行60分鐘。藉由添加第二酶心肌黃酶和相應的底物刃天青停止反應。心肌黃酶將刃天青還原成高螢光試鹵靈，並且NADPH伴隨氧化成NADP，兩者均藉由耗盡可獲得的輔因數池中斷了IDH2反應並且促進了藉由容易檢測的螢光團的定量產生，對在一特定時間段之後剩餘的輔因數的量進行定量。

確切地說，向384孔板的12個孔中的每一個中放1 μ l 100 $\times$ 化合物稀釋液系列，接著添加含有0.25 μ g/ml IDH2 R140Q蛋白的40 μ l緩衝液（50 mM磷酸鉀（ K_2HPO_4 ），pH 7.5；150 mM NaCl；10 mM MgCl_2 、10%甘油、0.05%牛血清白蛋白、2 mM β -巰基乙醇）。然後在室溫下與酶一起孵育測試化合物一個小時；然後藉由添加在上文所述的緩衝液中的含有4 μ M NADPH和1.6 mM α -KG的10 μ l底物混合物開始IDH2反應。在室

溫下再孵育16小時之後，中斷反應並藉由添加25 μ l終止混合物（36 μ g/ml心肌黃酶和60 μ M刃天青；在緩衝液中）將刃天青轉化成試鹵靈來測量剩餘NADPH。在孵育一分鐘之後，在讀板儀上在Ex544/Em590下讀取該板。

為了以類似於上文的測定形式測定該等化合物抗IDH2 R140Q的抑制效能，進行一個類似程序，只不過最終測試濃縮物係0.25 μ g/ml IDH2 R140Q蛋白、4 μ M NADPH以及1.6 mM α -KG。

為了以高通量篩選形式測定該等化合物抗IDH2 R140Q的抑制效能，進行一個類似程序，只不過在預孵育步驟中採用0.25 μ g/ml IDH2 R140Q蛋白，並且該反應以添加4 μ M NADPH和8 μ M α -KG開始。

IDH2m R140Q抑制劑之體外測定

下文描述可以用於獲得表5的第6列上的數據的實驗程序。

藉由輔因數耗盡測定來測定該等化合物的IDH2 R140Q抑制活性。使該等化合物與酶和輔因數一起預孵育，然後藉由添加 α -KG開始反應，並允許在先前證實是線性的條件下進行60分鐘。藉由添加第二酶心肌黃酶和相應的底物刃天青停止反應。心肌黃酶將刃天青還原成高螢光試鹵靈，並且NADPH伴隨氧化成NADP，兩者均藉由耗盡可獲得的輔因數池中斷了IDH2反應並且促進了藉由容易檢測的螢光團的定量產生，對在一特定時間段之後剩餘的輔因數的量進行定量。

確切地說，向384孔板的12個孔中的每一個中放1 μ l 50 $\times$ 化合物稀釋液系列，接著添加含有0.39 μ g/ml IDH2 R140Q蛋白、5 μ M NADPH以及750 μ M NADP的40 μ l緩衝液（50 mM磷酸鉀（ K_2HPO_4 ），pH 7.5；150 mM NaCl；10 mM $MgCl_2$ 、10%甘油、0.05%牛血清白蛋白、2 mM β -巰

基乙醇)。然後在室溫下與酶和輔因數一起孵育測試化合物16小時，然後藉由添加在上文所述的緩衝液中的含有8 mM α -KG（最終濃度1.6 mM）的10 μ l底物混合物開始IDH2反應。在室溫下再孵育1小時之後，中斷反應並藉由添加25 μ l終止混合物（36 μ g/ml心肌黃酶和60 μ M刃天青；在緩衝液中）將刃天青轉化成試鹵靈來測量剩餘NADPH。在孵育一分鐘之後，在讀板儀上在Ex544/Em590下讀取該板。

IDH1m（R132H或R132C）抑制劑之細胞測定

下文描述可以用於獲得表4的第5列上的數據的實驗程序。

使細胞（HT1080或U87MG）在T125燒瓶中在含有10% FBS、1 $\times$ 青黴素 / 鏈黴素以及500 μ g/mL G418（僅存在於U87MG細胞中）的DMEM中生長。藉由胰蛋白酶收集它們並將其以5000個細胞/孔的密度以100 μ L/孔接種到96孔白底板中含10% FBS的DMEM中。在第1列和第12列中不放細胞。在37°C下在5% CO₂中孵育細胞過夜。第二天，製成2 $\times$ 最終濃度的測試化合物並添加100 μ l到每個細胞孔中。DMSO的最終濃度係0.2%並且在第G行中塗布DMSO對照孔。然後將該等板放在孵育箱中持續48小時。在48小時，從每個孔移出100 μ l培養基並藉由LC-MS分析2-HG濃度。將細胞板放回孵育箱中再持續24小時。在化合物添加之後72小時，解凍並混合10 mL/板的普洛麥格（Promega）Cell Titer Glo試劑。從孵育箱中移出細胞板並允許平衡到室溫。然後向每個孔的培養基中添加100 μ l普洛麥格Cell Titer Glo試劑。然後將細胞板放在定軌振盪器上持續10分鐘並且然後允許在室溫下靜置20分鐘。然後讀取該板在500 ms積分時間內的發光。

基於U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo和HT1080細胞之測定

下文描述用於獲得表4的第8列上的數據的實驗程序。

在含有10% FBS、1×青黴素/鏈黴素以及500 µg/µL G418的DMEM中維持U87MG pLVX-IDH2R140Q-neo細胞。在含有10% FBS、1×青黴素/鏈黴素的RPMI中維持HT1080細胞。以5,000（U87MG R140Q）或2,500（HT1080）個細胞/孔的密度將該等細胞接種於96孔微量滴定板中並在37°C和5% CO₂下孵育過夜。第二天，在100% DMSO中製備化合物並且然後在培養基中稀釋，獲得0.2% DMSO的最終濃度。從細胞板中去除培養基並向每個孔添加200 µL化合物稀釋液。在37°C下孵育化合物48小時之後，從每個孔中去除100 µL培養基並如丹格，L.（Dang, L.）等人《自然》（*Nature*），**2009**，462，739-744中所述藉由LC-MS分析2-HG濃度。然後允許細胞板再孵育24小時。在化合物添加之後72小時，向每個孔添加普洛麥格Cell Titer Glo試劑並且讀取該等板的發光以測定任一化合物對生長抑制（GI₅₀）的作用。

IDH1m R132H抑制劑之細胞測定

下文描述可以用於獲得表5的第4列上的數據的實驗程序。

使神經球細胞（TS603）在37°C下在5% CO₂中在補充有1% Primocin、1% Normocin、0.0002%肝素、20 ng/mL EGF以及10 ng/mL bFGF的幹細胞技術NeuroCult™ NS-A培養基中生長。收集細胞，使其成球粒並再懸浮於阿麥斯（Accumax）中以便細胞解離和計數。對細胞進行計數並且然後將其以4百萬個細胞/10 mL培養基再懸浮於含2×肝素、EGF以及bFGF的NeuroCult培養基中。將100 µl細胞溶液塗布在96孔中除了第1列和第12列以外的每個孔中。第1列和第12列包含200 µL PBS。在不含肝素、EGF以及bFGF的Neurocult培養基中以2×濃度建立化合物劑量反

應。DMSO的最終濃度係0.25%。僅DMSO的對照孔塗布在第H行中。然後將該等板放在孵育箱中持續48小時。在48小時，從每個孔移出100 µl培養基並藉由LC-MS分析2-HG濃度。將細胞板放回孵育箱中再持續24小時。在化合物添加之後72小時，解凍並混合10 mL/板的普洛麥格Cell Titer Glo試劑。從孵育箱中移出細胞板並允許平衡到室溫。然後向每個孔的培養基中添加100 µl普洛麥格Cell Titer Glo試劑。然後將細胞板放在定軌振盪器上持續10分鐘並且然後允許在室溫下靜置20分鐘。然後讀取該板在500 ms積分時間內的發光。

本發明一個方面的不同化合物在如上所述的R132H酶測定、R132C酶測定、R140Q酶測定、基於R132C細胞的測定以及基於R140Q細胞的測定或與其類似的測定中的數據呈現在以下表2和3中。關於每個測定，指示為“A”的值表示小於50 nM的IC50；指示為“B”的值表示介於50 nM與100 nM之間的IC50；指示為“C”的值表示大於100 nM並且小於1 µM的IC50；指示為“D”的值表示大於或等於1 µM的IC50；指示為“不適合”的值係無活性的並且空白值表示該化合物或者是無活性的或者沒有在所述特定測定中進行測試。

表4.代表性式I化合物的抑制活性

化合物編號	IDH1 wt/R132H NADPH/NADP IC50 不飽和	IDH1 R132H IC50	IDH1 wt/R132C NADPH/NADP IC50	HT1080 IC50	IDH1 R132C IC50	IDH2 R140Q IC50	U87MG IC50
1		D			D	A	A
2		A		A	A	A	A
3		C			B		
4		B		B	B	A	
5		D			不適合		
6		D			C		
7		C			D	A	
8		不適合			D	B	

9		B			C	A	
10		D			D	B	
11		C		B	B	A	
12		D			D	B	
13		A		A	B		
14		D			D	D	
15		D			D		
16		D			D	A	
17		B		A	B		
18		A		B	B		
19		B		B	B		
20	A	B			B	A	
21		D			D	A	
22		B			C	A	
23		B			B		
24		D			D		
25		D			D		
26		C			D	A	
27		B			C		
28	A	B		B	B		
29		C			D		
30		B			C	B	
31		A		A	A	A	
32		D			D		
33		A		A	B		
34		A		A	B		
35		D			D		
36	A	A			B		
37		B			D		
38		B			C		
39		A		B	B		
40		B			B		
41		B			D		
42		B			C		
43		C			D		
44		C			D		
45		A			B		
46		D			D		
47		D			不適合		
48		D			不適合		
49		D			D		
50	A	A			B		
51		D			D		
52	B		A				
53	C		B				
54	D		D				
55	C		B				
56	B		A				
57	D		D				

58	A		A				
59	A						
60	A						
61	D						
62	B						
63	B						
64	B						
65	不適合						
66	D						
67	D						
69							C
70							B
71							B
72						D	B
73						A	B
74						A	B
75						B	A
76		B		B	B	A	
77		D			C		
78		不適合			D	B	
79		D			D	B	
80		C		B	B	A	
81		D			D	B	
82		D			D	A	
83		D			D		
84		D			D		
85		B			C	B	
86	B	D			D		
87		B			D		
88		D			D		
89		D			D		
90	C		B				
91	D		D				
92	D		D				
93	D						
94	D						
95	D						
96	D						
100	A			A		A	
101	A		A	A		A	A
102	A			A		A	A
103	A			A		A	A
104	A			A		A	A
105	A		A	A		A	A
106	A			C		A	A
107	A			C		A	A
108	A			B		A	A
109	A					A	A
110	A		A	B		A	A

111	A			A		A	A
112	A			C		A	A
113	A		A	A		A	A
114	A			A		A	A
115	A		A	C		A	A
116	A			C		A	A
117	A		A	D		A	A
118	A			A		A	A
119	A			B		A	A
120	A					A	A
121	A		A	A		A	A
122	A			B		A	A
123	A		A	C		A	A
124	A		A			A	A
125	A		A			A	A
126	A		A			A	A
127	A		A	B		A	A
128	A		A	A		A	A
129	A					A	A
130	A		A	A		A	A
131	A		A			A	A
132	A			C		A	A
133	A			C		A	A
134	A		A	A		A	A
135	A						
136	A		A	A		A	A
137	A			B		A	A
138	A			A		A	A
139	A					A	A
140	A			C		A	A
141	A			A		A	A
142	A		A	A		A	A
143	A			B		A	A
144	A			A		A	A
145	A		A	C		A	A
146	A		A			A	A
147	A		A	C		A	A
148	A					A	A
149	A		A	B		A	A
150	A					A	A
151	A		A	B		A	A
152	A		A			A	A
153	A			B		A	A
154	A			C		A	A
155	A			B		A	A
156	A			A		A	A
157	A			A		B	B
158	A			C		A	A
159	A			C		A	A
160	A			A		A	A

161	A			A		A	A
162	A		A			A	A
163	A			C		A	A
164	A		A			A	A
165	A			C		A	A
166	A			C			
167	A		A			A	A
168	A			A		A	A
169	A			A		A	A
170	A		A			A	A
171	A			C		A	A
172	A			B		A	A
173	A			B		A	A
174	A			B		A	A
175	A			C		A	A
176	A		A	C		A	A
177	A			B		A	A
178	A		A	C		A	A
179	A			C		A	A
180	A			A		B	C
181	A		A	C		A	A
182	A		A			A	A
183	A			B		A	A
184	A					A	A
185	A			B		A	A
186	A			C		A	A
187	A		A			A	A
188	A			A			
189	A		A	C		A	A
190	A			C		A	A
191	A		A	C		A	A
192	A		A	C		A	A
193	A		A			A	A
194	A			B		B	B
195	A			C		A	A
196	A			B		B	C
197	A			C		A	A
198	A					A	A
199	A		A			A	A
200	A			D		A	A
201	A			B		A	A
202	A			C		A	A
203	A		A	A		A	A
204	A					A	A
205	A			B		A	A
206	A						
207	A			C		A	A
208	A						
209	A			C		A	A
210	A			C		A	A

211	A			C		A	A
212	A			B		A	A
213	A		A			A	A
214	A		A			A	A
215	A			C		A	A
216	A			C		A	A
217	A			C		A	A
218	A			C		A	A
219	A						
220	A			C		B	B
221	A			D		A	A
222	A		B			C	C
223	A		B			A	A
224	A		A	C		A	A
225	A						
226	A		B			A	A
227	A		B			C	C
228	A					A	A
229	A		B	C		A	A
230	A					A	A
231	A		B	D		A	A
232	A			D		A	A
233	A						
234	A						
235	A			C		A	A
236	A			D		A	A
237	A		A	C		A	A
238	A			C			
239	A			C			
240	A						
241	A		C				
242	B		B				
243	B			C			
244	B		C	D		A	A
245	B		C			A	A
246	B		B			B	B
247	B		B			A	A
248	B		C			C	A
249	B			C		A	C
250	B		C			C	A
251	B			C		A	C
252	B		C			A	A
253	B		C			A	A
254	B						
255	C		C	C			
256	C		B			A	A
257	C		C			A	A
258	C			D			A
259	C					A	A
260	C		B	D		A	A

261	C		B			A	A
262	C		C				
263	C		C	C			
264	C			C			
265	C		C				
266	C		C	D			
267	C		C			A	A
268	C		A	C		B	B
269	C						
270	C		C			C	C
271	C		C				
272	C		C	C		C	C
273	C		C	D			
274	C		C				
275	C						
276	C		C				
277	C					B	B
278	C					D	D
279	C		C			C	C
280	C		D	D			
281	C						
282	C						
283	C					C	C
284	C						
285	C					D	D
286	C						
287	C			D		C	C
288	C					C	C
289	C		D			A	A
290	C						
291	C						
292	C			D			
293	C		C			B	B
294	C						
295	C						
296	C		D				
297	C		C				
298	C		D			A	A
299	C						
300	C						
301	C		D				
302	C		C			C	C
303	D						
304	D						
305	D						
306	D						
307	D						
308	D					C	C
309	D						
310	D						

311	D		D				
312	D						
313	D						
314	D						
315	D						
316	D						
317	D						
318	D						
319	D						
320	D						
321	D		D				
322	D						
323	D						
324	D						
325	D		D			A	A
326	D					D	D
327	D						
328	D						
329	D						
330	D						
331	D						
332	D						
333	D						
334							
335							
336							
337							
338							
339						A	A
340						A	A
341						A	A
342						A	A
343						A	A
344						B	B
345						C	C
346						A	A
347						A	A
348						A	A
349						A	A
350				B		A	A
351						A	A
352						A	A
353						A	A
354						A	A
355						A	A
356						A	A
357						A	A
358						A	A
359						A	A
360						A	A

361						A	A
362						A	
363						B	B
364						A	A
365						A	A
366						A	A
367						A	A
368						A	A
369						A	A
370						A	A
371						A	A
372						A	A
373						A	A
374						A	A
375						A	A
376						A	A
377				C		A	A
378				B		A	A
379						A	A
380						A	A
381				C		A	A
382				C		A	A
383						A	A
384				C		A	A
385				C		A	A
386				A		A	A
387						A	A
388				B		A	A
389				C		A	A
390				C		A	A
391				C		A	A
392				B		A	A
393				C		A	A
394				C		A	A
395						A	A
396						B	B
397						A	A
398						A	A
399				A		A	A
400						A	A
401				C		A	A
402				A		A	A
403				A		A	A
404				A		A	A
405				B		A	A
406				A		A	A
407				C		A	A
408				A		A	A
409				A		A	A
410				A		A	A

411				C		B	B
412				C			B
413				C			A
414	A	C		C	C		
415		C			C		
416	A	C			D		
417		C			D		
418	B						
419		D					C
420		C		C			B
421	C						

表5.代表性式I化合物的抑制活性

化合物編號	IDH1 wt/R132H NADPH/NAD P IC50 飽和	IDH1 R132H NADPH/NAD P IC50	神經球 IC50	IDH R132C NADPH/NA DP IC50	IDH2 R140Q 16hr NADPH/NAD P IC50
100		A	A		
101	A	A	A	A	
102		A	A		
103		A	A		
104		A			
105		A	A		
106		A	A	A	
107		A	A		
108		A	A		
109			A		
110		B	A		A
111		A	A		
112		A	A		
113		A	A		A
114			A		
115		A	A		
116	A	A	A		
117					A
118		A	A		
119		A	A		
120		A	A		
121		B	A		
122		A	A		
123		A	A		
124		A	A		
125			A		
126		B	A		
127		A	A		A
128		A	A		
129			A		
130		A			

131		B	A		
132		A	A		
133		B	A	C	
134		A	A		
135			A		
136		A	A		
137		A	A	C	
138		A	A		
139			A		
140		A	A		
141		A	A		
142		A	A		
143		A	A		
144		A	A		
145		A	A		
146		A	A		
147		B	A		
148			A		
149		A	A		
150			A		
151		A	A		
152		A	A		
153		A			
154		A	A		
155		A	A		
156		A	A		
157		A	A		
158		B	A	C	
159		A	A		
160		B	A	C	
161		A	A	B	
162		A	A		
163		B	A		
164		B	A		
165		B	A		
166			A		
167		A	A		A
168		A	A	B	
169		A	A		
170		C	A		
171		B	A		
172		A	A		
173		A	A		
174		A	A	B	
175		B	A		
176		C	A		
177		B	A		
178		B	A		A
179		A	A		
180		A	A		

181		A	A		
182		C	A		
183		C	A		
184			A		
185		A	A		
186		C	A		
187		C	A		
188			A		
189		C	A	C	
190		C	A	D	
191		C	A		
192		C	A		
193		B	A		A
194		C	A		
195		B	A		
196		A	A		
197		C	A		
198			A		
199		C	A		
200		B	A		
201		B	A		
202		C	A		
203		A	A		A
204			A		
205		C	A		
206			A		
207		B	A		
208			A		
209		C	A		
210		B	A		
211		C	A		
212		C	A		
213		B	A		
214		C	A		
215		B	A		
216		C	A		
217		B	A		
218			A		
219			A		
220		B	A		
221		C	A		
222		C	A		
223		C	A		
224		C	A		
225			A		
226		C	A		
227		C	A		
228			A		
229		C	A		
230			A		

231		C	A		
232		C	A		
233					
234		C			C
235			A		
236		C			
237		C	A		
238		C	A		
239		C	A		
240					
241		C			B
242		C			
243		D	A		
244			A		B
245			A		A
246		C			A
247		C	A		
248					A
249		D	B		
250		C	A		B
251		C	A		
252		D	B		
253		C	A		
254			B		
255		C			C
256		D	A		
257		C			
258					
259					
260					
261		D	B		
262		D			C
263		C			C
264		C	B		
265		D			C
266		D	A		C
267		D			B
268		D	A		B
269					
270		D			
271		C			C
272		D			
273		D			D
274		D			C
275		D			
276		D			
277					
278					
279		D			
280		D			C

281					
282					
283		D			
284					
285					
286					
287		D			
288					
289		D			B
290					
291					
292					
293		D	D		
294					
295					
296		D			
297		D			
298		D			B
299					
300					
301		D			
302		D			
303					
304					
305			C		
306					
307					
308		D	C		
309		D			
310					
311		D			
312					
313					
314					
315		D			
316					
317		D			
318			D		
319		D			
320					
321		D			
322					
323					
324					
325					B
326					
327					
328		D			
329					
330					

331					
332		D			
333		D			
334					
335	A		A		
336	A		A		
337	A		A		
338	B		A		
339	A		A		
340	C		B		
341	C		A		
342	C		A		
343	C				
344	B		A		
345	A		A		
346	A		A		
347	A		A		
348	A		A		
349	A		A		
350	A	A	A	B	
351	A		A		
352	A		A		
353	A		A		
354	B		A		
355	A		A		
356	A		A		
357	B		A		
358	A		A		
359	A		A		
360	A		A		
361	B		A		
362	B				
363	A		A		
364	B		A		
365	B		A		
366	A		A		
367	A		A		
368	A	A	A		
369	A		A		
370	A		A		
371	A		A		
372	A		A		
373	A		A		
374	B		A		
375	C		A		
376	D				
377	A		A		
378	A		A		
379	B		A		
380	C		A		

381	A		A		
382	B	C	A		
383	C		A		
384	A		A		
385	B		A		
386	A		A		
387	C		A		
388	A		A		
389	A	B	A	C	
390	B		A		
391	A	B	A	C	
392	A		A		
393	A	B	A	C	
394	A		A		
395	A		A		
396	D				
397	C				
398	C				
399	A		A		
400	A	C	A	C	
401	A	A	A	C	
402	B		A		
403	A		A		
404	A		A		
405	B		A		
406	A		A		
407	C		A		
408	A		A		
409	A		A		
410	A	A	A	A	
411	C		A		
412	C		A		
413	A	A			
414		B		C	A
415					
416					C
417		C			
418					A
419		C			
421		C			

已經如此描述了若干實施方式的若干方面，應該瞭解熟習該項技術者將容易地想到不同的改變、修改以及改良。該等改變、修改以及改良打算係本揭露一部分，並且打算在本發明的精神和範圍內。因此，以上說明和附圖只是為了舉例。

【第1項】

Chemical structure (B) is a 1,3,5-triazine derivative. The central 1,3,5-triazine ring has substituents at the 2 and 4 positions: a dimethylamino group (N(R¹)(R²)) at position 2 and a dimethylamino group (N(R³)(R⁴)) at position 4. The nitrogen atoms in these dimethylamino groups are also bonded to R⁵ and R⁶ (for the left nitrogen) and R⁷ and R⁸ (for the right nitrogen). At position 6 of the central triazine ring, there is a substituent X. This substituent X is a 1,3,5-triazine ring with a substituent R⁹ at position 4 and two X^a groups at positions 2 and 6.

(B) ,

$$X^a \text{係} C-R^{9a} ;$$

每個R^{9a}獨立地選自氫、鹵基、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄鹵烷基、-C₁-C₄羥基烷基、-NH-S(O)₂-(C₁-C₄烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₄烷基)、-CN、-S(O)₂-(C₁-C₄烷基)、C₁-C₄烷氧基、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄烷基)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、芳基及未經取代或經OH取代的環丙基；

第 1 頁(發明申請專利範圍)

O-C₁-C₄烷基及CN，其中R¹、R³、R⁴和R⁶的各該烷基部分各自獨立地未經取代或經-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁-C₄烷基、-NH(C₁-C₄烷基)或-N(C₁-C₄烷基)₂取代；

R²和R⁵各自獨立地選自：-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)-C(O)-NH₂、-(C₁-C₆烷基)-CO₂H、-(C₂-C₆烯基或炔基)、-(C₁-C₆伸烷基)-O-(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆烷基)、

-(C₀-C₆伸烷基)-Q、-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₁-C₆烷基)及-(C₀-C₆伸烷基)-C(O)-(C₀-C₆伸烷基)-Q，其中：

存在於R²和R⁵的任一烷基或伸烷基部分未經取代或經一個或多個-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-CO₂H或鹵基取代；

存在於R²和R⁵的任一末端甲基部分未經取代或經-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN或CO₂H置換；

R⁷和R⁸各自獨立地選自氫和C₁-C₆烷基；且

Q選自芳基、雜芳基、環烷基以及雜環基，其任一者經0-3個鹵基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基、=O、-C(O)-C₁-C₄烷基及CN取代；其中

“烷基”係指完全飽和之烴鏈，該烴鏈可為直鏈或支鏈；

“鹵烷基”係指其中一或多個氫原子被鹵基置換之烷基；

“伸烷基”係指二價烷基；

“烯基”係指具有一或多個雙鍵的直鏈或支鏈烴鏈，其中雙鍵碳中一者可以可為該烯基取代基之連接點；

“炔基”係指特徵在於具有一或多個三鍵之直鏈或支鏈烴鏈，其中三鍵碳中一者可以可為該炔基取代基之連接點；

“環烷基”係指飽和之單環、雙環或三環烴基團，其具有3至12個碳；

“芳基”係指完全芳香族的單環、雙環或三環烴環系統；

“雜芳基”係指具有1-3個雜原子（若為單環）、1-6個雜原子（若為雙環）或1-9個雜原子（若為三環）之完全芳香族之5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環環系統；該雜原子選自O、N或S或其氧化形式，且該氧化形式選自N⁺-O⁻、S(O)及S(O)₂；

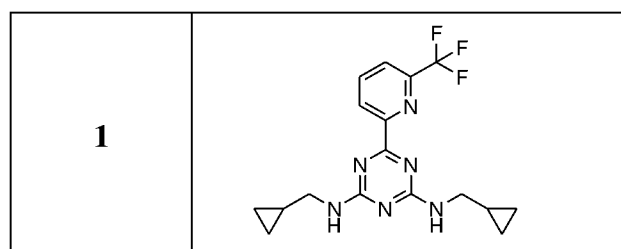
“雜環基”係指具有1-3個雜原子（若為單環）、1-6個雜原子（若為雙環）或1-9個雜原子（若為三環）之非芳香族3-10員單環、8-12員雙環或11-14員三環之環系統；該雜原子選自O、N或S或其氧化形式，且該氧化形式選自N⁺-O⁻、S(O)及S(O)₂，其中該雜原子可為該雜環基取代基之連接點。

【第2項】

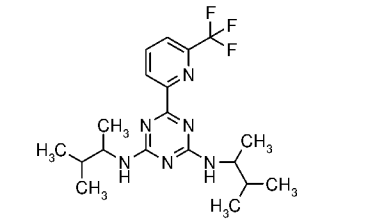
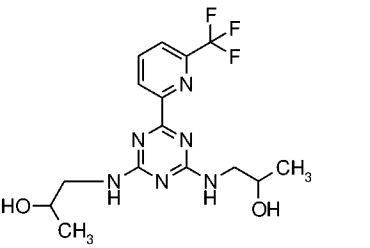
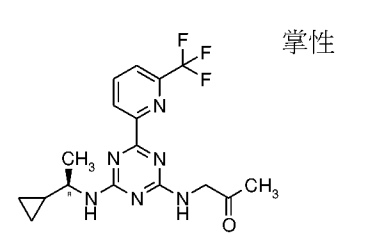
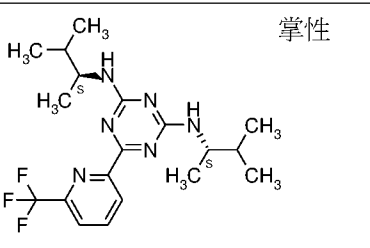
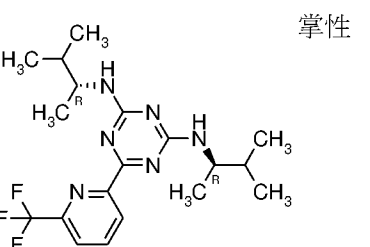
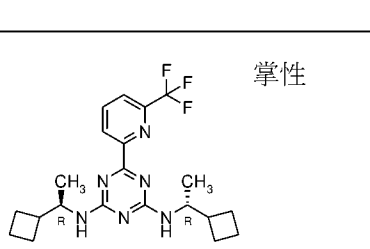
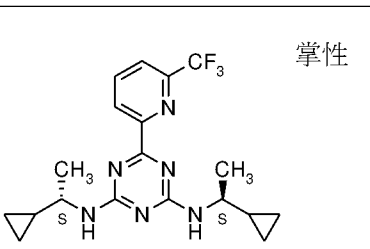
如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R³和R⁶均是氫，R¹和R⁴各自獨立地選自C₁-C₄烷基和C₁-C₄鹵烷基，且R²和R⁵各自是-(C₁-C₆烷基)。

【第3項】

如請求項1之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係選自：

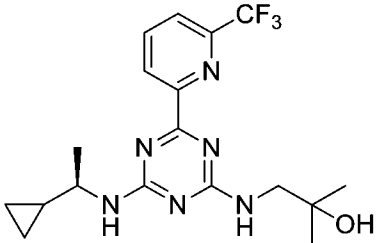
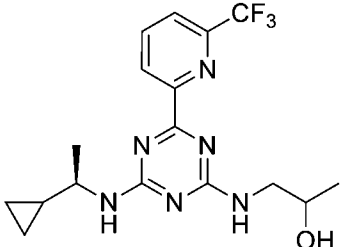
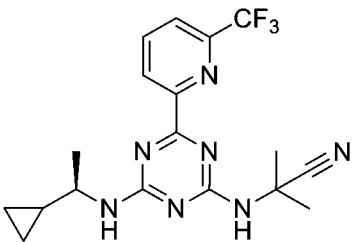
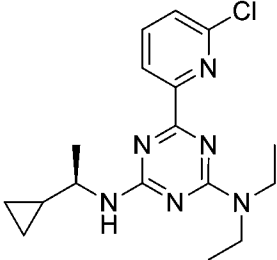
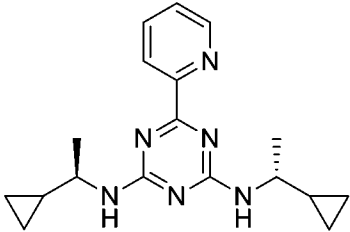
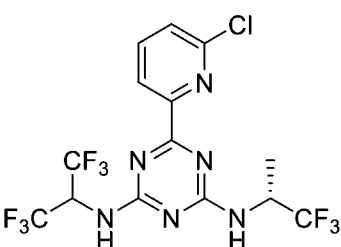


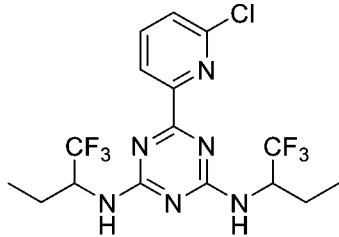
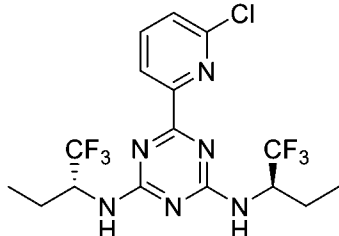
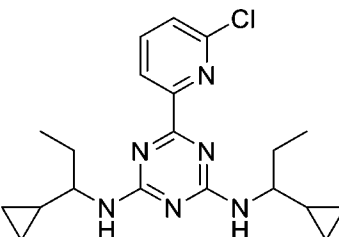
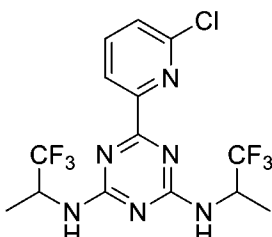
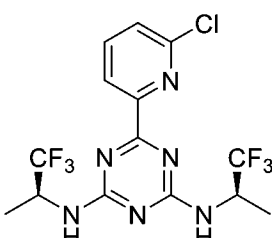
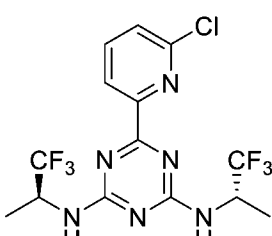
2	掌性
3	
4	
5	掌性
7	
10	掌性
12	掌性

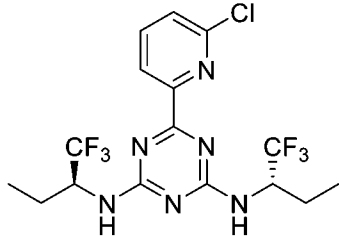
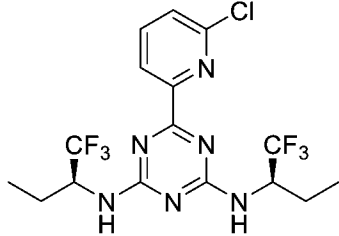
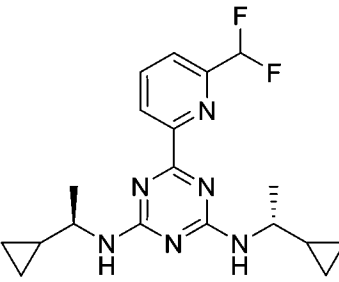
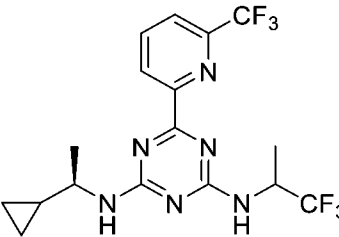
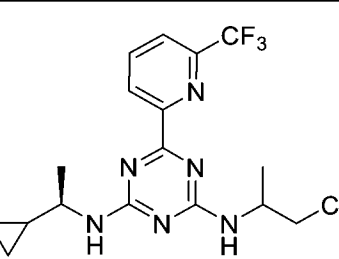
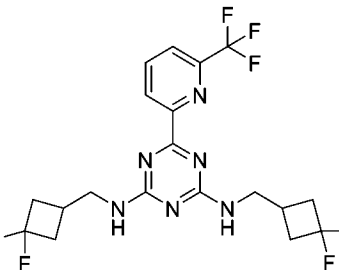
13	
14	
15	
17	
18	
19	
33	

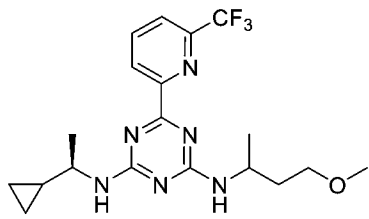
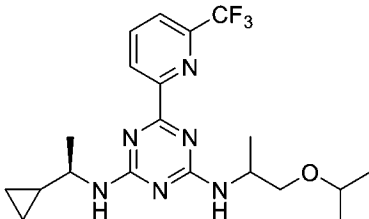
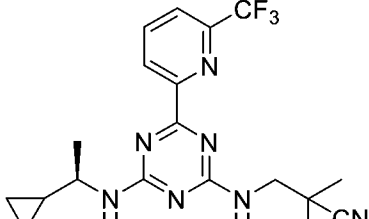
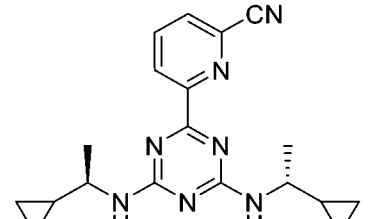
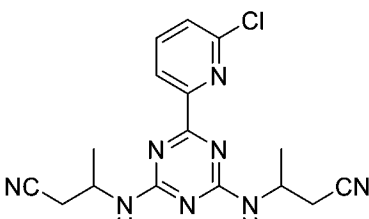
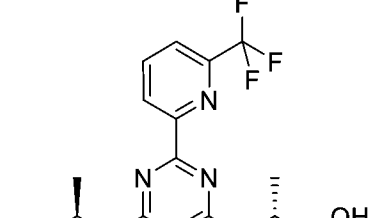
34	 <chem>CC1(C)CC1CNC2=NC3=CC(=CC=C3N(C)C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)N=C2N</chem> 掌性
37	 <chem>CC1(C)CC1CNC2=NC3=CC(=CC=C3N(C)C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)N=C2N</chem> 掌性
39	 <chem>CCCC(C)CNC2=NC3=CC(=CC=C3N(C)C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)N=C2N</chem> 掌性
40	 <chem>CC1(C)CC1CNC2=NC3=CC(=CC=C3N(C)C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)N=C2N</chem>
44	 <chem>COCOC(C)CNC2=NC3=CC(=CC=C3N(C)C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)N=C2N</chem> 掌性
45	 <chem>CC1(C)CC1CNC2=NC3=CC(=CC=C3N(C)C3=CC=CC=C3Cl)N=C2N</chem> 掌性
46	 <chem>CCN(CC)C2=NC3=CC(=CC=C3N(C)C3=CC=CC=C3Cl)N=C2N</chem> 掌性

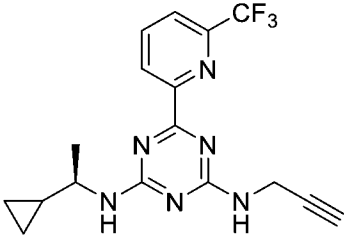
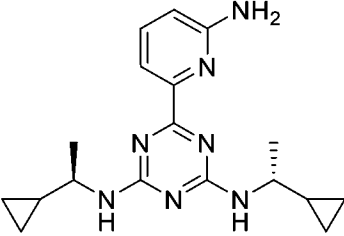
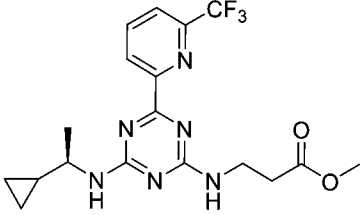
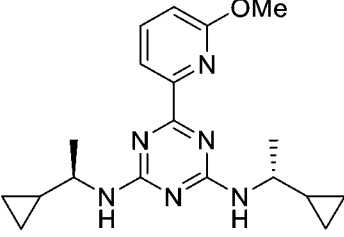
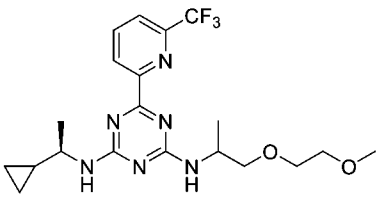
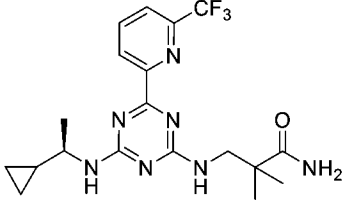
47	CF₃ 掌性 CH₃ R H CH₃ R H CH₃ OH
48	CF₃ 掌性 CH₃ R H CH₃ R H CH₃ CH₃ CH₃ CH₃

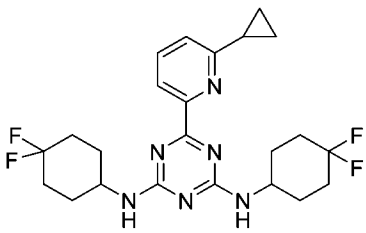
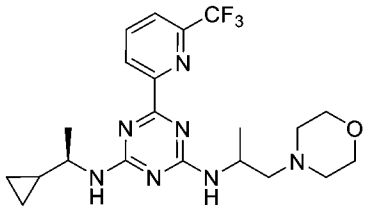
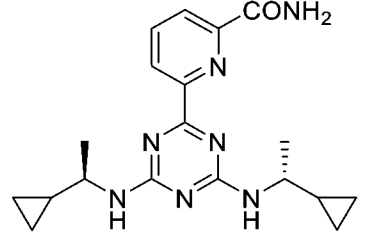
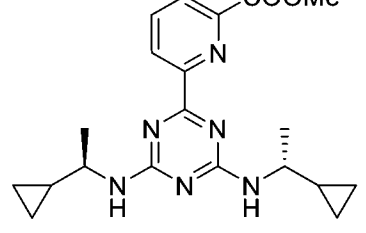
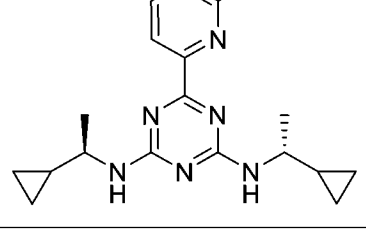
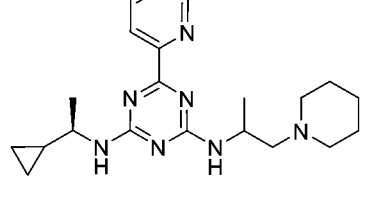
79	
81	
87	
88	
93	
100	

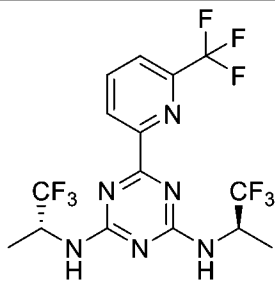
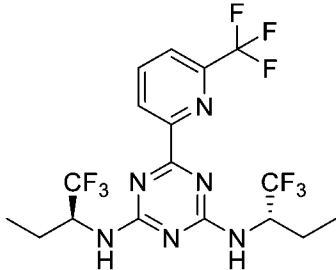
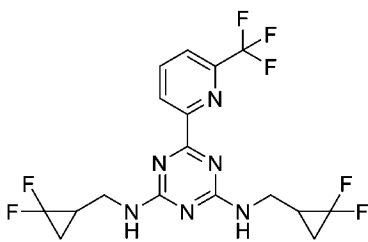
103	
104	
110	
130	
136	
142	

180	
196	
198	
203	
214	
216	

233	
241	
262	
269	
271	
281	

284	
285	
286	
294	
295	
303	

305	
306	
307	
310	
327	
331	

335	
346	
354	

。

【第4項】

一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽，及藥學上可接受的載體。

【第5項】

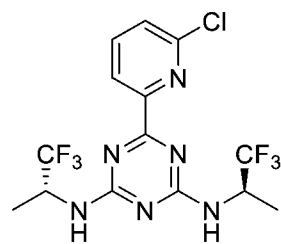
如申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其進一步包含可用於癌症治療之第二治療劑。

【第6項】

一種如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽之用途，其係用以製備治療以存在異檸檬酸脫氫酶1(IDH1)突變為特徵的腦癌的藥物，其中該IDH1突變導致該酶在患者中催化 α -酮戊二酸NADPH依賴型還原成*R*(-)-2-羥戊二酸的新能力。

【第7項】

如申請專利範圍第6項之用途，其中該化合物為



或其藥學上可接受的鹽。

【第8項】

一種如申請專利範圍第4或5項之醫藥組合物之用途，其係用以製備治療以存在IDH1突變為特徵的腦癌的藥物，其中該IDH1突變導致該酶在患者中催化 α -酮戊二酸NADPH依賴型還原成*R*(-)-2-羥戊二酸的新能力。

【第9項】

如申請專利範圍第6至8項中任一項之用途，其中該癌症之特徵在於IDH1 R132H或IDH1 R132C突變。

【第10項】

如申請專利範圍第6至8項中任一項之用途，其中該癌症係神經膠質瘤。