





# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

治療活性化合物及其使用方法

(THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR  
METHODS OF USE)

## 【優先權主張】

本申請案主張 2012 年 1 月 6 日申請之 U.S.S.N. 61/584,214 之優先權，該專利以全文引用的方式併入本文中。

## 【技術領域】

本發明係關於治療活性化合物及其使用方法。

## 【先前技術】

異檸檬酸去氫酶(IDH)催化異檸檬酸鹽氧化去羧生成 2-側氧基戊二酸鹽(亦即  $\alpha$ -酮戊二酸鹽)。此等酶屬於兩個不同子類，其中一者利用 NAD(+)作為電子接受體且另一者利用 NADP(+)作為電子接受體。已報導五種異檸檬酸去氫酶：三種為 NAD(+)依賴性異檸檬酸去氫酶，其定位於粒線體基質，且兩種為 NADP(+)依賴性異檸檬酸去氫酶，其中一者位於粒線體中且另一者主要位於細胞溶質中。各 NADP(+)依賴性同功酶皆為同源二聚體。

IDH2 (異檸檬酸去氫酶 2 (NADP+), 粒線體的)亦稱為 IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; 或 mNADP-IDH。由此基因編碼之蛋白質為見於粒線體中之 NADP(+)依賴

性異檸檬酸去氫酶。其中間代謝及能量產生中起作用。此蛋白質可與丙酮酸去氫酶複合物緊密締合或相互作用。人類 IDH2 基因編碼具有 452 個胺基酸之蛋白質。IDH2 之核苷酸及胺基酸序列可分別以 GenBank 條目 NM\_002168.2 及 NP\_002159.2 見到。人類 IDH2 之核苷酸及胺基酸序列亦描述於例如 Huh 等人，提交(1992 年 11 月)於 EMBL/GenBank/DDBJ 資料庫之資料；及 The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004)中。

非突變(例如野生型) IDH2 催化異檸檬酸鹽氧化去羧生成  $\alpha$ -酮戊二酸鹽( $\alpha$ -KG)，藉此例如在正向反應中將  $\text{NAD}^+$  ( $\text{NADP}^+$ )還原成  $\text{NADH}$  ( $\text{NADPH}$ )。

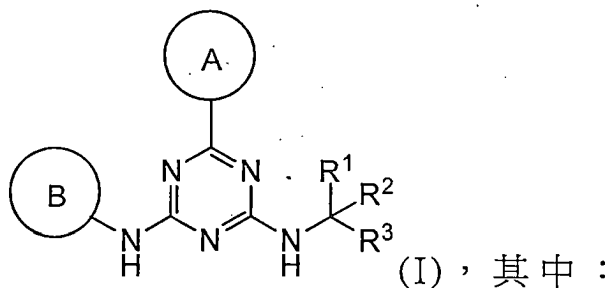
異檸檬酸鹽 +  $\text{NAD}^+$  ( $\text{NADP}^+$ )  $\rightarrow$   $\alpha$ -KG +  $\text{CO}_2$  +  $\text{NADH}$  ( $\text{NADPH}$ ) +  $\text{H}^+$ 。

已發現存在於某些癌細胞中之 IDH2 之突變導致酶具有催化  $\alpha$ -酮戊二酸鹽以  $\text{NADPH}$  依賴性方式還原成  $R(-)$ -2-羥基戊二酸鹽(2HG)之新能力。2HG 不由野生型 IDH2 形成。咸信 2HG 之產生會促進癌症形成及進展(Dang, L 等人, Nature 2009, 462:739-44)。

因此，抑制突變型 IDH2 及其新活性為針對癌症之一種潛在治療性治療。因此，對具有  $\alpha$  羥基新活性之 IDH2 突變體之抑制劑存在持續需要。

### 【發明內容】

本文描述結構式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物：



A 環爲視情況經取代之 5-6 員單環芳基或單環雜芳基；

B 環爲視情況經取代之 5-6 員單環芳基或單環雜芳基；

R<sup>1</sup>及R<sup>3</sup>各自獨立地選自氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、  
-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基及CN，其中R<sup>1</sup>之任何烷基部分皆視情況經  
-OH、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)或N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>取代；

R<sup>2</sup>係選自：-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或炔基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸

烷基)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-C(O)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 伸烷基)-Q，其中：

存在於R<sup>2</sup>中之任何烷基或伸烷基部分皆視情況經一或多個-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)或鹵基取代；

存在於R<sup>2</sup>中之任何末端甲基部分皆視情況經-CH<sub>2</sub>OH、CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>Cl、C(O)CH<sub>3</sub>、C(O)CF<sub>3</sub>、CN或CO<sub>2</sub>H置換；

各R<sup>6</sup>獨立地選自氫及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；且

Q 係選自芳基、雜芳基、碳環基及雜環基，其任一者皆視情況經取代；或

R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>視情況連同其所連接之碳一起形成C(=O)；或

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>視情況一起形成經取代之碳環基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基，其中：

a. 當 A 環為未經取代之苯基，且 B 環為經甲氧基或乙氧基取代之苯基時；則 B 環之該苯基不進一步經噁唑基取代；

b. 當 A 環為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基，且 B 環為視情況經取代之苯基時；則該化合物之由

-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不為-NH(CH<sub>2</sub>)-芳基；

c.當A環為視情況經取代之苯基，且B環為視情況經取代之苯基或吡咯基時；則該化合物之由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不為-NH(CH<sub>2</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>；

d.當A環為經 2 個或 2 個以上羥基或甲氧基取代之苯基，且B環為視情況經取代之苯基時；則該化合物之由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不為-NH-環庚基；

e.當A環為視情況經取代之苯基且B環為視情況經取代之苯基時；則R<sup>1</sup>及R<sup>3</sup>不形成 2,2,6,6,-四甲基哌啶-4-基；

f.當A環及B環為視情況經取代之苯基時；則該化合物之由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不為半胱胺酸、視情況經取代之苯丙胺酸或白胺酸或其甲酯；

g.當A環為視情況經一或多個選自鹵基、甲基或CF<sub>3</sub>之取代基取代之苯基或吡啶-3-基，且B環為視情況經一或多個選自鹵基、甲基、CF<sub>3</sub>、甲氧基、CH=C(苯基)CN之取代基取代之苯基時；則該化合物之由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不為-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>)、-NH-1-(胺基甲基)環戊基甲基、-NH-4-(胺基甲基)環己基甲基，其中各R<sup>a</sup>為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或兩個R<sup>a</sup>連同其所共同結合之氮一起形成嗎啉-4-基或哌啶-1-基；

h.當A環為苯基、4-氯苯基或 4-甲基苯基且B環為 4-氯苯基或 3,4-二氯苯基時；則該化合物之由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不為-NH-異丙基；

i.當A環為未經取代之苯基且該化合物之由

-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) 表示之部分為 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-嗎啉-4-基或 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 時；則 B 環不為各  
自經 -C(O)NHR<sup>b</sup> 取代之噁二唑、咪唑、噻唑或噁唑，其中  
R<sup>b</sup> 為異丙基、環丙基或 2-氯-6-甲基苯基；

j. 當 A 環為經 SO<sub>2</sub>OH 或 SO<sub>2</sub>Na 取代之苯基且 B 環為苯基  
時，或當 B 環為經 SO<sub>2</sub>OH 取代之苯基且 A 環為經取代之苯  
基時；則該化合物之由 -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) 表示之部分不為  
-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH 或 -NH(CH<sub>2</sub>)CH(OH)CH<sub>3</sub>；且

k. 該化合物不為：

(E)-3-(4-((4-((3-(二乙胺基)丙基)胺基)-6-苯基-1,3,5-三  
噁-2-基)胺基)-2-甲氧苯基)-2-苯基丙烯腈、

4-((4-((呋喃-2-基甲基)胺基)-6-(吡啶-4-基)-1,3,5-三噁  
-2-基)胺基)苯酚、3-(4-((5-胺基戊基)胺基)-6-((3-氟苯基)  
胺基)-1,3,5-三噁-2-基)苯酚、

N<sup>2</sup>,6-雙(3-氟苯基)-N<sup>4</sup>-(哌啶-3-基)-1,3,5-三噁-2,4-二  
胺、

N<sup>2</sup>-丁基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(對甲苯基)-1,3,5-三噁-2,4-二胺、N<sup>2</sup>-  
環己基-N<sup>4</sup>,6-二苯基-1,3,5-三噁-2,4-二胺、

(R)-3-((4-(3-氯苯基)-6-(吡咯啶-3-基胺基)-1,3,5-三噁  
-2-基)胺基)-4-甲基苯甲醯胺、

2-氯-4-(甲磺醯基)-N-[4-(苯基胺基)-6-(2-吡啶  
基)-1,3,5-三噁-2-基]-苯甲醯胺、

N<sup>2</sup>-(2-甲氧基乙基)-N<sup>4</sup>-苯基-6-[5-[6-(2,2,2-三氟乙氧  
基)-3-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1,3,5-三噁-2,4-二胺、

$N^2$ -(2-呋喃基甲基)-6-苯基- $N^4$ -[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

6-(3-甲氧苯基)- $N^2$ -甲基- $N^4$ -(3-硝基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

$N^2$ -丁基- $N^4$ -(4-甲基苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、及  
4-[[4-(5-氯-2-甲基苯基)-6-(甲胺基)]-1,3,5-三嗪-2-基]胺基-苯甲醇。

如本文任一實施例中所述之式 I 或 II 化合物皆抑制突變型 IDH2，特定言之具有  $\alpha$  羥基新活性之突變型 IDH2。本文亦描述包含式 I 化合物之醫藥組合物及使用此等組合物治療特徵在於存在突變型 IDH2 之癌症之方法。

#### 【圖式簡單說明】

無

#### 【實施方式】

以下說明書中闡述或圖式中說明之組分的構築及配置細節不意欲具有限制性。明確包括實踐本發明之其他實施例及不同方式。又，本文中使用之措辭及術語係用於描述目的且不應視為具有限制性。在本文中使用「包括」、「包含」或「具有」、「含有」、「涉及」及其變化形式意欲涵蓋其後所列之條目及其等效物以及其他條目。

#### 定義：

術語「鹵基」或「鹵素」係指氟基、氯基、溴基或

碘基之任一者。

術語「烷基」係指含有規定碳原子數目之可為直鏈或分支鏈之完全飽和或不飽和烴鏈。舉例而言， $C_1$ - $C_{12}$ 烷基表示基團在其中可具有 1 至 12 (包括)個碳原子。術語「鹵烷基」係指一或多個氫原子經鹵基置換之烷基，且包括所有氫皆已經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」係指烷基氫原子經芳基置換之烷基部分。芳烷基包括一個以上氫原子已經芳基置換之基團。「芳基烷基」或「芳烷基」之實例包括苯甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、9-蒾基、二苯甲基及三苯甲基。術語「烷基」包括「烯基」及「炔基」。

術語「伸烷基」係指二價烷基，例如  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  及  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 。

術語「烯基」係指含有 2-12 個碳原子且具有一或多個雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。烯基之實例包括(但不限於)烯丙基、丙烯基、2-丁烯基、3-己烯基及 3-辛烯基。一個雙鍵碳可視情況為烯基取代基之連接點。

術語「炔基」係指含有 2-12 個碳原子且特徵在於具有一或多個參鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、炔丙基及 3-己炔基。一個參鍵碳可視情況為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」係指一或多個氫原子經鹵基置換之烷氧基，且包括所有氫皆已經鹵基置換之烷氧基部分(例如全氟烷氧基)。

除非另外規定，否則術語「芳基」係指完全芳族單環、雙環或三環烴環系統。芳基部分之實例為苯基、萘基及蒽基。除非另外規定，否則芳基中之任何環原子皆可經一或多個取代基取代。術語「單環芳基」意謂視情況經一或多個不能形成稠合雙環或三環之取代基取代之單環完全芳族烴環系統。

術語「碳環基」係指非芳族單環、雙環或三環烴環系統。碳環基包括完全飽和環系統(例如環烷基)及部分飽和環系統。

如本文所用之術語「環烷基」包括具有 3 至 12 個碳之飽和環狀、雙環、三環或多環烴基。任何環原子皆可經取代(例如經一或多個取代基取代)。環烷基部分之實例包括(但不限於)環丙基、環己基、甲基環己基、金剛烷基(adamantyl)及降冰片基(norbornyl)。

除非另外規定，否則術語「雜芳基」係指完全芳族 5-8 員單環、8-12 員雙環、或 11-14 員三環環系統，其若為單環，則具有 1-3 個雜原子，若為雙環，則具有 1-6 個雜原子，或若為三環，則具有 1-9 個雜原子，該等雜原子選自 O、N 或 S (或氧化形式，諸如  $N^+-O^-$ 、 $S(O)$  及  $S(O)_2$ )。術語「單環雜芳基」意謂視情況經一或多個不能形成稠合雙環或三環之取代基取代之具有 1-3 個雜原子的單環完全芳環系統。

術語「雜環基」係指非芳族 3-10 員單環、8-12 員雙環、或 11-14 員三環環系統，其若為單環，則具有 1-3

個雜原子，若為雙環，則具有 1-6 個雜原子，或若為三環，則具有 1-9 個雜原子，該等雜原子選自 O、N 或 S (或氧化形式，諸如  $N^+-O^-$ 、 $S(O)$  及  $S(O)_2$ )。雜原子可視情況為雜環基取代基之連接點。雜環基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡啶基、N-嗎啉基、吡咯啉基、嘧啶基及吡咯啉基。雜環基包括完全飽和環系統及部分飽和環系統。

將含有一或多個雜原子及芳環與非芳環兩者之雙環及三環環系統視為雜環基或雜芳基。將芳基或雜芳基與碳環基或雜環基稠合且環系統與分子其餘部分之連接點經由芳環達成之雙環或三環環系統分別視為芳基或雜芳基。將芳基或雜環基與碳環基或雜環基稠合且環系統與分子其餘部分之連接點經由非芳環達成之雙環或三環環系統分別視為碳環基(例如環烷基)或雜環基。

單獨或作為基團一部分(例如芳烷基之芳基部分)之芳基、雜芳基、碳環基(包括環烷基)及雜環基視情況在一或多個可取代原子處經除非另外規定，否則獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-C\equiv N$ 、 $C_1-C_4$  烷基、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-OR^{b'}$ 、 $-SR^b$ 、 $-SR^{b'}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-OR^{b'}$ 、

$R^{b'}$ 、 $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)R^{b'}$ 、 $-C(O)N(R^{b'})(R^b)$ 、 $-N(R^b)C(O)(R^b)$ 、 $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)SO_2(R^b)$ 、 $-SO_2N(R^b)(R^b)$ 、 $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$ 及 $-SO_2N(R^{b'})(R^b)$ ，其中任何烷基取代基皆視情況進一步經 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、鹵基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 之一或多者取代；

各 $R^b$ 獨立地選自氫及 $-C_1-C_4 \text{ 烷基}$ ；或

兩個 $R^b$ 連同其所結合之氮原子一起形成視情況包含一個選自N、S及O之其他雜原子之4至8員雜環基；且

各 $R^{b'}$ 獨立地選自 $C_3-C_7$ 碳環基、苯基、雜芳基及雜環基，其中該苯基、環烷基、雜芳基或雜環取代基上之一或多個可取代位置視情況進一步經 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 氟烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 氟烷基})$ 、鹵基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 之一或多者取代。

單獨或作為基團一部分之雜環基視情況在一或多個任何可取代氮原子上經側氧基、 $-C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 或氟基取代之 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 取代。

術語「取代」係指氫原子經另一基團置換。

如本文所用，術語「2HG 含量升高」意謂比不攜帶突變型 IDH2 對偶基因之受試者中存在之 2HG 含量高 10%、20%、30%、50%、75%、100%、200%、500%或 500%以上。術語「2HG 含量升高」可指細胞內、腫瘤內、包含腫瘤之器官內或體液內之 2HG 量。

術語「體液」包括以下一或多者：圍繞胎兒之羊水、

水狀液、血液(例如血漿)、血清、腦脊髓液、耳垢、食糜、考拔氏液(Cowper's fluid)、雌性射出液、間隙液、淋巴液、母乳、黏液(例如鼻涕或痰)、胸膜液、膿液、唾液、皮脂、精液、血清、汗、淚、尿、陰道分泌液或嘔吐物。

如本文所用，術語「抑制」或「防止」包括完全抑制及防止與部分抑制及防止兩者。抑制劑可完全或部分抑制預定目標。

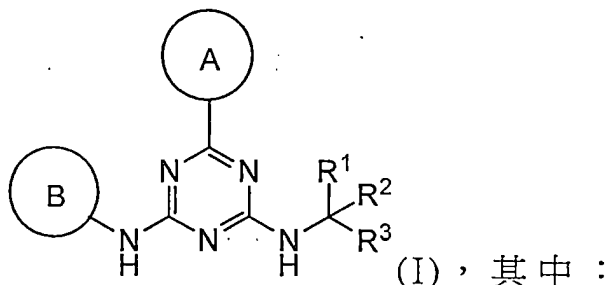
術語「治療」意謂降低、抑制、削弱、減小、遏止或穩定疾病/病症(例如癌症)之發展或進展、減小疾病/病症(例如癌症)之嚴重性或改良與疾病/病症(例如癌症)相關之症狀。

如本文所用，有效治療病症之化合物之量，或「治療有效量」係指在向受試者投與單次劑量或多次劑量後有效治療細胞或使患有病症之受試者得到治癒、緩解、減輕或改良超出不存在此治療下所預期之情形的化合物之量。

如本文所用，術語「受試者」意欲包括人類及非人類動物。示範性人類受試者包括患有病症(例如本文所述之病症)之人類患者(稱為患者)或正常受試者。本發明之一個態樣之術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如非哺乳動物(諸如雞、兩棲動物、爬行動物)；及哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、馴化及/或農業適用動物，例如綿羊、狗、貓、母牛、豬等。

# 化合物

提供結構式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物：



A 環為視情況經取代之 5-6 員單環芳基或單環雜芳基；

B 環為視情況經取代之 5-6 員單環芳基或單環雜芳基；

$R^1$  及  $R^3$  各自獨立地選自氫、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  鹵烷基、 $-O$ - $C_1$ - $C_4$  烷基及 CN，其中  $R^1$  之任何烷基部分皆視情況經  $-OH$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1$ - $C_4$  烷基) 或  $N(C_1$ - $C_4$  烷基) $_2$  取代；

$R^2$  係選自： $-(C_1$ - $C_6$  烷基)、 $-(C_2$ - $C_6$  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)- $N(R^6)$ - $(C_0$ - $C_6$  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)- $N(R^6)$ - $S(O)_{1-2}$ -( $C_0$ - $C_6$  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)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_6$  伸烷基)- $O$ -( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $-C(O)N(R^6)$ -( $C_1$ - $C_6$  伸烷基)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_6$  伸烷基)- $O$ -( $C_0$ - $C_6$  伸烷基)-Q、 $-(C_1$ - $C_6$  伸烷基)- $O$ - $C(O)$ -( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $-(C_1$ - $C_6$  伸烷基)- $O$ - $C(O)$ -( $C_0$ - $C_6$  伸烷基)-Q、 $-(C_1$ - $C_6$  伸烷基)- $O$ -( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $-(C_1$ - $C_6$  伸烷基)- $O$ -( $C_1$ - $C_6$  伸烷基)-Q、 $-(C_0$ - $C_6$  伸烷基)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_6$  伸

基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-C(O)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q，其中：

存在於R<sup>2</sup>中之任何烷基或伸烷基部分皆視情況經一或多個-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)或鹵基取代；

存在於R<sup>2</sup>中之任何末端甲基部分皆視情況經-CH<sub>2</sub>OH、CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>Cl、C(O)CH<sub>3</sub>、C(O)CF<sub>3</sub>、CN或CO<sub>2</sub>H置換；

各R<sup>6</sup>獨立地選自氫及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；且

Q係選自芳基、雜芳基、碳環基及雜環基；且Q視情況經取代；或

R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>視情況連同其所連接之碳一起形成C(=O)；或

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>視情況一起形成視情況經取代之碳環基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；其中：

a.當A環為未經取代之苯基，且B環為經甲氧基或乙氧基取代之苯基時；則B環之該苯基不進一步經噁唑基

取代；

b.當A環爲視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基，且B環爲視情況經取代之苯基時；則該化合物之由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不爲-NH(CH<sub>2</sub>)-芳基；

c.當A環爲視情況經取代之苯基，且B環爲視情況經取代之苯基或吡咯基時；則該化合物之由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不爲-NH(CH<sub>2</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>；

d.當A環爲經 2 個或 2 個以上羥基或甲氧基取代之苯基，且B環爲視情況經取代之苯基時；則該化合物之由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不爲-NH-環庚基；

e.當A環爲視情況經取代之苯基且B環爲視情況經取代之苯基時；則R<sup>1</sup>及R<sup>3</sup>不形成 2,2,6,6,-四甲基哌啶-4-基；

f.當A環及B環爲視情況經取代之苯基時；則該化合物之由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不爲半胱胺酸、視情況經取代之苯丙胺酸或白胺酸或其甲酯；

g.當A環爲視情況經一或多個選自鹵基、甲基或CF<sub>3</sub>之取代基取代之苯基或吡啶-3-基，且B環爲視情況經一或多個選自鹵基、甲基、CF<sub>3</sub>、甲氧基、CH=C(苯基)CN之取代基取代之苯基時；則該化合物之由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示之部分不爲-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>)、-NH-1-(胺基甲基)環戊基甲基、-NH-4-(胺基甲基)環己基甲基、其中各R<sup>a</sup>爲氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或兩個R<sup>a</sup>連同其所共同結合之氮一起形成嗎啉-4-基或哌啶-1-基；

h.當A環爲苯基、4-氯苯基或 4-甲基苯基且B環爲 4-氯

苯基或 3,4-二氯苯基時；則該化合物之由  $\text{-NHC(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$  表示之部分不為  $\text{-NH-}$  異丙基；

i. 當 A 環為未經取代之苯基且該化合物之由  $\text{-NHC(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$  表示之部分為  $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 、 $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  嗎啉-4-基或  $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  時；則 B 環不為各自經  $\text{-C(O)NHR}^b$  取代之噁二唑、咪唑、噻唑或噁唑，其中  $\text{R}^b$  為異丙基、環丙基或 2-氯-6-甲基苯基；

j. 當 A 環為經  $\text{SO}_2\text{OH}$  或  $\text{SO}_2\text{Na}$  取代之苯基且 B 環為苯基時，或當 B 環為經  $\text{SO}_2\text{OH}$  取代之苯基且 A 環為經取代之苯基時；則該化合物之由  $\text{-NHC(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$  表示之部分不為  $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{OH}$  或  $\text{-NH(CH}_2\text{)CH(OH)CH}_3$ ；且

k. 該化合物不為：

(E)-3-(4-((4-((3-(二乙氨基)丙基)胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)-2-甲氧苯基)-2-苯基丙烯腈、

4-((4-((呋喃-2-基甲基)胺基)-6-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)苯酚、

3-(4-((5-胺基戊基)胺基)-6-((3-氟苯基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚、

$\text{N}^2,6$ -雙(3-氟苯基)- $\text{N}^4$ -(哌啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

$\text{N}^2$ -丁基-6-苯基- $\text{N}^4$ -(對甲苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、  
 $\text{N}^2$ -環己基- $\text{N}^4,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

(R)-3-((4-(3-氯苯基)-6-(吡咯啶-3-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)-4-甲基苯甲醯胺、

2-氯-4-(甲磺醯基)-N-[4-(苯基胺基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三嗪-2-基]-苯甲醯胺、

$N^2$ -(2-甲氧基乙基)- $N^4$ -苯基-6-[5-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

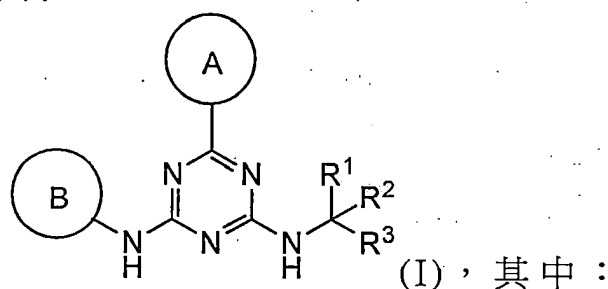
$N^2$ -(2-呋喃基甲基)-6-苯基- $N^4$ -[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

6-(3-甲氧苯基)- $N^2$ -甲基- $N^4$ -(3-硝基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

$N^2$ -丁基- $N^4$ -(4-甲基苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、  
及

4-[[4-(5-氯-2-甲基苯基)-6-(甲胺基)]-1,3,5-三嗪-2-基]胺基-苯甲醇。

亦提供結構式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物：



A 環為視情況經取代之 5-6 員單環芳基或單環雜芳基；

B 環為視情況經取代之 5-6 員單環芳基或單環雜芳基；

$R^1$  及  $R^3$  各自獨立地選自氫、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  鹵烷基、 $-O-C_1$ - $C_4$  烷基及 CN，其中  $R^1$  之任何烷基部分皆視情況經  $-OH$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_4$  烷基) 或  $N(C_1-C_4$  烷基) $_2$  取代；

$R^2$  係選自： $-(C_1-C_6$  烷基)、 $-(C_2-C_6$  烯基或炔基)、 $-(C_1-C_6$

伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-N(R<sup>6</sup>)-C(O)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)-Q，其中：

存在於R<sup>2</sup>中之任何烷基或伸烷基部分皆視情況經一或多個-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)或鹵基取代；

存在於  $R^2$  中之任何末端甲基部分皆視情況經  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$  或  $\text{CO}_2\text{H}$  置換；

各  $R^6$  獨立地選自氫及  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；且

Q 係選自芳基、雜芳基、碳環基及雜環基，其任一者皆視情況經取代；或

$R^1$  與  $R^3$  視情況連同其所連接之碳一起形成  $\text{C}(=\text{O})$ ，或

$R^1$  與  $R^2$  視情況一起形成經取代之碳環基或視情況經取代之雜環基，其中：

a. 當 A 環為未經取代之苯基，且 B 環為經甲氧基或乙氧基取代之苯基時；則 B 環之該苯基不進一步經噁唑基取代；

b. 當 A 環為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基時；則該化合物之由  $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  表示之部分不為  $-\text{NH}(\text{CH}_2)-$  芳基；

c. 當 A 環為視情況經取代之苯基，且 B 環為視情況經取代之苯基或吡咯基時；則該化合物之由  $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  表示之部分不為  $-\text{NH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；

d. 當 A 環為經 2 個或 2 個以上羥基或甲氧基取代之苯基，且 B 環為視情況經取代之苯基時；則該化合物之由  $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  表示之部分不為  $-\text{NH}-$  環庚基；

e. 當 A 環為視情況經取代之苯基且 B 環為視情況經取代之苯基時；則  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^3$  不形成 2,2,6,6,-四甲基哌啶-4-基；

f. 當 A 環及 B 環為視情況經取代之苯基時；則該化合物

之由  $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  表示之部分不為半胱胺酸、視情況經取代之苯丙胺酸或白胺酸；

g. 當 A 環為視情況經一或多個選自鹵基、甲基或  $\text{CF}_3$  之取代基取代之苯基或吡啶-3-基，且 B 環為視情況經一或多個選自鹵基、甲基或  $\text{CF}_3$  之取代基取代之苯基時；則該化合物之由  $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  表示之部分不為  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_8$  伸烷基)- $\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 、 $-\text{NH}-1-(\text{胺基甲基})$  環戊基甲基、 $-\text{NH}-4-(\text{胺基甲基})$  環己基甲基，其中各  $\text{R}^a$  為氫、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  烷基或兩個  $\text{R}^a$  連同其所共同結合之氮一起形成嗎啉-4-基或哌啶-1-基；

h. 當 A 環為苯基、4-氯苯基或 4-甲基苯基且 B 環為 4-氯苯基或 3,4-二氯苯基時；則該化合物之由  $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  表示之部分不為  $-\text{NH}$ -異丙基；

i. 當 A 環為未經取代之苯基且該化合物之由  $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  表示之部分為  $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -嗎啉-4-基或  $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  時；則 B 環不為各自經  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$  取代之噁二唑、噻唑或噁唑，其中  $\text{R}^b$  為異丙基、環丙基或 2-氯-6-甲基苯基；

j. 當 A 環為經  $\text{SO}_2\text{OH}$  或  $\text{SO}_2\text{Na}$  取代之苯基，且 B 環為苯基時；則該化合物之由  $-\text{NHC}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  表示之部分不為  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  或  $-\text{NH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ；且

k. 該化合物不為：

(E)-3-(4-((4-((3-(二乙胺基)丙基)胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)-2-甲氧苯基)-2-苯基丙烯腈、4-((4-((呋喃

-2-基甲基)胺基)-6-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)苯酚、3-(4-((5-胺基戊基)胺基)-6-((3-氟苯基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚、 $N^2$ ,6-雙(3-氟苯基)- $N^4$ -(吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、 $N^2$ -丁基-6-苯基- $N^4$ -(對甲苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、 $N^2$ -環己基- $N^4$ ,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺及(R)-3-((4-(3-氯苯基)-6-(吡咯啶-3-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)-4-甲基苯甲醯胺。

在一些實施例中， $R^1$ 獨立地選自氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、CN，或 $R^1$ 與 $R^3$ 一起形成 $=O$ 。

在一些實施例中， $R^1$ 與 $R^2$ 一起形成碳環基或雜環基，其任一者皆視情況經多達3個獨立地選自鹵基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 及 $-C(O)C_1$ - $C_4$ 烷基之取代基取代。

在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經氟基或 $-OH$ 取代之 $-(C_1$ - $C_4$ 烷基)； $-(C_0$ - $C_4$ 伸烷基)- $O$ -( $C_1$ - $C_4$ 烷基)； $-(C_0$ - $C_2$ 伸烷基)- $N(R^6)$ -( $C_1$ - $C_6$ 烷基)； $-(C_0$ - $C_2$ 伸烷基)- $Q$ 及 $-O$ -( $C_0$ - $C_2$ 伸烷基)- $Q$ ，其中 $Q$ 視情況經多達3個獨立地選自 $C_1$ - $C_4$ 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、 $-CN$ 及鹵基之取代基取代。在此等實施例之一個態樣中， $Q$ 係選自吡啶基、四氫呋喃基、環丁基、環丙基、苯基、吡啶基、嗎啉基及氧雜環丁烷基，其中 $Q$ 視情況經多達2個獨立地選自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 鹵烷基、 $=O$ 、氟基、氯基及溴基之取代基取代。在此等實施例之另一態樣中， $Q$ 係選自吡啶基、四氫呋喃基、環丁基、環丙基、苯基、

吡啶基、嗎啉基及氧雜環丁烷基，其中Q視情況經多達 2 個獨立地選自  $-\text{CH}_3$  及  $=\text{O}$  之取代基取代。

在一些實施例中， $\text{R}^1$  與  $\text{R}^2$  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]庚烷基、側氧基雙環[3.1.0]己烷基、氮雜環丁烷基、苯基及吡啶基，其任一者皆視情況經多達 2 個獨立地選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  環烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、氟基及氨基之取代基取代。

在一些實施例中，A 環為視情況經取代之 6 員單環芳基。在一些實施例中，A 環為視情況經取代之 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，A 環為視情況經取代之 6 員雜芳基。

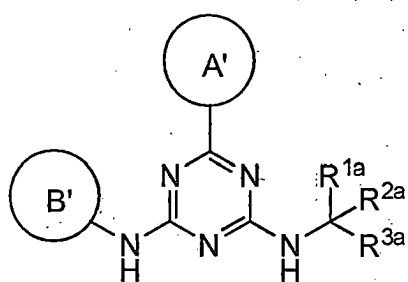
在一些實施例中，A 環係選自苯基、吡啶基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及噻唑基，其中 A 環視情況經多達兩個獨立地選自鹵基、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  鹵烷基、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  羥烷基、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})_2$  及視情況經 OH 取代之環丙基之取代基取代。

在一些實施例中，A 環係選自苯基、吡啶基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及噻唑基，其中 A 環視情況經多達兩個獨立地選自鹵基、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  鹵烷基、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  羥烷基、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、

-S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CN、-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OH、-CN及-NH<sub>2</sub>之取代基取代。

在一些實施例中，B環係選自苯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基，其中B環視情況經多達兩個獨立地選自鹵基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羥烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>伸烷基)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-NH-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-S(O)<sub>2</sub>-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基)、-S(O)<sub>2</sub>-(飽和雜環基)、-CN、-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OH、C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、飽和雜環基及-NH<sub>2</sub>之取代基取代。

在另一實施例中，化合物為具有結構式 II 之化合物：



(II)，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A'環係選自苯基及吡啶-2-基，其中A'環視情況經一或兩個獨立地選自氨基、氟基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)及-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>之取代基取代；

B'環係選自吡啶-3-基、吡啶-4-基、異噁唑-4-基、異噁唑-3-基、噻唑-5-基、嘧啶-5-基及吡唑-4-基，其中B'環視情況經一至兩個獨立地選自鹵基；-CN；-OH；視情

況經鹵基、CN或-OH取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；  
 -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷  
 基)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>-氮雜環丁烷-1-基；-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>；  
 嗎啉-4-基；環丙基；-S(O)<sub>2</sub>-NH-環丙基；-C(O)-O-CH<sub>3</sub>之  
 取代基取代；且

-C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)係選自視情況經鹵基或-OH取代之  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>伸烷基)-環烷基，其中該伸烷基視情  
 況經甲基取代且該環烷基視情況經鹵基、-OCH<sub>3</sub>或甲基取  
 代；視情況經鹵基或甲基取代之飽和雜環基；  
 -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>伸烷基)-環丙基；及C(O)-  
 苯甲基。

在式 II 之某些實施例中，A'環係選自 2-氯苯基、2-  
 氟苯基、2-甲氧苯基、3-羥苯基、6-胺基吡啶-2-基、6-  
 氯吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-2-基及苯基。

在式 II 之某些實施例中，B'環係選自 2-(嗎啉-4-基)  
 吡啶-4-基、2-二甲胺基吡啶-4-基、3-(2-甲基氧基乙基)  
 苯基、3,5-二氟苯基、3-氯苯基、3-氰基甲基苯基、3-氰  
 基苯基、3-環丙胺基磺醯基苯基、3-二甲胺基磺醯基苯基、  
 3-乙磺醯基苯基、3-氟苯基、3-甲磺醯基苯基、4-氟苯基、  
 5-氯吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-  
 氰基吡啶-4-基、5-氟吡啶-3-基、5-三氟甲基吡啶-3-基、  
 6-氯吡啶-4-基、6-氰基吡啶-4-基、6-環丙基吡啶-4-基、  
 6-乙氧基吡啶-4-基、6-氟吡啶-3-基、6-氟吡啶-4-基、6-  
 甲基吡啶-4-基、6-三氟甲基吡啶-4-基、異噁唑-4-基、苯

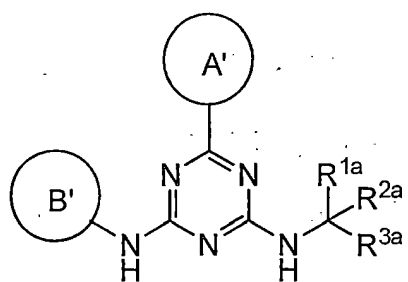
基、吡啶-4-基及噻唑-5-基。

在式II之某些實施例中，由 $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ 表示之部分係選自 2-羥基環戊基、3-羥基環戊基、1-甲基環丙基、2-甲基環丙基、3,3-二氟環丁基、雙環庚烷基、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)$ -1-羥基環丙基、 $-C(O)$ -2-吡咯啉酮-5-基、 $-C(O)$ -2-吡咯基、 $-C(O)CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)$ -環丙基、 $-C(O)-CH_2$ -環丙基、 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)$ -1H-吡唑-5-基、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 、 $-C(O)-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ 、 $-CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-OH$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CHC(CH_3)_3CH_2OH$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2$ -氧雜環丁烷-2-基、 $-CH_2$ -氧雜環丁烷-3-基、 $-CH_2$ -環丙基、 $-CH_2$ -環丁基、 $-CH(CH_3)$ -環丙基、 $-C(O)$ -1-甲基環丙基、 $-C(O)$ -四氫呋喃-2-基、 $-CH_2$ -四氫呋喃-2-基、 $-C(O)$ -四氫呋喃-3-基、 $-CH_2$ -

嗎啉-2-基、 $-\text{CH}_2$ -1-甲基四氫呋喃-2-基、環丁基、3-甲氧基環丁基、3-環丁酮、環己基、4-羥基環己基、環戊基、3-羥基環戊基、2-羥基環戊基、環丙基、乙基、異丙基、異丁基、正丙基、正丁基、氧雜環丁烷-3-基、側氧基雙環己烷基、四氫呋喃-4-基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基、四氫呋喃-3-基、4,4-二氟環己基、4-羥基環己基、3-羥基環己基、2-羥基環己基、3-四氫呋喃基、1-氰基環丁基、1-氰基環丙基、4-甲氧基環丁基、3-甲基-氧雜環丁烷-3-基、雙環[2.2.1]庚烷基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基及3-環己-2-烯基。

在式II之某些實施例中，由 $\text{C}(\text{R}^{1a})(\text{R}^{2a})(\text{R}^{3a})$ 表示之部分係選自2-羥基環戊基、2-甲基環丙基、3,3-二氟環丁基、雙環庚烷基、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -環丙基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -環丙基、環丁基、環己基、環戊基、環丙基、異丙基、氧雜環丁烷-3-基、側氧基雙環己烷基、四氫呋喃-4-基及四氫呋喃-3-基。

在另一實施例中，化合物為具有結構式II之化合物：



(II)，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A'環係選自苯基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、噁唑-4-基、異噁唑-3-基、噻唑-2-基、吡啶-3-基及吡啶-2-基，其中A'環視情況經一或兩個獨立地選自 1-丙烯基、-環丙基-OH、氨基、氟基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH(OH)CF<sub>3</sub>、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-CN及-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>之取代基取代；

B'環係選自苯基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、噻嗪-4-基、異噁唑-4-基、異噁唑-3-基、噻唑-5-基、嘧啶-5-基及吡唑-4-基，其中B'環視情況經一至兩個獨立地選自鹵基；-CN；-OH；視情況經鹵基、CN或-OH取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>；-S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>-氮雜環丁烷-1-基；-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>；嗎啉-4-基；環丙基；環丙基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；環丙基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；環丙基-CN；-S(O)<sub>2</sub>-NH-環丙基；-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-環丙基；-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；-C(O)-O-CH<sub>3</sub>之取代基取代；且

-C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)係選自視情況經鹵基、-OCH<sub>3</sub>、-P(O)<sub>3</sub><sup>2-</sup>或

-OH取代之 $C_1-C_6$ 烷基；-( $C_0-C_1$ 伸烷基)-環烷基，其中該伸烷基視情況經甲基取代且該環烷基視情況經-OH、-CH<sub>2</sub>OH、鹵基、-OCH<sub>3</sub>或甲基取代；飽和或部分飽和-( $C_0-C_1$ 伸烷基)-雜環基，其中該雜環基視情況經鹵基、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)- $C_1-C_6$ 烷基、-S(O)<sub>2</sub>- $C_1-C_6$ 烷基、-C(O)-O- $C_1-C_6$ 烷基、-C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或甲基取代；-C(O)-O- $C_1-C_6$ 烷基；-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>伸烷基)-環丙基；及C(O)-苯甲基。

在式II之某些實施例中，A'環係選自 2-氯苯基、2-氟苯基、2-甲氧苯基、3-羥苯基、3-醯胺基苯基、3-甲亞磺醯基苯基、3-甲磺醯基苯基、3-(1-甲醇)苯基、3-甲胺苯基、3-甲氧基-2-氟苯基、5-甲氧基-2-氟苯基、3-羥基-2-氟苯基、5-羥基-2-氟苯基、5-羥基-3-氟苯基、3-甲醇苯基、3,5-二羥苯基、3-三氟甲基-5-氯苯基、3-(1-羥基-2,2,2-三氟乙基)苯基、3-(1-羥乙基)苯基、3-(1-羥基環丙基)苯基、3-羥甲基-5-苯酚、吡啶-2-基、3-氟吡啶-2-基、3-氰基吡啶-2-基、3,6-二氟吡啶-2-基、3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基、3-氟-6-羥基吡啶-2-基、3-氟-6-胺基吡啶-2-基、4-氟-6-胺基吡啶-2-基、6-丙烯-1-基吡啶-2-基、6-丙-1-基吡啶-2-基、6-甲胺基吡啶-2-基、3-氟-6-三氟甲基吡啶-2-基、4-氯-6-胺基吡啶-2-基、4-氟-6-胺基吡啶-2-基、4-氯-6-甲氧基吡啶-2-基、6-胺基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、6-胺基吡啶-2-基、6-氯吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-2-基、6-二氟甲基吡啶-2-基、4-(CH<sub>2</sub>OH)-6-三氟甲基-

吡啶-2-基、4-(CH<sub>2</sub>OH)-6-氯-吡啶-2-基、6-(1,1-二氟乙基)-4-氟吡啶-2-基、4-三氟甲基嘧啶-2-基、4-胺基嘧啶-2-基、6-三氟甲基-4-胺基嘧啶-2-基、4-三氟甲基-6-胺基嘧啶-2-基、4-胺基嘧啶-2-基、2-胺基嘧啶-4-基、2-胺基嘧啶-5-基、4,6-二氯吡啶-2-基、3,5-二氯苯基、2,6-二氟苯基、2-甲基噁唑-4-基、3-甲基異噁唑-5-基、4-三氟甲基-噁唑-2-基、4-甲基噁唑-2-基及苯基。

在式 II 之某些實施例中，B'環係選自 2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基、2-二甲胺基吡啶-4-基、3-(2-甲基氧基乙基)苯基、3,5-二氟苯基、3-氯苯基、3-氰基甲基苯基、3-氰基苯基、3-(環丙基甲基)苯基、3-環丙胺基磺醯基苯基、3-二甲胺基磺醯基苯基、3-乙磺醯基苯基、3-氟苯基、3-甲磺醯基苯基、4-氟苯基、3-(1-羥基異丙基)苯基、3-甲磺醯基-5-氯苯基、3-甲磺醯基-5-氟苯基、3-(N-2,2,2-三氟乙胺基磺醯基)苯基、3-(N-環丙基)苯甲醯胺、5-氯吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-氰基吡啶-4-基、5-氟吡啶-3-基、2-(1-羥基異丙基)吡啶-4-基、5-三氟甲基吡啶-3-基、2-三氟甲基吡啶-4-基、2-二氟甲基吡啶-4-基、2-氯吡啶-4-基、6-氯吡啶-4-基、6-氰基吡啶-4-基、2-氰基吡啶-4-基、6-環丙基吡啶-4-基、6-乙氧基吡啶-4-基、6-氟吡啶-3-基、2-氟吡啶-4-基、5,6-二氟吡啶-3-基、6-氟吡啶-4-基、6-甲基吡啶-4-基、2-二氟甲基吡啶-4-基、6-三氟甲基吡啶-4-基、2-(1-甲氧基環丙基)吡啶-4-基、2-環丙基吡啶-4-基、2-(丙-1-酮)吡啶-4-基、

2-(1-甲基環丙基)吡啶-4-基、2-(1-氰基環丙基)吡啶-4-基、  
2-(1-氰基異丙基)吡啶-4-基、異噁唑-4-基、苯基、吡啶-4-  
基、吡啶甲酸酯-2-基、嘧啶-5-基、1-丙基吡啶-4-基、6-  
甲基-噻嗪-4-基及噻唑-5-基。

在式II之某些實施例中，由 $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ 表示之部  
分係選自 2-羥基環戊基、3-羥基環戊基、1-甲基環丙基、  
2-甲基環丙基、3,3-二氟環丁基、雙環庚烷基、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、  
 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 、  
 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-1-$   
羥基環丙基、 $-C(O)-2-$ 吡咯啉酮-5-基、 $-C(O)-2-$ 吡咯基、  
 $-C(O)CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-$ 環丙基、 $-C(O)-CH_2-$ 環丙基、  
 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)-1H-$ 吡啶-5-基、  
 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、  
 $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 、 $-C(O)-OCH_2CH_3$ 、  
 $-C(O)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、  
 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、  
 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)CH_3$ 、  
 $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、  
 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、  
 $-CH_2-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、  
 $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$ 、  
 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$ 、  
 $CH(CH_3)C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-OH$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、  
 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、  
 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>-氧雜環丁烷-2-  
 基、-CH<sub>2</sub>-氧雜環丁烷-3-基、-CH<sub>2</sub>-1-甲基-氧雜環丁烷-3-  
 基、-CH<sub>2</sub>-環丙基、-CH<sub>2</sub>-1-羥基環丙基、-CH<sub>2</sub>-環丁基、  
 -CH(CH<sub>3</sub>)-環丙基、-C(O)-1-甲基環丙基、-C(O)-四氫呋喃  
 -2-基、-CH<sub>2</sub>-四氫呋喃-2-基、-CH<sub>2</sub>-四氫呋喃-3-基、-C(O)-  
 四氫呋喃-3-基、-CH<sub>2</sub>-嗎啉-2-基、-CH<sub>2</sub>-1-甲基四氫呋喃-2-  
 基、環丁基、3-甲氧基環丁基、3-環丁酮、環己基、4-  
 羥基環己基、環戊基、3-羥基環戊基、2-羥基環戊基、環  
 丙基、乙基、異丙基、異丁基、正丙基、正丁基、第三  
 丁基、氧雜環丁烷-3-基、側氧基雙環己烷基、四氫吡喃  
 -4-基、3-氧雜環丁烷基、2-氧雜環丁烷基、四氫吡喃-3-  
 基、4,4-二氟環己基、4-羥基環己基、3-羥基環己基、2-  
 羥基環己基、3-四氫呋喃基、1-氰基環丁基、1-氰基環丙  
 基、1-甲基環丙基、1-(羥甲基)環丙基、2-甲基環丙基、  
 2-羥基環丙基、4-甲氧基環丁基、3-甲基-氧雜環丁烷-3-  
 基、雙環[2.2.1]庚烷基、3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基、1-(甲  
 酸第三丁酯)吡啶-4-基、吡啶-4-基、1-(甲酸甲酯)吡啶-4-  
 基、1-(1-乙酮)吡啶-4-基、1-(甲磺醯基)吡啶-4-基、1-甲  
 基吡啶-4-基、1-甲基吡啶-5-基、噻唑-5-基、7-氧雜-雙環  
 [2.2.1]庚-2-基、四氫吡喃-4-基及 3-環己-2-烯醯基。

在式II之某些實施例中，由C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)表示之部  
 分係選自 2-羥基環戊基、2-甲基環丙基、3,3-二氟環丁基、

雙環庚烷基、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、  
 $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、  
 $-C(O)$ -環丙基、 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、  
 $-C(O)-OCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、  
 $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_3$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、  
 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、  
 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ -環丙基、環丁基、環己基、環戊基、  
環丙基、異丙基、第三丁基、氧雜環丁烷-3-基、側氧基雙環己烷基、  
四氫呓喃-4-基及四氫呓喃-3-基。

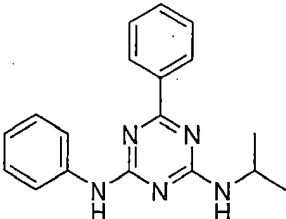
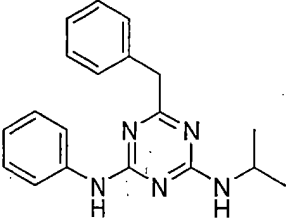
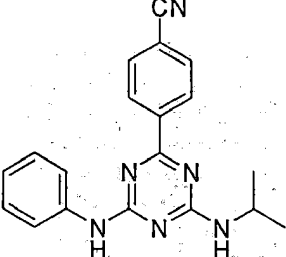
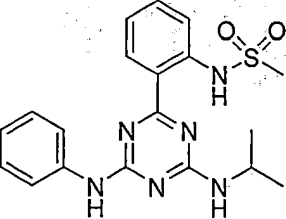
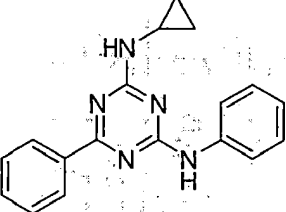
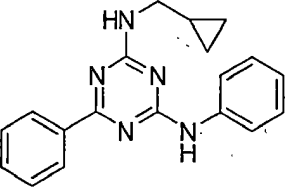
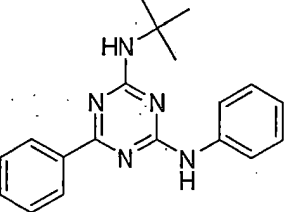
在式II之某些實施例中，由 $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ 表示之部分係選自2-甲基環丙基、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、  
 $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、  
 $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_3$ 、  
 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、  
 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ -環丙基、  
異丙基及第三丁基。

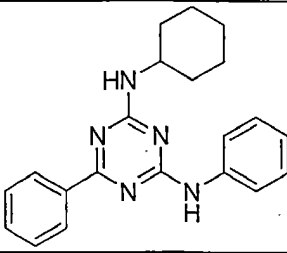
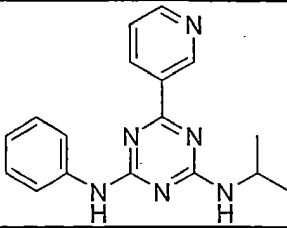
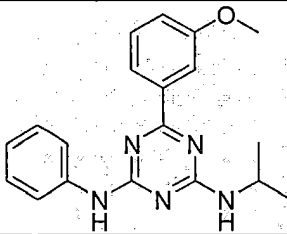
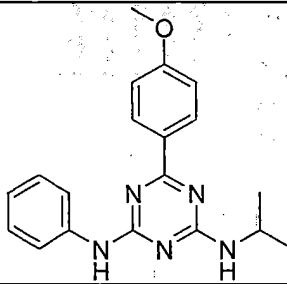
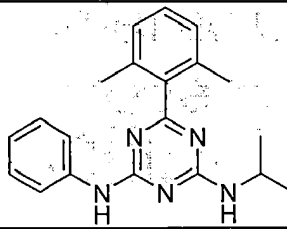
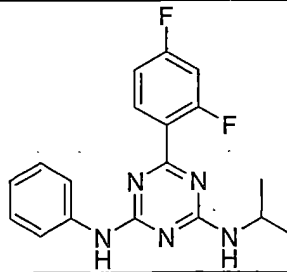
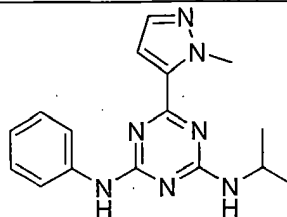
本文提供之其他實施例包括一或多個上述特定實施例之組合。

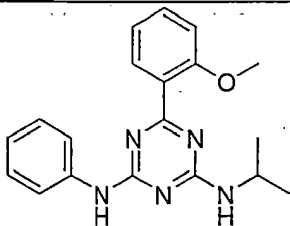
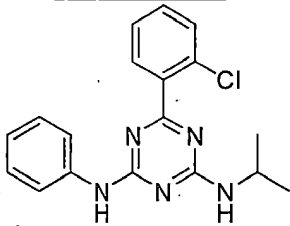
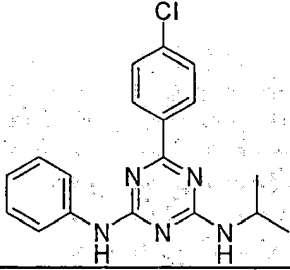
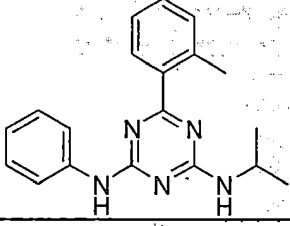
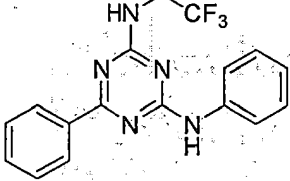
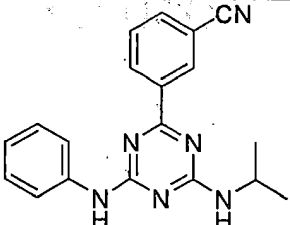
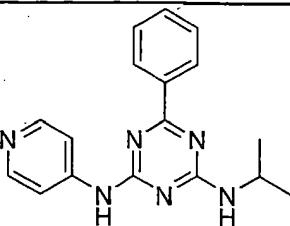
在另一實施例中，化合物係選自下表1中所述之任一化合物。

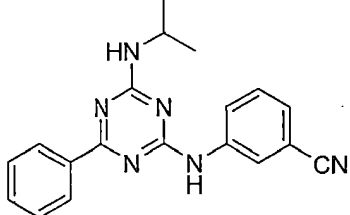
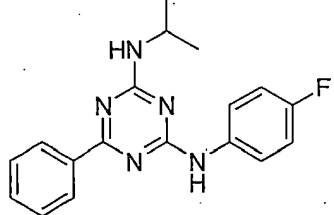
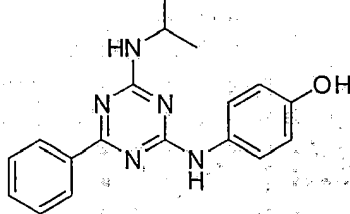
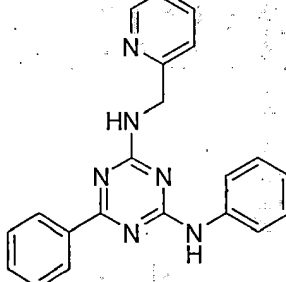
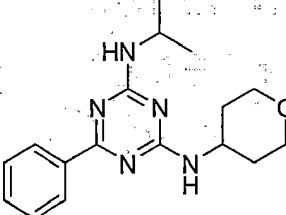
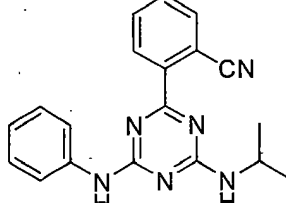
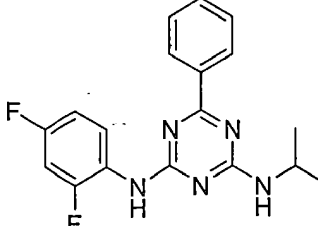
表 1. 代表性化合物

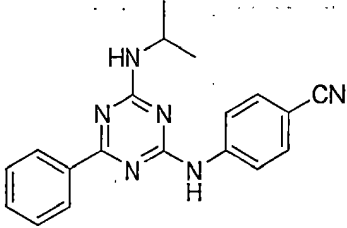
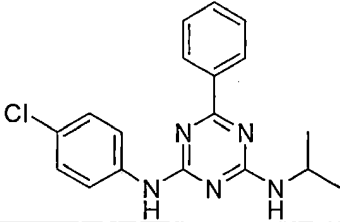
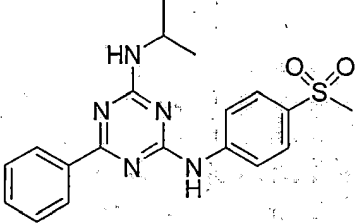
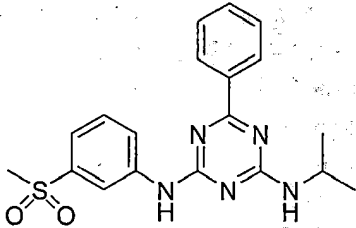
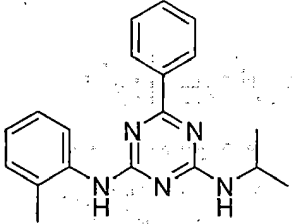
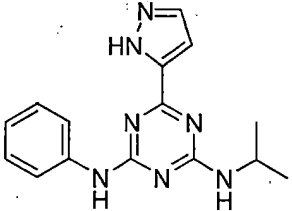
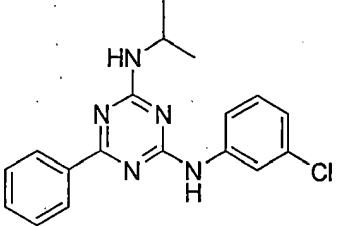
化合物編號	結構
-------	----

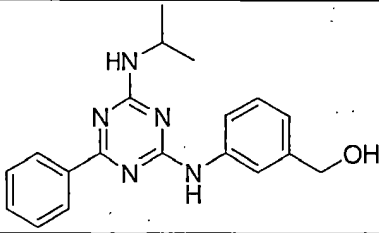
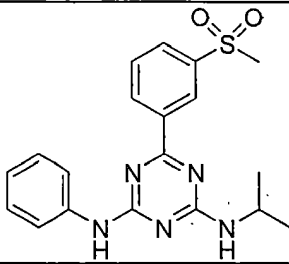
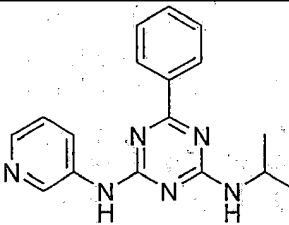
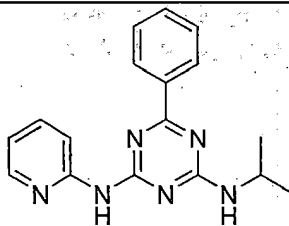
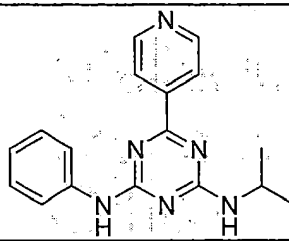
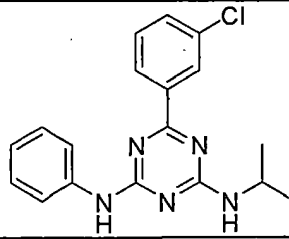
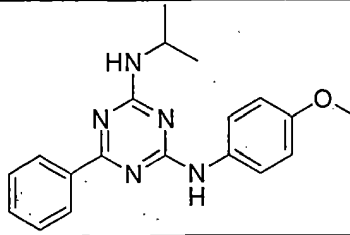
化合物編號	結構
100	
103	
108	
109	
110	
111	
112	

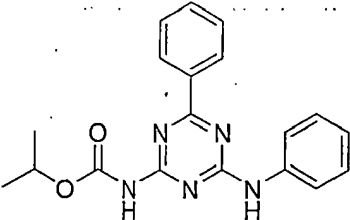
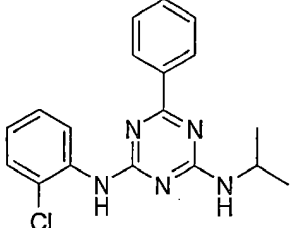
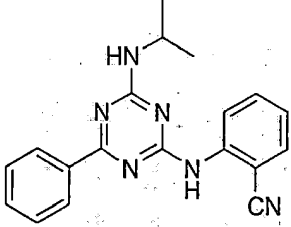
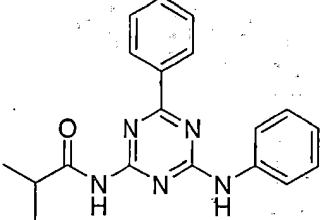
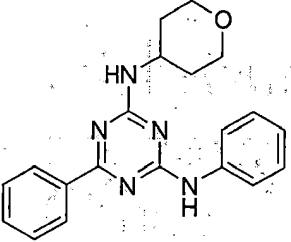
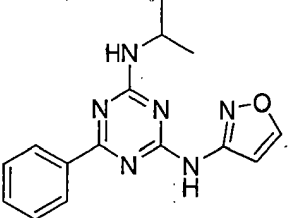
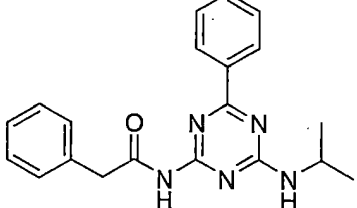
化合物編號	結構
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

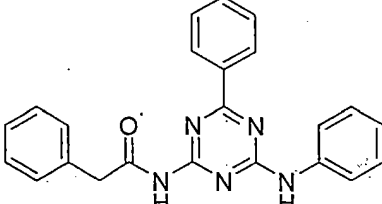
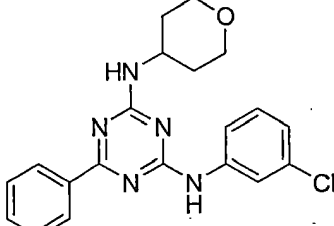
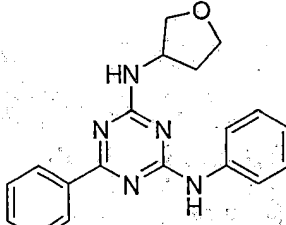
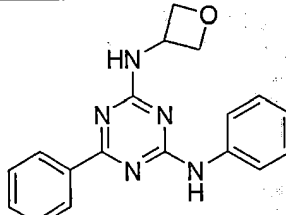
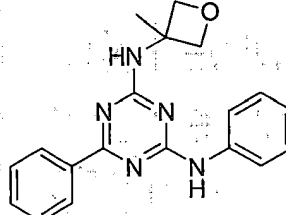
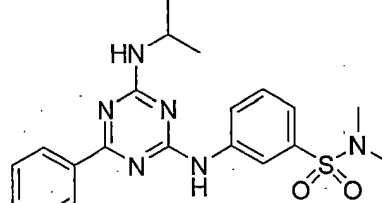
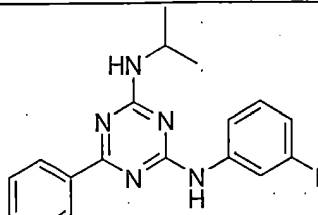
化合物編號	結構
120	
121	
122	
123	
126	
128	
129	

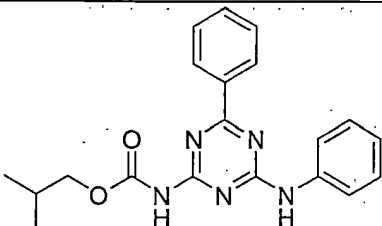
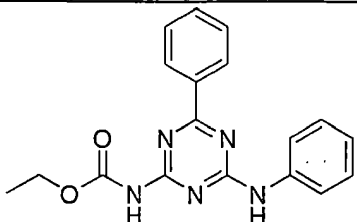
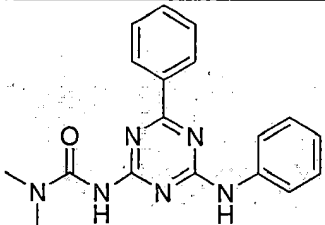
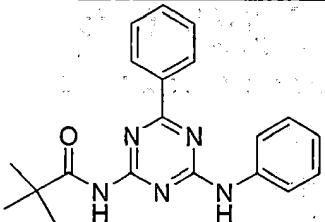
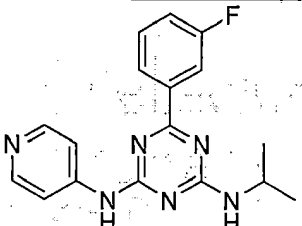
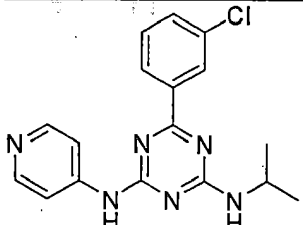
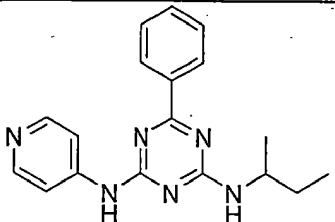
化合物編號	結構
130	
132	
133	
135	
137	
139	
140	

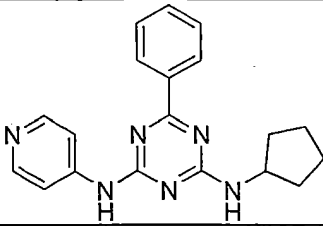
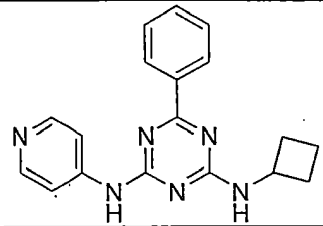
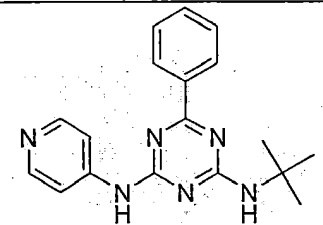
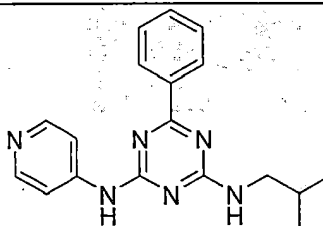
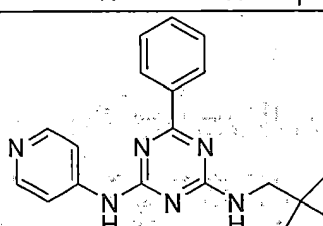
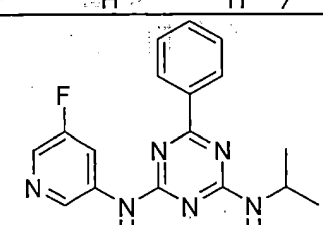
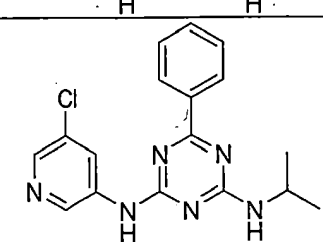
化合物編號	結構
141	
143	
145	
146	
147	
148	
149	

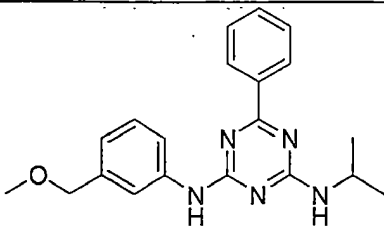
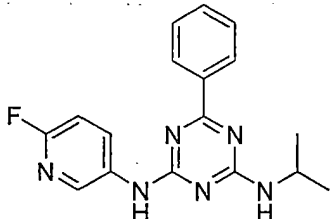
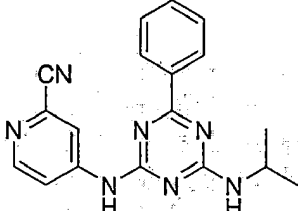
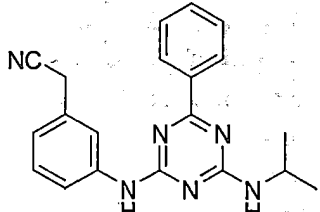
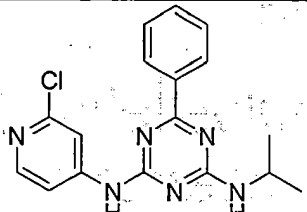
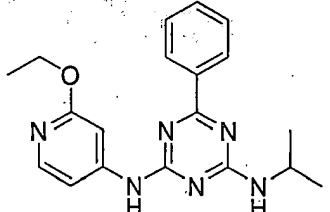
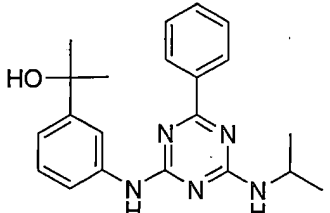
化合物編號	結構
150	
151	
154	
155	
156	
158	
159	

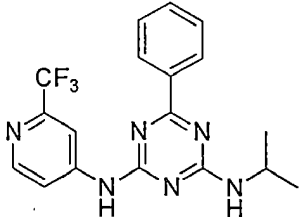
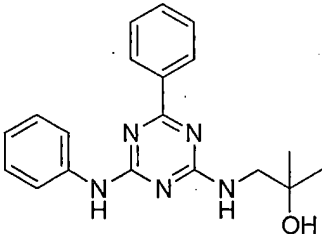
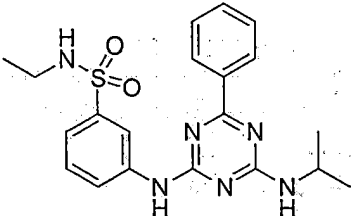
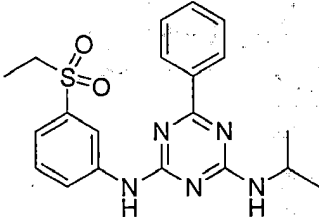
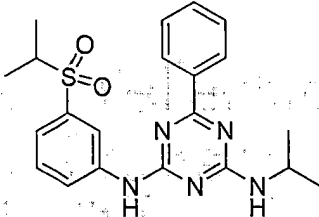
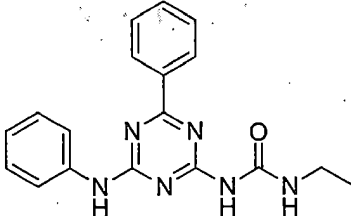
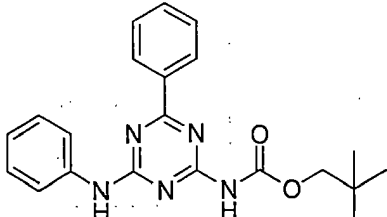
化合物編號	結構
160	
162	
165	
167	
168	
169	
170	

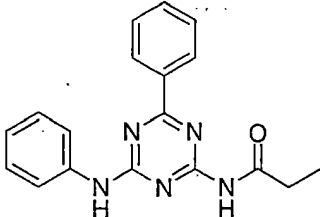
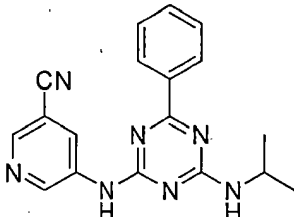
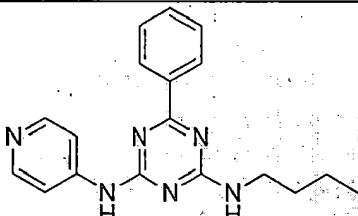
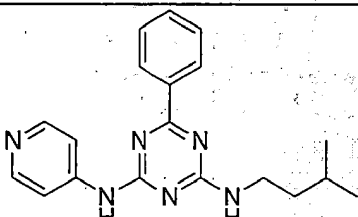
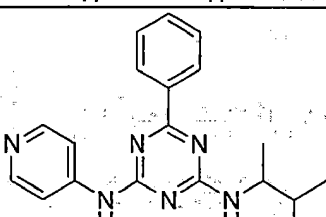
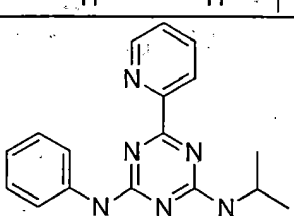
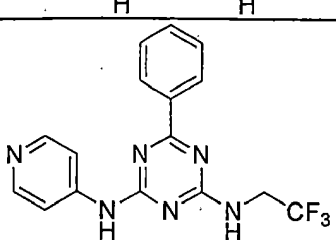
化合物編號	結構
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

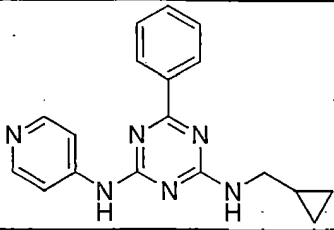
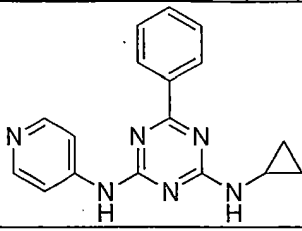
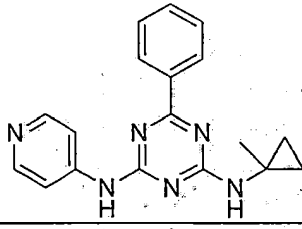
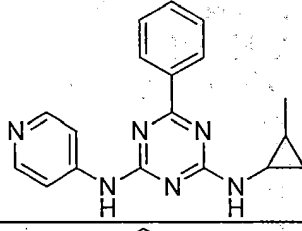
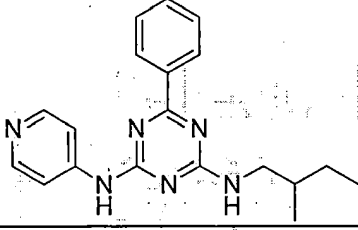
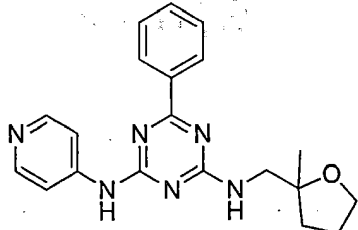
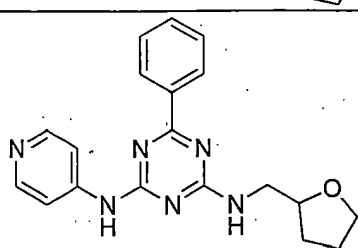
化合物編號	結構
179	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

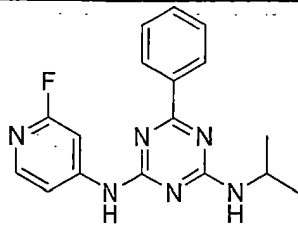
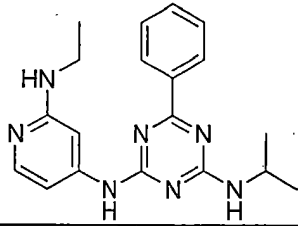
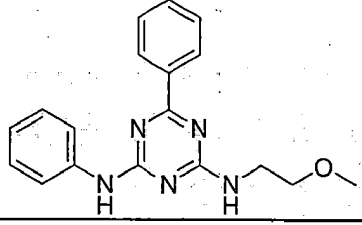
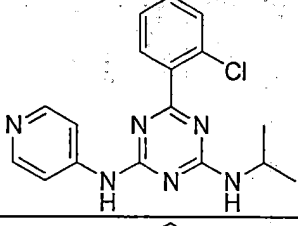
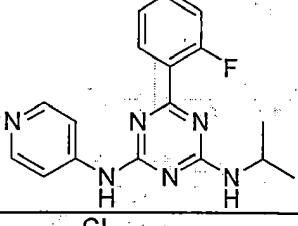
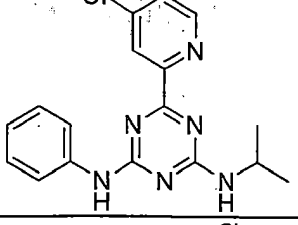
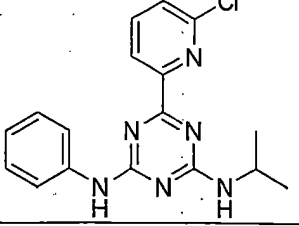
化合物編號	結構
187	
188	
189	
190	
191	
193	
194	

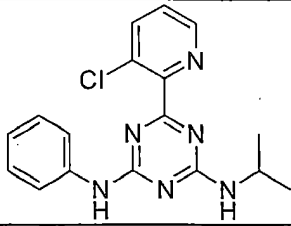
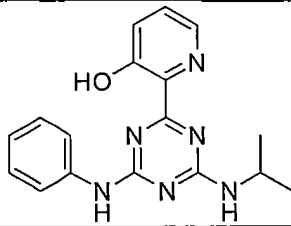
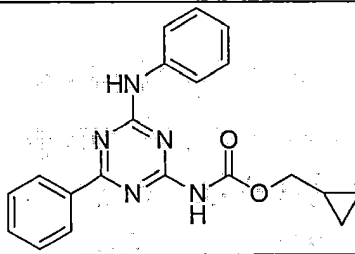
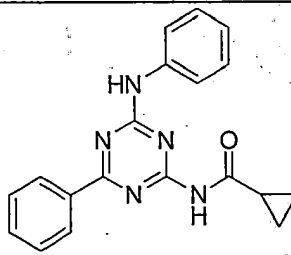
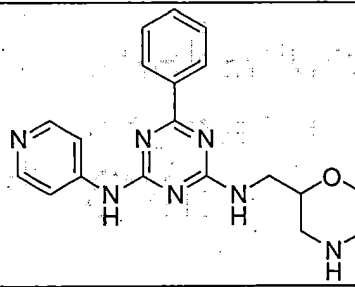
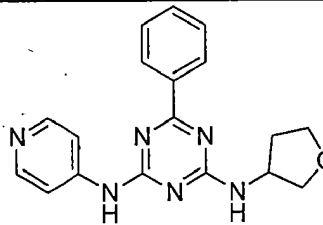
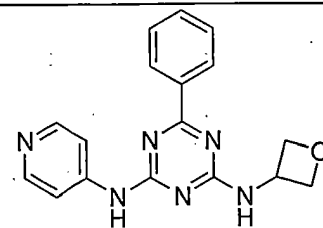
化合物編號	結構
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

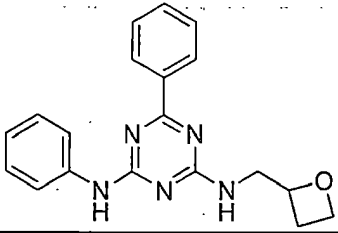
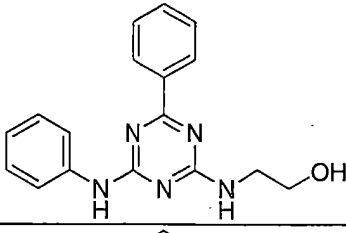
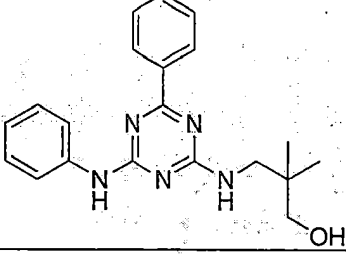
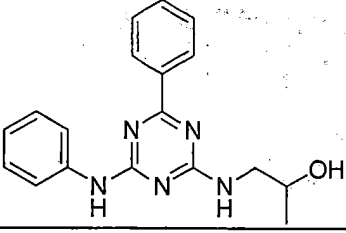
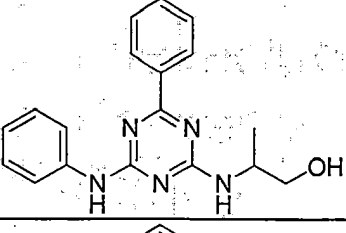
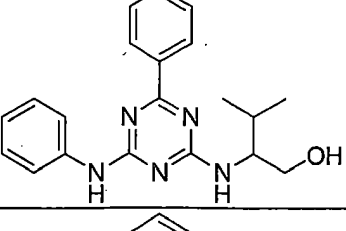
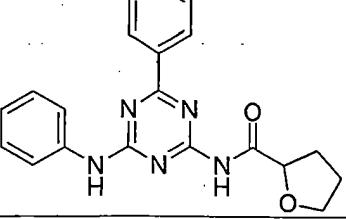
化合物編號	結構
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	

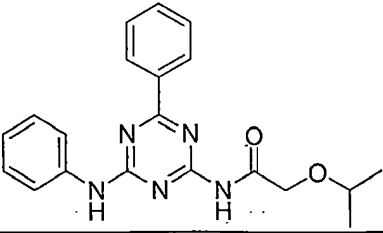
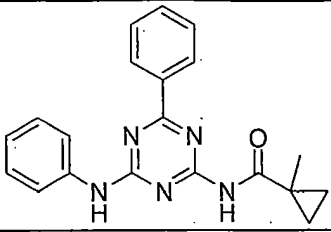
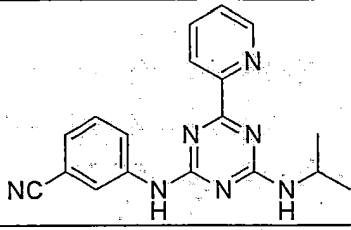
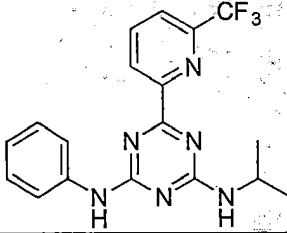
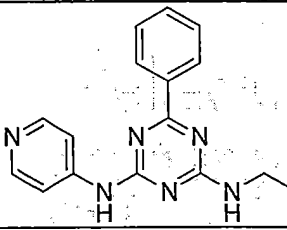
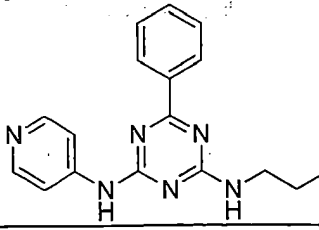
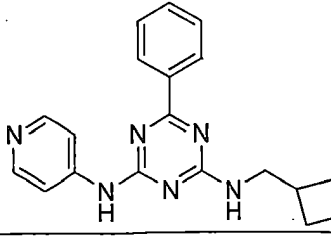
化合物編號	結構
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	

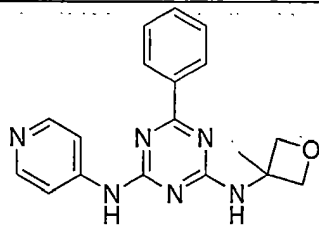
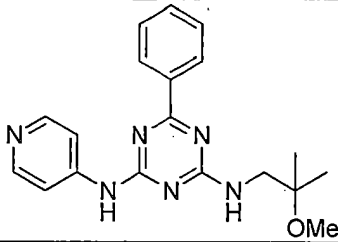
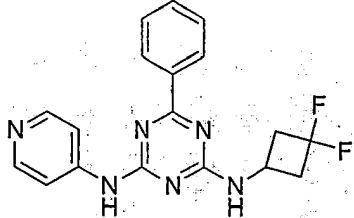
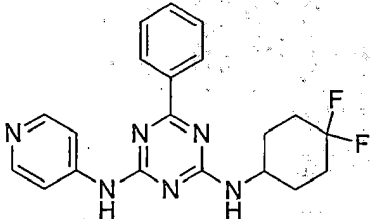
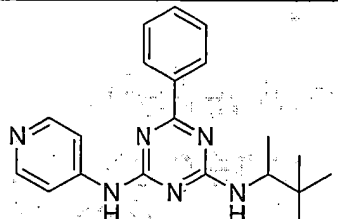
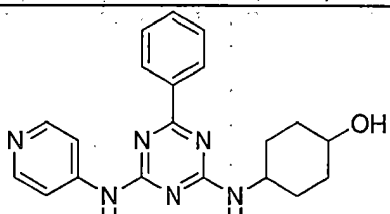
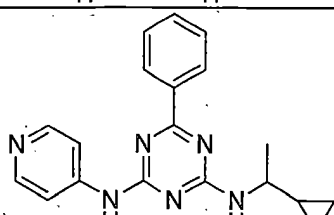
化合物編號	結構
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

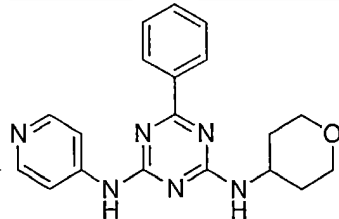
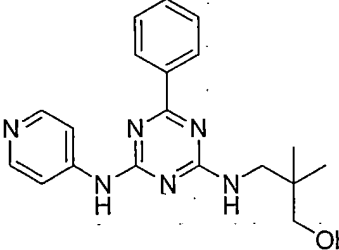
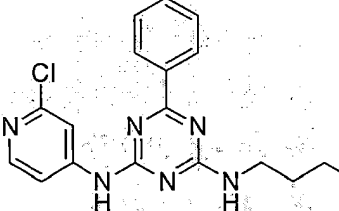
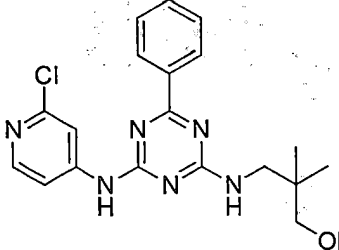
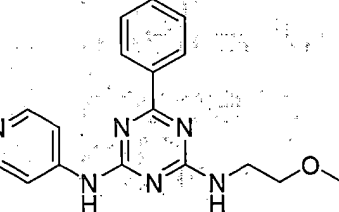
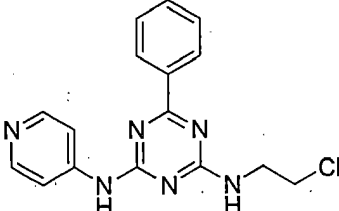
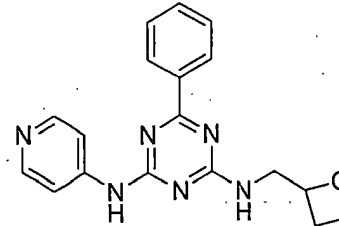
化合物編號	結構
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	

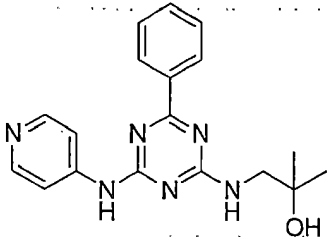
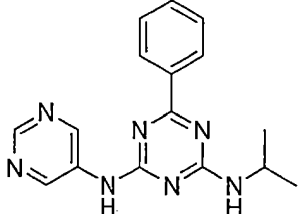
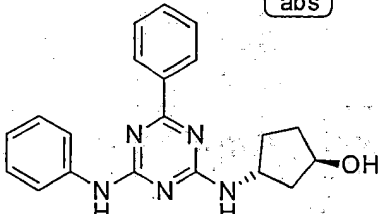
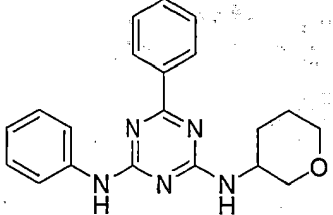
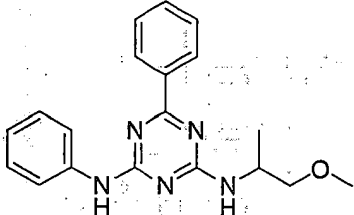
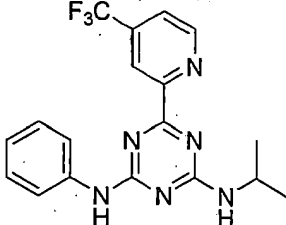
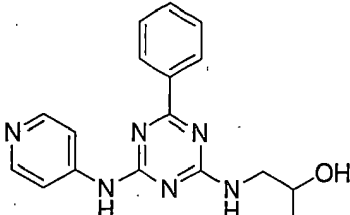
化合物編號	結構
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	

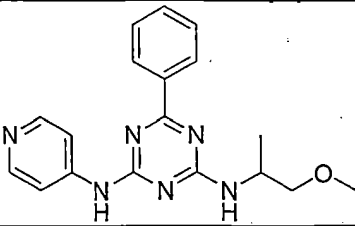
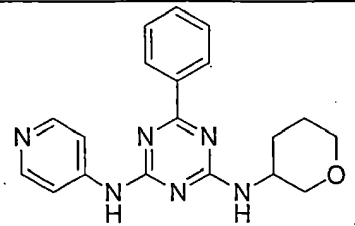
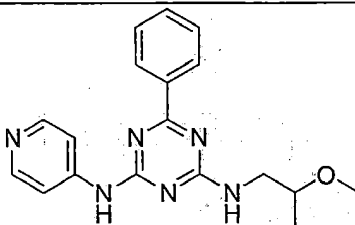
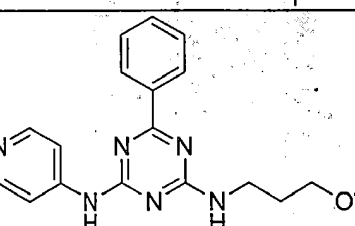
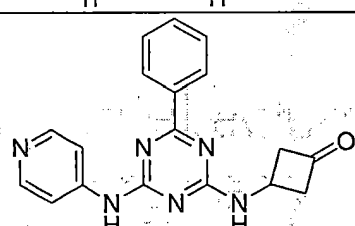
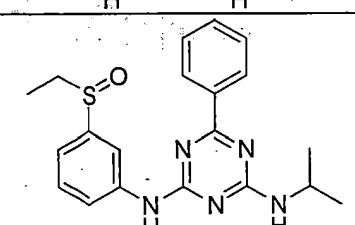
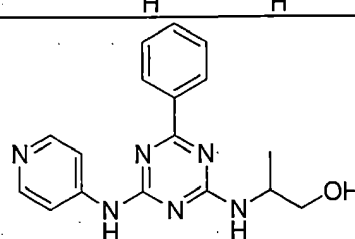
化合物編號	結構
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	

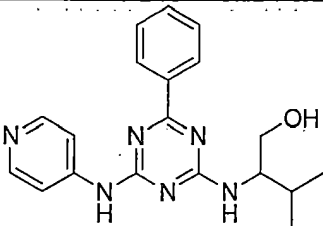
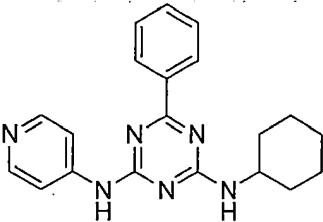
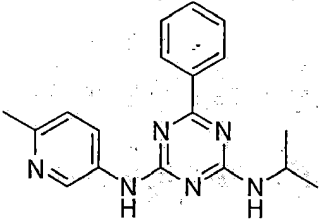
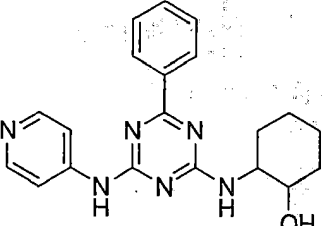
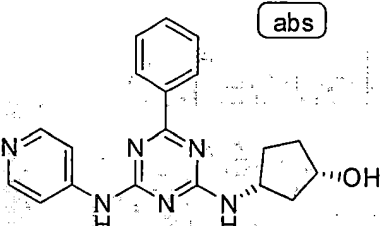
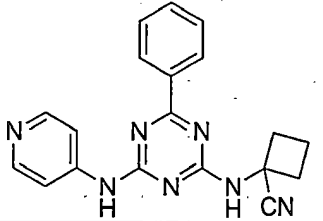
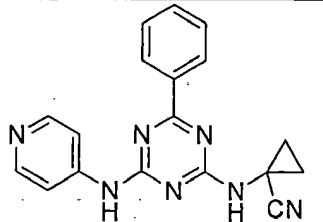
化合物編號	結構
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	

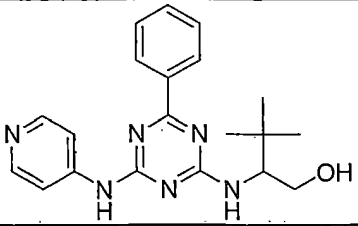
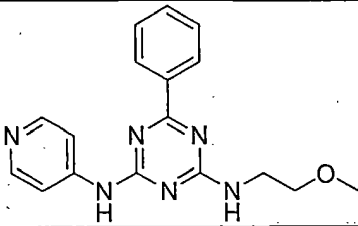
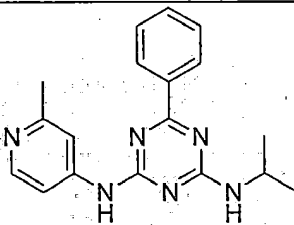
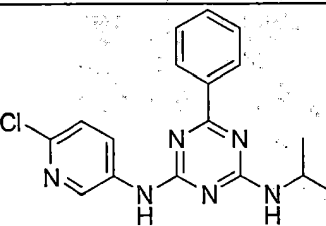
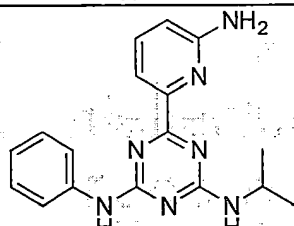
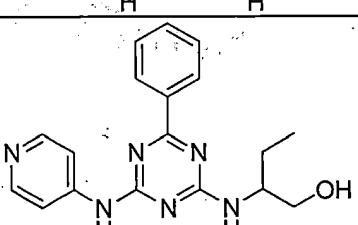
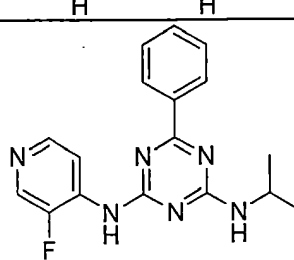
化合物編號	結構
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	

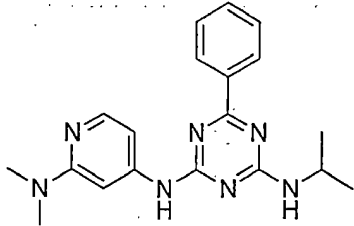
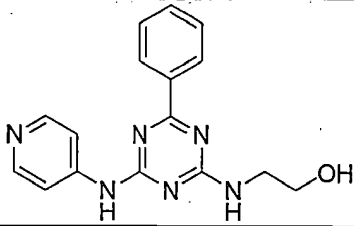
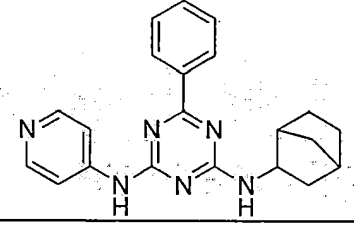
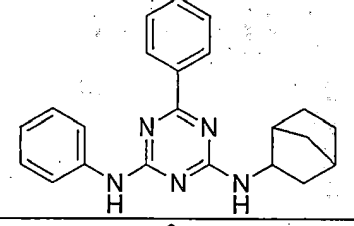
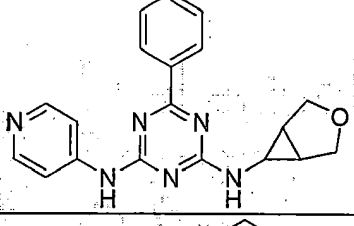
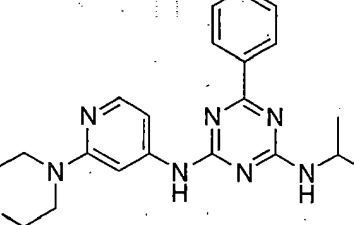
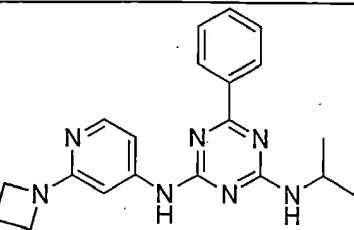
化合物編號	結構
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

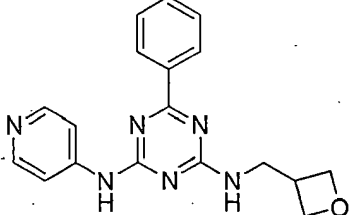
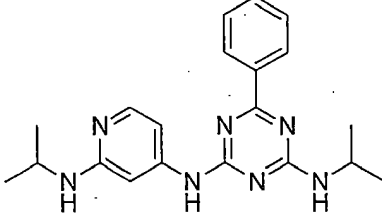
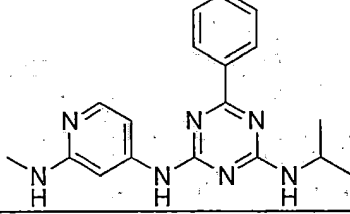
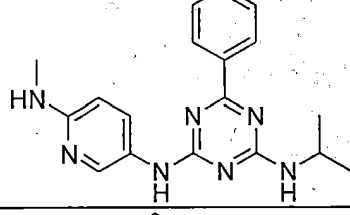
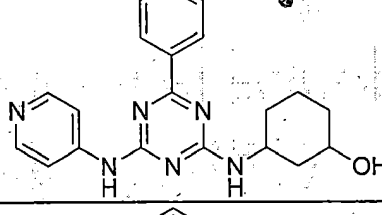
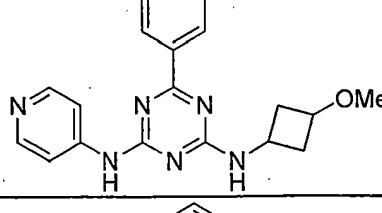
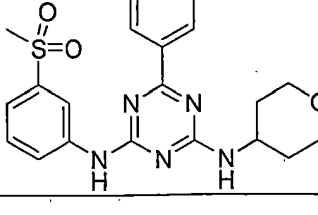
化合物編號	結構
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

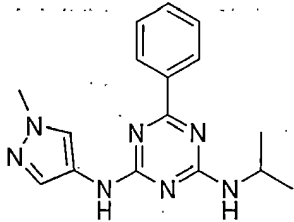
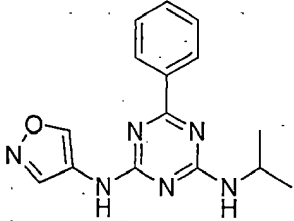
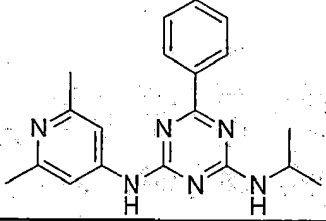
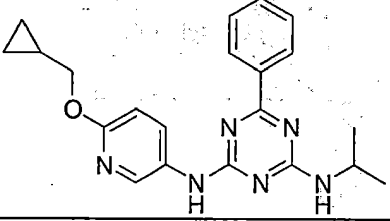
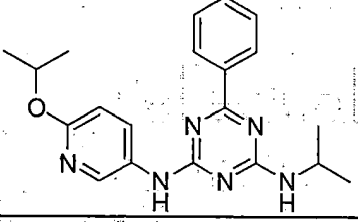
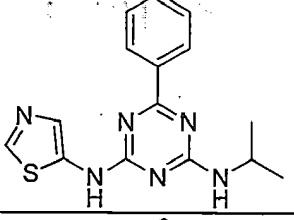
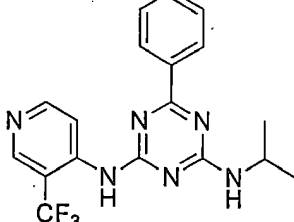
化合物編號	結構
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

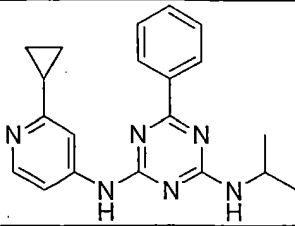
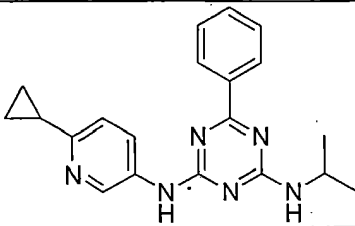
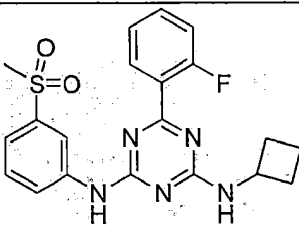
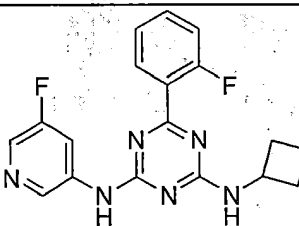
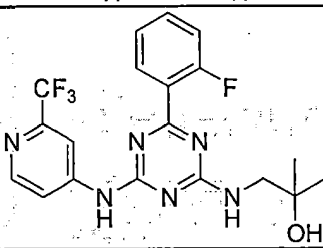
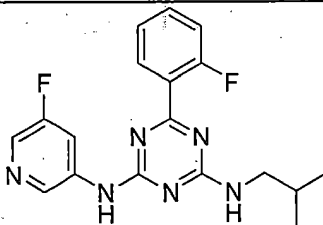
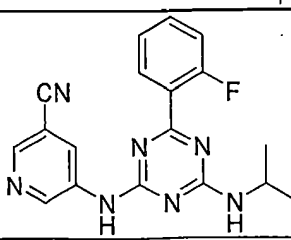
化合物編號	結構
279	
280	
281	
282	
283	<div data-bbox="981 1220 1053 1265">abs</div> 
284	
285	

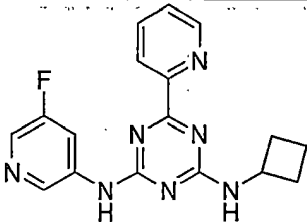
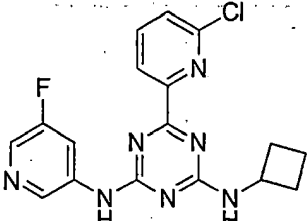
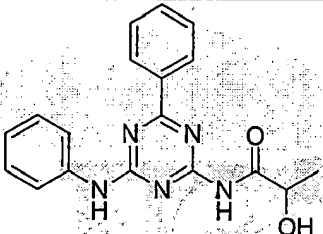
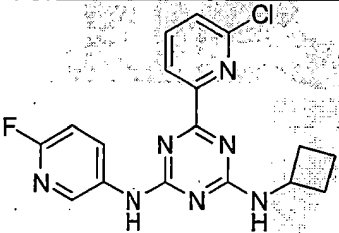
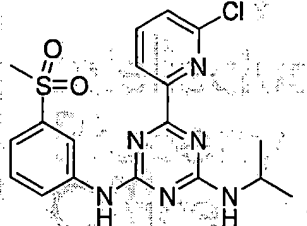
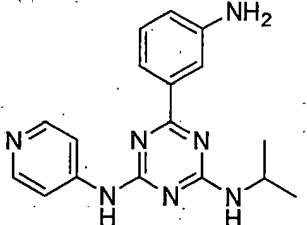
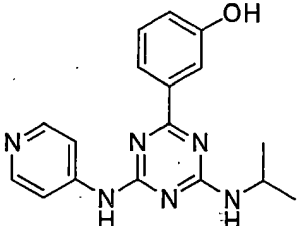
化合物編號	結構
286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	

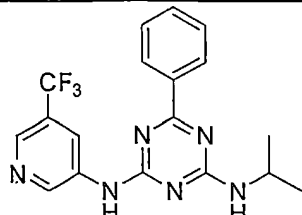
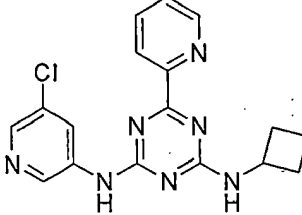
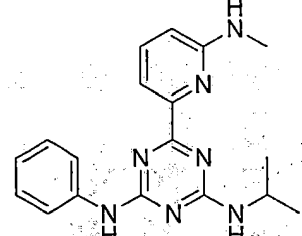
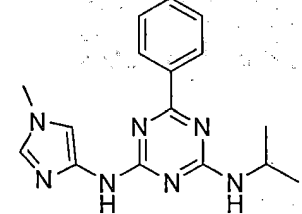
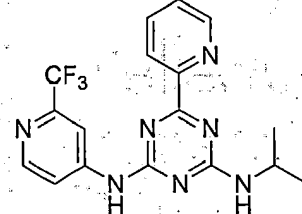
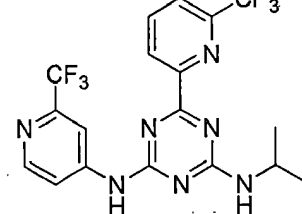
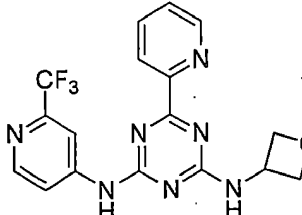
化合物編號	結構
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	

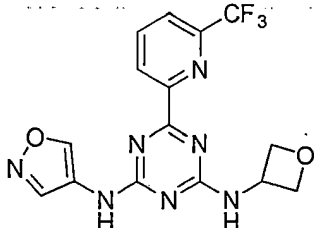
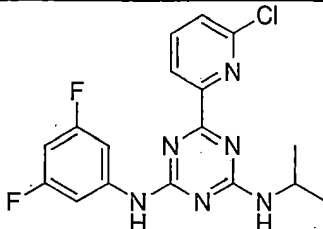
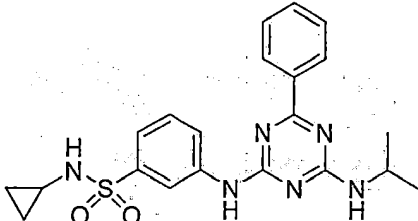
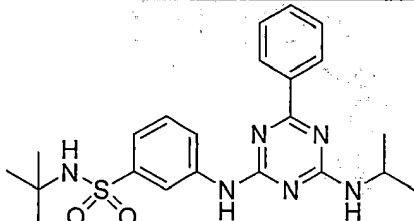
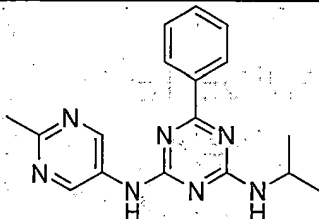
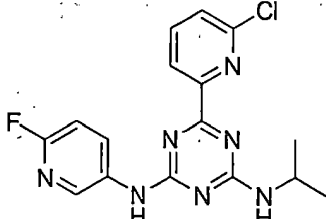
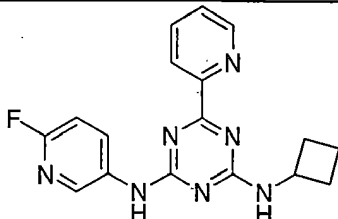
化合物編號	結構
300	
301	
302	
303	
304	
305	
306	

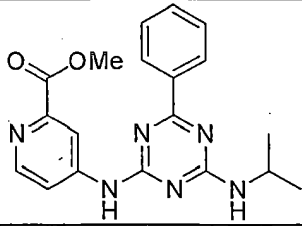
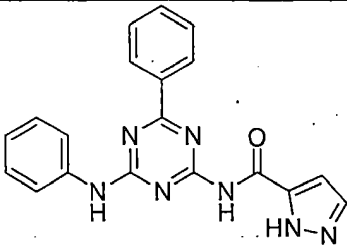
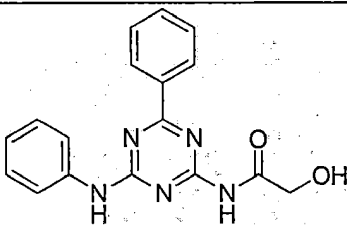
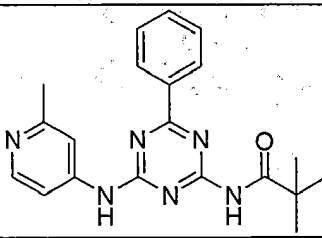
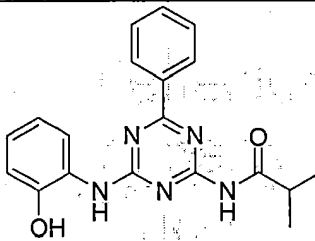
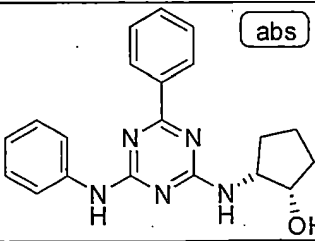
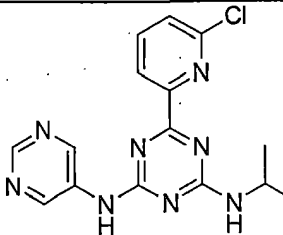
化合物編號	結構
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

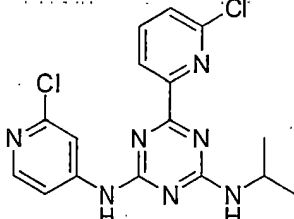
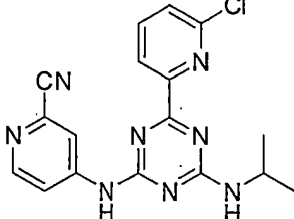
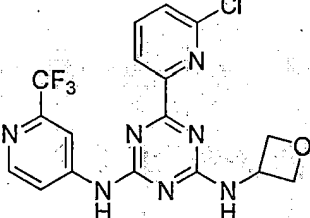
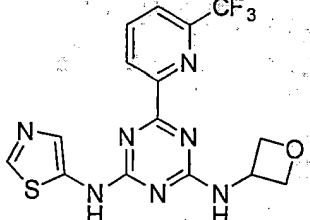
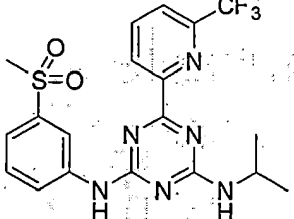
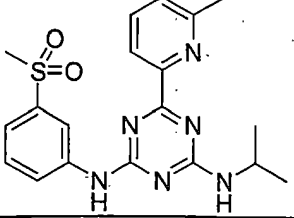
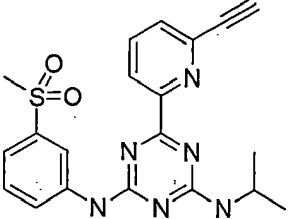
化合物編號	結構
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

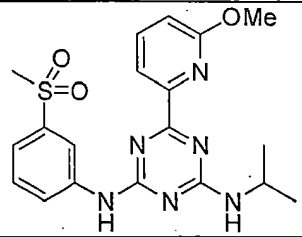
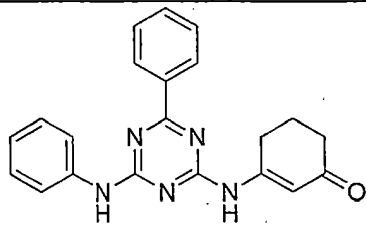
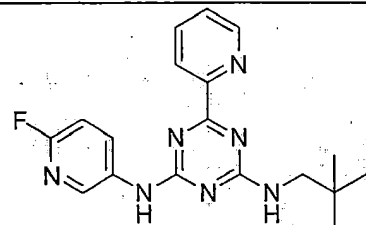
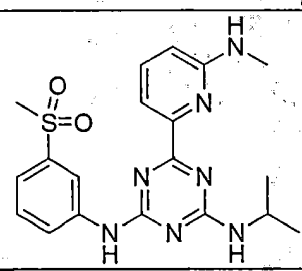
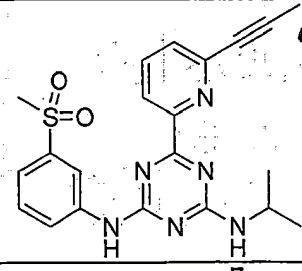
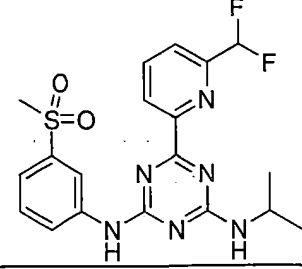
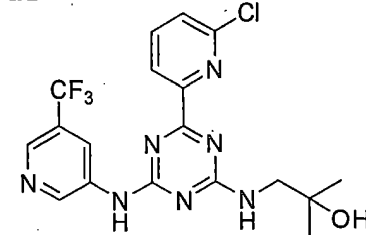
化合物編號	結構
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	

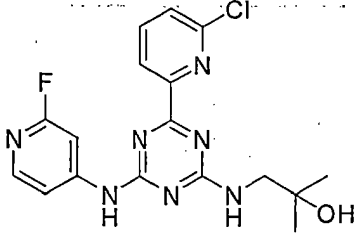
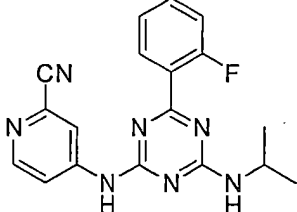
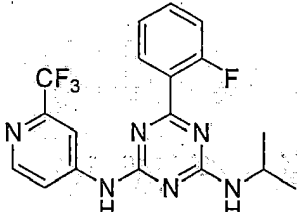
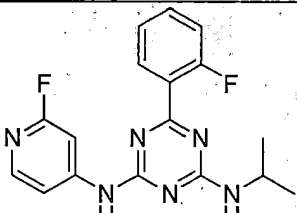
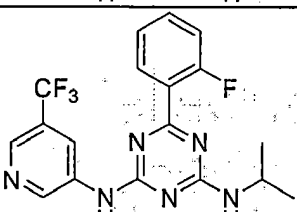
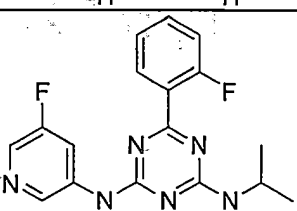
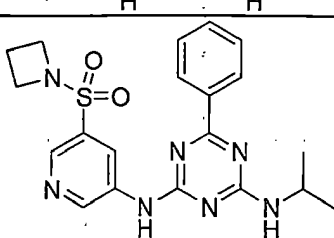
化合物編號	結構
329	
330	
331	
332	
334	
335	
336	

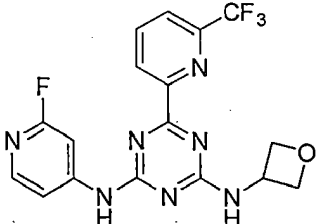
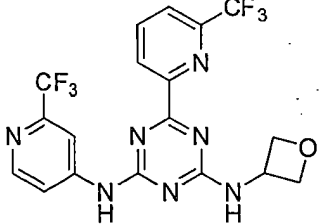
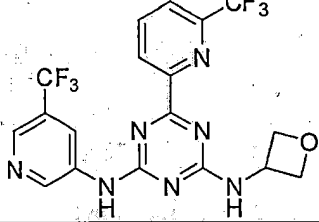
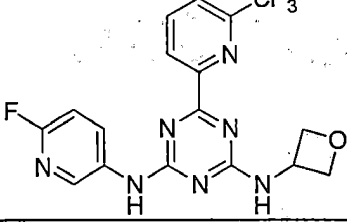
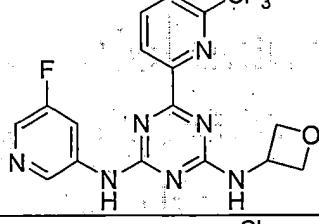
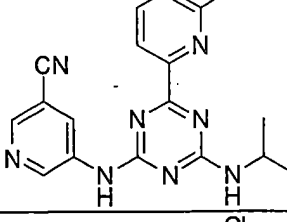
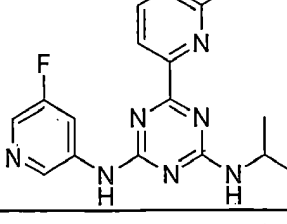
化合物編號	結構
337	
340	
341	
342	
343	
344	
345	

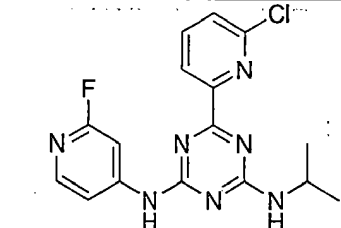
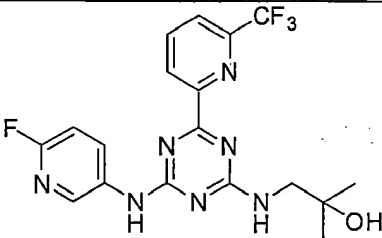
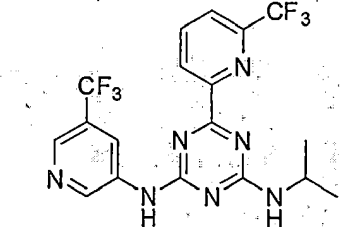
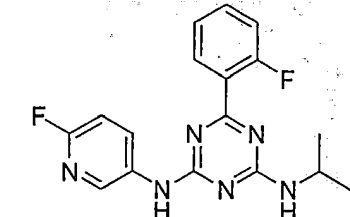
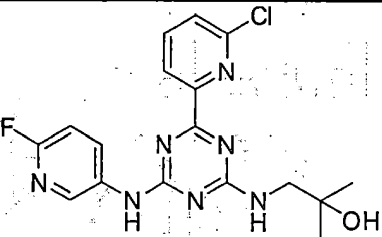
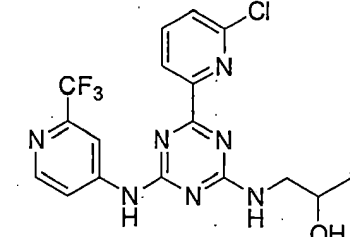
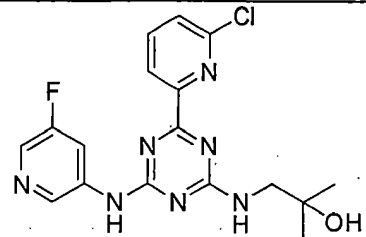
化合物編號	結構
346	
347	
348	
350	
351	
352	
353	

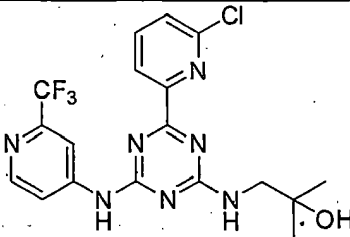
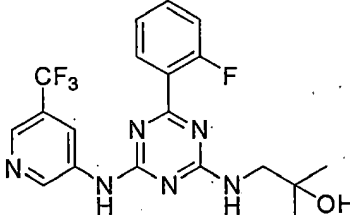
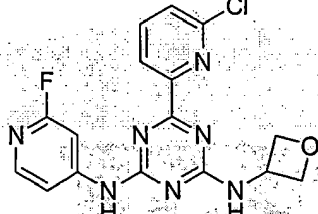
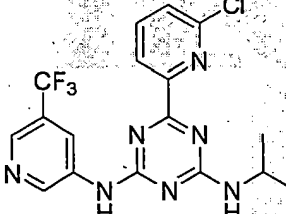
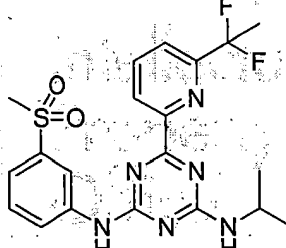
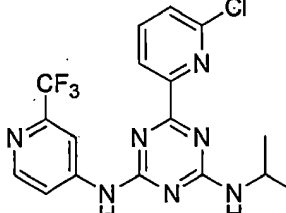
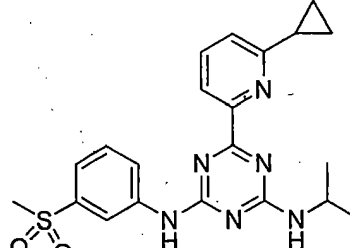
化合物編號	結構
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	

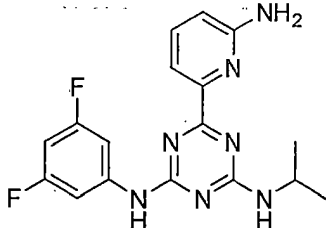
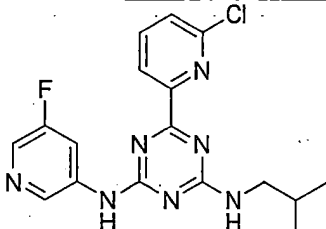
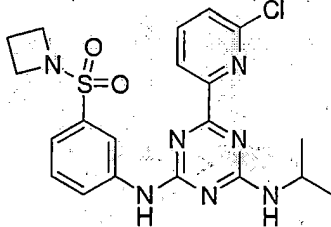
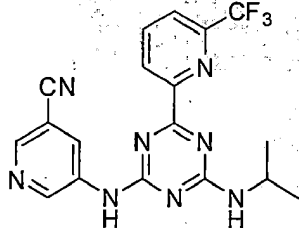
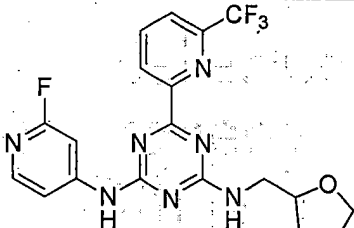
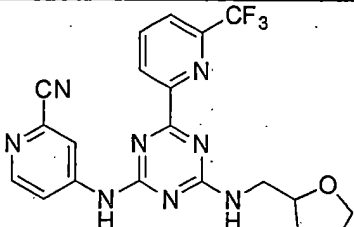
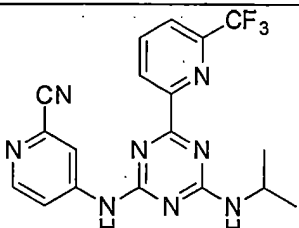
化合物編號	結構
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367	

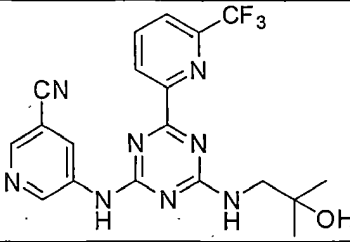
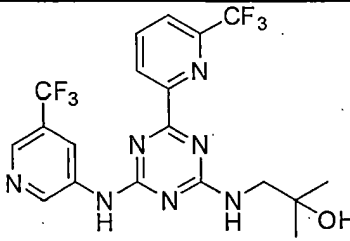
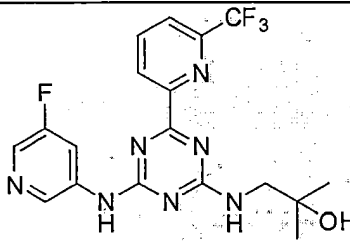
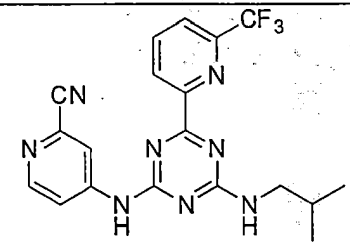
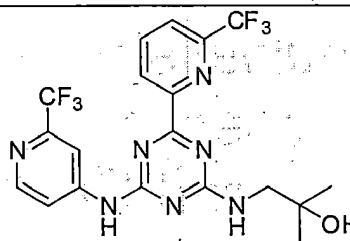
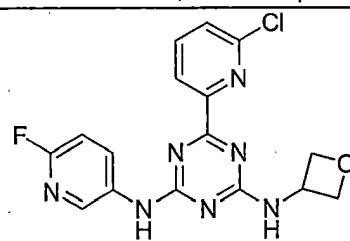
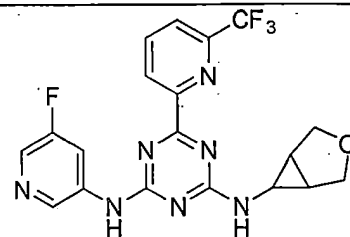
化合物編號	結構
368	
369	
370	
371	
372	
374	
376	

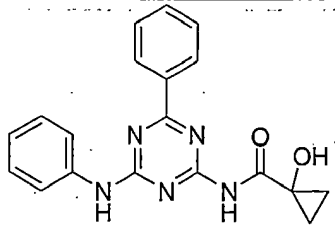
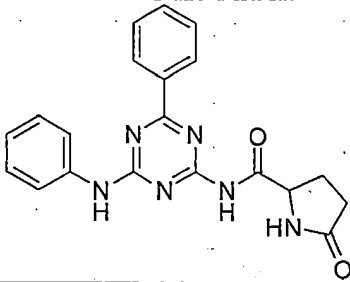
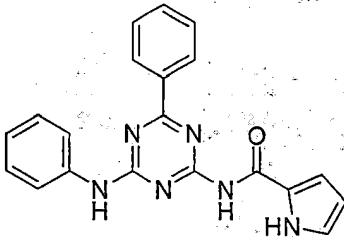
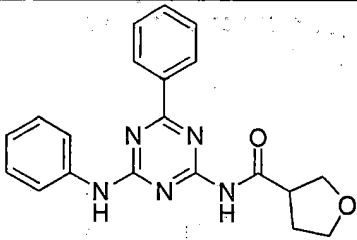
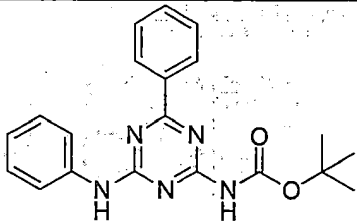
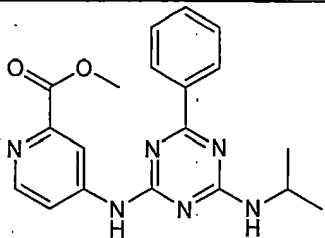
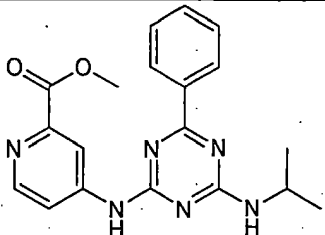
化合物編號	結構
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	

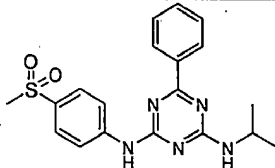
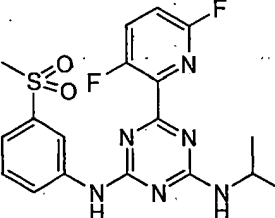
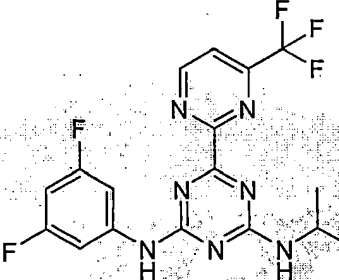
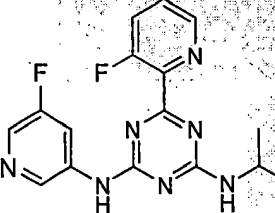
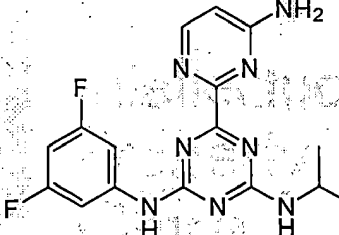
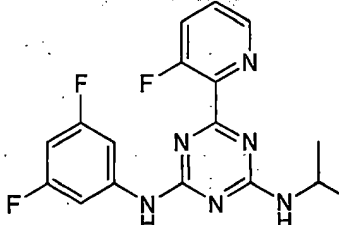
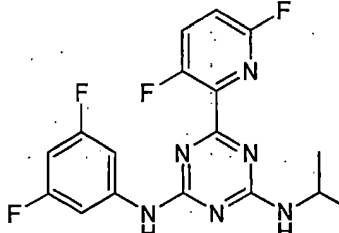
化合物編號	結構
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	

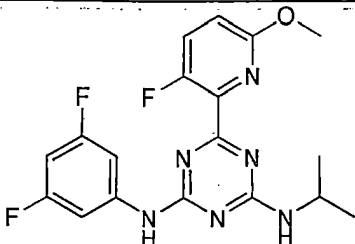
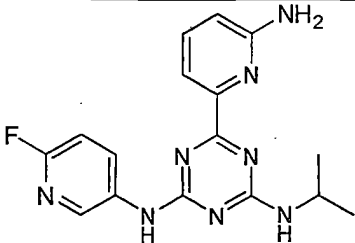
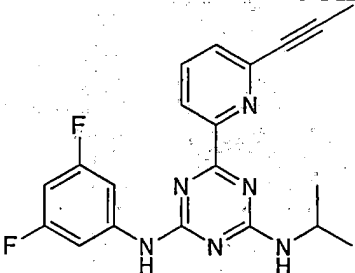
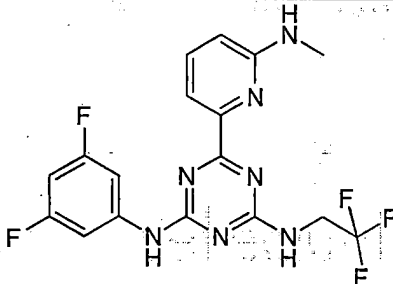
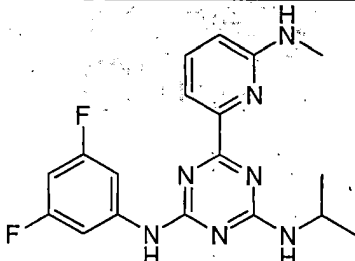
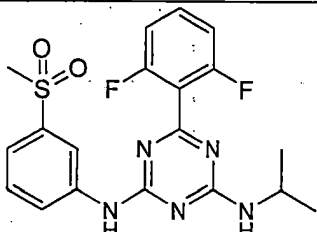
化合物編號	結構
391	
392	
393	
394	
395	
396	
397	

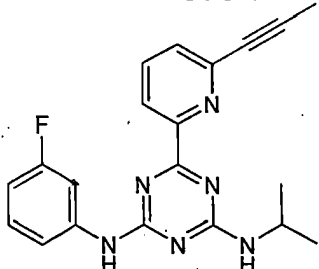
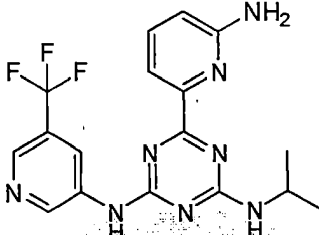
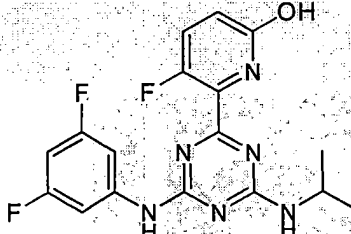
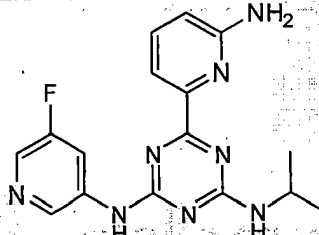
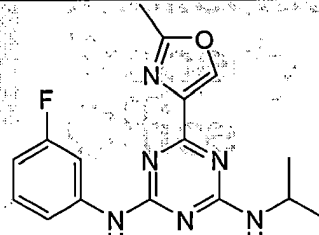
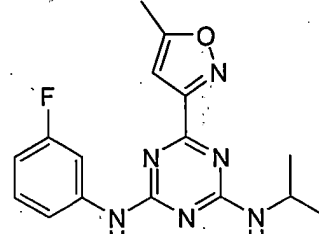
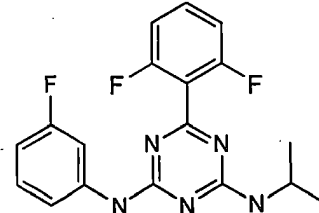
化合物編號	結構
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	

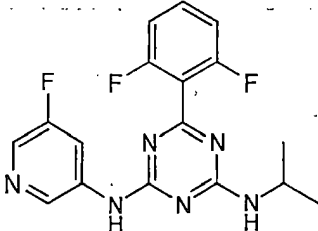
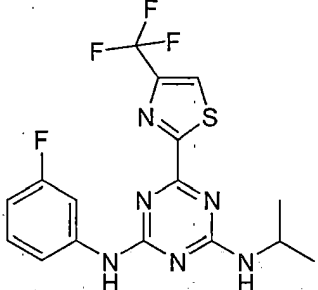
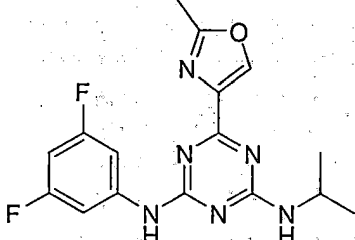
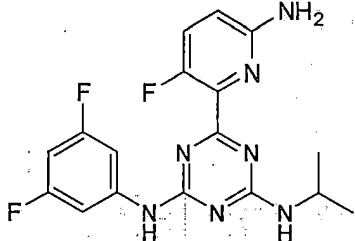
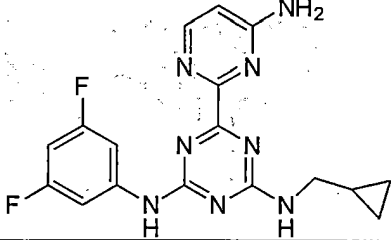
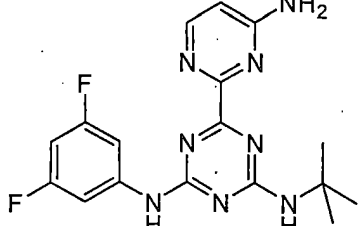
化合物編號	結構
405	
406	
407	
408	
409	
410	
411	

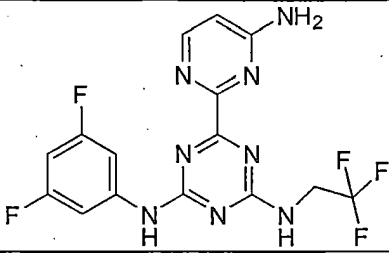
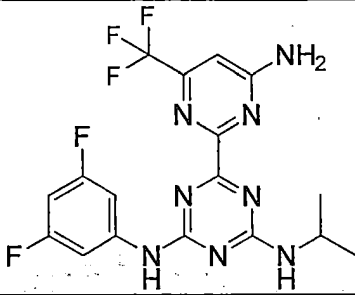
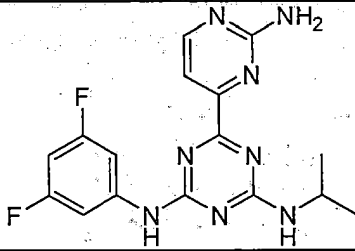
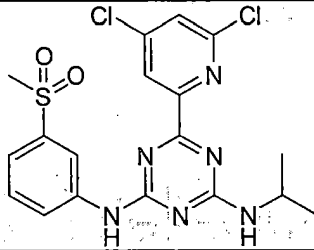
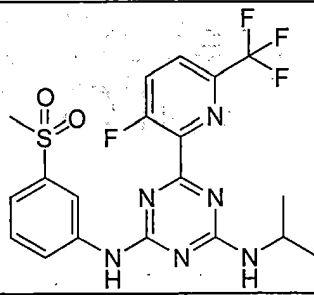
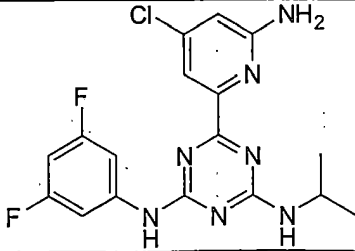
化合物編號	結構
412	
413	
414	
415	
416	
450	
451	

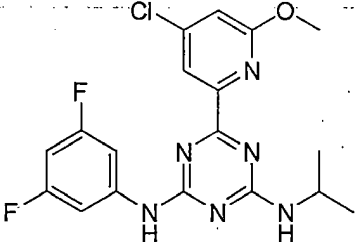
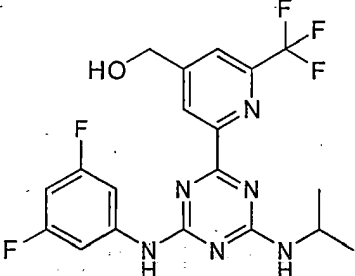
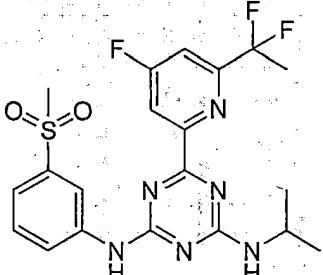
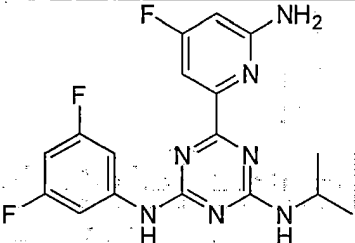
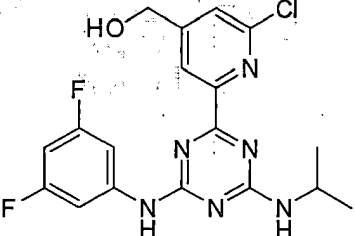
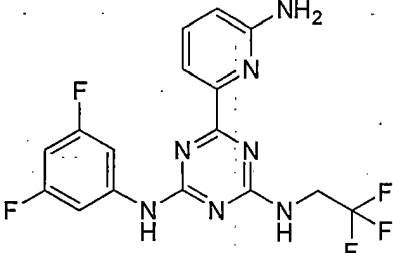
化合物編號	結構
452	
454	
455	
456	
458	
459	
460	

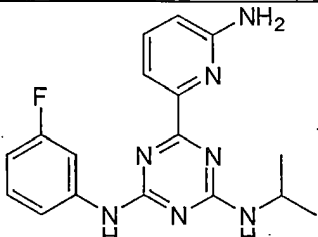
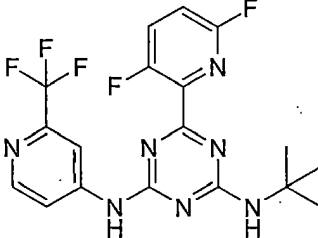
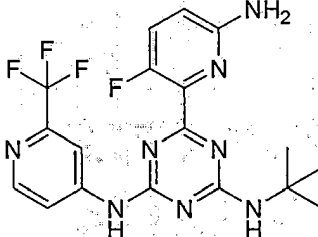
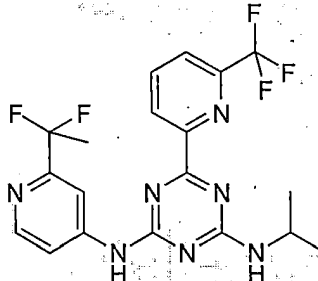
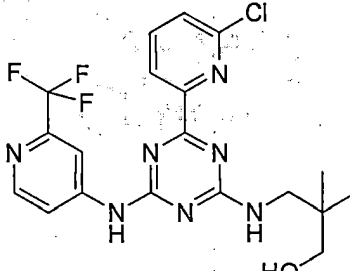
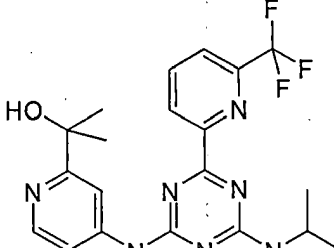
化合物編號	結構
461	
462	
463	
464	
465	
466	

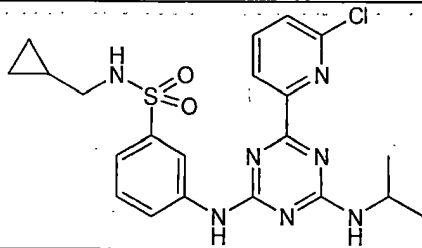
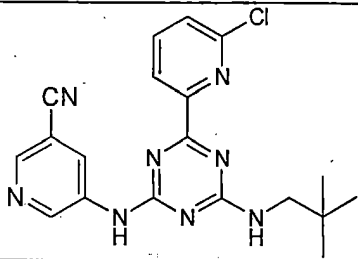
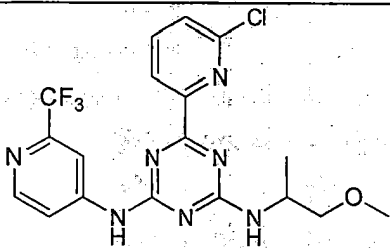
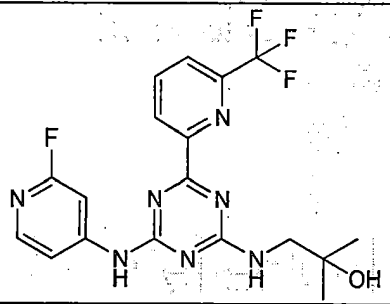
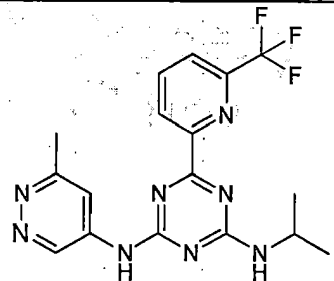
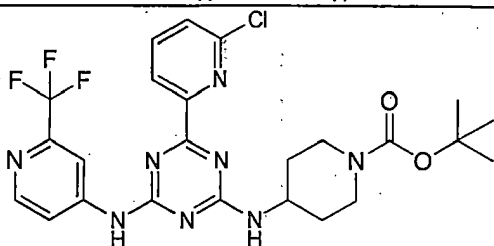
化合物編號	結構
467	
468	
469	
470	
471	
472	
473	

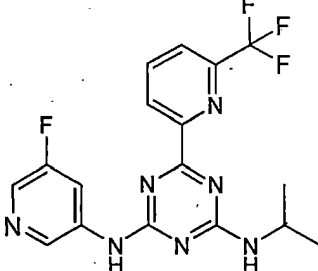
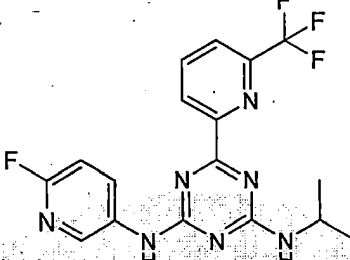
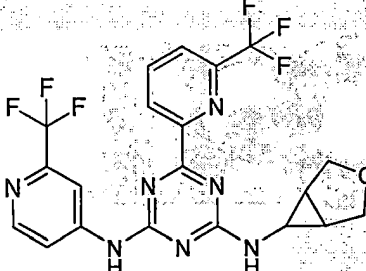
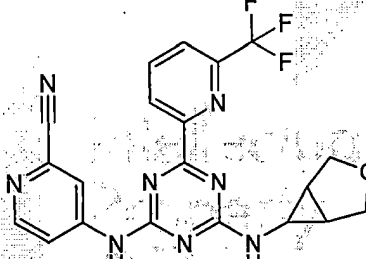
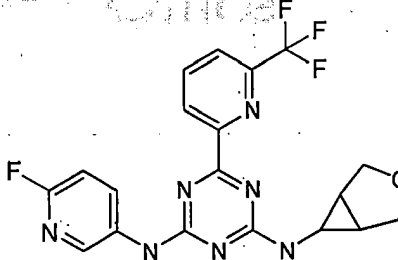
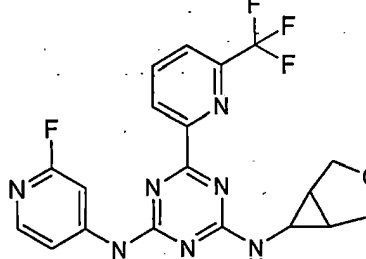
化合物編號	結構
474	
475	
476	
477	
478	
479	

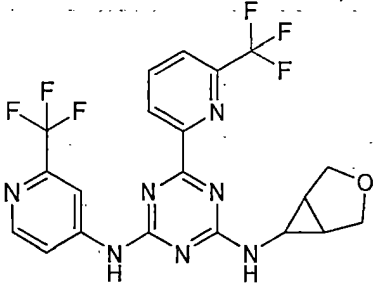
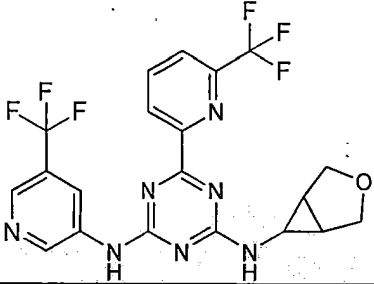
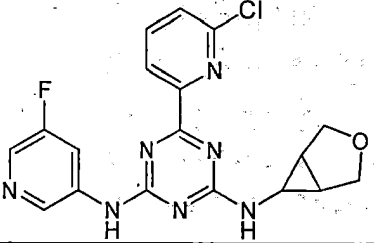
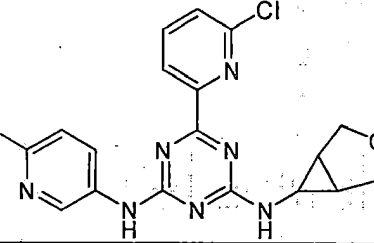
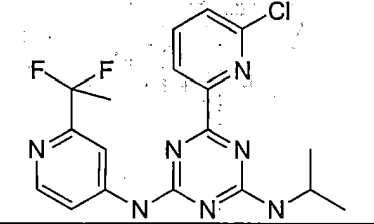
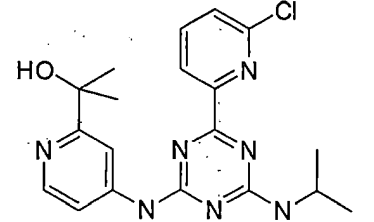
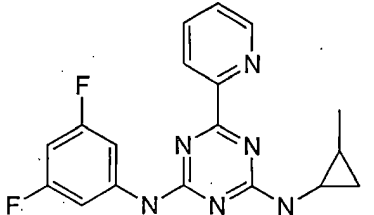
化合物編號	結構
480	
481	
482	
483	
484	
485	

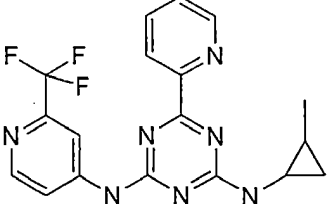
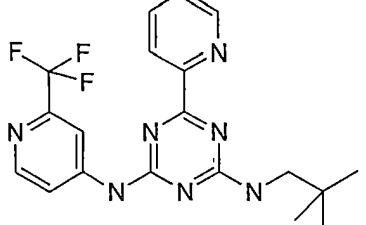
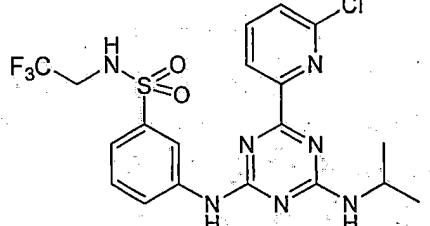
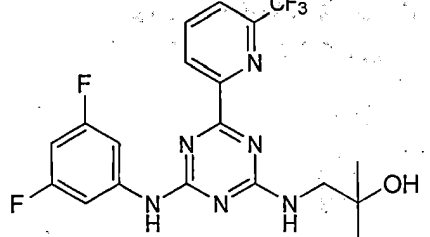
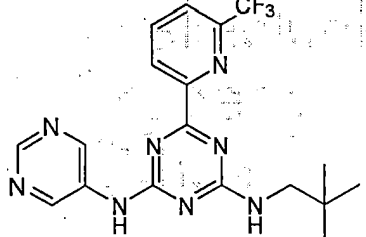
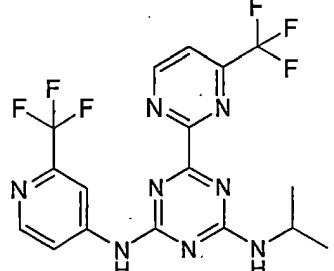
化合物編號	結構
486	
487	
488	
489	
490	
491	

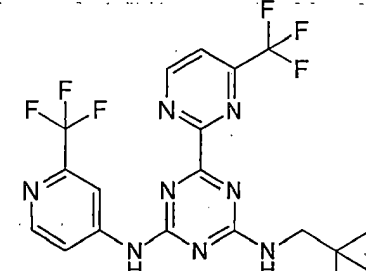
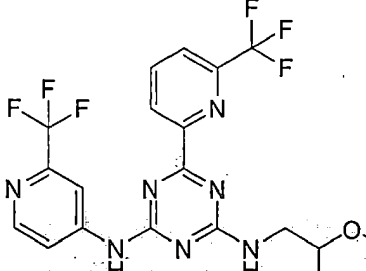
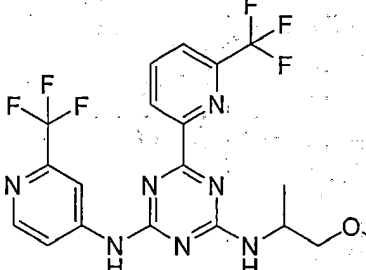
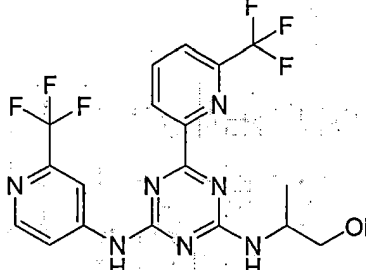
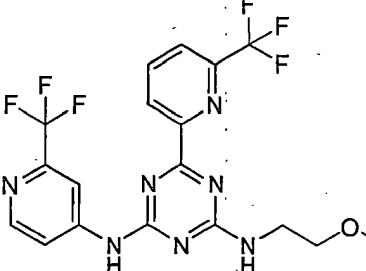
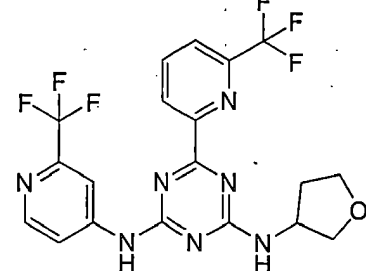
化合物編號	結構
492	
493	
494	
495	
496	
497	

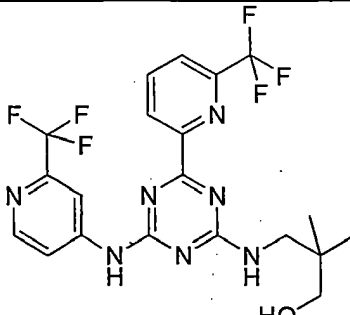
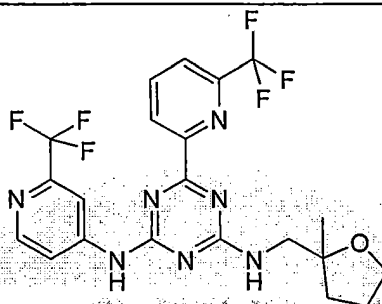
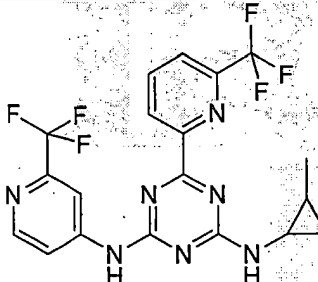
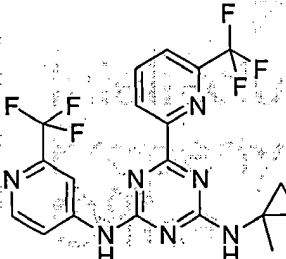
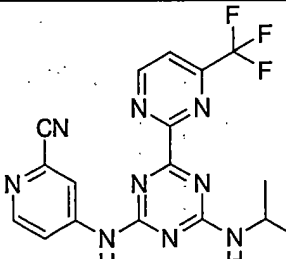
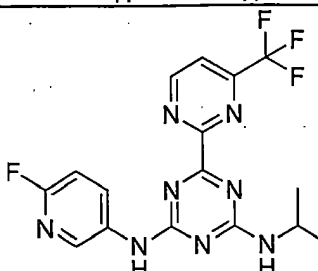
化合物編號	結構
498	
499	
500	
501	
502	
503	

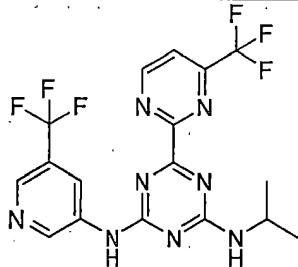
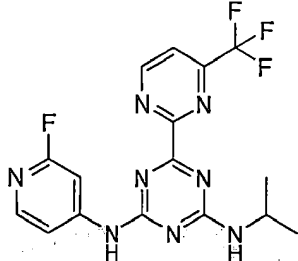
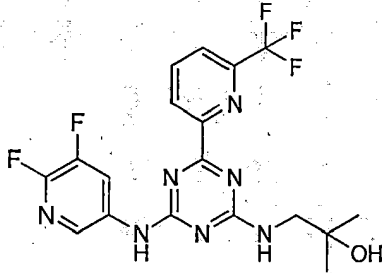
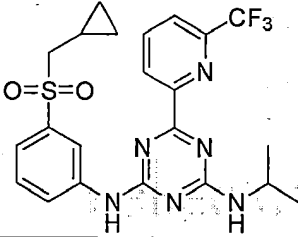
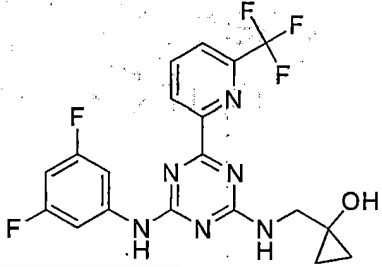
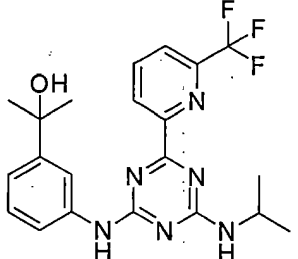
化合物編號	結構
504	
505	
506	
507	
508	
509	

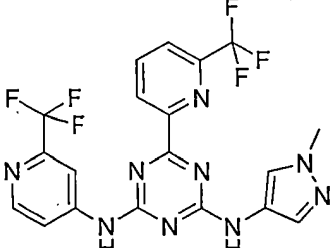
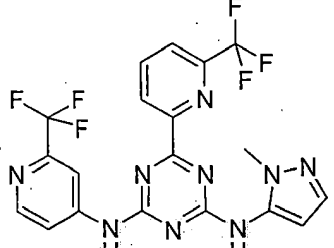
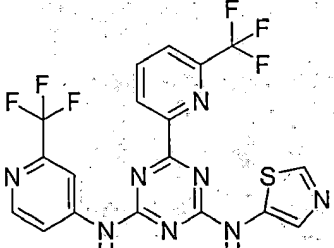
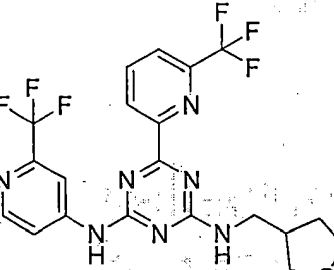
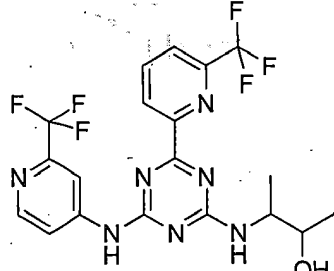
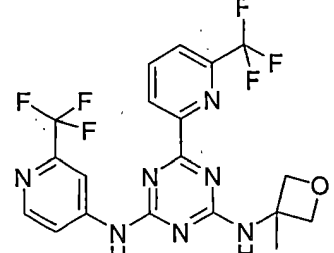
化合物編號	結構
510	
511	
512	
513	
514	
515	
516	

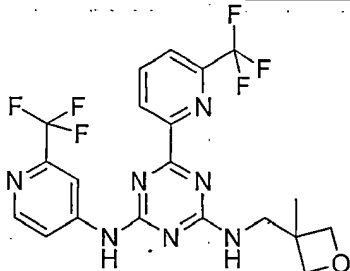
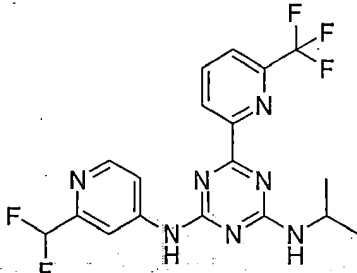
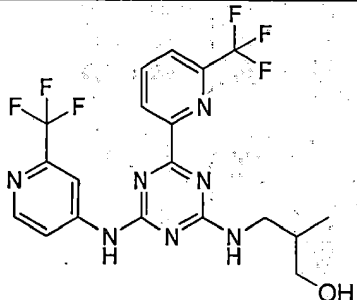
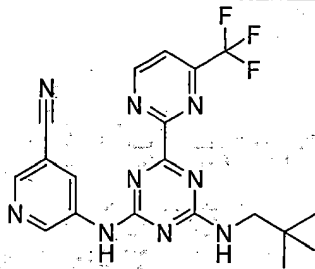
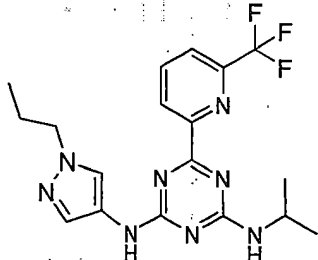
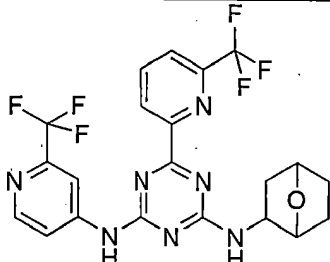
化合物編號	結構
517	
518	
519	
521	
522	
523	

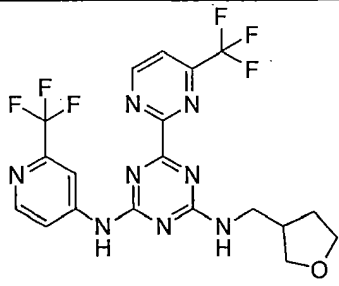
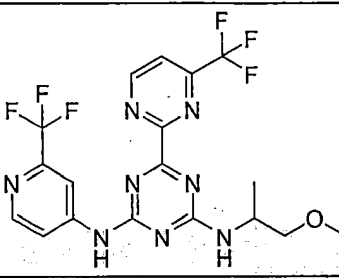
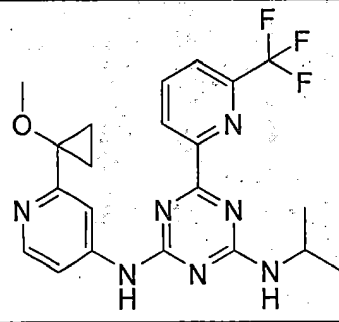
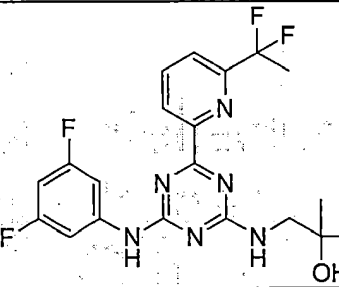
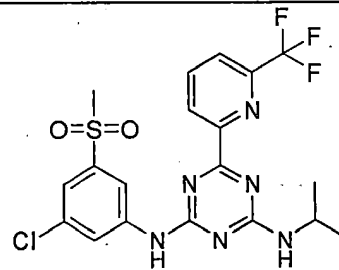
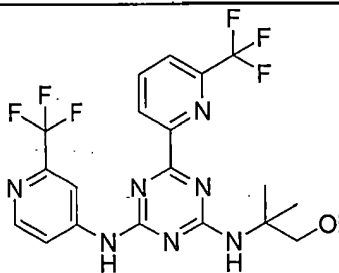
化合物編號	結構
524	
526	
527	
528	
529	
530	

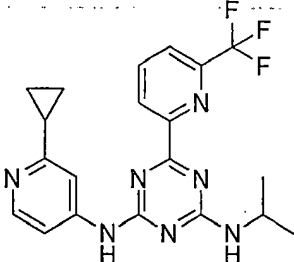
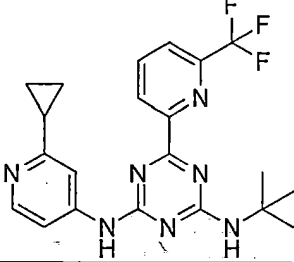
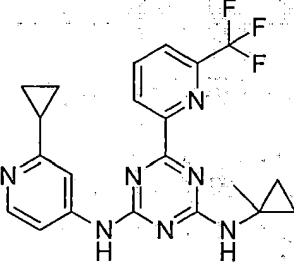
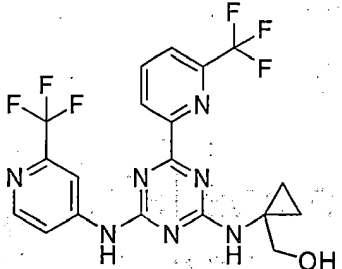
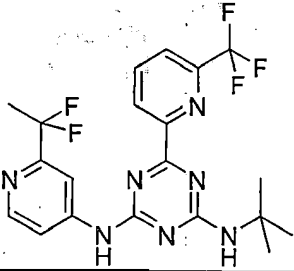
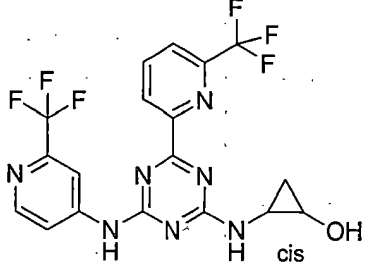
化合物編號	結構
531	
532	
533	
534	
535	
536	

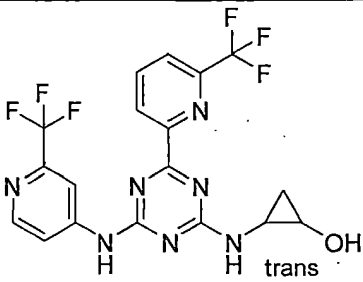
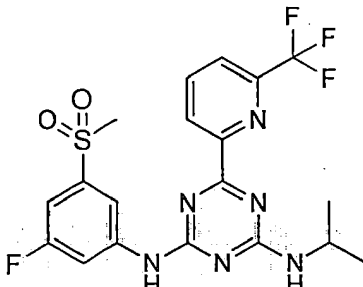
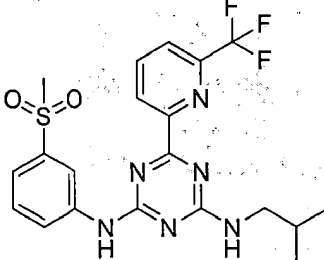
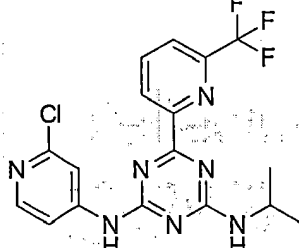
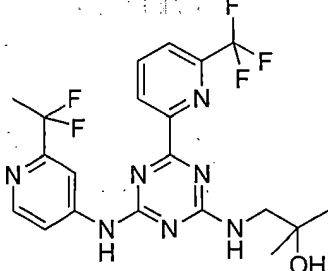
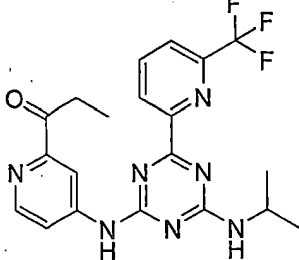
化合物編號	結構
537	
538	
540	
541	
542	
543	

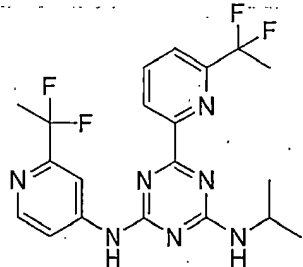
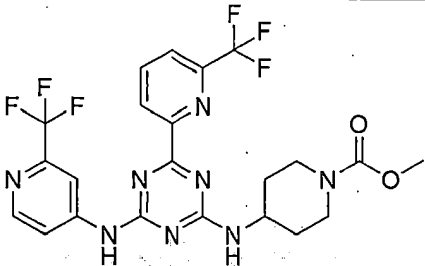
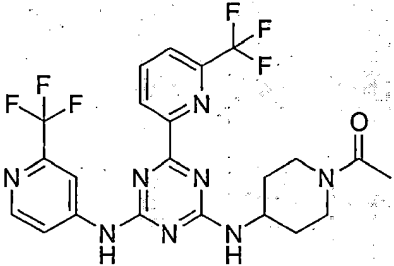
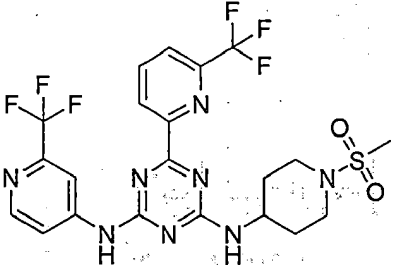
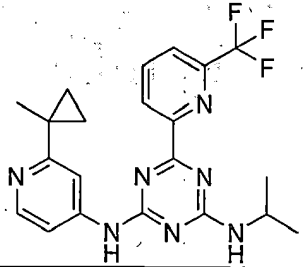
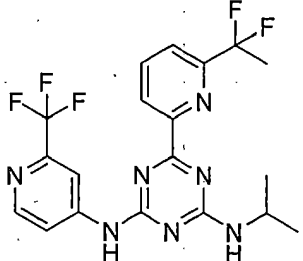
化合物編號	結構
544	
545	
546	
547	
548	
549	

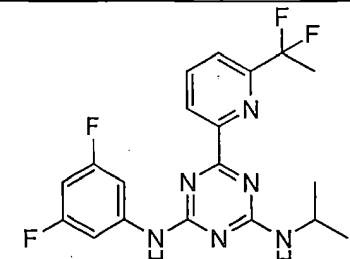
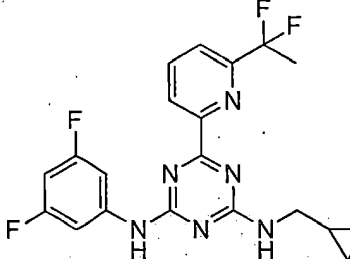
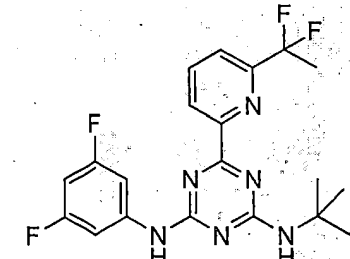
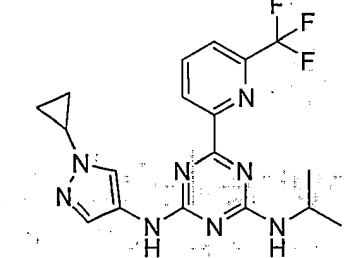
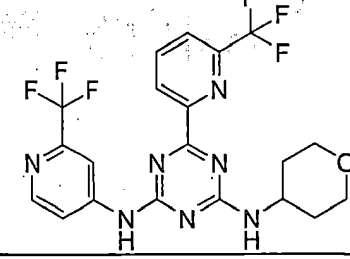
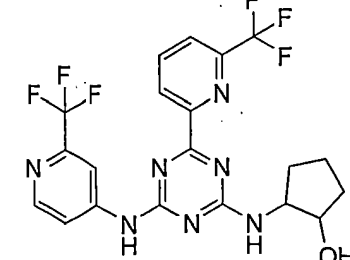
化合物編號	結構
550	
551	
552	
554	
555	
556	

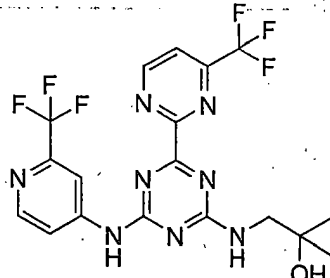
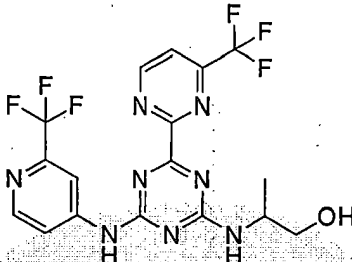
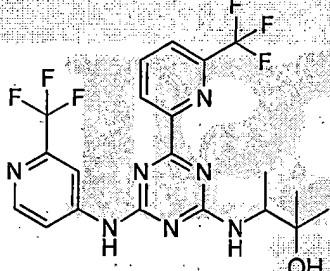
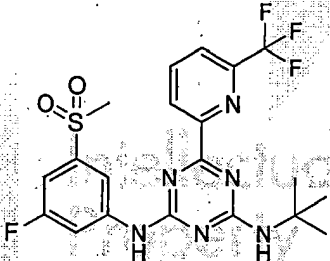
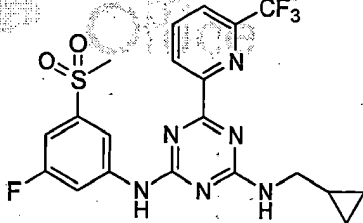
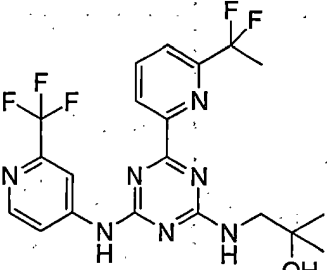
化合物編號	結構
557	
558	
559	
560	
561	
562	

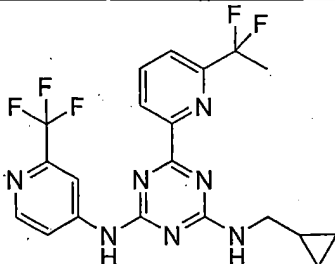
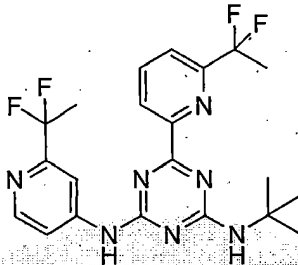
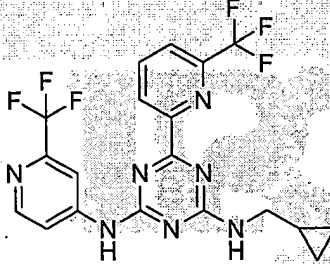
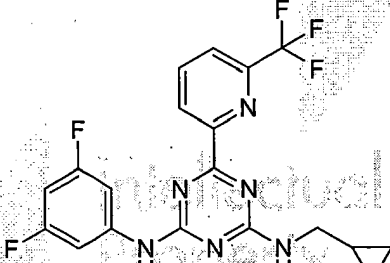
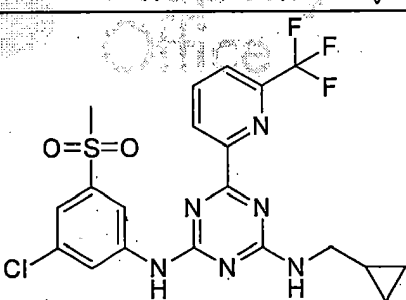
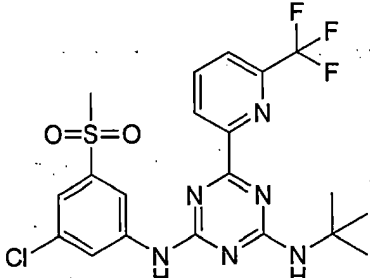
化合物編號	結構
563	
564	
565	
566	
567	
568	

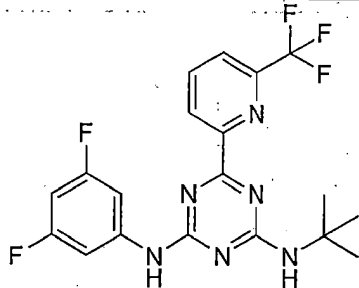
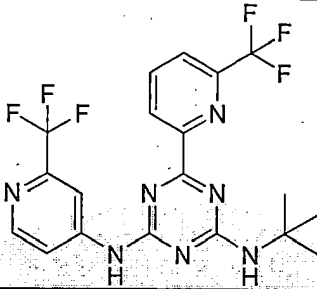
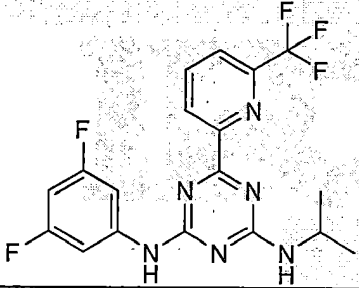
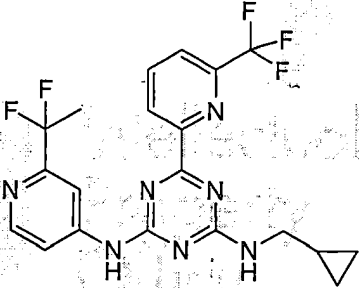
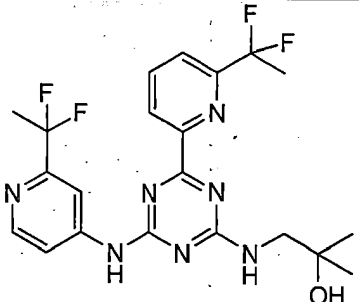
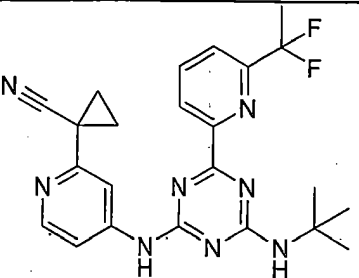
化合物編號	結構
569	
570	
571	
572	
573	
574	

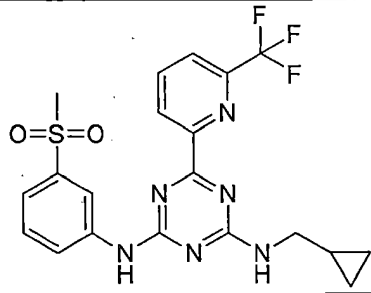
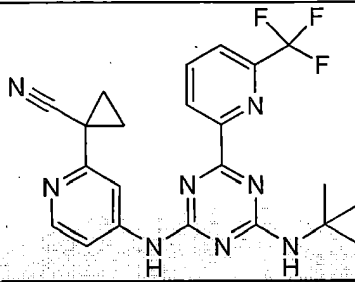
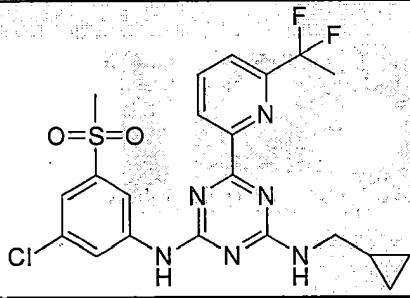
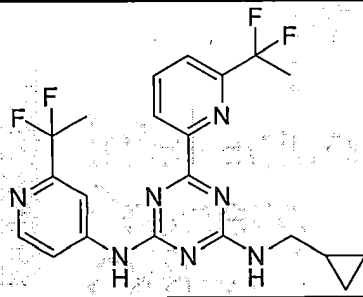
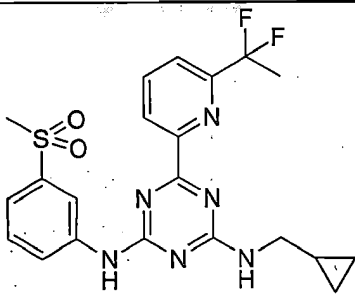
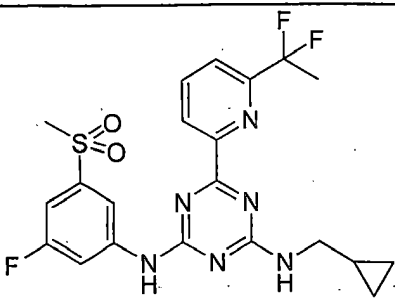
化合物編號	結構
576	
577	
578	
580	
581	
582	

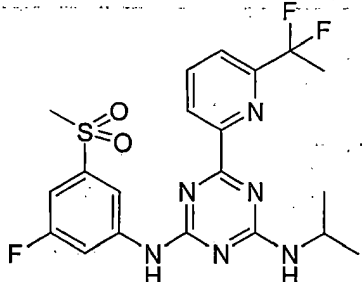
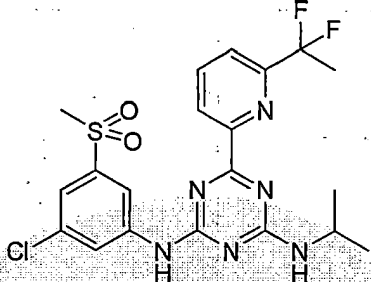
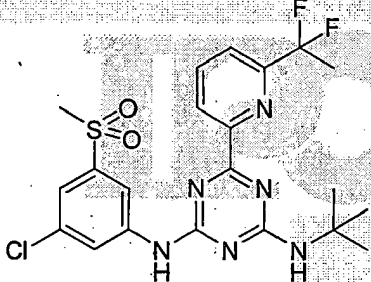
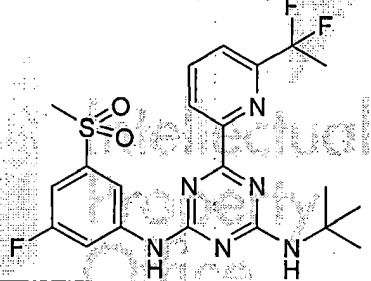
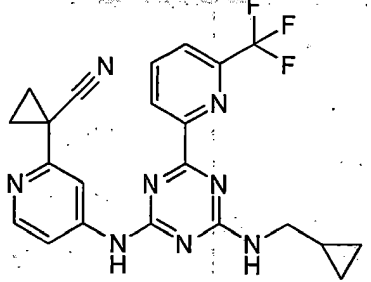
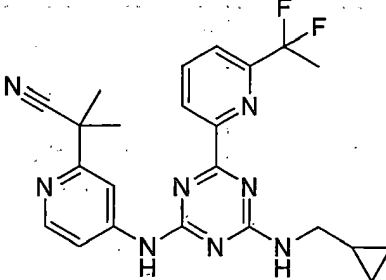
化合物編號	結構
583	
584	
585	
586	
587	
588	

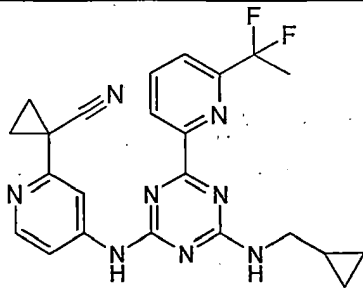
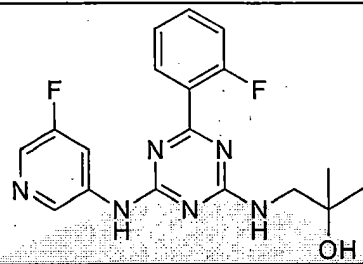
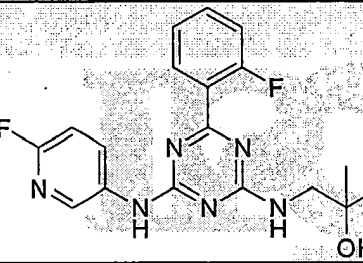
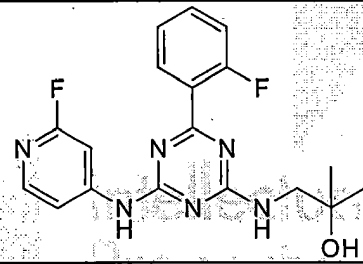
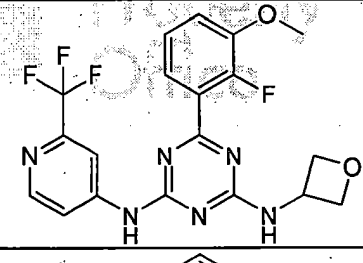
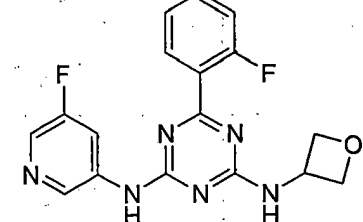
化合物編號	結構
589	
590	
591	
592	
593	
594	

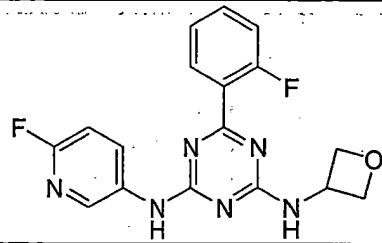
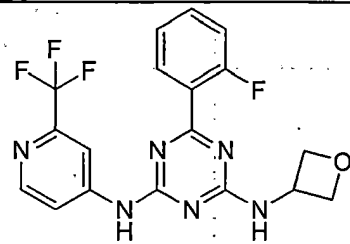
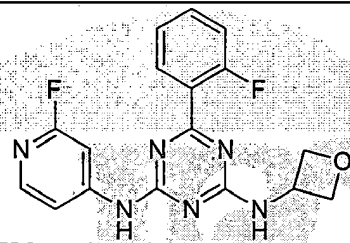
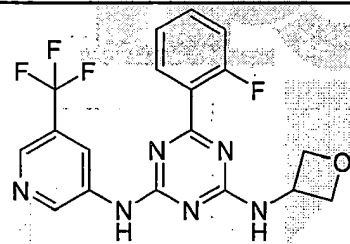
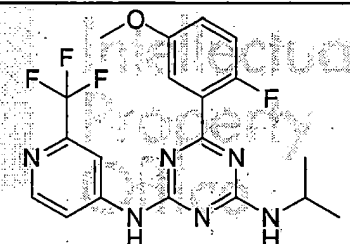
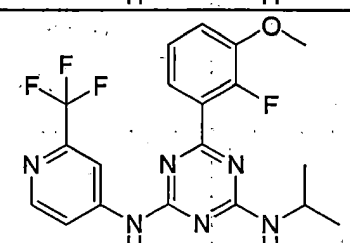
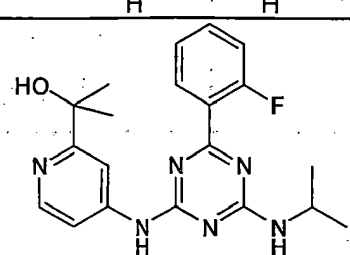
化合物編號	結構
595	
596	
597	
598	
599	
600	

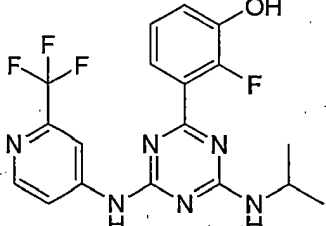
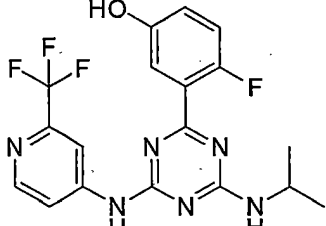
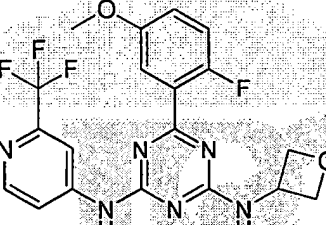
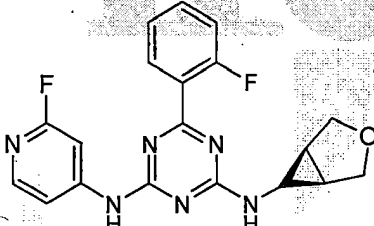
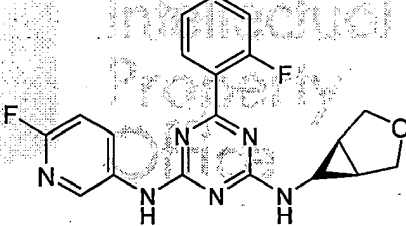
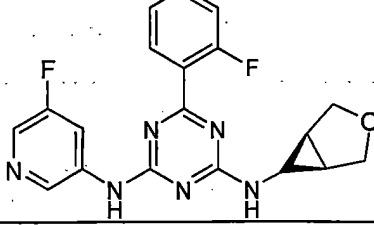
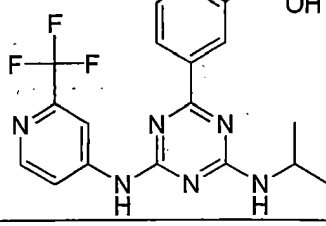
化合物編號	結構
601	
602	
603	
604	
605	
606	

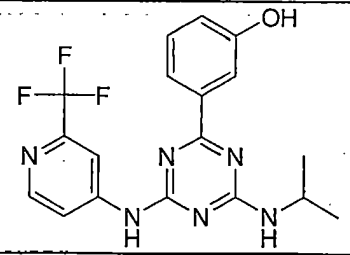
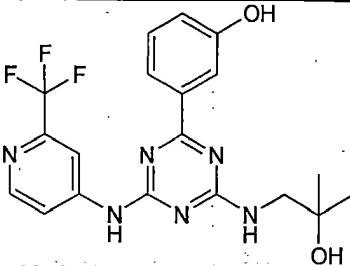
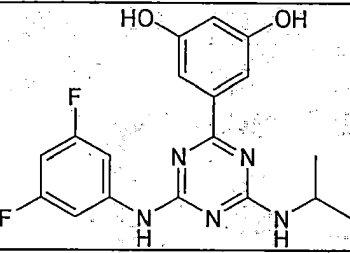
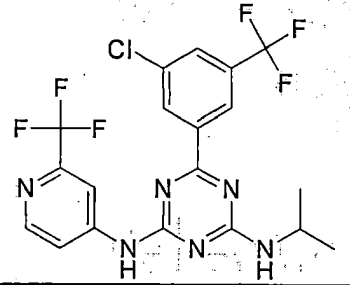
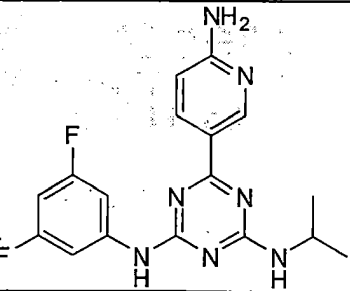
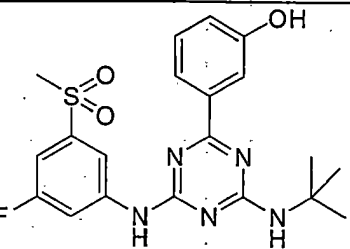
化合物編號	結構
607	
608	
609	
610	
611	
612	

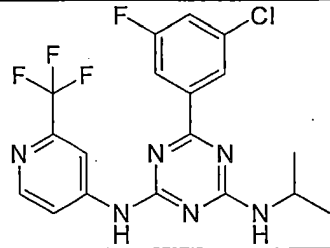
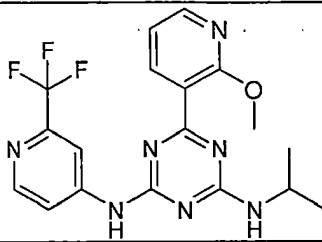
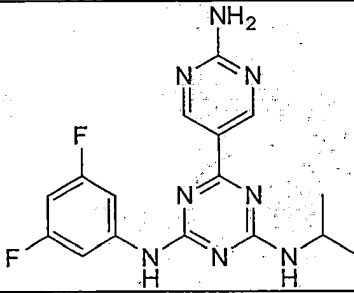
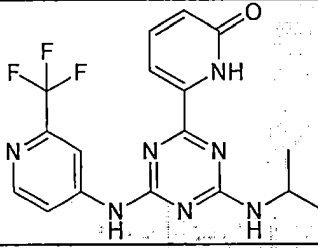
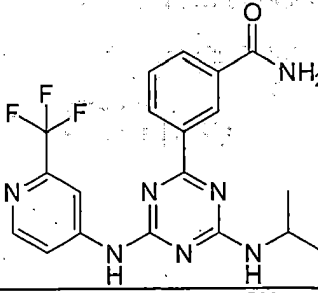
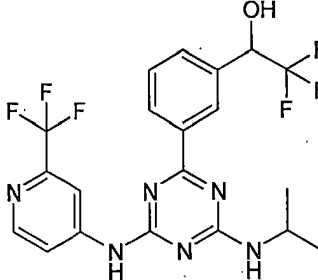
化合物編號	結構
613	
614	
615	
616	
617	
618	

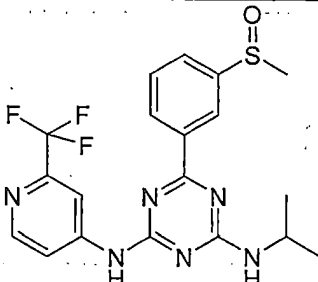
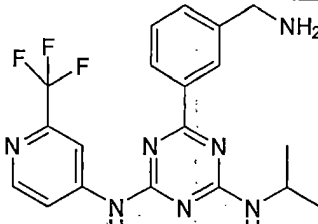
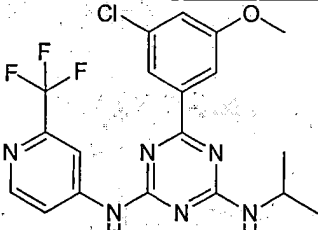
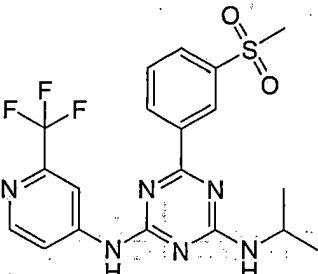
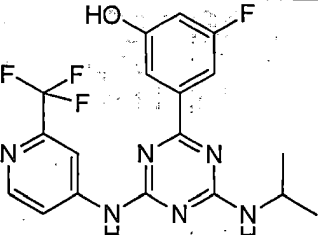
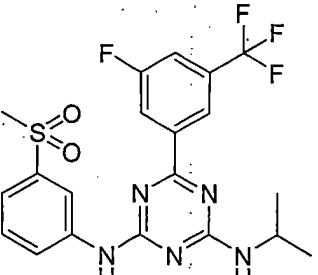
化合物編號	結構
619	
621	
622	
623	
624	
625	

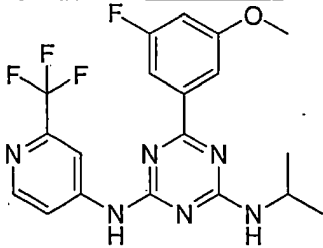
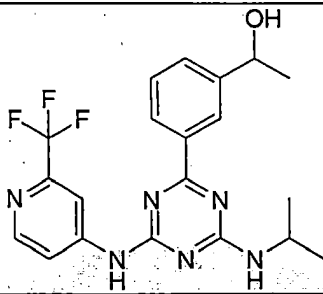
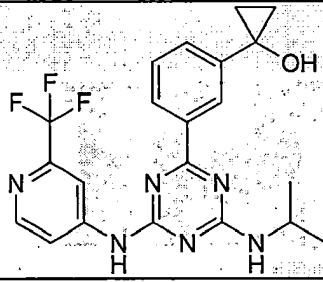
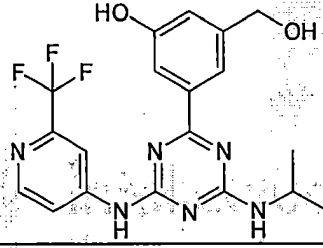
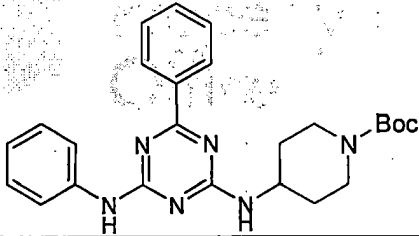
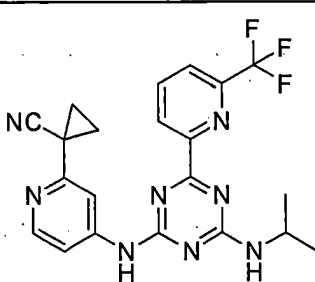
化合物編號	結構
626	
627	
628	
629	
630	
631	
632	

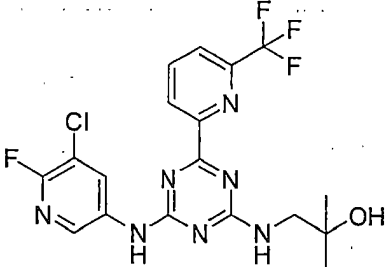
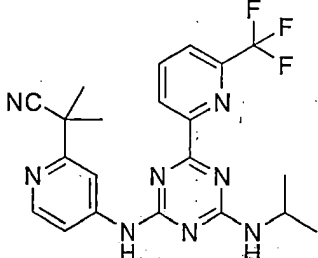
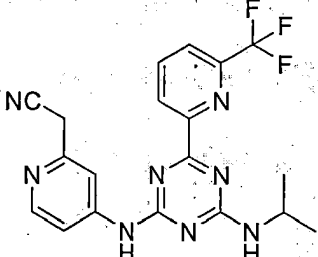
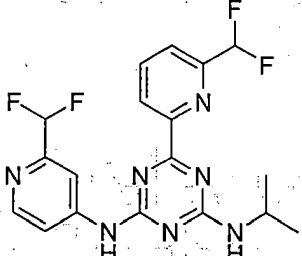
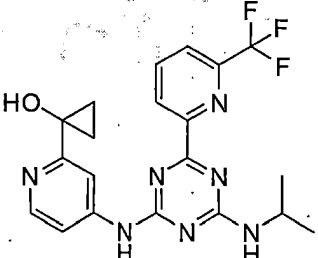
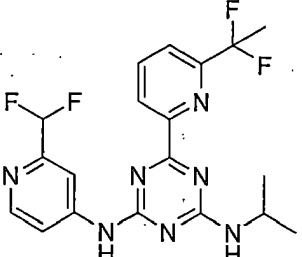
化合物編號	結構
633	
634	
635	
636	
637	
638	
639	

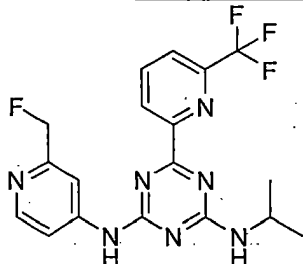
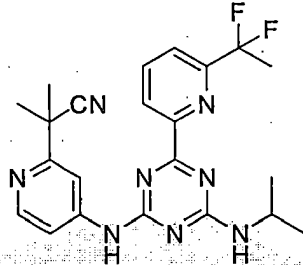
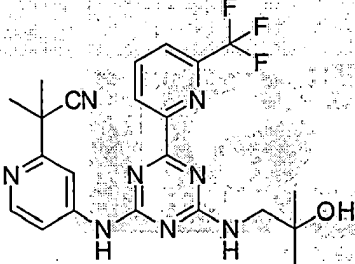
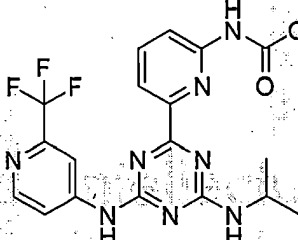
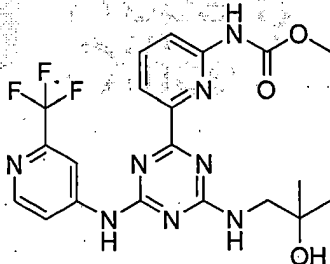
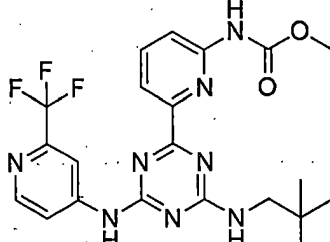
化合物編號	結構
640	
641	
642	
644	
645	
646	

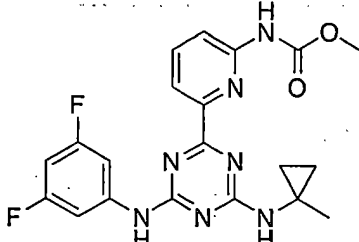
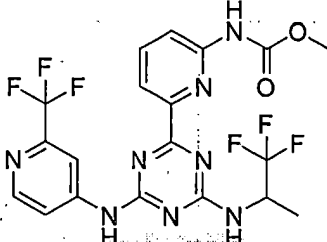
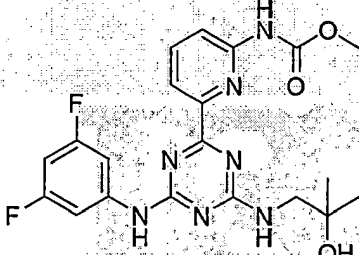
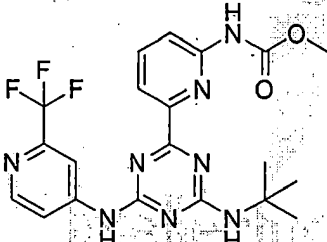
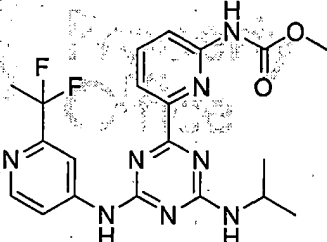
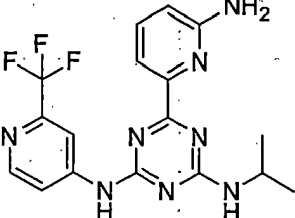
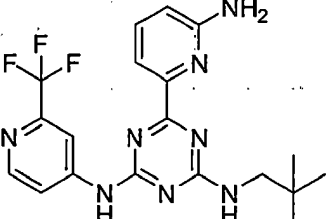
化合物編號	結構
647	
648	
649	
650	
651	
652	

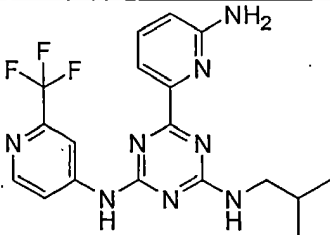
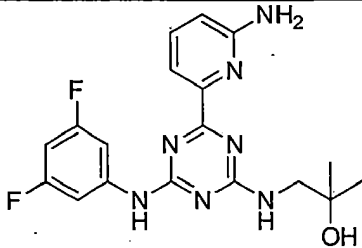
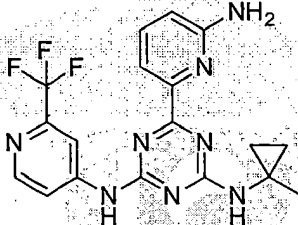
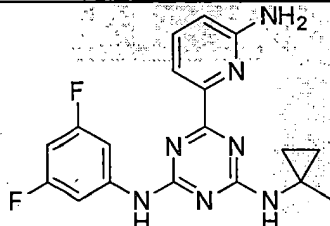
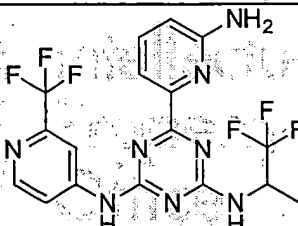
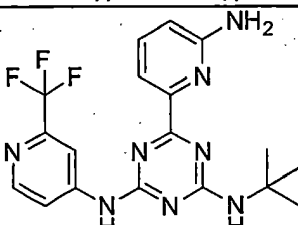
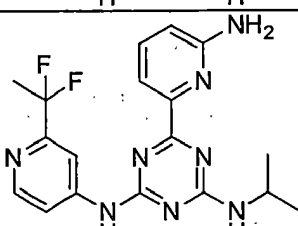
化合物編號	結構
653	
654	
655	
657	
658	
660	

化合物編號	結構
662	
663	
664	
665	
667	
669	

化合物編號	結構
670	
671	
672	
673	
674	
675	

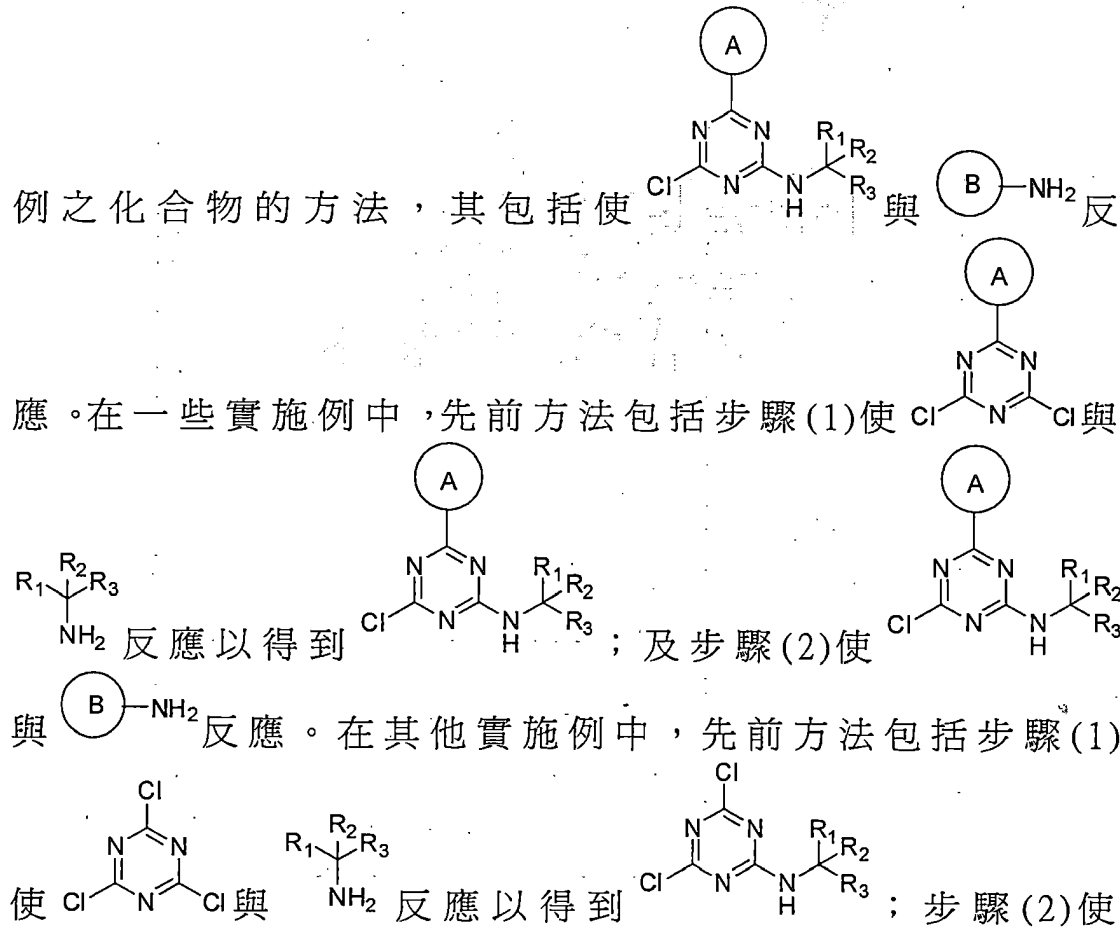
化合物編號	結構
676	
677	
678	
679	
680	
681	

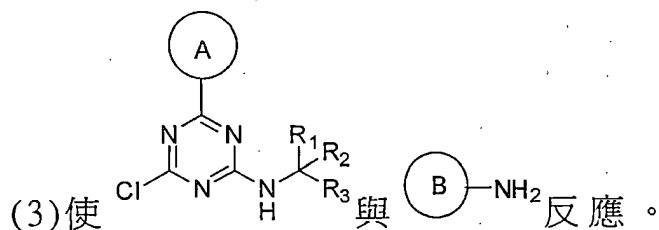
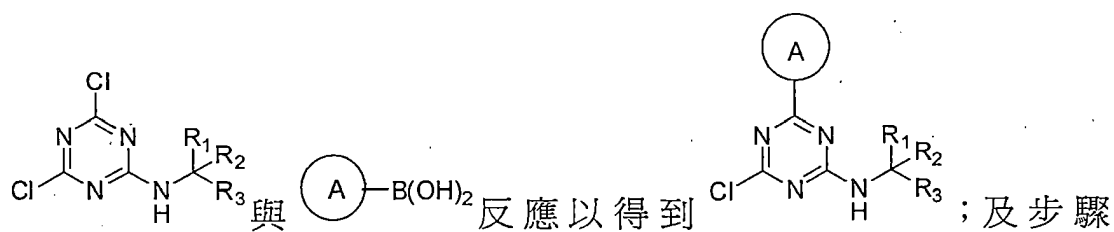
化合物編號	結構
682	
683	
684	
685	
686	
687	
689	

化合物編號	結構
690	
691	
692	
693	
694	
695	
696	

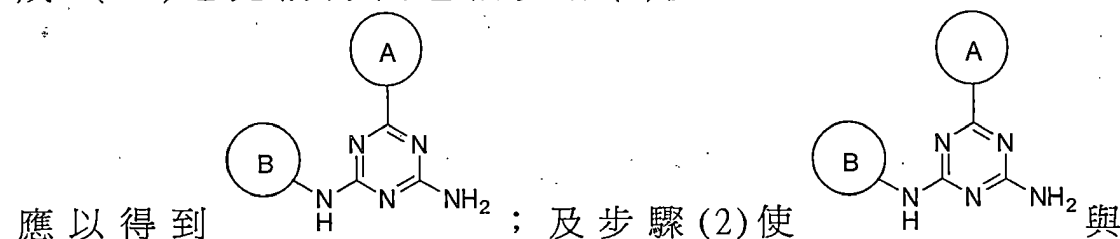
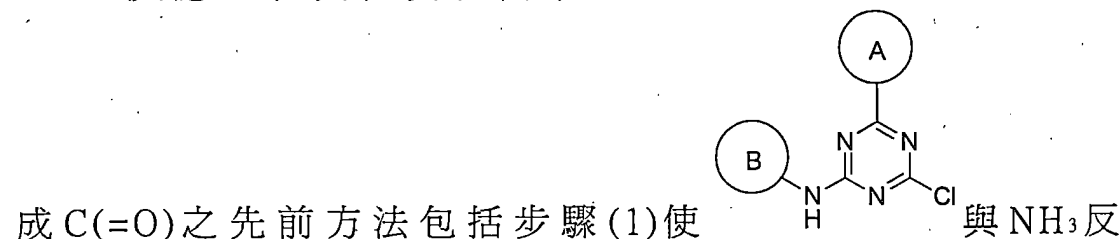
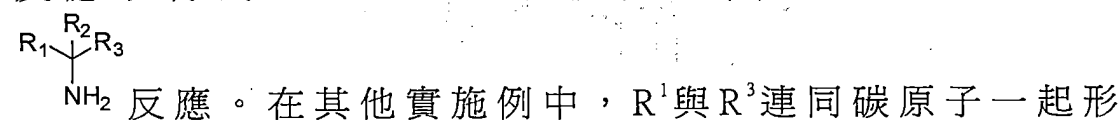
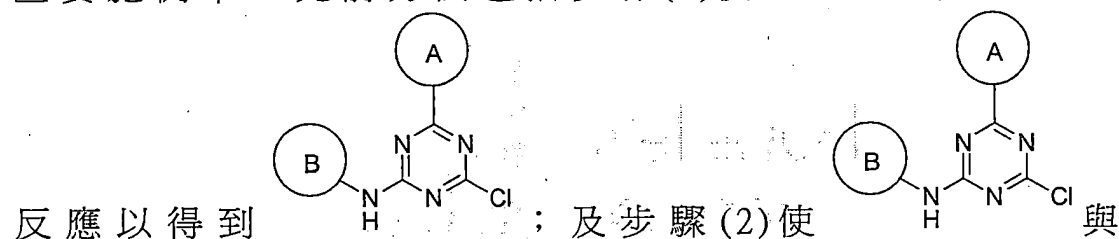
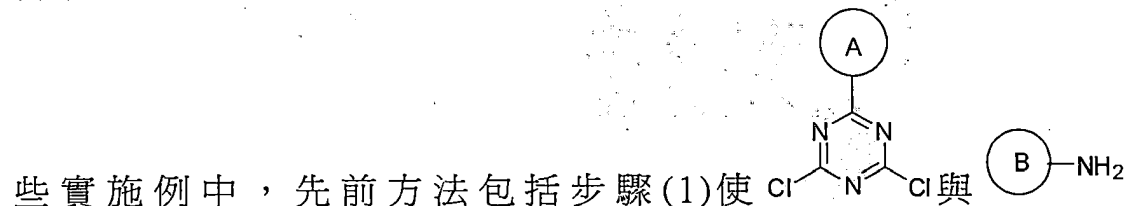
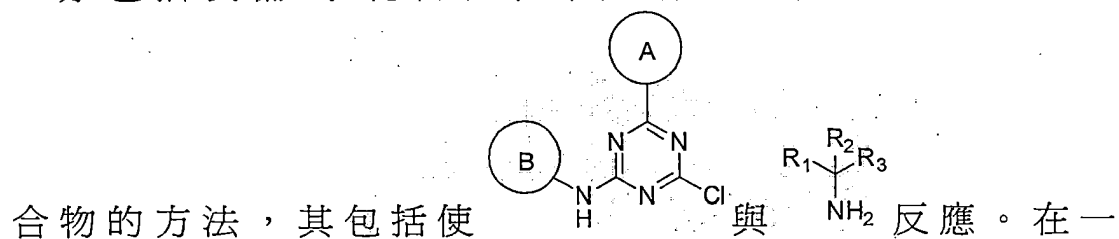
化合物編號	結構
697	
698	
699	

本文亦包括製備式 I 化合物或本文所述之任一實施



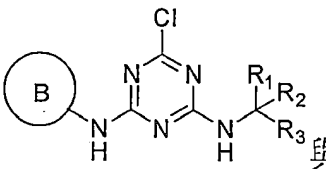
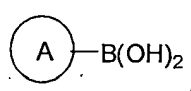


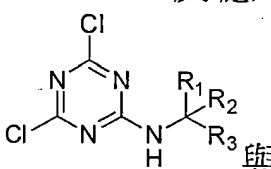
亦包括製備式I化合物或本文所述之任一實施例之化

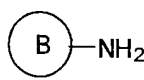
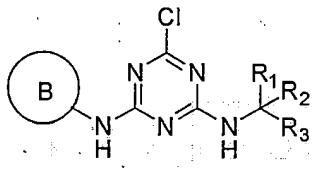


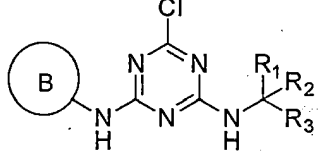
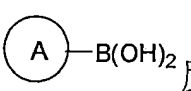
$R^2C(O)Cl$  或  $R^2C(O)OMe$  反應。

亦包括製備式 I 化合物或本文所述之任一實施例之化

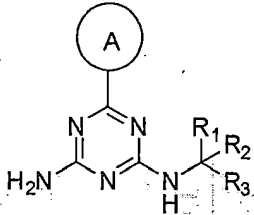
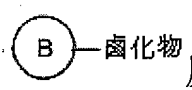
合物的方法，其包括使  與  反應。

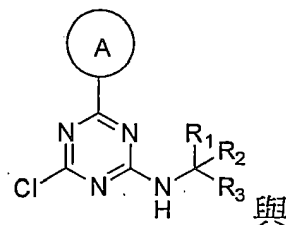
在一些實施例中，先前方法包括步驟(1)使  與

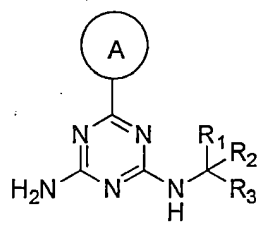
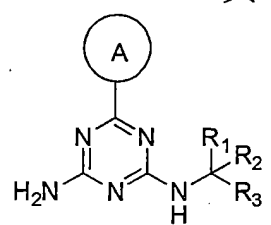
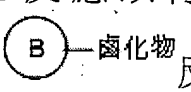
 反應以得到 ；及步驟(2)使

 與  反應。

亦包括製備式 I 化合物或本文所述之任一實施例之化

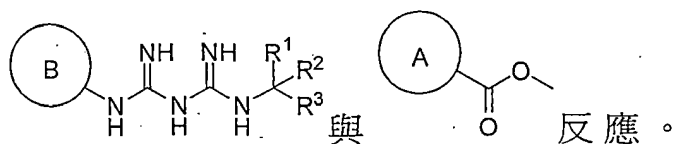
合物的方法，其包括使  與  反應。在

一些實施例中，先前方法包括步驟(1)使  與

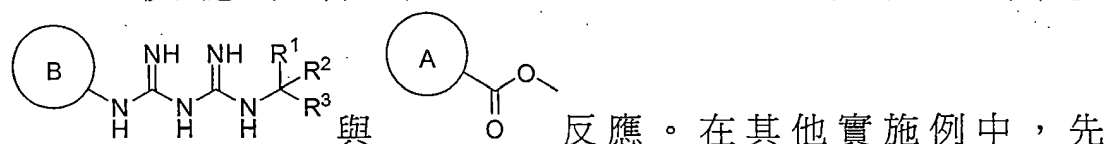
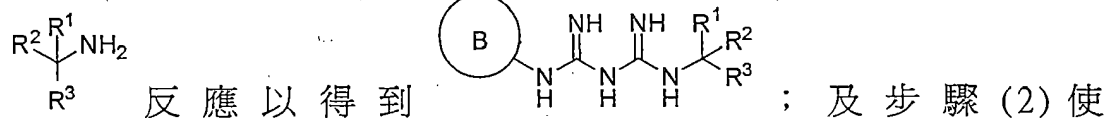
$NH_3$  反應以得到 ；及步驟(2)使  與  反應。

亦包括製備式 I 化合物或本文所述之任一實施例之化

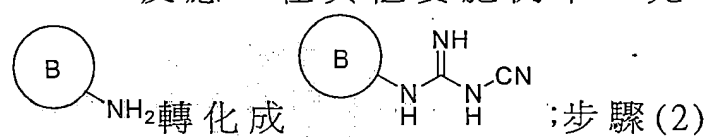
合物的方法，其包括使



在一些實施例中，先前方法包括步驟(1)使



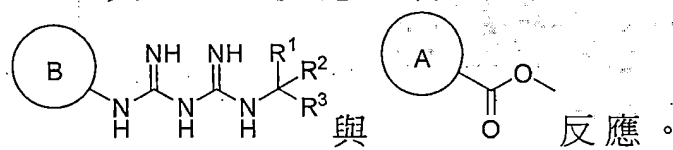
前方法包括步驟(1)將



使



步驟(3)使



本發明之一個態樣之化合物可含有一或多個不對稱中心且因此以外消旋物、外消旋混合物、非外消旋混合物(scalemic mixture)及非對映異構混合物、以及實質上不含另一可能之對映異構體或立體異構體之單一對映異構體或個別立體異構體形式存在。如本文所用之術語「實質上不含其他立體異構體」意謂製劑的在一或多個所選立體中心具有所選立體化學之化合物增濃至少約 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%。術語「增濃」意謂至少指定百分比之製劑為在一或多個所選立體中心具有所選立體化學之化合物。獲得或合成既定化合物之個別對映異構體或立體異構體

之方法在此項技術中為已知的且在可實踐時可應用於最終化合物或起始物質或中間物。

在某些實施例中，式 I 或 II 化合物的在一或多個碳原子處具有所選立體化學之一或多種結構得到增濃。舉例而言，化合物的特定立體異構體增濃至少約 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%。

式 I 或式 II 化合物亦可包含一或多個同位素取代。舉例而言，H 可呈任何同位素形式，包括  $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$  (D 或氘) 及  $^3\text{H}$  (T 或氚)；C 可呈任何同位素形式，包括  $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  及  $^{14}\text{C}$ ；O 可呈任何同位素形式，包括  $^{16}\text{O}$  及  $^{18}\text{O}$ ；及其類似形式。舉例而言，化合物之 H、C 及 / 或 O 之特定同位素形式增濃至少約 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%。

除非另外指示，否則當揭示之化合物由未規定立體化學之結構命名或描繪且具有一或多個對掌性中心時，應瞭解其表示該化合物之所有可能之立體異構體。

本發明之一個態樣之化合物亦可以多種互變異構形式表示，在此等情況下，本發明之一個態樣明確包括本文所述之化合物之所有互變異構形式，即使可能僅呈現單一互變異構形式(例如環系統烷基化可導致在多個位點烷基化，本發明之一個態樣明確包括所有此等反應產物；及酮-烯醇互變異構體)。此等化合物之所有此等異構形式皆明確包括在本文中。

可能適宜或需要的是製備、純化及/或處理活性化合物之相應鹽，例如醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽之實例論述於 Berge 等人，1977, 「Pharmaceutically Acceptable Salts.」 J. Pharm. Sci. 第 66 卷，第 1-19 頁中。

舉例而言，若化合物為陰離子化合物或具有可為陰離子之官能基(例如  $\text{-COOH}$  可為  $\text{-COO}^-$ )，則鹽可用適合陽離子形成。適合無機陽離子之實例包括(但不限於)鹼金屬離子(諸如  $\text{Na}^+$  及  $\text{K}^+$ )、鹼土陽離子(諸如  $\text{Ca}^{2+}$  及  $\text{Mg}^{2+}$ )及其他陽離子(諸如  $\text{Al}^{3+}$ )。適合有機陽離子之實例包括(但不限於)銨離子(亦即  $\text{NH}_4^+$ )及經取代之銨離子(例如  $\text{NH}_3\text{R}^+$ 、 $\text{NH}_2\text{R}^{2+}$ 、 $\text{NHR}^{3+}$ 、 $\text{NR}^{4+}$ )。一些適合經取代之銨離子之實例為衍生自以下者：乙胺、二乙胺、二環己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苯甲基胺、苯基苯甲基胺、膽鹼、葡甲胺(meglumine)及緩血酸胺(tromethamine)以及胺基酸(諸如離胺酸及精胺酸)。常見四級銨離子之一個實例為  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

若化合物為陽離子化合物或具有可為陽離子之官能基(例如  $\text{-NH}_2$  可為  $\text{-NH}_3^+$ )，則鹽可用適合陰離子形成。適合無機陰離子之實例包括(但不限於)衍生自以下無機酸者：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、亞硫酸、硝酸、亞硝酸、磷酸及亞磷酸。

適合有機陰離子之實例包括(但不限於)衍生自以下有機酸者：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、乙二胺四乙酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘羧酸、2-羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、黏酸、油酸、乙二酸、棕櫚酸、帕莫酸(pamoic)、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸及戊酸。表 1 中之各化合物之甲磺酸鹽明確包括在本文中。適合聚合有機陰離子之實例包括(但不限於)衍生自以下聚合酸者：鞣酸、羧甲基纖維素。

因此，本文提供之化合物包括化合物本身、以及適用時包括其鹽、水合物及其前藥。本文提供之化合物可藉由附接適當官能基以增強所選生物性質(例如靶向特定組織)加以改質並轉化成前藥。此等改質物(亦即前藥)在此項技術中為已知的且包括增加向既定生物代謝區(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統)之生物滲透、提高經口可用性、提高溶解性以允許藉由注射投與、改變代謝及改變排出速率之改質物。前藥之實例包括在向受試者投與後能夠提供活性化合物之酯(例如磷酸酯、胺基酸(例如纈胺酸)酯)、胺基甲酸酯及其他醫藥學上可接受之衍生物。適用時表 1 中各化合物之磷酸鈣及磷酸鈉明確包括在本文中。適用時表 1 中各化合物之胺基酸(例如纈胺酸)酯明確包括在本文中。

#### 組合物及投藥途徑

用於本文所述之方法中之化合物可在向受試者投與之前與醫藥學上可接受之載劑或佐劑一起調配成醫藥學上可接受之組合物。在另一實施例中，此等醫藥學上可接受之組合物以有效達成對疾病或病徵(包括本文所述者)之調節的量進一步包含其他治療劑。

術語「醫藥學上可接受之載劑或佐劑」係指可連同本發明之一個態樣之化合物一起向受試者投與，且不會破壞其藥理學活性並在以足以傳遞治療量之化合物之劑量投與時無毒的載劑或佐劑。

可用於本發明之一個態樣之醫藥組合物中的醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁(alumina)、硬脂酸鋁、卵磷脂(lecithin)、自乳化藥物傳遞系統(SEDDES)(諸如 d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯)、用於醫藥劑型中之界面活性劑(諸如吐溫(Tween)或其他類似聚合傳遞基質)、血清蛋白質(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白(protamine sulfate)、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如  $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精及  $\gamma$ -環糊精)或經化學改質衍生物(諸如羥烷基環糊精，包括 2-羥丙基- $\beta$ -環糊精及 3-羥丙基

- $\beta$ -環糊精)或其他溶解衍生物亦宜可用於增強本文所述之各式化合物之傳遞。

本發明之一個態樣之醫藥組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧劑、以表面方式、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入儲集囊，較佳藉由經口投與或藉由注射投與來投與。本發明之一個態樣之醫藥組合物可含有任何習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在一些情況下，可用醫藥學上可接受之酸、鹼或緩衝劑調節調配物之 pH 值以增強所調配化合物或其傳遞形式之穩定性。如本文所用之術語非經腸包括皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病變內及顱內注射或輸注技術。

醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，例如呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。可根據此項技術中已知之技術使用適合之分散劑或濕潤劑(諸如吐溫 80)及懸浮劑調配此懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈 1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受之媒劑及溶劑包括甘露糖醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物適用於製備可注射劑，諸如橄欖油或蓖麻油之天然醫藥學上可接受之油亦如此，尤

其是呈其聚氧乙基化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑、或羧甲基纖維素或常用於調配醫藥學上可接受之劑型(諸如乳液及或懸浮液)之類似分散劑。常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之其他常用界面活性劑(諸如吐溫或斯盤(Span))及/或其他類似乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於調配目的。

本發明之一個態樣之醫藥組合物可以任何經口可接受之劑型(包括(但不限於)膠囊、錠劑、乳液及水性懸浮液、分散液及溶液)經口投與。在供經口使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於以膠囊形式進行之經口投藥，適用稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當經口投與水性懸浮液及/或乳液時，活性成分可與乳化劑及/或懸浮劑組合懸浮或溶解於油相中。必要時，可添加某些甜味劑及/或調味劑及/或著色劑。

本發明之一個態樣之醫藥組合物亦可以用於經直腸投藥之栓劑形式投與。此等組合物可藉由混合本發明之一個態樣之化合物與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放活性組分之適合非刺激性賦形劑加以製備。此等物質包括(但不限於)可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

當所要治療涉及藉由表面施用輕易可達之區域或器官時，表面投與本發明之一個態樣之醫藥組合物為適用

的。對於以表面方式向皮膚施用，醫藥組合物應用含有懸浮或溶解於載劑中之活性組分之適合軟膏調配。用於本發明之一個態樣之化合物的表面投藥之載劑包括(但不限於)礦物油、液體石油、白凡士林(white petroleum)、丙二醇、聚氧化乙烯聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥組合物可用含有懸浮或溶解於載劑中之活性化合物與適合乳化劑之適合洗劑或乳膏調配。適合載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯蠟、十六十八醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。本發明之一個態樣之醫藥組合物亦可藉由直腸栓劑調配物或以適合灌腸調配物形式以表面方式向下腸道施用。表面經皮貼片亦包括在本發明之一個態樣中。

本發明之一個態樣之醫藥組合物可藉由經鼻氣霧劑或吸入劑投與。此等組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備且可採用苯甲醇或其他適合防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化合物及/或此項技術中已知之其他溶解劑或分散劑製備成鹽水中之溶液。

當本發明之一個態樣之組合物包含本文所述之各式化合物與一或多種其他治療劑或防治劑之組合時，化合物與其他藥劑兩者均應以通常在單一療法方案中投與之劑量之約 1%至 100%之間、且更佳約 5%至 95%之間的劑量存在。其他藥劑可作為多次劑量方案之一部分與本發明之一個態樣之化合物分開投與。或者，彼等藥劑可為

單一劑型之一部分，與本發明之一個態樣之化合物一起混合於單一組合物中。

本文所述之化合物可例如以在每公斤體重約 0.5 mg 至約 100 mg 之範圍內之劑量或者在每劑 1 mg 與 1000 mg 之間的劑量，每 4 至 120 小時或根據特定藥物之要求，藉由注射、靜脈內、動脈內、真皮下、腹膜內、肌肉內或皮下；或經口、經頰、經鼻、經黏膜、以表面方式、以眼用製劑形式或藉由吸入投與。本文方法涵蓋投與有效量之化合物或化合物組合物以達成所要或所述效果。通常，本發明之一個態樣之醫藥組合物將每天投與約 1 至約 6 次或者以連續輸注形式投與。此投藥可用作長期或短期療法。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療宿主及特定投藥模式而變化。典型製劑將含有約 5% 至約 95% 活性化合物 (w/w)。或者，此等製劑含有約 20% 至約 80% 活性化合物。

可能需要低於或高於上述劑量之劑量。用於任何特定受試者之特定劑量及治療方案皆將取決於多種因素，包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投藥時間、排出速率、藥物組合、疾病、病狀或症狀之嚴重性及病程、受試者對疾病、病狀或症狀之傾向、及治療醫師之判斷。

在受試者之病狀改良後，必要時可投與本發明之一個態樣之化合物、組合物或組合的維持劑量。隨後，當症狀已緩解至所要程度時，可將投藥劑量或頻率或兩者

降低(隨症狀而變化)至改良病狀得以維持之程度。然而，在病徵之任何復發後受試者皆可能需要基於長期之間歇治療。

包含結構式 I 或 II 化合物或本文任一實施例中所述之化合物之上述醫藥組合物可進一步包含適用於治療癌症之另一治療劑。

### 使用方法

可藉由實例 12 中所述之方法或類似方法測試本文提供之化合物針對 IDH2 突變體(例如 IDH2R140Q 及 IDH2R172K)之抑制活性。

提供一種抑制突變型 IDH2 活性之方法，其包括使有需要之受試者與結構式 I 或 II 化合物、本文任一實施例中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。在一個實施例中，欲治療之癌症之特徵在於具有 IDH2 之突變對偶基因，其中 IDH2 突變導致酶在受試者體內催化  $\alpha$ -酮戊二酸鹽以 NAPH 依賴性方式還原成 R(-)-2-羥基戊二酸鹽之新能力。在此實施例之一個態樣中，突變型 IDH2 具有 R140X 突變。在此實施例之另一態樣中，R140X 突變為 R140Q 突變。在此實施例之另一態樣中，R140X 突變為 R140W 突變。在此實施例之另一態樣中，R140X 突變為 R140L 突變。在此實施例之另一態樣中，突變型 IDH2 具有 R172X 突變。在此實施例之另一態樣中，R172X 突變為 R172K 突變。在此實施例之另一態樣中，R172X 突變為 R172G 突變。

亦提供治療特徵在於存在 IDH2 之突變對偶基因之癌症的方法，其包括向有需要之受試者投與以下之步驟：  
(a)結構式 I 或 II 化合物、本文任一實施例中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或(b)包含(a)及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

在一個實施例中，欲治療之癌症之特徵在於 IDH2 之突變對偶基因，其中 IDH2 突變導致酶在患者體內催化  $\alpha$ -酮戊二酸鹽以 NAPH 依賴性方式還原成 *R*(-)-2-羥基戊二酸鹽之新能力。在此實施例之一個態樣中，突變型 IDH2 具有 R140X 突變。在此實施例之另一態樣中，R140X 突變為 R140Q 突變。在此實施例之另一態樣中，R140X 突變為 R140W 突變。在此實施例之另一態樣中，R140X 突變為 R140L 突變。在此實施例之另一態樣中，突變型 IDH2 具有 R172X 突變。在此實施例之另一態樣中，R172X 突變為 R172K 突變。在此實施例之另一態樣中，R172X 突變為 R172G 突變。可藉由對細胞樣品定序以確定在 IDH2 之胺基酸 140 及/或 172 處的突變之存在及特定性質(例如在突變處存在變化之胺基酸)來分析癌症。

不受理論約束，申請人咸信 IDH2 之突變對偶基因(其中 IDH2 突變導致酶具有催化  $\alpha$ -酮戊二酸鹽以 NAPH 依賴性方式還原成 *R*(-)-2-羥基戊二酸鹽之新能力，且特定言之為 IDH2 之 R140Q 及/或 R172K 突變)為所有癌症類型之一個子集的特徵而無論其在體內之細胞性質或位置如何。因此，本發明之一個態樣之化合物及方法適用於

治療特徵在於存在 IDH2 之突變對偶基因之任何類型的癌症，該突變對偶基因賦予此活性且特定言之為 IDH2 R140Q 及/或 R172K 突變。

在此實施例之一個態樣中，藉由量測受試者體內 2HG 之含量來監測癌症治療之功效。通常，在治療之前量測 2HG 之含量，其中含量升高指示使用式 I 或 II 化合物或本文所述之任一實施例中所述之化合物來治療癌症。一旦確定含量升高，即在治療過程期間及/或在終止治療之後測定 2HG 含量以確定功效。在某些實施例中，僅在治療過程期間及/或在終止治療之後測定 2HG 含量。在治療過程期間及在治療之後，2HG 含量降低指示具有功效。類似地，在治療過程期間或在治療之後確定 2HG 含量不升高亦指示具有功效。通常，此等 2HG 量測結果將連同癌症治療之其他熟知功效測定結果一起加以利用，該等測定結果諸如為腫瘤及/或其他癌症相關病變之數目及尺寸降低、受試者之一般健康狀況之改良、及與癌症治療功效相關之其他生物標記之改變。

可藉由 LC/MS 偵測樣品中之 2HG。樣品與甲醇以 80:20 混合，且在 4 攝氏度下在 3,000 rpm 下離心 20 分鐘。所得上清液經收集並儲存在 -80 攝氏度下，隨後進行 LC-MS/MS 以評估 2-羥基戊二酸鹽含量。可使用多種不同液相層析 (LC) 分離方法。各方法可藉由負電噴霧電離 (ESI, -3.0 kV) 與以多反應監測 (MRM) 模式操作之三階四極質譜儀偶聯，其中用輸注代謝物標準溶液使 MS 參數最

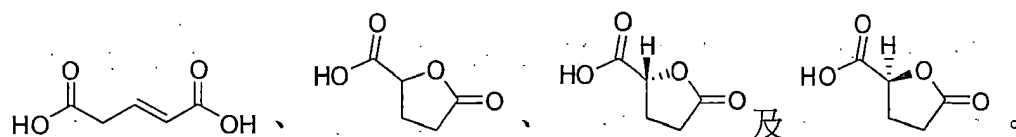
佳化。可根據先前報導之方法(Luo等人, *J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007)之變化形式, 藉由使用 10 mM三丁胺作為水性移動相中之離子配對試劑進行逆相層析來分離代謝物。一種方法允許解析TCA代謝物:  $t = 0$ , 50% B;  $t = 5$ , 95% B;  $t = 7$ , 95% B;  $t = 8$ , 0% B, 其中B係指100%甲醇有機移動相。另一方法對 2-羥基戊二酸鹽具有特異性, 歷經 5 分鐘以 50%-95% B (如上所定義之緩衝液)之快速線性梯度運作。如上所述, Synergi Hydro-RP (100 mm×2 mm, 2.1  $\mu$  m粒度) (Phenomonex)可用作管柱。可藉由比較峰面積與已知濃度之純代謝物標準來定量代謝物。可如例如Munger等人, *Nat Biotechnol* 26, 1179-86, 2008 中所述自  $^{13}\text{C}$ -麩醯胺酸進行代謝物通量研究。

在一個實施例中, 直接評估 2HG。

在另一實施例中, 評估在進行分析方法之過程中形成之 2HG 衍生物。舉例而言, 該種衍生物可為在 MS 分析中形成之衍生物。衍生物可包括例如在 MS 分析中形成之鹽加合物(例如 Na 加合物)、水合變異體、或亦為鹽加合物(例如 Na 加合物)之水合變異體。

在另一實施例中, 評估 2HG 之代謝衍生物。實例包括由於存在 2HG 而累積或升高或降低之物質, 諸如將與 2HG(例如 R-2HG)相關聯之戊二酸鹽或麩胺酸鹽。

示範性 2HG 衍生物包括脫水衍生物, 諸如以下提供之化合物或其鹽加合物:



在一個實施例中，癌症為腫瘤，其中在診斷或治療時至少 30、40、50、60、70、80 或 90%之腫瘤細胞攜帶 IDH2 突變，且特定言之為 IDH2 R140Q、R140W 或 R140L 及/或 R172K 或 R172G 突變。

在另一實施例中，本發明之一個態樣提供一種藉由以有效治療癌症之量向患者投與式 I 或式 II 化合物來治療該患者之該癌症的方法，該癌症選自神經膠質母細胞瘤(神經膠質瘤)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性贅瘤(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、肉瘤、黑素瘤(melanoma)、非小細胞肺癌、軟骨肉瘤、膽管癌(cholangiocarcinomas)或血管免疫母細胞淋巴瘤(angioimmunoblastic lymphoma)。在一個更特定實施例中，欲治療之癌症為神經膠質瘤、骨髓發育不良症候群(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非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma; NHL)。

已知 2HG 會在遺傳代謝病症 2-羥基戊二酸尿中累積。此疾病由缺乏將 2HG 轉化成  $\alpha$ -KG 之酶 2-羥基戊二酸去氫酶引起(Struys, E. A.等人, Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005))。如藉由 MRI 及 CSF 分析所評估，2-羥基戊二酸去氫酶缺乏症患者在腦中累積 2HG，顯現腦白質病(leukoencephalopathy)且顯現腦腫瘤之風險增加(Aghili,

M., Zahedi, F.及 Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. 及 Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T.及 Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). 此外，腦部 2HG 含量升高導致 ROS 含量提高(Kolker, S.等人, Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A.等人, Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), 從而潛在促進癌症風險增加。2HG 充當 NMDA 受體促效劑之能力可促進此作用(Kolker, S.等人, Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002))。2HG 亦可藉由競爭性抑制麩胺酸鹽及/或  $\alpha$  KG 利用酶而對細胞產生毒性。此等酶包括允許利用麩胺酸氮進行胺基及核酸生物合成之轉胺酶、及  $\alpha$  KG 依賴性脯胺醯基羥化酶(諸如調控 Hif1- $\alpha$  含量者)。

因此，根據另一實施例，本發明之一個態樣提供一種藉由向患者投與結構式 I 或 II 化合物或本文所述之任一實施例中所述之化合物來治療該患者之 2-羥基戊二酸尿，特定言之 D-2-羥基戊二酸尿的方法。

本文所述之治療方法可在用結構式 I 或 II 化合物或本文所述之任一實施例中所述之化合物治療之前及/或之後另外包括各種評估步驟。

在一個實施例中，在用結構式 I 或 II 化合物或本文所述之任一實施例中所述之化合物治療之前及/或之後，方法進一步包括評估癌症之生長、尺寸、重量、侵襲性、階段及/或其他表型之步驟。

在一個實施例中，在用式 I 或 II 化合物或本文所述之任一實施例中所述之化合物治療之前及/或之後，方法進一步包括評估癌症之 IDH2 基因型之步驟。此可藉由此項技術中之普通方法達成，該等方法諸如為 DNA 定序、免疫分析及/或評估 2HG 之存在、分佈或含量。

在一個實施例中，在用式 I 或 II 化合物或本文所述之任一實施例中所述之化合物治療之前及/或之後，方法進一步包括測定受試者體內 2HG 含量之步驟。此可藉由光譜分析(例如基於磁共振之分析，例如 MRI 及/或 MRS 量測)、體液樣品分析(諸如血清或脊髓液分析)或藉由手術材料分析(例如藉由質譜術)達成。

### 組合療法

在一些實施例中，本文所述之方法包括向有需要之受試者共投與第二療法，例如其他癌症治療劑或其他癌症治療之其他步驟。示範性其他癌症治療劑包括例如化學療法、靶向療法、抗體療法、免疫療法及激素療法。其他癌症治療包括例如：手術及放射療法。以下提供此等治療各者之實例。

如本文關於其他癌症治療劑所用之術語「共投與」意謂其他癌症治療劑可作為單一劑型(諸如包含本發明之一個態樣之化合物及如上所述之第二治療劑的本發明之一個態樣之組合物)之一部分或作為單獨多劑型連同本發明之一個態樣之化合物一起投與。或者，其他癌症治療劑可在投與本發明之一個態樣之化合物之前、與其

連續或在其之後投與。在此組合療法治療中，本發明之一個態樣之化合物與第二治療劑兩者皆藉由習知方法投與。向受試者投與本發明之一個態樣之包含本發明之一個態樣之化合物與第二治療劑的組合物不排除在治療過程期間之另一時間向該受試者單獨投與彼相同治療劑、任何其他第二治療劑或本發明之一個態樣之任何化合物。如本文關於其他癌症治療所用之術語「共投與」意謂該其他癌症治療可在投與本發明之一個態樣之化合物之前、與其連續、與其同時或在其之後發生。

在一些實施例中，其他癌症治療劑為化學療法藥劑。用於癌症療法中之化學治療劑之實例包括例如抗代謝物(例如葉酸、嘌呤及嘧啶衍生物)、烷化劑(例如氮芥、亞硝基脲、鉑、烷基磺酸鹽、胍、三氮烯、氮丙啶、紡錘體抑制劑(spindle poison)、細胞毒性劑、拓撲異構酶抑制劑及其他)、及低甲基化劑(例如地西他濱(decitabine) (5-氮雜-去氧胞苷)、澤布拉瑞(zebularine)、異硫氰酸鹽、阿紫胞苷(azacitidine) (5-氮胞苷)、5-氟-2'-去氧胞苷、5,6-二氫-5-氮胞苷及其他)。示範性藥劑包括阿柔比星(Aclarubicin)、放線菌素(Actinomycin)、阿利維甲酸(Alitretinoin)、六甲蜜胺(Altretamine)、胺基喋呤(Aminopterin)、胺基乙醯丙酸(Aminolevulinic acid)、胺柔比星(Amrubicin)、安吡啶(Amsacrine)、阿那格雷(Anagrelide)、三氧化二砷(Arsenic trioxide)、天冬醯胺酸酶(Asparaginase)、阿曲生坦(Atrasentan)、貝洛替康

(Belotecan)、貝瑟羅汀(Bexarotene)、苯達莫司汀(bendamustine)、博萊黴素(Bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、硫酸布他卡因(Busulfan)、喜樹鹼(Camptothecin)、卡培他濱(Capecitabine)、卡波鉑(Carboplatin)、卡波醌(Carboquone)、卡莫氟(Carmofur)、卡莫司丁(Carmustine)、塞來昔布(Celecoxib)、氯芥苯丁酸(Chlorambucil)、氮芥(Chlormethine)、順鉑(Cisplatin)、克拉屈濱(Cladribine)、氯法拉濱(Clofarabine)、克立他酶(Crisantaspase)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、阿糖胞苷(Cytarabine)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、放線菌素 D(Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、地西他濱(Decitabine)、地美可辛(Demecolcine)、多西他賽(Docetaxel)、小紅莓(Doxorubicin)、乙丙昔羅(Efaproxiral)、伊利司莫(Elesclomol)、依沙蘆星(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、表柔比星(Epirubicin)、雌莫司汀(Estramustine)、依託格魯(Etoglucid)、依託泊苷(Etoposide)、氟尿苷(Floxuridine)、氟達拉濱(Fludarabine)、氟尿嘧啶(Fluorouracil, 5FU)、福莫司汀(Fotemustine)、吉西他濱(Gemcitabine)、格立得(Gliadel)植入物、羥基脲(Hydroxycarbamide)、羥基脲(Hydroxyurea)、伊達比星(Idarubicin)、異環磷醯胺(Ifosfamide)、伊立替康(Irinotecan)、伊洛福芬(Irofulven)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、拉洛他賽(Larotaxel)、甲醯四氫葉酸(Leucovorin)、脂質體小紅莓(Liposomal doxorubicin)、脂質體道諾黴素

(Liposomal daunorubicin)、氯尼達明(Lonidamine)、洛莫司汀(Lomustine)、魯坎松(Lucanthone)、甘露舒凡(Mannosulfan)、馬丙考(Masoprocyl)、美法侖(Melphalan)、巯嘌呤(Mercaptopurine)、美司納(Mesna)、甲胺喋呤(Methotrexate)、胺基乙醯丙酸甲酯(Methyl aminolevulinate)、二溴甘露醇(Mitobronitol)、米托胍脲(Mitoguazone)、米托坦(Mitotane)、絲裂黴素(Mitomycin)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、奈達鉑(Nedaplatin)、尼莫司丁(Nimustine)、奧利默森(Oblimersen)、奧瑪他辛(Omacetaxine)、沃塔他賽(Ortataxel)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、培門冬酶(Pegaspargase)、培美曲塞(Pemetrexed)、噴司他丁(Pentostatin)、吡柔比星(Pirarubicin)、匹杉瓊(Pixantrone)、普卡黴素(Plicamycin)、卟吩姆鈉(Porfimer sodium)、松龍莫司汀(Prednimustine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、雷替曲塞(Raltitrexed)、雷諾莫司汀(Ranimustine)、盧比替康(Rubitecan)、沙帕他濱(Sapacitabine)、司莫司汀(Semustine)、腺病毒載體定位碼基因(Sitimagene ceradenovec)、斯曲塔鉑(Stratapl原因)、鏈佐星(Streptozocin)、他拉泊芬(Talaporfin)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫泊芬(Temoporfin)、替莫唑胺(Temozolomide)、替尼泊昔(Teniposide)、替西他賽(Tesetaxel)、睾內酯(Testolactone)、四硝酸酯(Tetranitrate)、噻替派(Thiotepa)、噻唑呋林(Tiazofurine)、

硫鳥嘌呤(Tioguanine)、替吡法尼(Tipifarnib)、拓撲替康(Topotecan)、曲貝替定(Trabectedin)、三亞胺醌(Triaziquone)、三伸乙基蜜胺(Triethylenemelamine)、三鉑(Triplatin)、維甲酸(Tretinoin)、曲奧舒凡(Treosulfan)、氯乙環磷醯胺(Trofosfamide)、烏拉莫司汀(Uramustine)、伐柔比星(Valrubicin)、維替泊芬(Verteporfin)、長春花鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、長春氟寧(Vinflunine)、長春瑞濱(Vinorelbine)、伏立諾他(Vorinostat)、佐柔比星(Zorubicin)及本文所述之其他細胞抑制劑或細胞毒性劑。

因為一些藥物在一起會比單獨起更佳作用，所以常同時給予兩種或兩種以上藥物。兩種或兩種以上化學療法藥劑常用作組合化學療法。

在一些實施例中，其他癌症治療劑為分化劑。此分化劑包括類視色素(retinoid) (諸如全反式視黃酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)、9-順式視黃酸、13-順式視黃酸(13-cRA)及4-羥基-苯基維甲醯胺(4-hydroxy-phenretinamide, 4-HPR))；三氧化二砷；組蛋白去乙醯基酶抑制劑HDAC(諸如氮胞苷(維達紫(Vidaza))及丁酸鹽(例如苯基丁酸鈉))；雜化極性化合物(諸如六亞甲基雙乙醯胺(HMBA))；維生素D；及細胞因子(諸如群落刺激因子(包括G-CSF及GM-CSF)及干擾素)。

在一些實施例中，其他癌症治療劑為靶向療法藥劑。靶向療法構成對癌細胞之失調蛋白質具有特異性之藥劑

的使用。小分子靶向療法藥物通常為癌細胞內之突變、過度表現或另外重要蛋白質上之酶促域的抑制劑。突出實例為酪胺酸激酶抑制劑，諸如阿西替尼(Axitinib)、博舒替尼(Bosutinib)、西地尼布(Cediranib)、達沙替尼(dasatinib)、埃羅替尼(erlotinib)、伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(Lestaurtinib)、尼羅替尼(Nilotinib)、司馬沙尼(Semaxanib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)及凡德他尼(Vandetanib)；以及週期素(cyclin)依賴性激酶抑制劑，諸如阿洛西地(Alvocidib)及西立西比(Seliciclib)。單株抗體療法為另一策略，其中治療劑為特異性結合於癌細胞表面上之蛋白質之抗體。實例包括通常用於乳癌中之抗 HER2/neu 抗體曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)及通常用於多種 B 細胞惡性疾病中之抗 CD20 抗體利妥昔單抗(rituximab)及托西莫單抗(Tositumomab)。其他示範性抗體包括西妥昔單抗(Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、曲妥珠單抗、阿來珠單抗(Alemtuzumab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、依決洛單抗(Edrecolomab)及吉妥單抗(Gemtuzumab)。示範性融合蛋白包括阿柏西普(Aflibercept)及地尼介白素(Denileukin diftitox)。在一些實施例中，靶向療法可與本文所述之化合物(例如雙胍，諸如二甲雙胍(metformin)或苯乙雙胍(phenformin)，較佳為苯乙雙胍)組合使用。

靶向療法亦可涉及作為「導向裝置(homing device)」

之小肽，其可結合於細胞表面受體或腫瘤周圍之受影響細胞外基質。若核種在細胞附近衰變，則連接於此等肽之放射性核種(例如 RGD)最終會殺死癌細胞。此療法之一個實例包括 BEXXAR®。

在一些實施例中，其他癌症治療劑為免疫療法藥劑。癌症免疫療法係指一組設計以誘導受試者之自身免疫系統來抗擊腫瘤之不同治療策略。用於產生針對腫瘤之免疫反應之現代方法包括針對淺表膀胱癌之囊泡內 BCG 免疫療法，及使用干擾素及其他細胞因子以在腎細胞癌及黑色素瘤受試者中誘導免疫反應。

同種異體造血幹細胞移植可視為一種免疫療法形式，因為供體之免疫細胞將常以移植物抗腫瘤效應攻擊腫瘤。在一些實施例中，免疫療法藥劑可與本文所述之化合物或組合物組合使用。

在一些實施例中，其他癌症治療劑為激素療法藥劑。可藉由提供或阻斷某些激素來抑制一些癌症之生長。激素敏感性腫瘤之常見實例包括某些類型之乳癌及前列腺癌。移除或阻斷雌激素或睪固酮常為一種重要的其他治療。在某些癌症中，投與諸如助孕素(progestogen)之激素促效劑可在治療上有益。在一些實施例中，激素療法藥劑可與本文所述之化合物或組合物組合使用。

其他可能之其他治療模態包括伊馬替尼(imatinib)、基因療法、肽及樹突細胞疫苗、合成氯毒素及放射性標記之藥物及抗體。

## 實例

縮寫

anhy.-無水

aq.-水性/水溶液

min-分鐘

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

Hz-赫茲

$\delta$  -化學位移

$J$ -偶合常數

s-單峰

d-雙重峰

t-三重峰

q-四重峰

m-多重峰

br-寬峰

qd-四組雙重峰

dquin-兩組五重峰

dd-兩組二重峰

dt-兩組三重峰

$\text{CHCl}_3$ -氯仿

DCM-二氯甲烷

DMF-二甲基甲醯胺

$\text{Et}_2\text{O}$ -乙醚

$\text{EtOH}$ -乙醇

$\text{EtOAc}$ -乙酸乙酯

$\text{MeOH}$ -甲醇

$\text{MeCN}$ -乙腈

PE-石油醚

THF-四氫呋喃

$\text{AcOH}$ -乙酸

$\text{HCl}$ -鹽酸

$\text{H}_2\text{SO}_4$ -硫酸

$\text{NH}_4\text{Cl}$ -氯化銨

$\text{KOH}$ -氫氧化鉀

$\text{NaOH}$ -氫氧化鈉

$\text{K}_2\text{CO}_3$ -碳酸鉀

$\text{Na}_2\text{CO}_3$ -碳酸鈉

TFA-三氟乙酸

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ -硫酸鈉

$\text{NaBH}_4$ -硼氫化鈉

$\text{NaHCO}_3$ -碳酸氫鈉

$\text{LiHMDS}$ -六甲基二矽烷基胺化鋰

NaHMDS-六甲基二矽烷基胺化鈉

LAH-氫化鋁鋰

NaBH<sub>4</sub>-硼氫化鈉

LDA-二異丙胺化鋰

Et<sub>3</sub>N-三乙胺

DMAP-4-(二甲胺基)吡啶

DIPEA-*N,N*-二異丙基乙胺

NH<sub>4</sub>OH-氫氧化銨

EDCI-1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺

HOBt-1-羥基苯并三唑

HATU-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基鎵

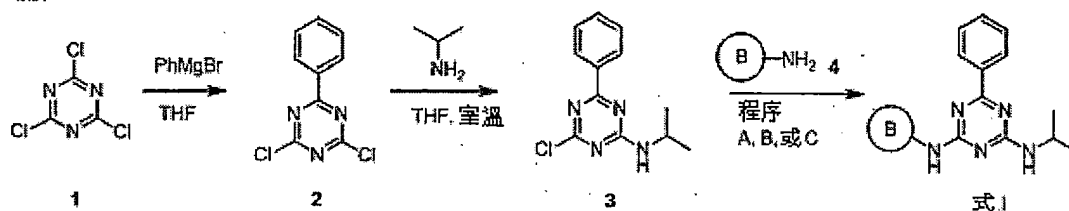
BINAP-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘

在以下實例中，試劑購自商業來源(包括 Alfa-Acros、Sigma Aldrich、TCI 及 Shanghai Chemical Reagent 公司)，且不經進一步純化即使用。在 Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Switzerland)上獲得核磁共振(NMR)光譜。化學位移以離四甲基矽烷之百萬分率(ppm,  $\delta$ )低場報導。用來自 Waters LCT TOF 質譜儀(Waters, USA)之電噴霧電離(ESI)運作質譜。

對於此章節中揭示之示範性化合物，立體異構體之規定(例如(R)或(S)立體異構體)表示製備彼化合物以使具有規定立體中心之化合物增濃至少約 90%、95%、96%、97%、98%或 99%。下述各示範性化合物之化學名稱由 ChemDraw軟體產生。

實例 1. 製備式 I 化合物，其中 A 環為苯基，且  $-C(R^1)(R^2)(R^3)$  為異丙基。藉由下述通用流程 1 製備此實例之化合物。

流程 1



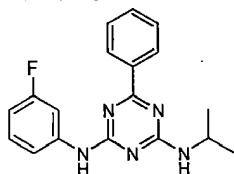
實例 1，步驟 1：製備 2,4-二氯-6-苯基-1,3,5-三嗪(2)。

在  $-10$  至  $-0^{\circ}\text{C}$  下在  $\text{N}_2$  保護下向 2,4,6-三氯-[1,3,5]三嗪(1，120 g，0.652 mol)於無水 THF (1200 mL)中之溶液中逐滴添加溴化苯基鎂(217 mL，0.651 mol，3 M 於乙醚中)。在添加之後，使混合物升溫至室溫且攪拌 2 小時。使反應液冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$  且藉由添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL) 淬滅，接著用乙酸乙酯萃取。乾燥、濃縮且經由管柱層析(用石油醚溶離)純化有機層以得到呈白色固體狀之 2,4-二氯-6-苯基-1,3,5-三嗪。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.55 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.49-8.63 (m, 2H)。

實例 1，步驟 2：製備 4-氯-N-異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-胺(3)。在室溫下在  $\text{N}_2$  下經由注射器向 2,4-二氯-6-苯基-1,3,5-三嗪(2；20 g，0.089 mol)於無水 THF (150 mL) 中之溶液中逐滴添加異丙胺(5.25 g，0.089 mol)於 THF (10 mL) 中之溶液。在添加之後，在室溫下在  $\text{N}_2$  下攪拌混合物 16 小時。反應藉由水(150 mL)淬滅且用乙酸乙酯萃取。乾燥、濃縮且經由  $\text{SiO}_2$  層析純化有機層以得到呈白色固體狀之 4-氯-N-異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-胺(3)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17-1.24 (m, 6H), 4.16-4.35 (m, 1H), 5.46-5.54 (m, 1H), 7.18-7.50 (m, 3H), 8.31 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 34.4$  Hz, 2H)。

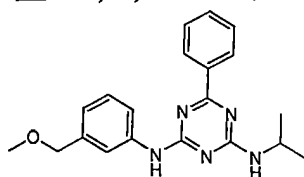
實例 1，步驟 3(程序A)。製備化合物 178-N-(3-氟-苯基)-N'-異丙基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。在室溫下攪拌(4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-異丙基-胺(3；200 mg, 0.806 mmol)及 3-氟-苯胺(135 mg, 1.215 mmol)於無水THF中之混合物 16 小時。反應藉由水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮且藉由標準方法純化以得到N-(3-氟-苯基)-N'-異丙基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.37-8.33 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  323.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

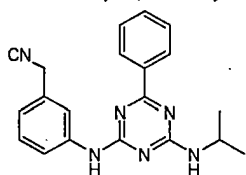
以下闡述使用適當試劑 4，藉由此實例之步驟 3，程序 A 產生之其他化合物。

化合物 195-N<sup>2</sup>-異丙基-N<sup>4</sup>-(3-(甲氧基甲基)苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



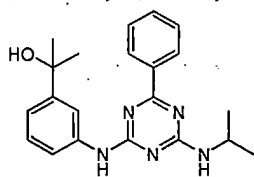
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ) 8.40-8.34 (m, 2H) 7.99-7.83 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.48 (s, 2H) 4.29-4.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  350.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 198-2-(3-(4-(异丙胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基胺基)苯基)乙腈



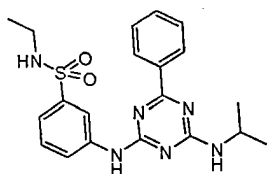
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ) 8.42-8.38 (m, 2H) 8.18-8.11 (m, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  345.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 201-2-(3-(4-(异丙胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基胺基)苯基)丙-2-醇



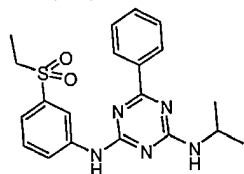
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ) 8.36-8.35 (m, 2H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  364.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 204-N-乙基-3-(4-(异丙胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基胺基)苯磺酰胺



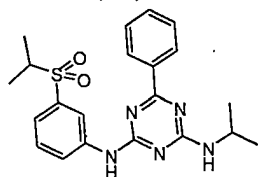
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.86-8.64 (m, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 4.37-4.35 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 1.299-1.282 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.09-1.05 (t, 3H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  413.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 205- $\text{N}^2$ -(3-(乙磺酰基)苯基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.81-8.79 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.82-7.63 (m, 6H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 1.386-1.369 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.27-1.24 (t, 3H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  398.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

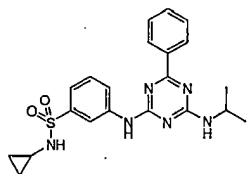
化合物 206- $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ -(3-(异丙磺酰基)苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.00-8.97 (m, 1H) 8.45-8.39 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 5H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  412.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 341-N-环丙基-3-(4-(异丙胺基)-6-苯基-1,3,5-

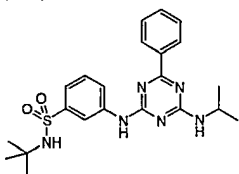
三嗪-2-基胺基)苯磺醯胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.77-8.72 (m, 1H), 8.24-8.22(m, 2H), 7.67-7.62 (m, 6H), 4.48-4.45 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.378-1.362 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 0.53-0.51(m, 4H) 。 LC-MS :  $m/z$  425.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 342-N-第三丁基-3-(4-(異丙胺基)-6-苯基

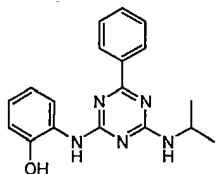
-1,3,5-三嗪-2-基胺基)苯磺醯胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.88-8.69 (m, 1H), 8.45-8.49 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 4.40-4.37(m, 1H), 1.304-1.288 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.21(s, 9H) 。 LC-MS :  $m/z$  441.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 351-2-(4-(異丙胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基

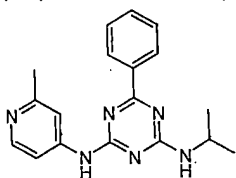
胺基)苯酚



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.40-8.32 (m, 2H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 6.97-6.87 (m, 3H), 4.45-4.21 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H) 。 LC-MS :  $m/z$  321.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

實例 1，步驟 3(程序B)。製備化合物 288- $\text{N}^2$ -異丙基

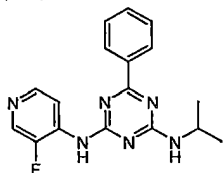
-*N*<sup>4</sup>-(2-甲基吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。向(4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-異丙基-胺(3; 150 mg, 0.6 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中添加 2-甲基吡啶-4-胺(78.4 mg, 0.73 mmol)、CsF (310 mg, 1.21 mmol)及DIPEA (230 mg, 1.81 mmol)。在 80°C 下攪拌混合物 2 小時。使混合物冷卻至室溫且過濾以移除固體。濾液藉由標準方法純化以得到 *N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(2-甲基吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(110 mg, 57.9%)。



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.19-8.40 (m, 5H), 7.53-7.58 (m, 3H), 4.30-4.43 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 3H), 1.33 (d, J = 4.4 Hz, 6H)。LC-MS: m/z 321.1 (M+H)<sup>+</sup>。

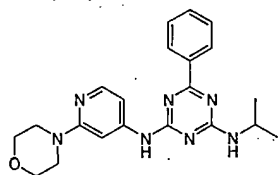
使用適當試劑 4 且遵循步驟 3, 程序 B 製備其他式 I 化合物。

化合物 292-*N*<sup>2</sup>-(3-氟吡啶-4-基)-*N*<sup>4</sup>-異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



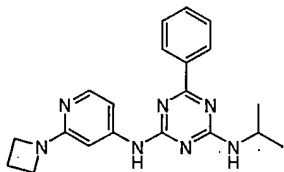
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 1.34-1.39 (m, 6H), 4.43-4.51 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.53-7.65 (m, 3H), 8.53-8.58 (m, 2H), 9.40-9.45 (m, 1H), 9.56-9.60 (m, 1H)。LC-MS: m/z 325.0 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 298- $N^2$ -異丙基- $N'$ -(2-嗎啉基吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



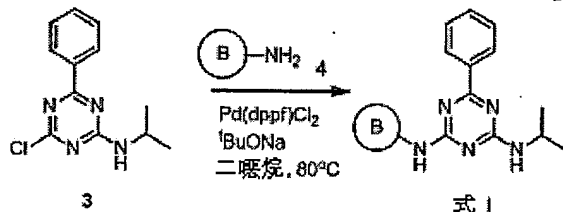
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.35-8.37 (m, 2H), 7.76-7.90 (m, 2H), 7.51-7.52 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 1H), 4.23-4.49 (m, 1H), 3.82-3.085 (m, 4H), 3.50-3.51 (m, 4H), 1.30 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H)。LC-MS :  $m/z$  392.1 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 299- $N^2$ -(2-(氮雜環丁烷-1-基)吡啶-4-基)- $N'$ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



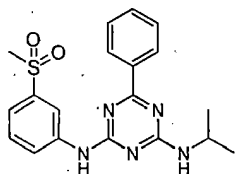
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.38-8.43 (m, 2H), 7.46-7.74 (m, 5H), 6.88-6.90 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 2H), 1.30 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H)。LC-MS :  $m/z$  362.0 ( $M+H$ ) $^+$ 。

實例 1，步驟 3(程序 C)。製備化合物 146- $N$ -(6-氟-吡啶-3-基)- $N'$ -異丙基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



在  $80^\circ\text{C}$  下在  $\text{N}_2$  下攪拌 (4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-異丙基-胺 (3 ; 400 mg , 1.61 mmol)、6-氟-吡啶-3-基胺 (272 mg , 2.43 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (120 mg , 0.164 mmol) 及  $t\text{-BuONa}$  (310 mg , 3.23 mmol) 之混合物 2 小時。使混合物

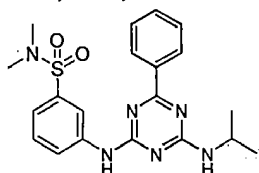
冷卻至室溫且藉由水淬滅，接著用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且藉由標準方法純化以得到N-(6-氟-吡啶-3-基)-N'-異丙基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.41-8.39 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 5H), 7.62-7.45 (m, 3H), 5.55-5.20 (m, 1H), 4.44-4.20 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 1.31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H)。LC-MS : m/z 384.2 (M+H)<sup>+</sup>

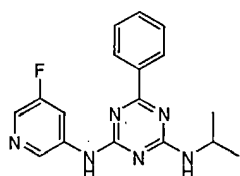
以下闡述使用適當試劑 4 根據實例 1，步驟 3，程序 C 製備之實例中的其他式 1 化合物。

化合物 177-3-(4-(異丙胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-N,N-二甲基苯磺醯胺



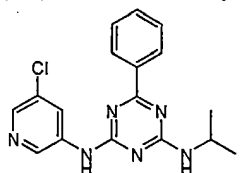
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.99-8.78 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.91-7.65 (m, 1H), 7.54-7.38 (m, 5H), 4.41-4.38 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 1.293-1.277 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。LC-MS : m/z 413.1 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 193-N<sup>2</sup>-(5-氟吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



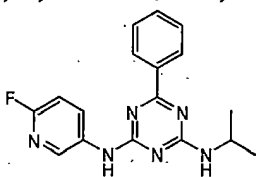
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.47-8.15 (m, 5H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.37-5.16 (m, 1H), 4.44-4.19 (m, 1H), 3.05 (s., 1H), 1.16 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H). LC-MS :  $m/z$  325.1 ( $M+H$ ) $^+$

化合物 194- $N^2$ -(5-氯吡啶-3-基)- $N^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.59-8.25 (m, 5H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.39-7.26 (m, 1H), 5.44-5.23 (m, 1H), 4.45-4.20 (m, 1H), 3.05 (s., 1H), 1.31 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H). LC-MS :  $m/z$  340.9 ( $M+H$ ) $^+$

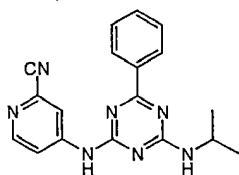
化合物 196- $N^2$ -(6-氟吡啶-3-基)- $N^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.63-8.57 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 1.286-1.273 (d,  $J = 5.2$  Hz, 6H). LC-MS :  $m/z$  325.2 ( $M+H$ ) $^+$

化合物 197-4-(4-(异丙胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基

胺基)2-氟吡啶

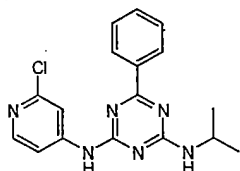


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.56-8.32 (m, 4H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 4.42-4.33 (m, 1H), 1.36-1.28 (br, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  332.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 199- $\text{N}^2$ -(2-氯吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基

-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

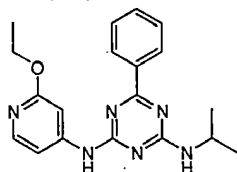


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.43-8.37 (m, 2H), 8.23-8.10 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 4.27-4.24 (m, 1H), 1.327-1.311 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  341.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 200- $\text{N}^2$ -(2-乙氧基吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基

-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

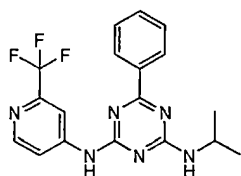


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.41-8.36 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.30-7.29 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 1.42-1.38 (t, 3H), 1.308-1.292 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  351.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

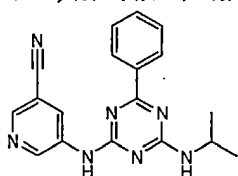
化合物 202- $\text{N}^2$ -异丙基-6-苯基- $\text{N}^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶

-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



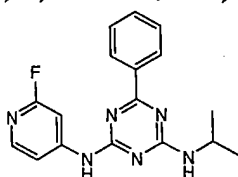
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  10.45-10.27 (m, 1H), 8.68-8.28 (m, 4H), 7.99-7.51 (m, 5H), 4.17-4.16 (m., 1H), 3.25 (s, 6H), 1.24 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  375.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 210-5-(4-(異丙胺基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基  
胺基)菸鹼甲腈



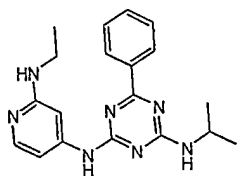
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.75-9.25 (m, 2H), 8.34-8.48 (m, 3H), 7.76-7.51 (m, 3H), 4.0-4.58 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  331.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 223- $N^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $N^4$ -異丙基-6-苯基  
-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.43-8.37 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.65-7.45 (m, 4H), 4.28-4.22 (m, 1H), 1.315-1.299 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  325.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

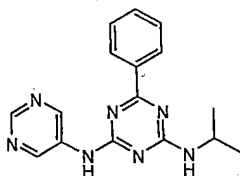
化合物 224- $N^2$ -(2-(乙胺基)吡啶-4-基)- $N^4$ -異丙基-6-  
苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.53-8.49 (m, 1H), 8.42-8.36 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 1.34-1.16 (m, 9H)。

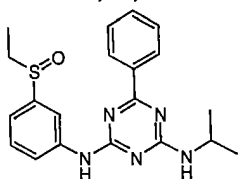
LC-MS :  $m/z$  350.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 266- $\text{N}^2$ -異丙基-6-苯基- $\text{N}^4$ -(嘧啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



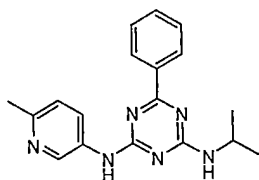
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.25-9.30 (m, 2H), 8.78-8.79 (m, 1H), 8.36-8.43 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 4.25-4.62 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。

化合物 277- $\text{N}^2$ -(3-(乙亞磺酰基)苯基)- $\text{N}^4$ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.51-8.32 (m, 3H), 7.76-7.52 (m, 4H), 7.35-7.27 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.33 (d,  $J=6.0$  Hz, 6H), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

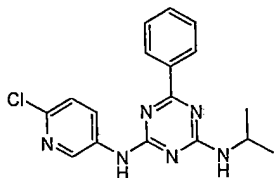
化合物 281- $\text{N}^2$ -異丙基- $\text{N}^4$ -(6-甲基吡啶-3-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.99-8.83 (m, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H), 8.32-8.13 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 1H), 4.46-4.22 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.30 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  321.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

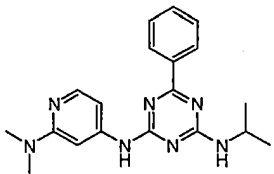
化合物 289- $N^2$ -(6-氯吡啶-3-基)- $N^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.79-8.86 (m, 1H), 8.25-8.40 (m, 3H), 7.37-7.53 (m, 4H), 4.40-4.61 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  340.9 ( $M+H$ ) $^+$ 。

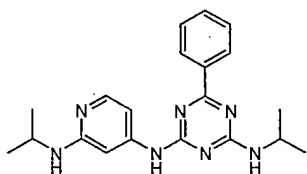
化合物 293- $N^2$ -(2-(二甲胺基)吡啶-4-基)- $N^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.44-8.38 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 1.30 (dd,  $J = 8$ , 400 MHz, 6H)。

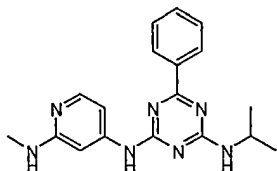
LC-MS :  $m/z$  350.1 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 301- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(2-(异丙胺基)吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



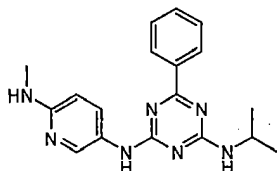
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.03-1.09 (m, 12H), 3.57-3.74 (m, 1H), 3.99-4.18 (m, 1H), 7.00 (br, 1H), 7.34-8.35 (m, 9H), 10.7 (d, 1H). LC-MS:  $m/z$  364 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 302- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(2-(甲胺基)吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



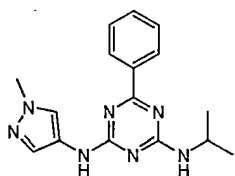
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.42-8.35 (m, 2H), 7.79-7.54 (m, 5H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.35 (m., 1H), 3.03 (s, 3H), 1.30 (dd,  $J = 16$ , 400 MHz, 6H). LC-MS:  $m/z$  336.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 303- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(6-(甲胺基)吡啶-3-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



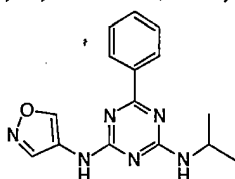
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.50 (m, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.35 (m., 1H), 3.07 (s, 3H), 1.35 (dd,  $J = 8$ , 400 MHz, 6H). LC-MS:  $m/z$  336.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 308- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



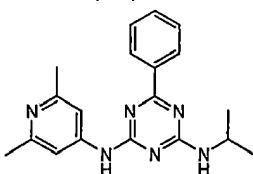
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.49-8.20 (m, 2H), 8.21-8.15 (m, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 4.49-4.25 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.33 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  310.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

化合物 309- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(異噁唑-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



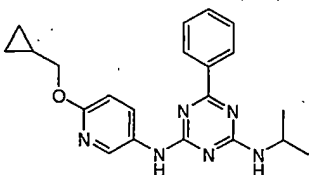
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.30-9.12 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 4.41-4.25 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  297.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

化合物 310- $N^2$ -(2,6-二甲基吡啶-4-基)- $N^4$ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



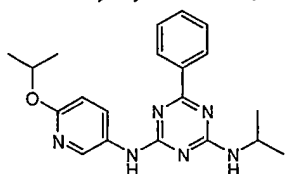
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.46-8.40 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 3H), 4.47-4.20 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  335.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 311- $N^2$ -(6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基)- $N^4$ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



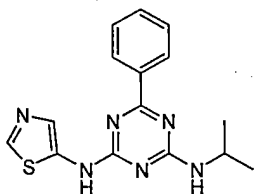
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.56-8.34 (m, 3H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 6.84-6.81 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 4.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.21-1.20 (m, 1H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.39-0.36 (m, 2H)。  
LC-MS:  $m/z$  377.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 312- $N^2$ -(6-異丙氧基吡啶-3-基)- $N^4$ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



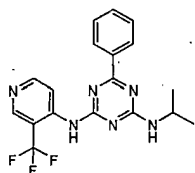
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.59-8.42 (m, 3H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 6.77-6.75 (m, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。  
LC-MS:  $m/z$  365.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 313- $N^2$ -異丙基-6-苯基- $N^4$ -(噻唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



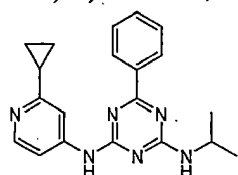
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.59-8.38 (m, 3H), 7.69-7.48 (m, 4H), 4.45-4.23 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。  
LC-MS:  $m/z$  313.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 314- $N^2$ -異丙基-6-苯基- $N^4$ -(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



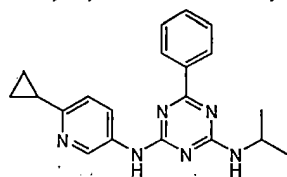
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  375.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 315- $\text{N}^2$ -(2-環丙基吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



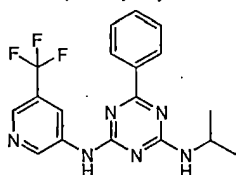
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.43-8.34 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.93-7.16 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 4.29-4.26 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.319-1.303 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.19-1.18 (m, 2H) 1.03-1.02 (m, 2H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  347.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 316- $\text{N}^2$ -(6-環丙基吡啶-3-基)- $\text{N}^4$ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



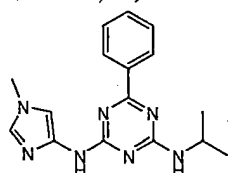
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.01-8.98 (m, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 1.299-1.282 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.11-1.06 (m, 2H) 0.97-0.96 (m, 2H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  347.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 329-*N*<sup>2</sup>-異丙基-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



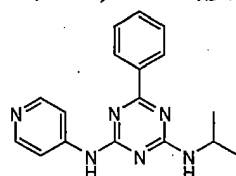
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.99-9.03 (m, 2H), 8.36-8.47 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 3H), 4.18-4.57 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 375.2 (*M*+*H*)<sup>+</sup>.

化合物 332-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.51-8.22 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 4.38-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 309.9 (*M*+*H*)<sup>+</sup>.

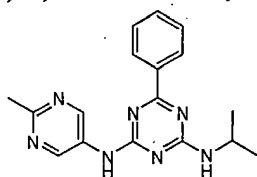
化合物 129-*N*<sup>2</sup>-異丙基-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 14.92 (br. s., 1H), 11.2-11.13 (m, 1H), 8.68-8.63 (m, 2H), 8.41-8.36 (m, 4H), 8.24-8.10 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 4.34-4.17 (m., 1H), 1.17 (dd, *J* = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: *m/z* 307.2 (*M*+*H*)<sup>+</sup>.

化合物 343-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(2-甲基嘧啶-5-基)-6-苯基

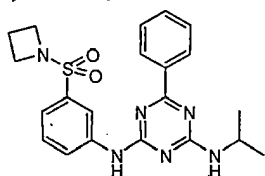
-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ) 9.17-9.11 (m, 2H), 8.42-8.35 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.308-1.292 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  322.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 376- $\text{N}^2$ -(3-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基)苯

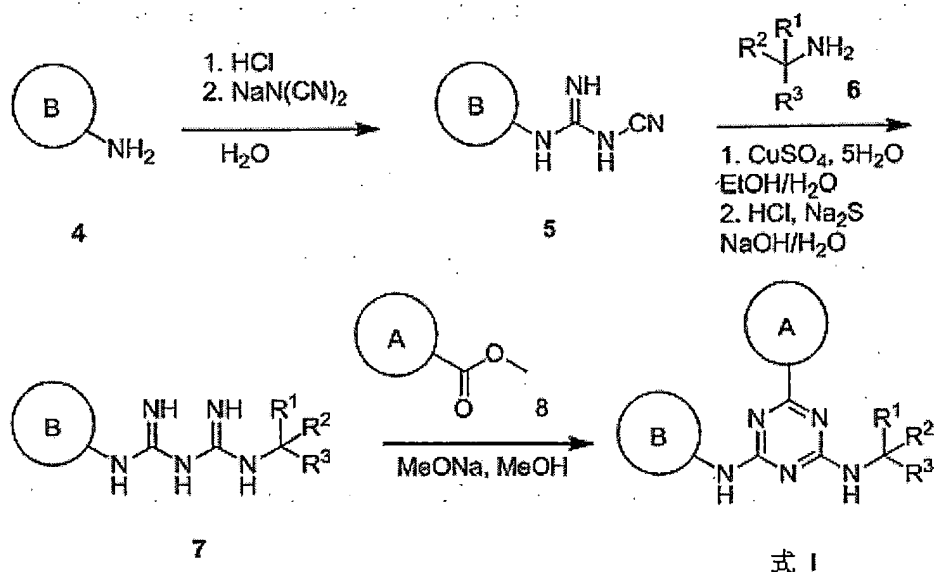
基)- $\text{N}^4$ -異丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



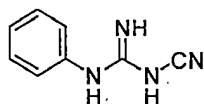
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ) 8.99-8.86 (m, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.300-1.284 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  425.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

實例 2. 製備式 I 化合物，其中 A 環為視情況經取代之吡啶-2-基或嘧啶-2-基。藉由下述通用流程 2 製備此實例之化合物。

流程 2



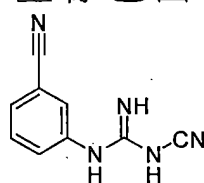
**實例 2，步驟 1：製備 1-苯基-2-氰基胍(5)。**在 80℃ 下向 NaN(CN)<sub>2</sub> (50 g, 0.5618 mol) 於水 (430 mL) 中之溶液中添加苯胺 (26.2 g, 0.28 mol) 於水及濃 HCl (132 mL/23.5 mL) 中之溶液。將混合物加熱至 90℃ 持續 16 小時。使混合物冷卻至室溫且藉由添加飽和碳酸氫鈉 (317 mL) 淬滅。過濾混合物且濾餅經由真空乾燥以得到呈白色固體狀之 1-苯基-2-氰基胍。



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) δ 6.95 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 4 H), 9.00 (s, 1H)。

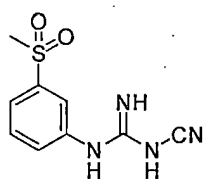
使用適當起始物質 4，實例 2，步驟 1 中所述之程序用於產生以下中間物 (5)。

呈棕色固體狀之 1-(3-氰基苯基)-2-氰基胍。



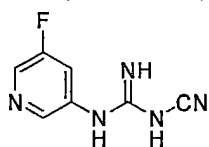
LC-MS: m/z 185.9 (M+H)<sup>+</sup>。

呈淺灰色固體狀之 1-甲磺酰基-苯次甲基-2-氰基胍。



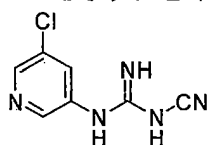
• LC-MS :  $m/z$  238.8 (M+H)<sup>+</sup>。

呈淺色固體狀之 1-3-氟-吡啶-2-氰基胍。



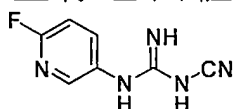
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.42 (s, 2H), 7.85-8.01 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.38 (s, 1H)。

呈淺灰色固體狀之 1-3-氯-吡啶-2-氰基胍。



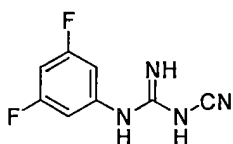
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1 H), 8.47 (s, 1H)。

呈棕色固體狀之 1-2-氟-吡啶-2-氰基胍。



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.10-7.20 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1 H), 8.15 (s, 1H)。

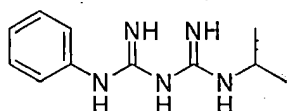
呈白色固體狀之 1-3,5-二氟-苯基-2-氰基-胍，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。



• LC-MS :  $m/z$  196.8 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 2，步驟 2：製備 1-苯基-2-異丙胺-二胍(7)。向 1-苯基-2-氰基胍(5.0 g, 0.031 mol)於乙醇/水(46 mL/18.4

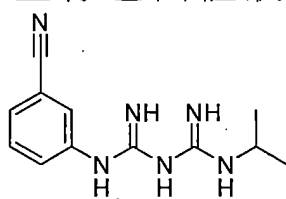
mL)中之混合物中依次添加CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (3.91 g, 0.01563 mol)及異丙胺(5.53 g, 0.03975 mol)。加熱混合物至回流持續 16 小時。在 25-30°C 下向混合物中添加水(137 mL)及 HCl水溶液(15.5 mL於 93 mL水中)。在室溫下攪拌所得混合物 30 分鐘。接著添加Na<sub>2</sub>S (12.4 g於 62 mL水中)且再攪拌 30 分鐘。濾出不溶性CuS。將濾液冷卻至 10°C 且逐滴添加NaOH水溶液(7 g NaOH於 50 mL水中)。混合物用二氯甲烷(100 mL×3)萃取。合併有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮以得到呈棕色固體狀之 1-苯基-2-異丙胺-二胍。



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) δ 1.25 (d, J = 4.8 Hz, 6 H), 4.91-4.97 (m, 1H), 7.17-7.39 (m, 5H)。

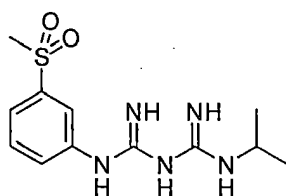
使用適當中間物 5 及適當胺 6，實例 2，步驟 2 中所述之程序用於產生以下中間物(7)。

呈棕色固體狀之 1-3-氰基苯基-2-異丙胺-二胍。



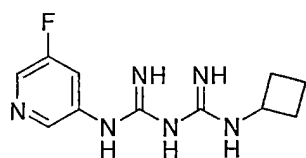
。LC-MS: m/z 245 (M+H)<sup>+</sup>。

呈淺色固體狀之 1-甲烷磺酰基-2-異丙基-二胍。



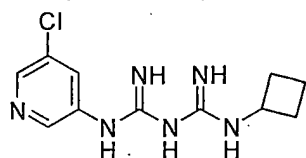
。LC-MS: m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>。

呈紅色固體狀之 1-3-氟-吡啶-2-環丁基-二胍。



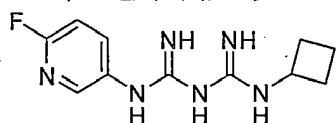
。 LC-MS :  $m/z$  251 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

呈紅色固體狀之 1-3-氯-吡啶-2-環丁基-二胍。



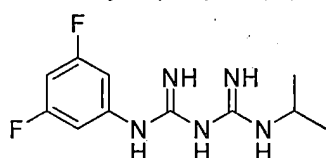
。 LC-MS :  $m/z$  267 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

呈紅色固體狀之 1-2-氟-吡啶-2-環丁基-二胍。



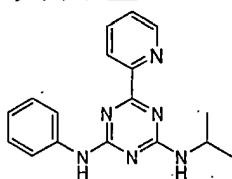
。 LC-MS :  $m/z$  250.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

呈棕色固體狀之 1-3,5-二氟苯基-2-異丙基-二胍，其不經進一步純化即用於下一步驟中。



。 LC-MS :  $m/z$  256 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**實例 2，步驟 3：製備化合物 214-N-異丙基-N'-苯基-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。** 向 N-異丙基-N'-苯基-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺 (0.5 g, 2.28 mmol) 及吡啶-2-甲酸甲酯 (0.312 g, 2.28 mmol) 於甲醇 (7 mL) 中之混合物中添加 NaOMe (0.25 g, 4.56 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。將混合物傾入水中且用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由標準方法純化以得到 N-異丙基-N'-苯基-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。

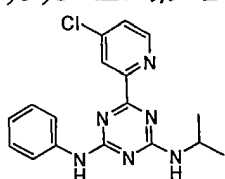


<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.72-8.73 (d, 1H), 8.47-8.49 (d, 1H),

7.97-8.01 (t, 1H), 7.77-7.79 (d, 2H), 7.56-7.59 (t, 1H), 7.31-7.35 (t, 2H), 7.04-7.07 (t, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 1.30-1.31 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  307.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

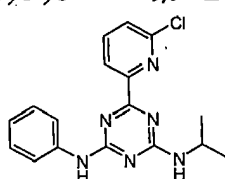
遵循流程 2 利用適當中間物及試劑類似地產生下述其他式 I 化合物。

化合物 228-6-(4-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



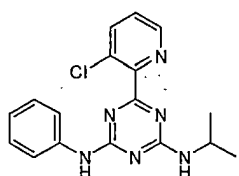
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.63-8.64 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.73-7.75 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29-7.31 (t, 2H), 7.05-7.10 (t, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 1.27-1.29 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  341.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 229-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



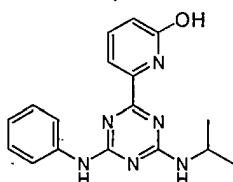
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.37-8.39 (d, 1H), 7.91-7.95 (t, 1H), 7.72-7.74 (d, 2H), 7.56-7.58 (d, 1H), 7.29-7.32 (t, 2H), 7.02-7.04 (t, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 1.27-1.28 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  341.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 230-6-(3-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



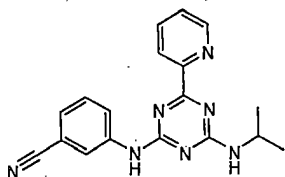
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.54-8.55 (d, 1H), 8.01-8.03 (d, 1H), 7.70-7.72 (d, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.27-7.31 (t, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 1.21-1.30 (m, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  340.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 231-6-(4-(異丙胺基)-6-(苯基胺基)-1,3,5-三  
噻-2-基)吡啶-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7.70-7.75 (m, 3H), 7.43-7.47 (d, 1H), 7.28-7.33 (t, 2H), 7.02-7.07 (t, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 1.33-1.35 (d, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  323.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

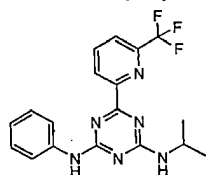
化合物 246-3-(4-(異丙胺基)-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三  
噻-2-基胺基)苯甲腈



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.71-8.72 (d, 1H), 8.41-8.51 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.33-7.37 (t, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 1.27-1.33 (m, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  332.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 247- $\text{N}^2$ -異丙基- $\text{N}^4$ -苯基-6-(6-(三氟甲基)吡啶

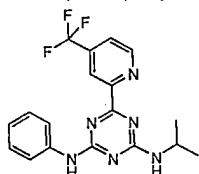
-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64-8.66 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.24-4.49 (m, 1H), 1.30 (d, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  375.0 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

化合物 270- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -苯基-6-(4-(三氟甲基)吡啶

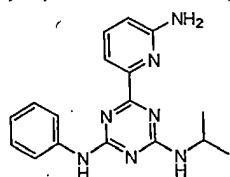
-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.99 (d, 1H), 8.76 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.21-4.52 (m, 1H), 1.29-1.33 (m, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  375 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

化合物 290-6-(6-氨基吡啶-2-基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -苯基

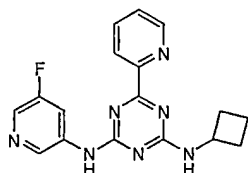
-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.92-8.03 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.15-4.51 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  322.1 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

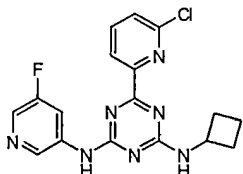
化合物 322- $N^2$ -環丁基- $N^4$ -(5-氟吡啶-3-基)-6-(吡啶

-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



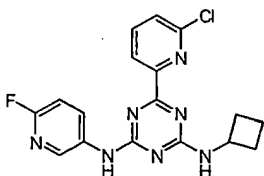
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.3 (s, 1H), 8.69-8.85 (m, 2H), 8.34-8.59 (m, 2H), 8.17-8.29 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.35-4.70 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  337.9 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 323-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -環丁基- $N'$ -(5-氟吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.4 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52-8.62 (m, 1H), 8.27-8.42 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 4.35-4.69 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  372.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

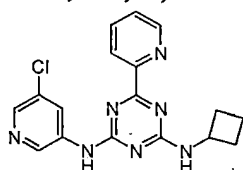
化合物 325-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -環丁基- $N'$ -(6-氟吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.59-8.69 (d, 1H), 8.12-8.51 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 1H), 4.32-4.66 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  371.9 ( $M+H$ ) $^+$ .

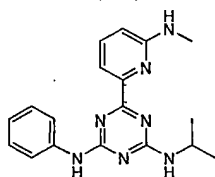
化合物 330- $N^2$ -(5-氯吡啶-3-基)- $N'$ -環丁基-6-(吡啶

-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



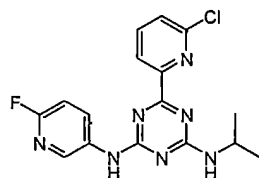
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.33 (s, 1H), 8.83-9.98 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.55-8.69 (m, 1H), 8.31-8.52 (m., 1H), 8.18-8.29 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 4.35-4.69 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72 (m, 2H) ° LC-MS : m/z 354.2 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 331-N²-異丙基-6-(6-(甲胺基)吡啶-2-基)-N⁴-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



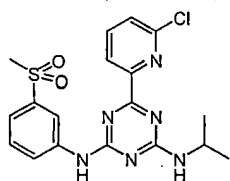
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.76 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.19-4.48 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.27 (m, 6H) ° LC-MS : m/z 336.2 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 344-6-(6-氯吡啶-2-基)-N²-(6-氟吡啶-3-基)-N⁴-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



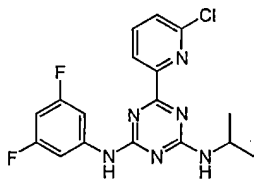
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.21-10.81 (d, 1H), 8.61-8.79 (d, 1H), 8.04-8.51 (m, 4H), 7.69-7.81 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 4.05-4.32 (m, 1H), 1.22 (d, 6H) ° LC-MS : m/z 359.9 (M+H)<sup>+</sup> ° 381.9 (M+Na)<sup>+</sup> °

化合物 326-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-異丙基-N<sup>4</sup>-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



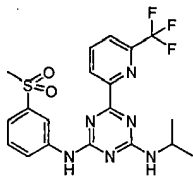
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 8.46-8.47 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 4.32-4.50 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.28-1.32 (d, 6H) ° LC-MS : m/z 418.9 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 340-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>4</sup>-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



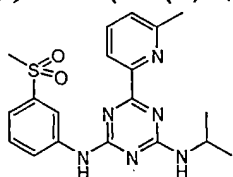
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.41-8.45 (t, 1H), 8.00-8.04 (t, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 6.64-6.69 (t, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 1.29-1.35 (d, 6H) ° LC-MS : m/z 377.2 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 358-N<sup>2</sup>-異丙基-N<sup>4</sup>-(3-(甲磺酰基)苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



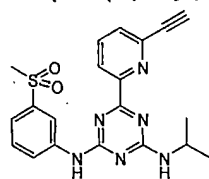
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 8.60-8.72 (m, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 4.35-4.47 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, 6H) ° LC-MS : m/z 453.2 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 359-*N*<sup>2</sup>-異丙基-6-(6-甲基吡啶-2-基)-*N*<sup>4</sup>-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



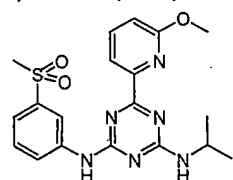
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.60-9.03 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.70-8.05 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.34 (d, 6H)。LC-MS: m/z 399.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 360-6-(6-乙炔基吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-異丙基-*N*<sup>4</sup>-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



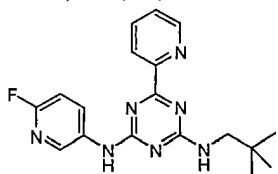
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.71-7.95 (m, 4H), 4.45 (br., 1H), 4.03 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.39 (d, 6H)。LC-MS: m/z 409.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 361-*N*<sup>2</sup>-異丙基-6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-*N*<sup>4</sup>-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



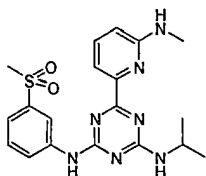
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.55-8.99 (m, 1H), 7.82-8.13 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.37-4.41 (m., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.34 (d, 6H)。LC-MS: m/z 414.9 (M+H)<sup>+</sup>, 436.9 (M+Na)<sup>+</sup>。

化合物 363- $N^2$ -(6-氟吡啶-3-基)- $N^4$ -新戊基-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



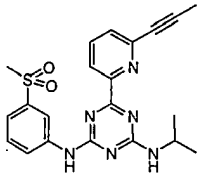
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.82 (d, 1H), 8.47-8.54 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.83-7.88 (m., 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 5.40-5.77 (m, 1H), 3.31-3.49 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  354.2 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

化合物 364- $N^2$ -异丙基-6-(6-(甲胺基)吡啶-2-基)- $N^4$ -(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.00-10.31 (br., 1H), 8.61-8.82 (m, 1H), 7.53-8.82 (m, 5H), 6.95-7.02 (m, 1H), 4.34 (m., 1H), 3.07 (d, 6H), 1.31-1.37 (m, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  414.2 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

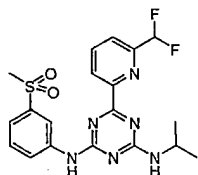
化合物 365- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(3-(甲磺酰基)苯基)-6-(6-(丙-1-炔基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.89 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.71-7.75 (m., 1H), 4.45 (m, 1H), 3.19 (s, 3 H), 2.17 (d, 3H), 1.40 (d, 6 H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  423.0

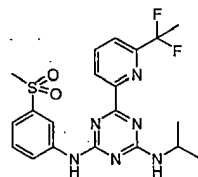
(M+H)<sup>+</sup>。

化合物 366-6-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-異丙基  
-N<sup>4</sup>-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



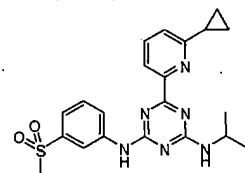
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.82 (t, 2H), 7.71 (t, 1H), 6.70-7.10 (m., 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 3.17 (s, 3 H), 1.39 (d, 6 H) 。LC-MS : m/z 434.9 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 395-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-異丙基  
-N<sup>4</sup>-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 4.36-4.39 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 3H), 2.11 (t, 3H), 1.32 (d, 6H) 。LC-MS : m/z 449.3 (M+H)<sup>+</sup>。471.3 (M+Na)<sup>+</sup>。

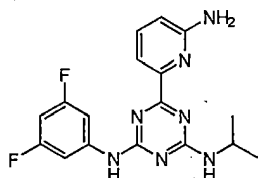
化合物 397-6-(6-環丙基吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-異丙基  
-N<sup>4</sup>-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.97 (s, 1H), 8.21-8.2 (d, 1H), 7.76-7.80 (t, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.25-7.27 (d, 1H),

4.35-4.38 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.31-1.32 (d, 6H), 1.02-1.12 (m, 4H) • LC-MS : m/z 425.3 (M+H)<sup>+</sup> •

化合物 398-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>4</sup>-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

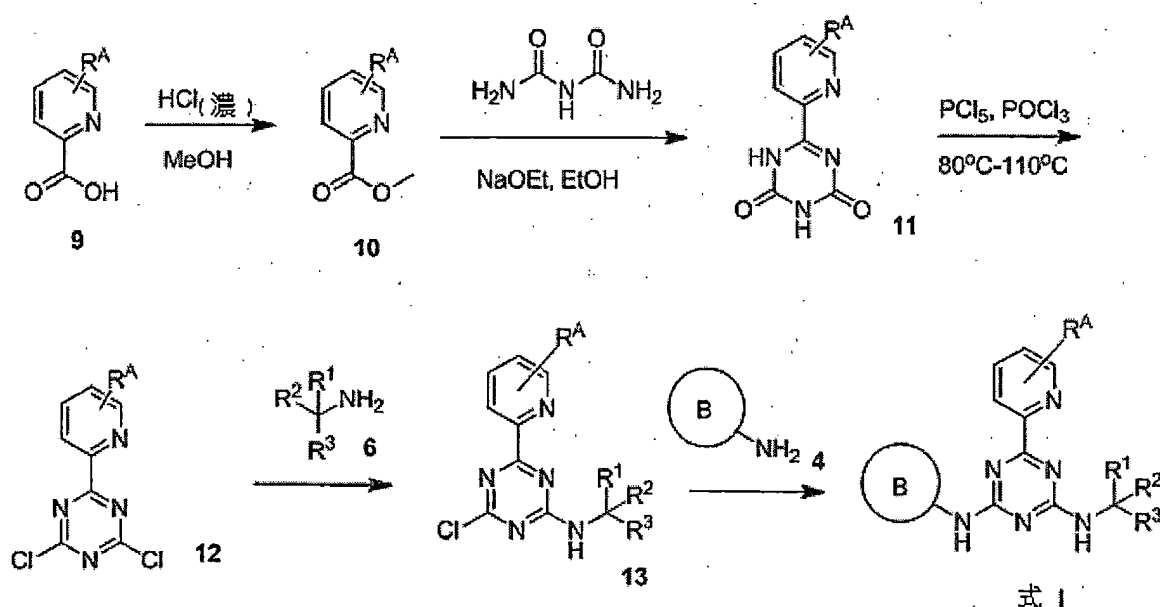


<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.66-7.70 (t, 1H), 7.56-7.60 (t, 1H), 7.49-7.51 (d, 2H), 6.70-6.73 (d, 1H), 6.53-6.57 (t, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 6H) • LC-MS : m/z 358.3 (M+H)<sup>+</sup> •

實例 3. 製備其他式 I 化合物, 其中 A 環為經取代之

吡啶-2-基。藉由下述通用流程 3 製備此實例之化合物。

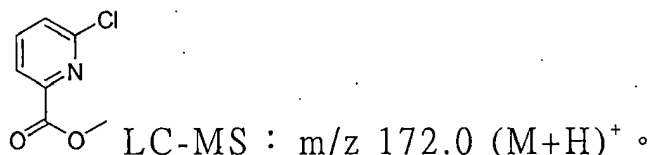
流程 3



實例 3, 步驟 1: 製備 6-氯-吡啶-2-甲酸甲酯(10)。向

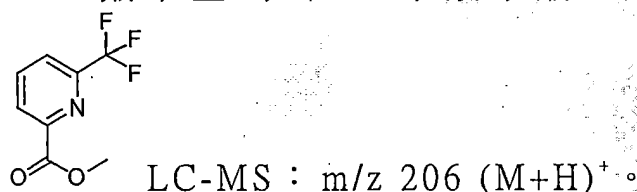
6-氯-吡啶-2-甲酸(48 g, 0.31 mol)於甲醇(770 ml)中之溶

液中添加濃HCl (6 ml)。在 80°C 下攪拌混合物 48 小時，接著濃縮以移除揮發性組分。粗產物用乙酸乙酯稀釋且用飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗滌。有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮以得到呈白色固體狀之 6-氯-吡啶-2-甲酸甲酯。

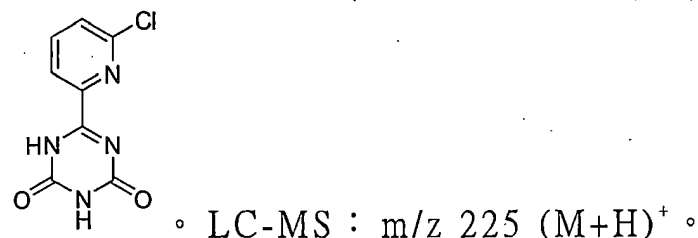


使用適當起始物質 9，實例 3，步驟 1 中所述之程序用於產生以下中間物(10)。

6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯。

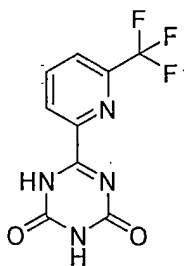


實例 3，步驟 2：製備 6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。向Na (32 g, 0.16 mol)於乙醇(500 mL)中之溶液中添加 6-氯吡啶甲酸甲酯(32 g, 0.16 mol)及雙縮脲(5.3 g, 0.052 mol)。加熱混合物至回流持續 1 小時。接著濃縮得到殘餘物，將其傾至水中且添加飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液以將pH值調節至 7，藉由過濾收集沈澱固體且乾燥以得到呈白色固體狀之 6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。



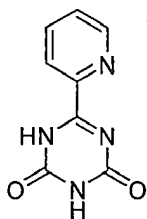
以適當中間物 10 為起始物，實例 3，步驟 2 中所述之程序用於產生以下中間物(11)。

呈淺白色固體狀之 6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。



。 LC-MS :  $m/z$  259 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

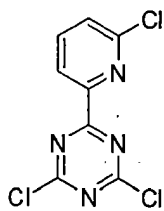
6-吡啶-2-基-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>):  $\delta$  11.9-12.5 (s, 1H), 11.3-11.6 (s, 1H), 8.7-8.9 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 1H)。

實例 3，步驟 3：製備 2,4-二氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪

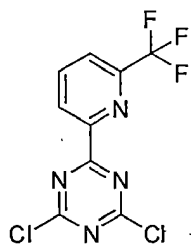
向 6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮 (3.0 g, 0.013 mol) 於 POCl<sub>3</sub> (48 mL) 中之溶液中添加 PCl<sub>5</sub> (23 g, 0.1 mol)。在 100°C 下攪拌混合物 2 小時，接著濃縮以移除揮發性組分。殘餘物用乙酸乙酯稀釋且用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗滌。有機層經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮以得到呈棕色固體狀之 2,4-二氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪。



。 LC-MS :  $m/z$  260.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

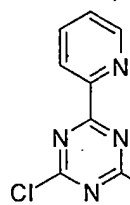
實例 3，步驟 3 中所述之程序連同適當起始中間物 11 一起用於產生以下中間物(12)。

呈淡黃色固體狀之 2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪。



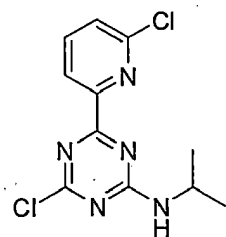
。 LC-MS :  $m/z$  294.9 (M+H)<sup>+</sup>。

呈棕色固體狀之 2,4-二氯-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪(1.0 g, 80%)。



。 LC-MS :  $m/z$  227.0 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 3，步驟 4：製備 4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺。向 2,4-二氯-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(2.0 g, 0.0077 mol)於無水 THF (20 mL)中之溶液中添加異丙胺(0.45 g, 0.0077 mol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時。混合物藉由水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮以得到 4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺，其直接用於下一步驟中。

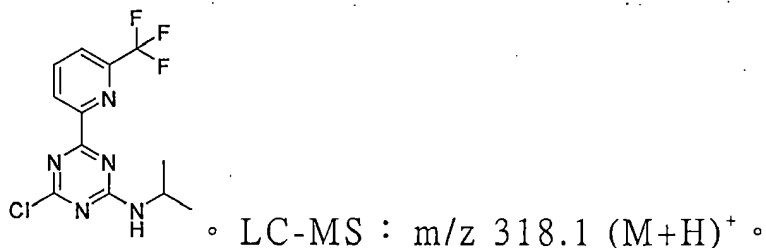


。 LC-MS :  $m/z$  221.1 (M+H)<sup>+</sup>。

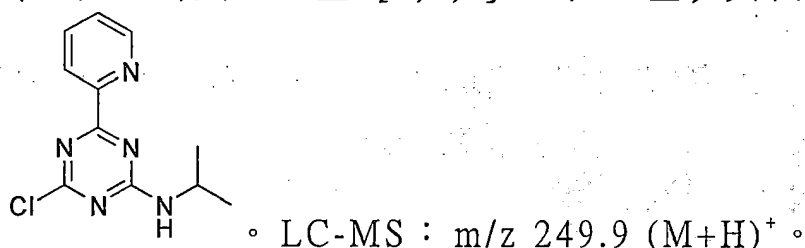
使用適當中間物 12 及胺 6，步驟 4 中所述之程序用於

產生以下中間物(13)。

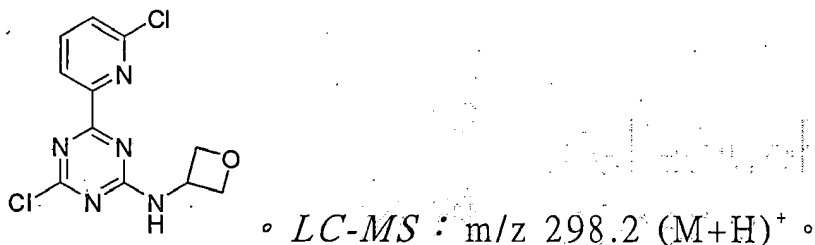
4-氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基-異丙基-胺。



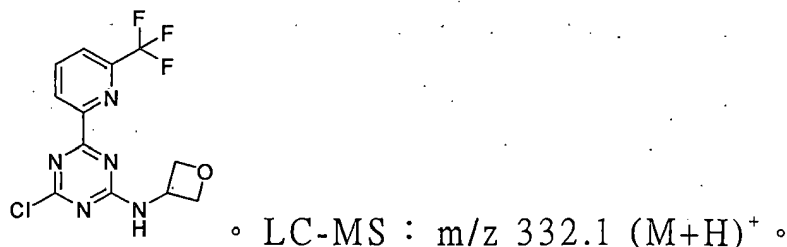
(4-氯-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2-基)-異丙基-胺。



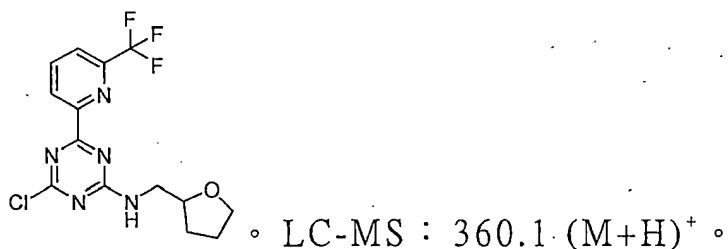
4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺，其直接用於下一步驟中。



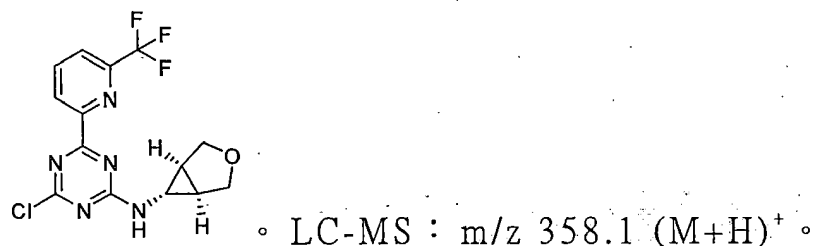
4-氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基-氧雜環丁烷-3-基-胺，其直接用於下一步驟中。



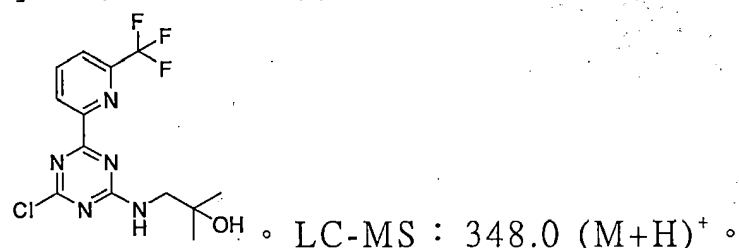
4-氯-N-((四氫呋喃-2-基)-甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺，其直接用於下一步驟中。



[4-氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-胺，其直接用於下一步驟中。

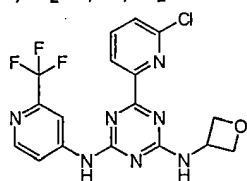


1-[4-氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-甲基-丙-2-醇。



實例 3，步驟 5：製備 6-(6-氯-吡啶-2-基)-N-氧雜環丁烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺-化合物 356。向 4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺 (0.23 g, 0.78 mmol) 於無水二噁烷 (3 mL) 中之溶液中添加 2-三氟甲基-吡啶-4-基胺 (0.13 g, 0.78 mmol)、t-BuONa (0.15 g, 1.56 mmol) 及 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.057 g, 0.078 mmol)。在 80°C 下在 N<sub>2</sub> 下攪拌混合物 1 小時。混合物藉由水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由標準方法純化以得到 6-(6-氯-吡啶-2-基)-N-氧雜環丁烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-

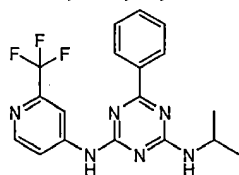
基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.5 (m, 2H), 8.4 (m, 1H), 8.3-8.1 (m, 0.5H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 0.6H), 7.6 (m, 1H), 5.1-5.5 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  424.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

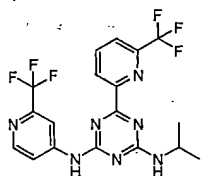
遵循流程 3 利用適當中間物及試劑類似地產生下述其他式 I 化合物。

化合物 334- $N^2$ -異丙基-6-苯基- $N^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



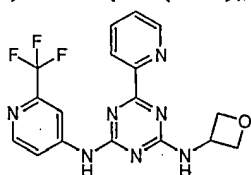
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.65-8.75 (m, 2H), 8.5 (m, 2H), 8.15-8.3 (m, 0.5H), 8.0 (m, 1H), 7.82 (m, 0.6H), 4.2-4.6 (m, 1H), 1.3 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  375.0 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 335- $N^2$ -異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- $N^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



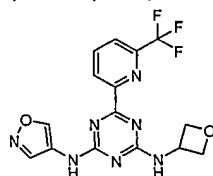
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.6 (m, 2H), 8.5 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 7.78 (m, 0.7H), 4.24-4.27 (m, 1H), 1.3 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  444.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 336-*N*<sup>2</sup>-(氧雜環丁烷-3-基)-6-(吡啶-2-基)-*N*<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



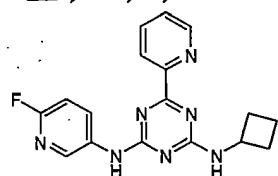
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>): δ 8.7 (m, 1H), 8.46-8.52 (m, 3H), 7.89-8.23 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 5.15-5.55 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7 (m, 2H) 。 LC-MS : *m/z* 390.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 337-*N*<sup>2</sup>-(異噁唑-4-基)-*N*<sup>4</sup>-(氧雜環丁烷-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>): δ 9.35-9.05 (m, 1H), 8.6-8.7 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7-4.8 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) 。 LC-MS : *m/z* 343.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

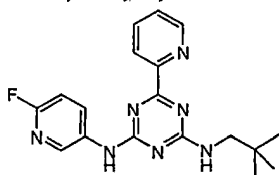
化合物 345-*N*<sup>2</sup>-環丁基-*N*<sup>4</sup>-(6-氟吡啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.11 (br.s., 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.26-8.06 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 4.65-4.39 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H) 。

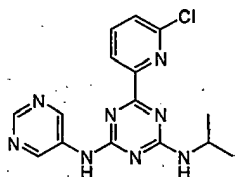
LC-MS : *m/z* 338.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 363-*N*<sup>2</sup>-(6-氟吡啶-3-基)-*N*<sup>4</sup>-新戊基-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



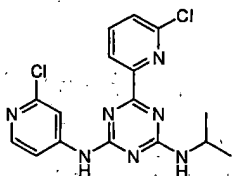
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.82 (s., 1H), 8.53-8.41 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.76-4.90 (m, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 1.01 (s, 9H). LC-MS: m/z 354.2 (M+H)<sup>+</sup>.

化合物 353-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-异丙基-*N*<sup>4</sup>-(嘧啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



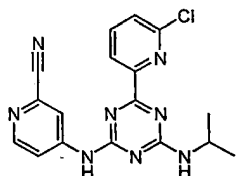
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>): δ 9.37 (m, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 4.2-4.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H). LC-MS: m/z 390.2 (M+H)<sup>+</sup>.

化合物 354-6-(6-氯吡啶-2-基)-*N*<sup>2</sup>-(2-氯吡啶-4-基)-*N*<sup>4</sup>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



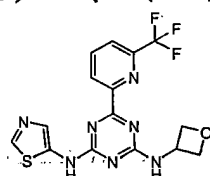
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>): δ 8.41-8.44 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 7.96-8.0 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 376.2 (M+H)<sup>+</sup>.

化合物 355-4-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(異丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)2-氰吡啶



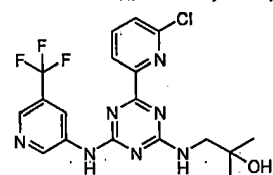
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  8.55-8.7 (m, 3H), 8.0 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 4.6-4.25 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H). LC-MS :  $m/z$  367.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 357- $\text{N}^2$ -(氧雜環丁烷-3-基)- $\text{N}^4$ -(噻唑-5-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  9.19-8.79 (m, 2 H), 8.50-8.40 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H). LC-MS :  $m/z$  396.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

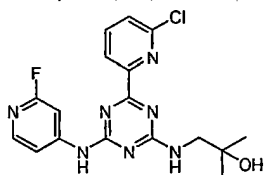
化合物 367-1-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.98-7.94 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.26 (s, 6H). LC-MS :  $m/z$  440.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )

化合物 368-1-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(2-氟吡啶-4-基

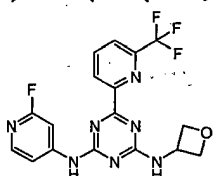
胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.37-8.33 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)。

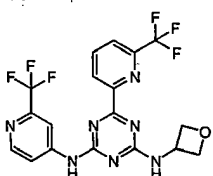
LC-MS :  $m/z$  390.2 (M+H)

化合物 377- $N^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $N^4$ -(氧杂环丁烷-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  8.67 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.8-8.05 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 5.15-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.75 (m, 2H)。LC-MS :  $m/z$  408 (M+H) $^+$ 。

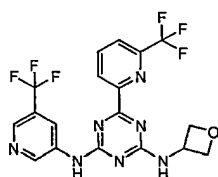
化合物 378- $N^2$ -(氧杂环丁烷-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- $N^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  8.7 (m, 1H), 8.6-8.35 (m, 2H), 8.1-8.3 (m, 1.4H), 7.85-8.0 (m, 1.7H), 5.4-5.15 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.75 (m, 2H)。LC-MS :  $m/z$  458.2 (M+H) $^+$ 。

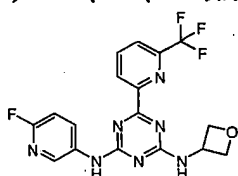
化合物 379- $N^2$ -(氧杂环丁烷-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- $N^4$ -(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-

二胺



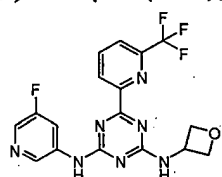
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.2-10.8 (m, 1H), 9.0-9.4 (m, 2H), 8.5-8.9 (m, 3H), 8.3 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.7 (m, 2H), 4.6 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  458.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 380- $N^2$ -(6-氟吡啶-3-基)- $N^4$ -(氧雜環丁烷-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.5-8.7 (m, 2H), 8.3-8.55 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.0-7.15 (m, 1H), 5.1-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  407 ( $M+H$ ) $^+$ .

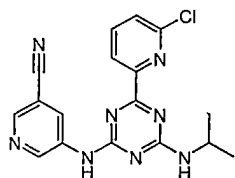
化合物 381- $N^2$ -(5-氟吡啶-3-基)- $N^4$ -(氧雜環丁烷-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.6-8.7 (m, 3H), 8.1-8.22 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 5.1-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.72 (m, 2H).

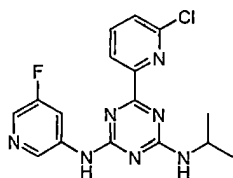
LC-MS:  $m/z$  407 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 382-5-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(異丙胺基)吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)菸鹼甲腈



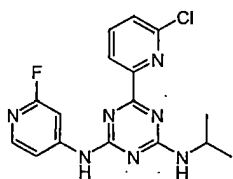
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.95-8.77 (m, 2H), 8.71-8.67 (m, 1H), 8.56-8.51 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 4.60-4.29 (m, 1H), 1.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H) LC-MS:  $m/z$  367.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 383-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(5-氟吡啶-3-基)- $N^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 1.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H) LC-MS:  $m/z$  360.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

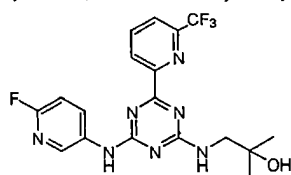
化合物 384-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $N^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.45-8.41 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.47-4.24 (m, 1H), 1.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H) LC-MS:  $m/z$  360.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

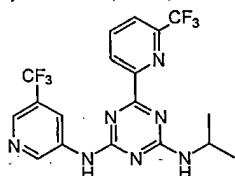
化合物 385-1-(4-(6-氟吡啶-3-基氨基)-6-(6-(三氟甲

基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



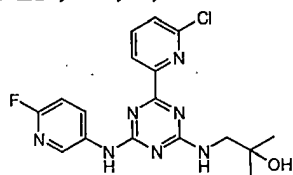
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.63-8.75 (m, 2 H), 8.42-8.56 (m, 1 H), 8.26-8.30 (q,  $J = 8$ , 1 H), 8.04-8.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 3.60-3.68 (d,  $J = 32.4$  Hz, 2 H), 1.35 (s., 6 H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  424.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 386- $\text{N}^2$ -異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- $\text{N}^4$ -(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.04-8.96 (m, 2 H), 8.68-8.64 (m, 1 H), 8.49-8.47 (m, 1 H), 8.20-8.16 (m, 1 H), 7.96-7.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.60-4.20 (m, 1 H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6 H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  444.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

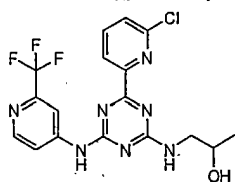
化合物 388-1-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(6-氟吡啶-3-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.42-8.31 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 3.52 (s., 2H), 1.27 (s., 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  390.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )

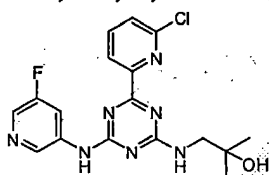
化合物 389-1-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)吡

啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇



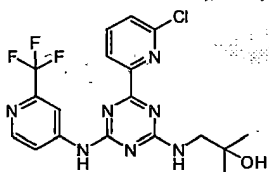
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.46-7.92 (m, 3H), 7.91-7.52 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.52-3.33 (m, 2H), 1.16 (t,  $J = 8.0$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  426.2 ( $M+H$ )。

化合物 390-1-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(5-氟吡啶-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



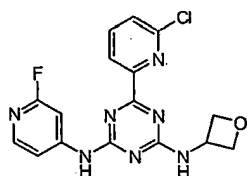
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.63-8.43 (m, 2H), 8.16-8.16 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.30 (s, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  390.2 ( $M+H$ )。

化合物 391-1-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



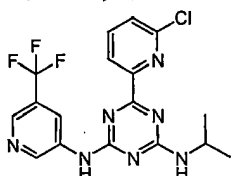
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.62-8.17 (m, 3H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  440.3 ( $M+H$ )。

化合物 393-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $N^4$ -(氧杂环丁烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



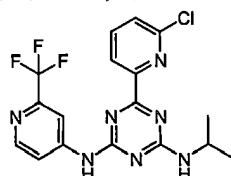
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.6-10.8 (m, 2H), 8.8-9.2 (m, 1H), 8.3-8.5 (m, 1H), 7.9-8.2 (m, 2.4H), 7.6-7.8 (m, 2.5H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.75(m, 2H), 4.6(m, 2H). LC-MS :  $m/z$  373 (M+H) $^+$ .

化合物 394-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



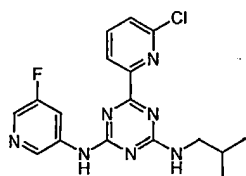
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.15-8.70 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.50-4.18 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 8$  Hz, 6H). LC-MS :  $m/z$  410.2 (M+H) $^+$ .

化合物 396-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.86-8.67 (br.s, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.23-7.61 (m, 3H), 4.53-4.13 (m, 1H), 1.32 (s, 6H). LC-MS :  $m/z$  410.2 (M+H) $^+$ .

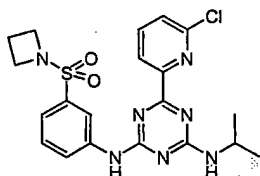
化合物 399-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^2$ -(5-氟吡啶-3-基)- $N^4$ -异丁基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.67-8.41 (m, 3H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.96-7.62 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.00 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H)。

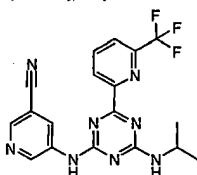
LC-MS :  $m/z$  374.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 400- $N^2$ -(3-(氮雜環丁烷-1-基磺酰基)苯基)-6-(6-氯吡啶-2-基)- $N^4$ -異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 2.1-2.06 (m, 2H), 1.32-1.30 (d,  $J = 8$  Hz, 6H)。

化合物 401-5-(4-(異丙胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)菸鹼甲腈

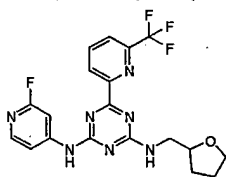


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.96-8.84 (m, 2 H), 8.59-8.54 (m, 1 H), 8.42-8.397 (m, 1 H), 8.11-8.07 (m, 1 H), 7.87-7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.47-4.12 (m, 1 H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H)。

LC-MS :  $m/z$  401.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

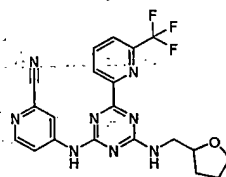
化合物 402- $N^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $N^4$ -((四氫呋喃-2-基)

甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



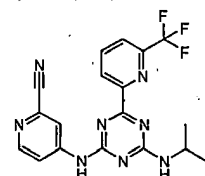
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.69 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 8.22 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 8.04-7.98 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.53 (dd,  $J$  = 10.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1 H), 3.99-3.96 (m, 1 H), 3.83-3.78 (m, 1 H), 3.70-3.63 (m, 2 H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H). LC-MS :  $m/z$  436.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 403-4-(4-((四氢呋喃-2-基)甲胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)2-氰吡啶



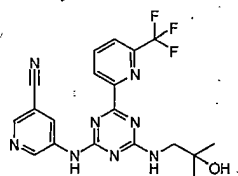
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.68 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 8.59 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1 H), 8.46 (dd,  $J$  = 14.0 Hz, 5.8 Hz, 2 H), 8.21 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1 H), 3.99-3.93 (m, 1 H), 3.84-3.78 (m, 1 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H). LC-MS :  $m/z$  443.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 404-4-(4-(异丙胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)2-氰吡啶



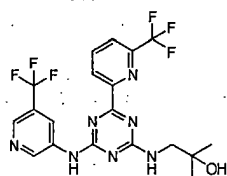
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.72-8.65 (m, 1H), 8.59 (s, 1 H), 8.48 (dd,  $J = 10.4$  Hz, 6.0 Hz, 1 H), 8.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 4.49-4.25 (m, 1 H), 1.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 6 H) 。 LC-MS :  $m/z$  401.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 405-5-(4-(2-羟基-2-甲基丙胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)菸鹼甲腈



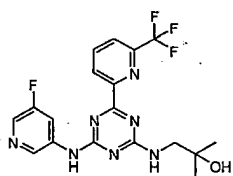
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.03-9.12 (m, 1 H), 8.70-8.78 (m, 3 H), 8.37-8.45 (m, 1 H), 8.18-8.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 1.35 (s, 6 H) 。 LC-MS :  $m/z$  431.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 406-2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)丙-2-醇



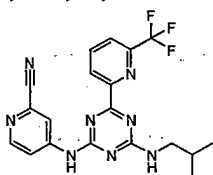
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.00-9.18 (m, 2 H), 8.69-8.71 (m, 1 H), 8.51-8.54 (m, 1 H), 8.20-8.22 (m, 1 H), 7.98-8.00 (m, 1 H), 3.57-3.65 (d,  $J = 30.8$  Hz, 2 H), 1.30 (s, 6 H) 。 LC-MS :  $m/z$  474.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 407-1-(4-(5-氟吡啶-3-基胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



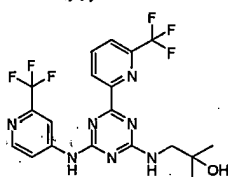
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.92 (s, 1 H), 8.81-8.83 (m, 1 H), 8.53-8.58 (m, 3 H), 8.26-8.28 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 1.35 (s, 6 H)  $\circ$  LC-MS:  $m/z$  424.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 408-4-(4-(异丁氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)2-氰吡啶



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  10.7 (s, 1 H), 8.52-8.70 (m, 4 H), 8.30-8.34 (m, 1 H), 8.11-8.13 (m, 1 H), 7.93-8.05 (m, 1 H), 3.21-3.24 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 1.95-2.00 (m, 1 H), 0.96-0.98 (q,  $J = 3.6$  Hz, 6 H)  $\circ$  LC-MS:  $m/z$  415.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

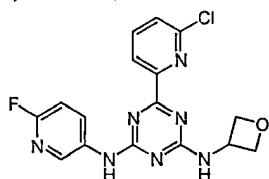
化合物 409-2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.62-8.68 (m, 2 H), 8.47-8.50 (m, 1 H), 8.18-8.21 (m, 1 H), 7.96-7.98 (m, 1 H), 7.82-7.84 (m, 1 H), 3.56-3.63 (d,  $J = 28$  Hz, 2 H), 1.30 (s, 6 H)  $\circ$  LC-MS:  $m/z$  474.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 410-6-(6-氟吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(6-氟吡啶-3-

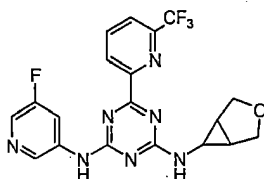
基)-N<sup>4</sup>-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.50-8.31 (m, 3H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.02-4.90 (m., 1H), 4.88-4.84 (m., 2H), 4.61-4.59 (m, 2H)

LC-MS : m/z 374.2 (M+H)<sup>+</sup>。

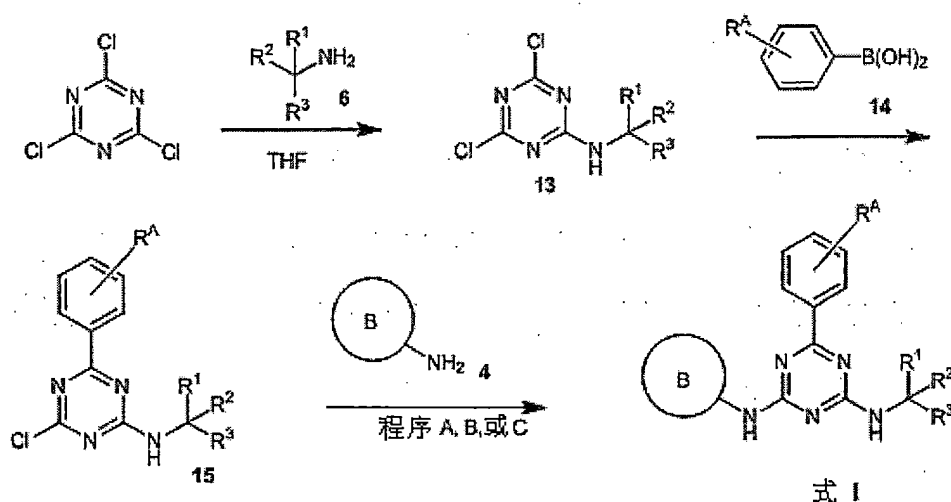
化合物 411-N<sup>2</sup>-(3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-N<sup>4</sup>-(5-氟吡啶-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



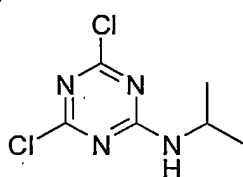
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.04-10.06 (m, 1H), 8.69-8.91 (m, 1H), 8.47-8.58 (m, 2H), 8.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19-8.24 (m., 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 3.98 (d., J = 8.0 Hz, 2H), 3.69 (d., J = 8.0 Hz, 2H), 2.57-2.61 (m, 1H), 1.97 (s, 2H)。  
LC-MS : m/z 434.2 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 4. 製備式 I 化合物，其中 A 環為經取代之苯基。藉由下述通用流程 4 製備此實例之化合物。

流程 4



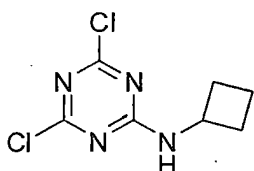
**實例 4，步驟 1：製備 4,6-二氯-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺** 在 0°C 下向 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (4.0 g, 0.0217 mol) 於 THF (25 mL) 中之溶液中添加異丙胺 (1.27 g, 0.0217 mmol)。在室溫下攪拌混合物 12 小時。藉由 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液將混合物調節至 pH 7 且用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合併之有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由管柱層析純化以得到呈無色油狀之 4,6-二氯-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺。



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.27 (m, 6H), 4.21-4.26 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H)。

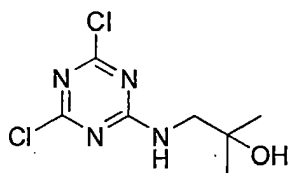
遵循步驟 1 之程序使用適當胺 6 製備以下中間物 (13)。

**4,6-二氯-N-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺**，其直接用於下一步驟中。



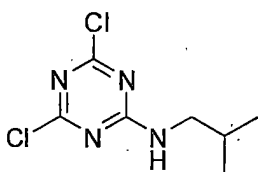
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71-1.83 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.37-2.46 (m, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.04 (br. 1H)。

1-(4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基胺基)-2-甲基-丙-2-醇，其直接用於下一步驟中。



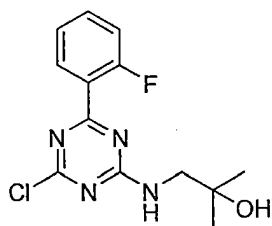
LCMS:  $m/z$  237.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

4,6-二氯-N-異丁基-1,3,5-三嗪-2-胺，其直接用於下一步驟中。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 6H), 1.75-1.94 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 2H), 6.29 (br, 1H)。

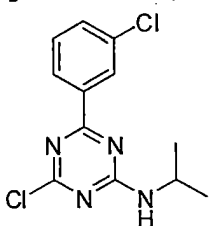
實例 4，步驟 2：製備 1-[4-氯-6-(2-氟-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-甲基-丙-2-醇。向 4,6-二氯-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 (1.0 g, 4.83 mmol)、3-氟苯基硼酸 (0.671 g, 0.00483 mol) 及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.15 g, 0.00966 mol) 於二噁烷/水 (12 mL/2.4 mL) 中之混合物中添加  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.56 g, 483 mmol)。將混合物加熱至  $80^\circ\text{C}$  持續 2 小時。濃縮混合物且藉由  $\text{SiO}_2$  層析純化以得到呈白色固體狀之 1-[4-氯-6-(2-氟-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-甲基-丙-2-醇。



LCMS :  $m/z$  297.1 (M+H)<sup>+</sup> .

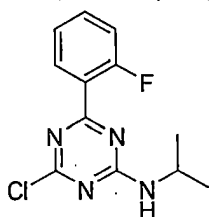
使用適當硼酸 14 及適當起始中間物 13 ,藉由 實例 4 ,  
步驟 2 之方法製備其他中間物 15 。

[4-氯-6-(3-氯-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-異丙基-胺



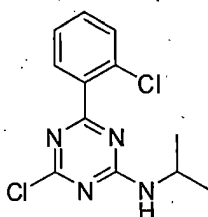
LCMS :  $m/z$  282.9 (M+H)<sup>+</sup> .

4-氯-6-(2-氟苯基)-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺



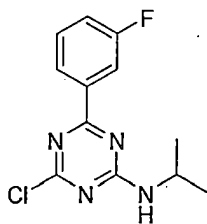
LCMS :  $m/z$  266.8 (M+H)<sup>+</sup> .

4-氯-6-(2-氯苯基)-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺



LCMS :  $m/z$  282.8 (M+H)<sup>+</sup> .

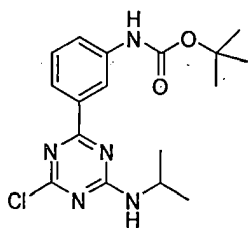
4-氯-6-(3-氟苯基)-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺



LCMS :  $m/z$  266.9 (M+H)<sup>+</sup>。

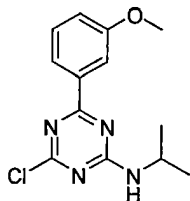
[3-(4-氯-6-異丙胺基-[1,3,5]三嗪-2-基)-苯基]-胺基甲

酸第三丁酯



LCMS :  $m/z$  364.2 (M+H)<sup>+</sup>。

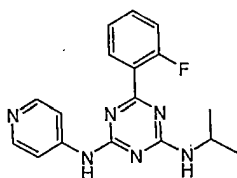
[4-氯-6-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-異丙基-胺



LCMS :  $m/z$  279.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 4，步驟 3(程序A)：製備化合物 227-6-(2-氟苯基)-N<sup>2</sup>-異丙基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

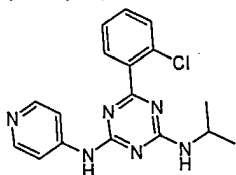
將 4-氯-6-(2-氟苯基)-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 (290 mg, 1.1 mmol)、吡啶-4-胺 (103 mg, 1.1 mmol)、CsF (554 mg, 2.2 mmol) 及 DIPEA (0.425 g, 3.3 mmol) 於 DMSO (4 mL) 中之混合物加熱至 80℃ 持續 2 小時。過濾混合物且藉由標準方法純化以得到 6-(2-氟苯基)-N<sup>2</sup>-異丙基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.32 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.89 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 6H)。LC-MS :  $m/z$  325.0 ( $M+H$ ) $^+$ 。

亦使用步驟 3 之程序及適當胺 4 製備以下化合物。

化合物 226-6-(2-氯苯基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

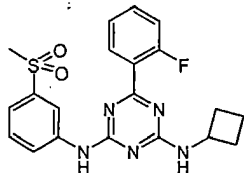


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.31 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 7.87 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 4.31-4.26 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 6H)。LC-MS :  $m/z$  341.0 ( $M+H$ ) $^+$ 。

實例 4，步驟 3(程序B)：化合物 317- $N^2$ -環丁基-6-(2-氟苯基)- $N^4$ -(3-(甲磺醯基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

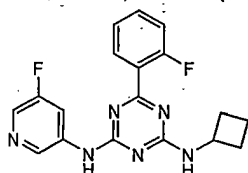
在 80°C 下攪拌 [4-氯-6-(2-氟-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-環丁基-胺 (150 mg, 0.538 mmol) 及 3-甲磺醯基-苯胺 (111 mg, 0.648 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之混合物 8 小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯 10/1) 指示反應完全且添加水。混合物用乙酸乙酯萃取且有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。過濾且濾液在真空中濃縮以得到粗 N-環丁基-6-(2-

氟-苯基)-N'-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺，其藉由標準方法純化以得到純 N-環丁基-6-(2-氟-苯基)-N'-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 9.00-8.61 (m, 1H), 8.16-7.76 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H)。LC-MS :  $m/z$  414.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

**實例 4，步驟 3(程序 C)：合成化合物 318-N-環丁基-6-(2-氟-苯基)-N'-(5-氟-吡啶-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。**在 80°C 下在  $N_2$  下攪拌 [4-氯-6-(2-氟-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-環丁基-胺 (300 mg, 1.08 mmol)、5-氟-吡啶-3-基胺 (145 mg, 1.29 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (80 mg, 0.11 mmol) 及  $t\text{-BuONa}$  (208 mg, 2.17 mmol) 於二噁烷 (15 mL) 中之混合物 2 小時。冷卻至室溫且添加水。用乙酸乙酯萃取且有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液且殘餘物藉由標準方法純化以獲得 N-環丁基-6-(2-氟-苯基)-N'-(5-氟-吡啶-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。

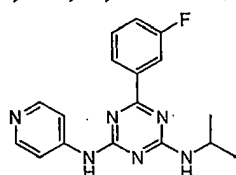


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.73-8.44 (m, 2H), 8.08 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 7.53 (br.s., 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.58-4.51 (m,

1H), 2.42 (br.s., 2H), 2.09 (t,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 1.80 (br.s., 2H)。LC-MS:  $m/z$  355.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

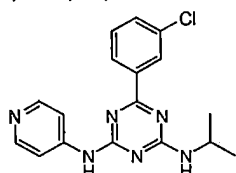
使用適當中間物 15 及適當胺 4, 根據實例 4, 步驟 3 (程序 C) 類似地製備以下化合物。

化合物 184-6-(3-氟苯基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



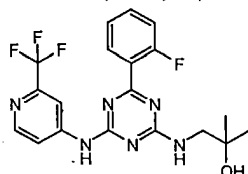
<sup>1</sup>H NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35-8.31 (m, 2H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.10 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  325.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 185-6-(3-氯苯基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



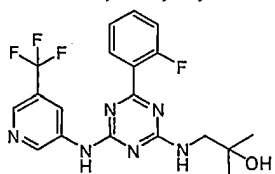
<sup>1</sup>H NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.38-8.30 (m, 4H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.41-4.23 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  340.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 319-1-(4-(2-氟苯基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



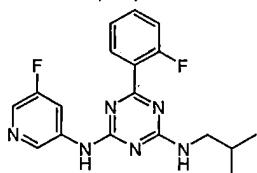
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.65 (s, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.19-7.85 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 6H) 。 LC-MS :  $m/z$  423.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 392-1-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



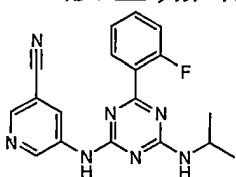
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  8.8-9.1 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 1.25 (m, 6H) 。 LC-MS :  $m/z$  428.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 320-6-(2-氟苯基)- $\text{N}^2$ -(5-氟吡啶-3-基)- $\text{N}^4$ -异丁基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



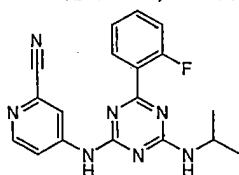
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.64-8.48 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.6$ , 1H), 7.29 (t,  $J = 11.0$ , 1H), 3.32 (br.s., 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 6H) 。 LC-MS :  $m/z$  357.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 321-5-(4-(2-氟苯基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苄腈甲腈



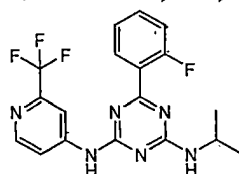
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.25-10.14 (m, 1H), 9.14 (t,  $J$  = 2.40, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  350.2 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

化合物 369-4-(4-(2-氟苯基)-6-(異丙氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)2-氰吡啶



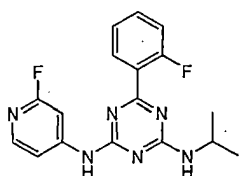
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.59 (m, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.32-7.23 (m., 2H), 4.29-4.27 (m., 2H), 3.05 (s., 1H), 1.16 (dd,  $J$  = 4, 400 MHz, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  350.2 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

化合物 370-6-(2-氟苯基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



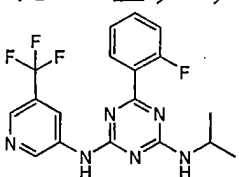
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.65-8.64 (m, 2H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.45-7.35 (m., 2H), 4.38-4.35 (m., 1H), 1.39 (dd,  $J$  = 4, 400 MHz, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  393.0 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

化合物 371-6-(2-氟苯基)- $N^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $N^4$ -異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



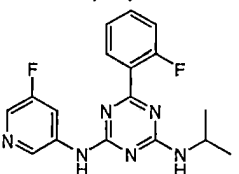
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.20-8.15 (m, 2H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.37-4.35 (m., 1H), 1.37 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  342.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 372-6-(2-氟苯基)- $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ -(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



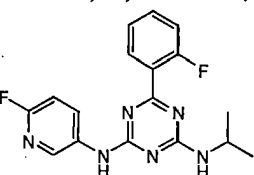
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.31-8.77 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.47-7.41 (m., 2H), 4.33-4.32 (m., 1H), 1.37 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  393.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 374-6-(2-氟苯基)- $\text{N}^2$ -(5-氟吡啶-3-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



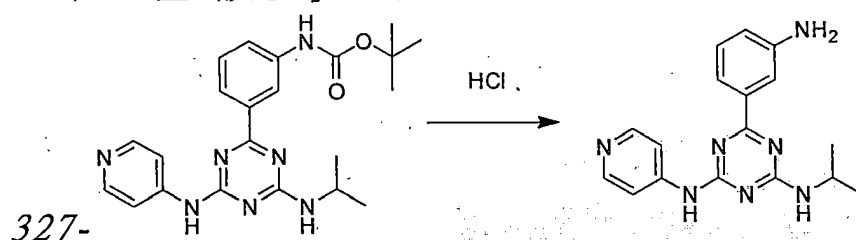
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.69-8.61 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.31-7.21 (m., 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.31 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  343.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 387-6-(2-氟苯基)- $\text{N}^2$ -(6-氟吡啶-3-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



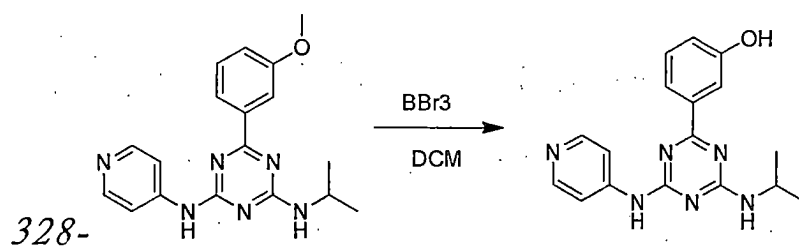
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.57 (m, 1H), 8.42-8.37 (m, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.55-7.51 (m., 1H), 7.30-7.05 (m, 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.29 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H)。LC-MS :  $m/z$  342.9 ( $M+H$ ) $^+$ 。

製備 1-[4-(3-胺基-苯基)-6-(吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基-胺基]-2-甲基-丙-2-醇 化合物



在  $0^\circ\text{C}$  下在  $\text{N}_2$  下向 1-[4-(3-N-(BOC-胺基)-苯基)-6-(吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-甲基-丙-2-醇 (100.2 mg, 0.24 mmol) 於乙酸乙酯 (1 mL) 中之混合物中添加  $\text{HCl}$ /乙酸乙酯 (4 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 顯示反應完全。濃縮混合物以得到殘餘物，其藉由標準方法純化以得到 1-[4-(3-胺基-苯基)-6-(吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-甲基-丙-2-醇。 $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.44-8.40 (m, 2H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.45-4.26 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H)。LC-MS :  $m/z$  322.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

製備 3-[4-異丙胺基-6-(吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚 化合物



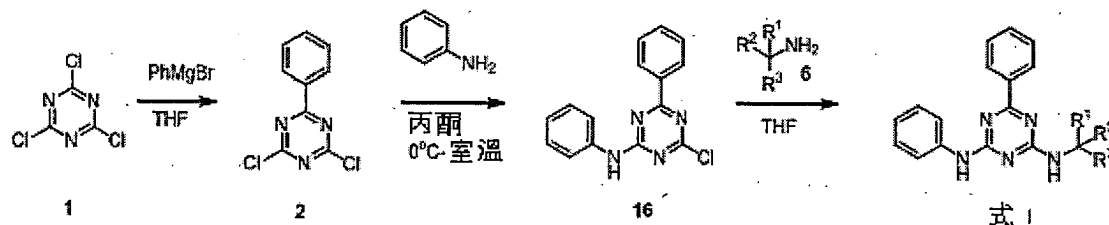
在  $-78^\circ\text{C}$  下在  $\text{N}_2$  下向  $N$ -異丙基-6-(3-甲氧基-苯基)- $N'$ -吡啶-4-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺 (200 mg, 0.6 mmol) 於  $\text{DCM}$  (10 mL) 中之混合物中添加  $\text{BBr}_3$  (60 mg, 0.6 mol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 90 分鐘，隨後傾至水 (2 mL) 中。在攪拌 20 分鐘之後，向混合物中添加  $\text{NaHCO}_3$  以將 pH 值調節至 7 且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮以得到殘餘物，其藉由標準方法純化以得到 3-[4-異丙胺基-6-(吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.12-11.05 (m, 1H), 9.72 (br.s., 1H), 8.67-8.60 (m, 2H), 8.38-8.31 (m, 2H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.32 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.433-4.17 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  323.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

實例 5. 製備式 I 化合物，其中 A 環及 B 環為苯基。

藉由下述通用流程 5 製備此實例之化合物。

流程 5



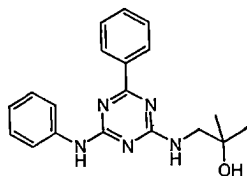
實例 5 步驟 2: 製備 4-氯- $N$ ,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2-胺。

在  $0^\circ\text{C}$  下在  $\text{N}_2$  下經由注射器向 2,4-二氯-6-苯基-1,3,5-三嗪

(1. g, 4.4 mol)於丙酮(10 mL)中之溶液中逐滴添加苯胺(0.41 g, 4.4 mol)於丙酮(2 mL)中之溶液。在添加之後，在 0°C 下在 N<sub>2</sub> 下攪拌混合物 4 小時。用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 將反應混合物調節至 pH 7。將濾餅溶解於乙酸乙酯(500 mL)中，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且經由矽膠層析純化以得到呈白色固體狀之 4-氯-N,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2-胺。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 5.57-5.49 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 6H)。

**實例步驟 3：製備 2,6-二苯基-N<sup>4</sup>-(四氫呋喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺四氫呋喃-3-胺。**化合物 203-在室溫下經由注射器向(4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-苯基-胺(150 mg, 0.532 mmol)於無水 THF (5 mL)中之溶液中添加 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇(71 mg, 0.796 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液且在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。反應藉由水(15 mL)淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且藉由標準方法純化以得到純 2-甲基-1-(4-苯基-6-苯基胺基-[1,3,5]三嗪-2-基-胺基)-丙-2-醇。

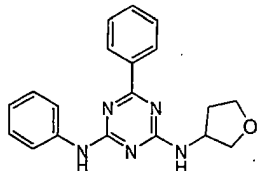


<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.35 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 1.26 (s, 6H)。

LC-MS: m/z 336.2 (M+H)<sup>+</sup>。

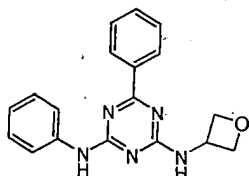
遵循實例 5，步驟 3 使用適當胺 6 產生其他化合物。

化合物 174-*N*<sup>2</sup>,6-二苯基-*N*<sup>4</sup>-(四氫呋喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



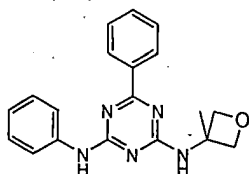
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.39 (br.s., 1H), 8.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (br.s., 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.76 (dd, *J* = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H) 。 LC-MS : *m/z* 333.9 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 175-*N*<sup>2</sup>-(氧雜環丁烷-3-基)-*N*<sup>4</sup>,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.71 (br.s., 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.30 (br.s., 2H), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.93 (br.s., 2H), 4.69 (br.s., 2H) 。 LC-MS : *m/z* 320.0 (M+H)<sup>+</sup> 。

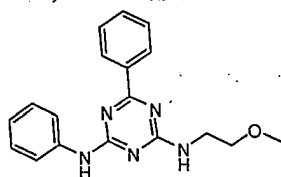
化合物 176-*N*<sup>2</sup>-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-*N*<sup>4</sup>,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.70 (br, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.06 (br.s., 1H), 4.88 (br.s., 2H), 4.52-4.88 (br.s., 2H), 1.77 (s, 3H)。

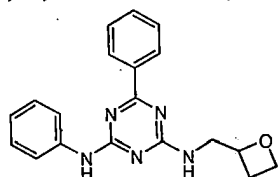
LC-MS :  $m/z$  334.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 225- $N^2$ -(2-甲氧基乙基)- $N^4$ ,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



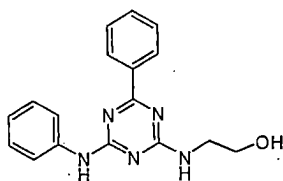
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.42-8.34 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.7-3.58 (m, 4H), 3.41 (s, 3H)。LC-MS :  $m/z$  322.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 237- $N^2$ -(氧杂环丁烷-2-基甲基)- $N^4$ ,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.40-8.33 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.1-5.04 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 2H), 3.89-3.68 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H)。LC-MS :  $m/z$  333.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

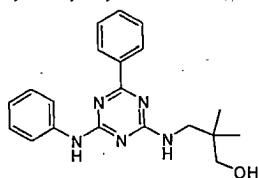
化合物 238-2-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)乙醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.39-8.31 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.02 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.76 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H)。

LC-MS :  $m/z$  308.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

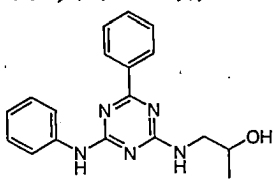
化合物 239-2,2-二甲基-3-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙-1-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.35-8.29 (m, 2H), 7.74 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.32 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 3.39 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 0.94 (s, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  350.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 240-1-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇

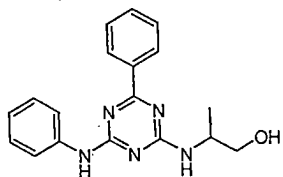


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.39-8.32 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 2H), 1.22 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

LC-MS :  $m/z$  321.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

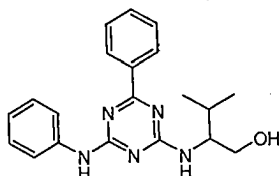
化合物 241-2-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基

## 胺基)丙-1-醇



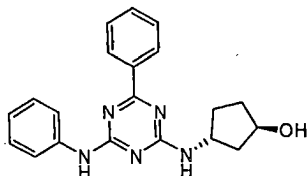
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.39-8.32 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。LC-MS :  $m/z$  322.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 242-3-甲基-2-(4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三  
 嗪-2-基胺基)丁-1-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.41-8.33 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.73 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 3H)。LC-MS :  $m/z$  350.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

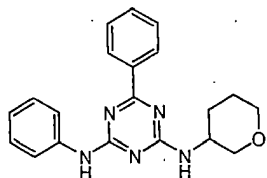
化合物 267-(1R,3R)-3-(4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三  
 嗪-2-基胺基)環戊醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.42-8.32 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 2.32-2.25 (m,

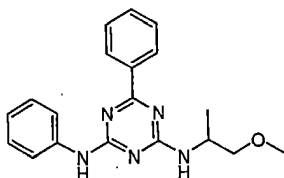
1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H) 。 LC-MS : m/z 348.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 268-*N*<sup>2</sup>,6-二苯基-*N*<sup>4</sup>-(四氫-2*H*-嘧喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ : 8.43-8.36 (m, 2H), 7.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 3H) 。 LC-MS : m/z 348.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

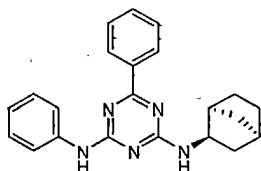
化合物 269-*N*<sup>2</sup>-(1-甲氧基丙-2-基)-*N*<sup>4</sup>,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ : 8.41-8.35 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) 。

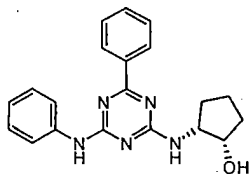
LC-MS : m/z 336.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 296-*N*<sup>2</sup>-((1*S*,2*R*,4*R*)-雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-*N*<sup>4</sup>,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



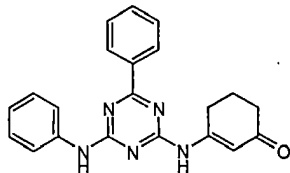
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.60-9.47 (m, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.80-7.61 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.31 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.65-1.1 (m, 8H). LC-MS :  $m/z$  358.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 352-(1*S*,2*R*)-2-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)環戊醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.42-8.32 (m, 2H), 7.77 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.34 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.42-4.23 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H). LC-MS :  $m/z$  348.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 362-3-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)環己-2-烯酮

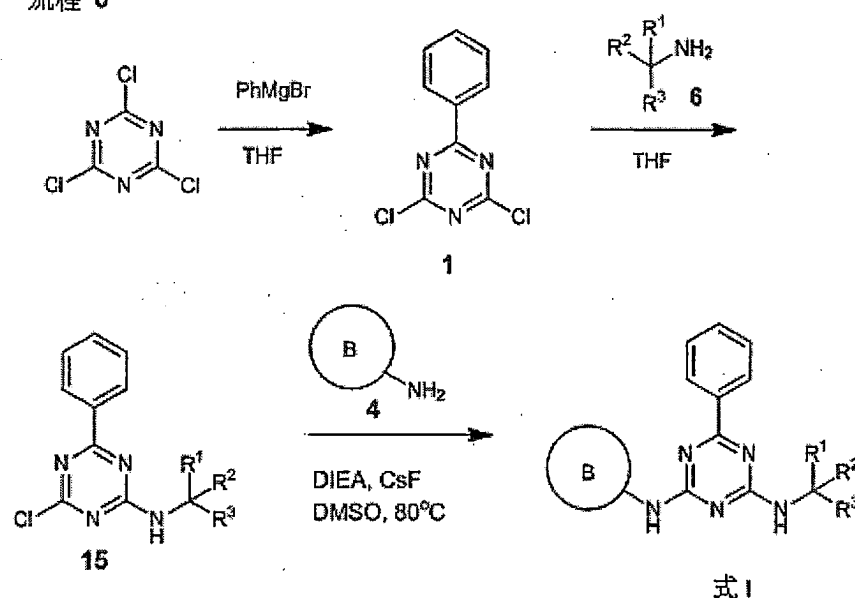


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.47 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (br.s., 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.39 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (br.s., 1H), 7.12 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.75 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.43 (t,

$J = 6.2 \text{ Hz}$ , 2H), 2.12-2.03 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  358.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

實例 6. 製備其他式 I 化合物，其中 A 環為苯基。藉由下述通用流程 6 製備此實例之化合物。

流程 6



實例 6，步驟 2：製備第三丁基-(4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-胺

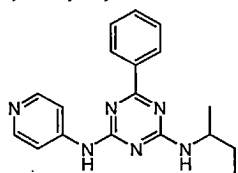
在室溫下在  $\text{N}_2$  下經由注射器向 2,4-二氯-6-苯基-1,3,5-三嗪 (500 mg, 2.212 mmol) 於無水 THF (4 mL) 中之溶液中逐滴添加第三丁胺 (194.1 mg, 2.654 mol) 於 THF (1 mL) 中之溶液。在添加之後，在室溫下在  $\text{N}_2$  下攪拌混合物 2 小時。反應藉由水 (5 mL) 淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經乾燥，濃縮以得到呈白色固體狀之第三丁基-(4-氯-6-苯基-[1,3 及 5]-三嗪-2-基)-胺，其不經純化即直接用於下一步驟中。

使用上述標準程序，其他胺 6 亦用於得到所要中間物且亦不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

實例 6，步驟 3：製備化合物 227 6-(2-氟苯基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。將第三丁基-(4-氯-6-苯基-[1,3 及 5]三嗪-2-基)-胺(186.1 mg, 0.71 mmol)、吡啶-4-胺(80 mg, 0.85 mmol)、CsF (107.85 mg, 0.71 mmol)及DIEA (275.30 mg, 2.13 mmol)於DMSO (4 mL)中之混合物加熱至 80°C 持續 2 小時。過濾混合物且藉由標準方法純化以得到 6-(2-氟苯基)- $N^2$ -異丙基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。此化合物亦藉由實例 4 之步驟 3，程序A產生。

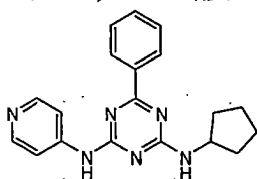
使用適當胺 6 及適當胺 4 根據流程 6 及此實例中所述之方法產生本發明之一個態樣之其他化合物。

化合物 186- $N^2$ -第二丁基-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



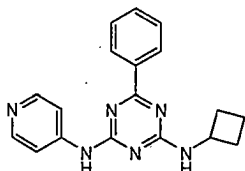
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.44-8.33 (m, 4H), 7.92 (m, 2H), 7.54 (t,  $J$  = 7.14 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.14 Hz, 2H), 4.30-4.09 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.28 (d,  $J$  = 6.56 Hz, 3H), 1.02 (t,  $J$  = 7.29 Hz, 3H)。LC-MS:  $m/z$  321.1 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 287- $N^2$ -環戊基-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



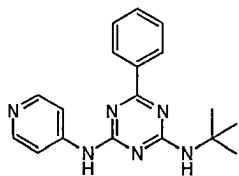
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.43-8.37 (m, 4H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 4.52-4.36 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 6H) 。 LC-MS :  $m/z$  333.1 ( $M+H$ ) $^+$  。

化合物 188- $N^2$ -環丁基-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



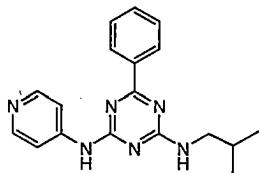
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.50-8.30 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H) 。 LC-MS :  $m/z$  319.1 ( $M+H$ ) $^+$  。

化合物 189- $N^2$ -第三丁基-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.50-8.30 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 1.56 (m, 9H) 。 LC-MS :  $m/z$  321.1 ( $M+H$ ) $^+$  。

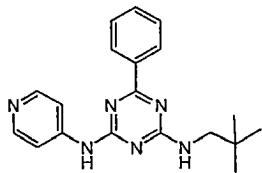
化合物 190- $N^2$ -異丁基-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.35-8.21 (m, 4H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 3.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 1.96-1.87 (m,

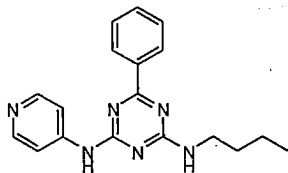
1H), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H) ° LC-MS :  $m/z$  321.0 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 191-*N*<sup>2</sup>-新戊基-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



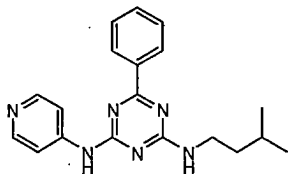
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.57-8.52 (m, 1H), 8.43-8.28 (m, 4H), 7.60-7.37 (m, 3H), 3.36 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 0.94 (d,  $J = 9.6$  Hz, 9H) ° LC-MS :  $m/z$  335.1 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 211-*N*<sup>2</sup>-丁基-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.37-8.25 (m, 4H), 7.84 (d,  $J = 6.41$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.12$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.12$  Hz, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.23$  Hz, 3H) ° LC-MS :  $m/z$  321.0 (M+H)<sup>+</sup> °

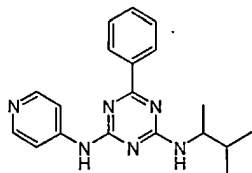
化合物 212-*N*<sup>2</sup>-異戊基-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.30-8.18 (m, 4H), 7.77 (d,  $J = 5.98$  Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.86 (d,  $J = 6.52$  Hz, 3H) ° LC-MS :  $m/z$  335.1

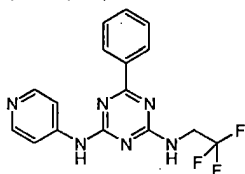
(M+H)<sup>+</sup>。

化合物 213-N<sup>2</sup>-(3-甲基丁-2-基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



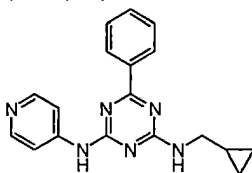
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.33-8.23 (m, 4H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.03 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 4.14-3.97 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.69 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 6H)。LC-MS : m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 215-6-苯基-N<sup>2</sup>-(吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.44 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 4.35-4.20 (m, 2H)。LC-MS : m/z 346.9 (M+H)<sup>+</sup>。

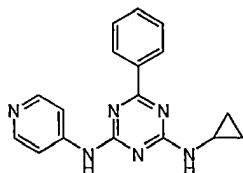
化合物 216-N<sup>2</sup>-(環丙基甲基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.43-8.32 (m, 4H), 7.91 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.21 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.21 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.54 (m, 2H), 0.32 (m,

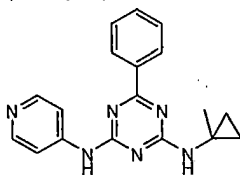
2H)。LC-MS :  $m/z$  319.0 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 217-*N*<sup>2</sup>-環丙基-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



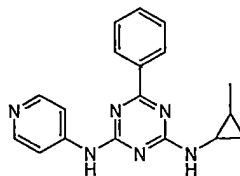
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.46-8.33 (m, 4H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 2.88-2.99 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)。LC-MS :  $m/z$  305.0 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 218-*N*<sup>2</sup>-(1-甲基環丙基)-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



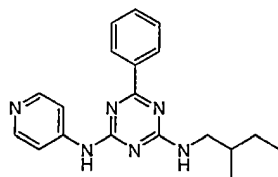
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.51-8.33 (m, 4H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 0.91-0.77 (m, 4H)。LC-MS :  $m/z$  319.0 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 219-*N*<sup>2</sup>-(2-甲基環丙基)-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



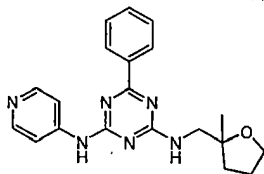
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.57-8.40 (m, 4H), 7.98-8.09 (m, 2H), 7.59 (t,  $J$  = 7.23 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 7.23 Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.29 (d,  $J$  = 5.43 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.70 (m, 1H)。LC-MS :  $m/z$  319.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 220- $N^2$ -(2-甲基丁基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



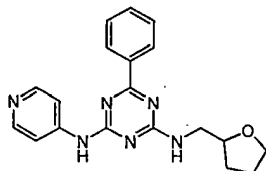
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.47 (m, 2H), 8.39 (d,  $J$  = 5.80 Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.59 (t,  $J$  = 6.44 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 6.44 Hz, 2H), 3.58-3.29 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 6H)。  
LC-MS :  $m/z$  335.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 221- $N^2$ -((2-甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.51-8.41 (m, 4H), 7.99 (m, 2H), 7.61 (t,  $J$  = 7.22 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 7.22 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.36 (s, 3H)。  
LC-MS :  $m/z$  363.1 ( $M+H$ ) $^+$ 。

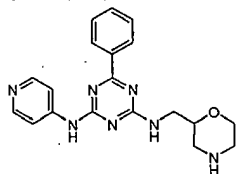
化合物 222-6-苯基- $N^2$ -(吡啶-4-基)- $N^4$ -((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.53-8.42 (m, 4H), 8.02 (m, 2H), 7.62 (t,  $J$  = 7.21 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 7.21 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (q,  $J$  = 7.23 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H),

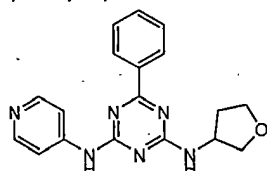
3.68 (m, 1H), 2.17-1.83 (m, 4H) • LC-MS : m/z 349.2 (M+H)<sup>+</sup> •

化合物 234-*N*<sup>2</sup>-(嗎啉-2-基甲基)-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



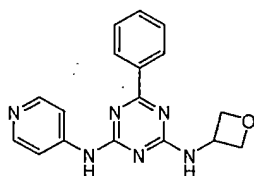
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39-8.32 (m, 3H), 7.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H) • LC-MS : m/z 364.0 (M+H)<sup>+</sup> •

化合物 235-6-苯基-*N*<sup>2</sup>-(吡啶-4-基)-*N*<sup>4</sup>-(四氫呋喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



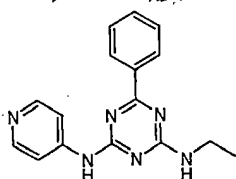
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.8-10.0 (m, 1H), 8.1-8.4 (m, 4H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 4.3-4.6 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.7-3.75 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.0-2.15 (m, 1H), δ 1.75-1.85 (m, 1H) • LC-MS : m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup> •

化合物 236-*N*<sup>2</sup>-(氧雜環丁烷-3-基)-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



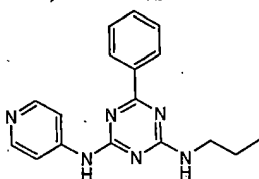
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.3-8.5 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.45-7.6 (m, 3H), 5.15-5.4 (m, 1H), 5.03 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.76 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  320.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 248- $\text{N}^2$ -乙基-6-苯基- $\text{N}^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



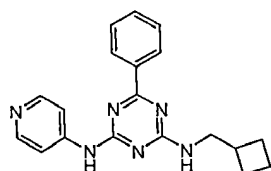
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.50 (m, 2H), 8.43-8.32 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.20-7.08 (m, 1H), 5.45-5.29 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 1.32 (t,  $J = 7.25$  Hz, 3H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  292.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 249-6-苯基- $\text{N}^2$ -丙基- $\text{N}^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



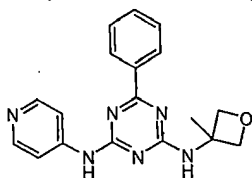
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.46-8.35 (m, 4H), 7.96 (m, 2H), 7.55 (t,  $J = 7.25$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.25$  Hz, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.05 (t,  $J = 7.35$  Hz, 3H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  307.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\circ$

化合物 250- $\text{N}^2$ -(环丁基甲基)-6-苯基- $\text{N}^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



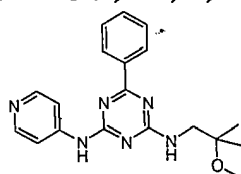
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.29-8.48 (m, 4H), 7.88-7.95 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 3.48-3.61 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H) 。 LC-MS : m/z 332.4 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 251-N<sup>2</sup>-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



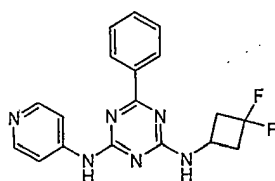
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.3-8.5 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 4.96 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H) 。 LC-MS : m/z 334.9 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 252-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



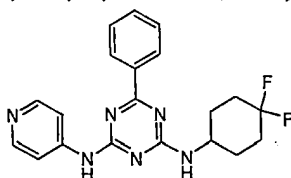
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.30-8.49 (m, 4H), 7.88-7.98 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.25 (s, 6H) 。 LC-MS : m/z 350.43 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 253-N<sup>2</sup>-(3,3-二氟環丁基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



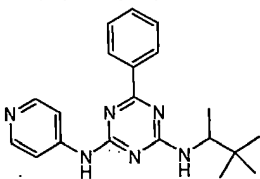
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.27-8.18 (m, 4H), 7.73 (m, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.53 (m, 2H) 。 LC-MS :  $m/z$  354.9 ( $M+H$ ) $^+$  。

化合物 254- $N^2$ -(4,4-二氟環己基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



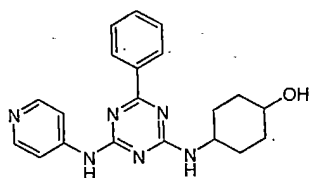
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.47-8.35 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 7.56 (t,  $J$  = 7.19 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.19 Hz, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 1.76-2.18 (m, 8H) 。 LC-MS :  $m/z$  383.1 ( $M+H$ ) $^+$  。

化合物 255- $N^2$ -(3,3-二甲基丁-2-基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



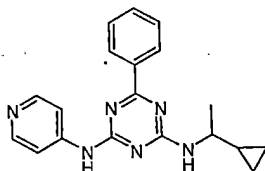
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.33-8.42 (m, 4H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 1.36 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 1.21 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H) 。 LC-MS :  $m/z$  349.1 ( $M+H$ ) $^+$  。

化合物 256-4-(4-苯基-6-(吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)環己醇



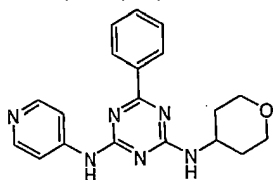
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.56-8.30 (m, 4H), 7.90 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 3.85-4.1 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.46-1.35 (m, 4H) 。 LC-MS :  $m/z$  363.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 257- $N^2$ -(1-環丙基乙基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



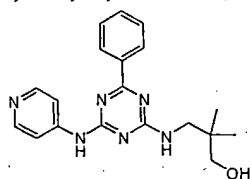
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.40-8.34 (m, 4H), 7.94-7.90 (d,  $J = 16$  Hz, 3H), 7.53-7.45 (m, 3H), 4.59 (br.s., 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 1.36-1.35 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 1.05 (br.s., 1H), 0.59-0.47 (m, 3H), 0.3 (br.s., 1H) 。 LC-MS :  $m/z$  333.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 258-6-苯基- $N^2$ -(吡啶-4-基)- $N^4$ -(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



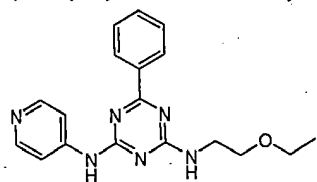
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H) 。 LC-MS :  $m/z$  349.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

化合物 259-2,2-二甲基-3-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-1-醇



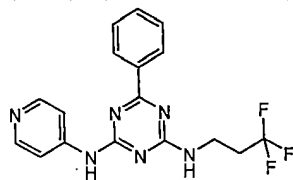
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  349.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 262- $N^2$ -(2-乙氧基乙基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



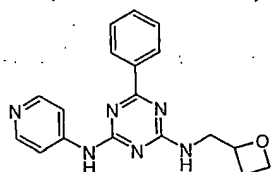
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.46-8.35 (m, 4H), 7.93-7.91 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H), 4.93-4.63 (m, 3H), 4.63 (br.s., 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  336.9 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 263-6-苯基- $N^2$ -(吡啶-4-基)- $N^4$ -(3,3,3-三氟丙基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



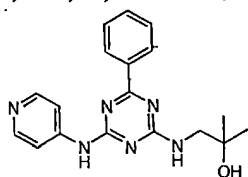
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35-8.47 (m, 4H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  361.0 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 264-*N*<sup>2</sup>-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-6-苯基  
-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



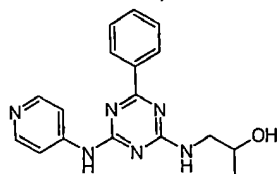
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.47 (d, J = 5.41 Hz, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (t, J = 6.84 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.25-5.92 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.87-3.67 (m, 2H), 2.62 (m, 2H) 。 LC-MS : m/z 335.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 265-2-甲基-1-(4-苯基-6-(吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.51 (m, 2H), 8.36 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.74 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.70 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.33 (s, 6H) 。 LC-MS : m/z 337.3 (M+H)<sup>+</sup> 。

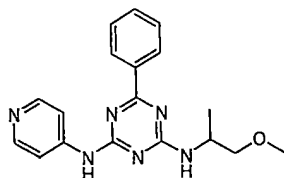
化合物 271-1-(4-苯基-6-(吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 9.38-9.44 (m, 2H), 8.54-8.59 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 1H),

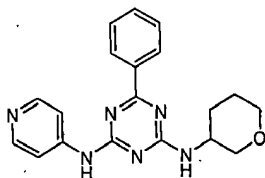
3.59-3.67 (m, 2H), 1.29-1.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。LC-MS :  $m/z$  323.1 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 272-*N*<sup>2</sup>-(1-甲氧基丙-2-基)-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



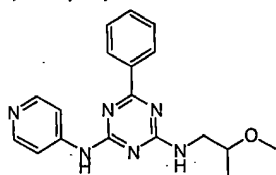
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  : 8.39-8.45 (m, 4H), 7.97-8.01 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 3H), 4.35-4.62 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.32-1.33 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H)。LC-MS :  $m/z$  337.1 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 273-6-苯基-*N*<sup>2</sup>-(吡啶-4-基)-*N*<sup>4</sup>-(四氢-2H-呋喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  : 9.36-9.41 (m, 2H), 8.53-8.57 (m, 2H), 7.53-7.66 (m, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.17-4.39 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 3H)。LC-MS :  $m/z$  349.2 (M+H)<sup>+</sup>。

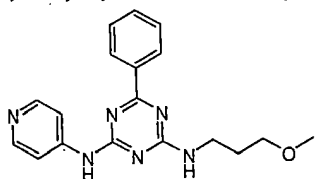
化合物 274-*N*<sup>2</sup>-(2-甲氧基丙基)-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  : 9.29-9.33 (m, 2H), 8.48-8.52 (m, 2H),

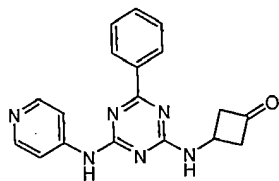
7.52-7.61 (m, 3H), 6.98-7.01 (m, 2H), 3.55-3.78 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.26-1.27 (d, J = 4.0 Hz, 3H) 。 LC-MS : m/z 337.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 275-*N*<sup>2</sup>-(3-甲氧基丙基)-6-苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



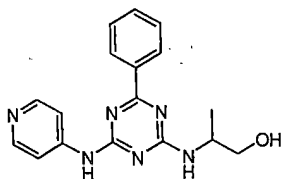
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.36-8.41 (m, 4H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H) 。 LC-MS : m/z 337.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 276-3-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)环丁酮



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.39-8.44 (m, 4H), 7.97 (s, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 4.70-4.80 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H) 。 LC-MS : m/z 333.0 (M+H)<sup>+</sup> 。

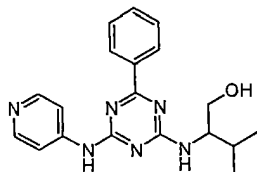
化合物 278-2-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-1-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 9.28-9.33 (m, 2H), 8.46-8.51 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 6.95-6.99 (m, 2H), 4.30-4.55 (m, 1H),

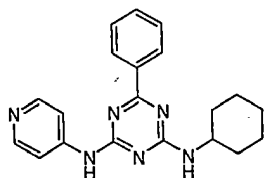
3.68-3.72 (m, 2H), 1.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H) ° LC-MS :  $m/z$  323.0 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 279-3-甲基-2-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丁-1-醇



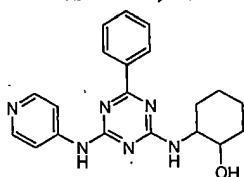
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  : 9.23-9.26 (m, 2H), 8.4 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41-7.5 (m, 3H), 6.89 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 0.9-1.1 (m, 6H) ° LC-MS :  $m/z$  351.1 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 280-N<sup>2</sup>-环己基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



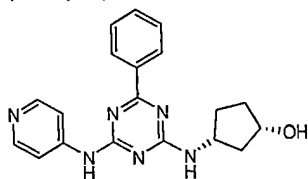
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  : 9.34 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.51 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.50-7.63 (m, 3H), 6.98-7.03 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 1H), 2.08 (t,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.52-1.53 (m, 1H), 1.28-1.51 (m, 5H) ° LC-MS :  $m/z$  347.1 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 282-2-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)环己醇



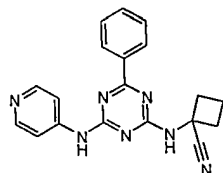
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 9.18 (m, 2H), 8.32 (m, 3H), 7.46-7.32 (m, 3H), 6.82 (m, 2H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 1.71-1.30 (m, 8H) 。 LC-MS :  $m/z$  363.0 ( $M+H$ ) $^+$  。

化合物 283-(1*S*,3*R*)-3-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)環戊醇



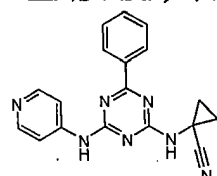
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.37-9.22 (m, 2H), 9.18 (m, 2H), 8.88-8.69 (m, 1H), 8.54-8.44 (m, 2H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.04 (d,  $J$  = 7.85 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.33-1.54 (m, 6H) 。 LC-MS :  $m/z$  49.1 ( $M+H$ ) $^+$  。

化合物 284-1-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)環丁腈



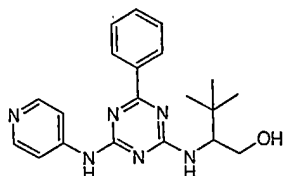
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.47 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.57 (t,  $J$  = 6.74 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 6.74 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 2H) 。 LC-MS :  $m/z$  344.0 ( $M+H$ ) $^+$  。

化合物 285-1-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)環丙腈



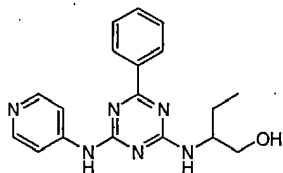
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.46-9.35 (m, 2H), 8.71-8.55 (m, 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (m, 2H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  330.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 286-3,3-二甲基-2-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丁-1-醇



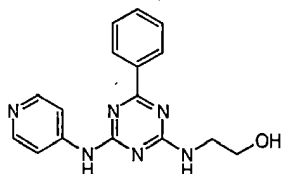
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.43 (m, 2H), 8.59 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 4.53-4.30 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  365.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 291-2-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丁-1-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.04 (m, 3H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  337.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

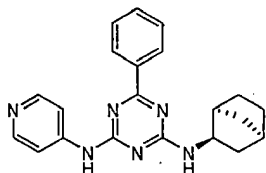
化合物 294-2-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)乙醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.40 (m, 2H), 8.56 (m, 2H),

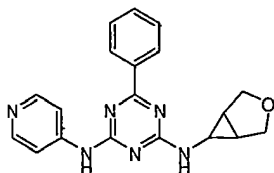
7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 4H) °LC-MS :  
m/z 309.0 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 295-*N*<sup>2</sup>-((1*S*,2*R*,4*R*)-雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-6-  
苯基-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



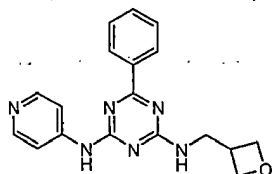
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 10.03 (br.s., 1H), 8.41-8.31 (m, 4H),  
8.03-7.85 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 1H),  
2.33-2.09 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.66-1.19 (m, 8H) °  
LC-MS : m/z 359.2 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 297-*N*<sup>2</sup>-(3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-苯基  
-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 10.10 (br.s., 1H), 8.41-8.38 (m, 4H),  
8.32-8.00 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 3H),  
3.97 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 1.96 (m, 2H) °  
LC-MS : m/z 347.0 (M+H)<sup>+</sup> °

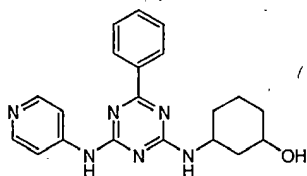
化合物 300-*N*<sup>2</sup>-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-6-苯基  
-*N*<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ : 8.38-8.30 (m, 4H), 7.89 (m, 2H),

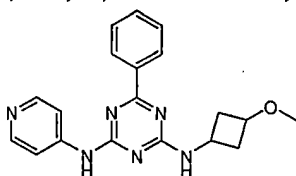
7.53-7.44 (m, 3H), 4.83 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.35(m, 1H)。LC-MS : m/z 335.0 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 304-3-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)環己醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.33-8.44 (m, 4H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 3.9-4.2 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 2.35-2.38 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 3H), 1.26-1.36 (m, 4H)。  
LC-MS : m/z 363.2 (M+H)<sup>+</sup>。

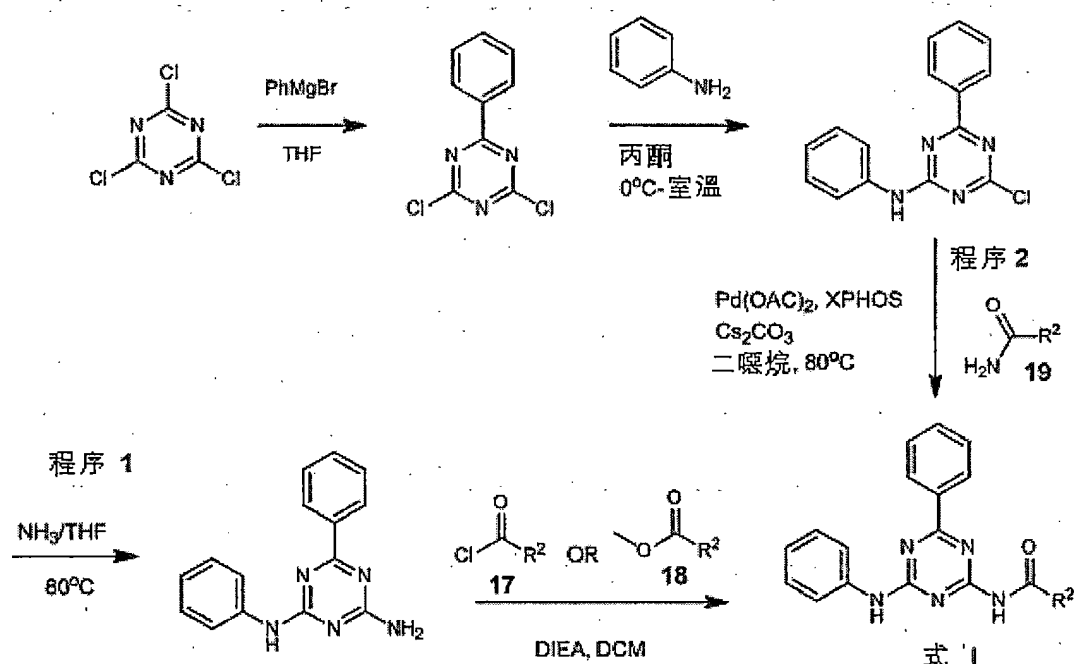
化合物 305-N<sup>2</sup>-(3-甲氧基環丁基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 9.32-9.38 (m, 2H), 8.49-8.54 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 3H), 6.98-7.01 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 1H), 3.7-4.1 (m, 1H), 3.3 (br. s., 1H), 2.83-2.84 (m, 1H), 2.47-2.50 (m, 1H), 2.36-2.38 (m, 1H), 2.0-2.04 (m, 1H)。  
LC-MS : m/z 349.2 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 7. 製備式I化合物，其中R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>連同其所連接之碳原子一起形成C(=O)。藉由如下所述之通用流程 7，程序 1 或 2 製備此實例之化合物。

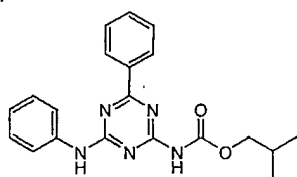
流程 7



實例 7，步驟 3(程序 1)：製備 $N^2,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。將 4-氯- $N,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2-胺(4.0 g, 0.14 mol)及 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (40 mL)於 THF (12 mL)中之混合物添加於密封管中。在  $80^\circ\text{C}$  下攪拌反應混合物 16 小時。混合物用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取。有機層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮以得到呈白色固體狀之 $N^2,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

製備化合物 179-4-苯基-6-(苯基-胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基甲酸異丁酯(程序 1，步驟 4，試劑 17)。在冰浴冷卻下向 $N^2,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(100 mg, 0.38 mmol)於 DCM (4 mL)中之溶液中逐滴添加吡啶(60 mg, 0.76 mmol)。接著  $0^\circ\text{C}$  攪拌混合物 15 分鐘，隨後逐滴添加氯甲酸異丁酯(63 mg, 0.46 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。濃縮反應混合物且藉由標準方法純化以

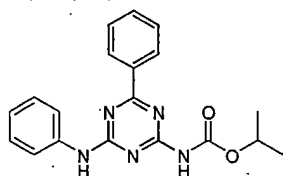
得到 4-苯基-6-(苯基-胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基甲酸異丁酯。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 8.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.82 (br.s., 2H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.36 (br.s., 2H), 7.07 (br.s., 1H), 4.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  364.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

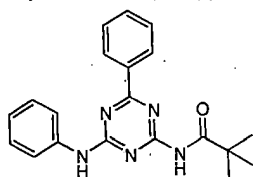
使用此實例之實例 7，程序 1，步驟 4 及適當氯化物，17 類似地製備本發明之一個態樣之其他化合物。

化合物 160-4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基甲酸異丙酯



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  : 10.48 (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.33 (br.s., 2H), 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.98 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  350.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

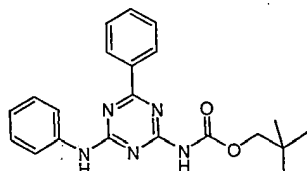
化合物 183-N-(4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)三甲基乙醯胺



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  : 10.14 (br.s., 1H), 9.95 (br.s., 1H),

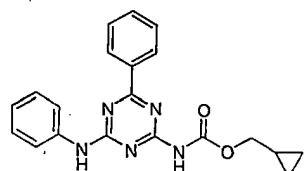
8.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.33 (br.s., 2H), 7.03 (br.s., 1H), 1.27 (s, 9H) • LC-MS :  $m/z$  348.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

化合物 208-4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基甲酸新戊酯



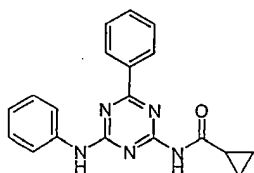
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 10.57 (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 0.96 (s, 9H) • LC-MS :  $m/z$  378.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

化合物 232-4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基甲酸環丙基甲酯



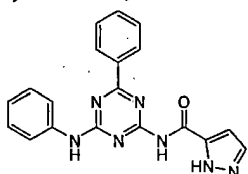
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 10.46 (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.02 (br.s., 1H), 4.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.56 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H) • LC-MS :  $m/z$  362.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

化合物 233-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)環丙醯胺



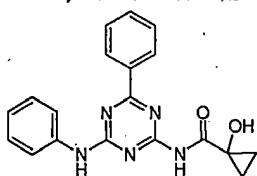
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.89. (br.s., 1H), 10.13 (br.s., 1H), 8.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.97 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.32 (br.s., 2H), 7.04 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.32 (br.s., 1H), 0.90-0.84 (m., 4H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  332.1 ( $M+H$ ) $^+$

化合物 347-*N*-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲酰胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.75 (br.s., 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  358.1 ( $M+H$ ) $^+$

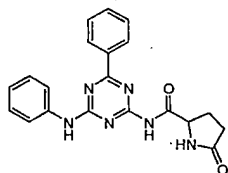
化合物 412-1-羟基-*N*-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环丙酰胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.60-7.89 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.29 (br.s., 2H), 7.25 (br.s., 2H), 1.29 (q,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 1.06 (q,  $J = 4.4$  Hz, 2H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  347.9 ( $M+H$ ) $^+$

化合物 413-5-侧氧基-*N*-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三

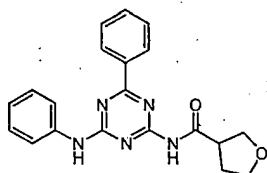
噻-2-基)吡咯啉-2-甲酰胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.33 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H). LC-MS :  $m/z$  375.2 ( $M+H$ ) $^+$

化合物 415-N-(4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三噻-2-基)

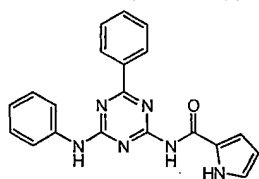
四氫呋喃-3-甲酰胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  : 8.24 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.55-7.37 (m, 6H), 7.25 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.13-4.06 (m, 3H), 3.96 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.36 (q,  $J$  = 7.26 Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H). LC-MS :  $m/z$  362.2 ( $M+H$ ) $^+$

製備化合物 414-1H-吡咯-2-甲酸(4-苯基-6-苯基胺基-[1,3,5]三噻-2-基)-酰胺(程序 1, 步驟 4, 試劑 18)。在 0 °C 下向(4-胺基-6-苯基-[1,3,5]-三噻-2-基)-苯基-胺(210.6 mg, 0.8 mmol)於DCE (4 mL)中之溶液中添加 $\text{Me}_3\text{Al}$  (1 mL, 2.0 mmol)。攪拌混合物 50 分鐘, 升溫至室溫且添加 1H-吡咯-2-甲酸甲酯(50 mg, 0.4 mmol)。在 80 °C 下攪拌混合物 48 小時。反應混合物用 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)稀釋且用EtOAc (5 mL $\times$ 3)萃取。合併之有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮以得到粗

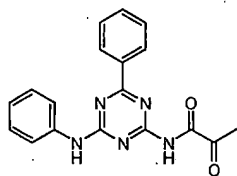
殘餘物，其藉由標準方法純化以得到 1H-吡咯-2-甲酸(4-苯基-6-苯基-胺基-[1,3,5]三嗪-2-基)-醯胺。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 8.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.75 (br.s., 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.18 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H)。LC-MS:  $m/z$  357.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

使用此實例之實例 7，程序 1，步驟 4、三甲基鋁及適當酯 18 類似地製備本發明之一個態樣之其他化合物。

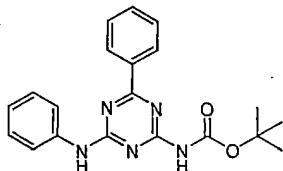
**2-側氧基-N-(4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙醯胺**



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$ : 11.30 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.38 (br.s., 2H), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.39 (br.s., 3H)。LC-MS:  $m/z$  334.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

**製備化合物 416-4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯 實例 7，(程序 2)。** 4-氯-N,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2-胺 (141 mg, 0.5 mmol)、胺基甲酸第三丁酯 (69.6 mg, 0.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  (24 mg, 0.05 mmol)、X-phos (67.3 mg, 0.1 mmol) 及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (326 mg, 1 mmol)

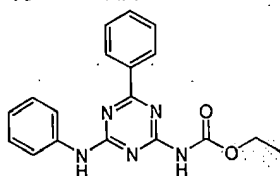
於二噁烷(5 mL)中之混合物用N<sub>2</sub>淨化 5 分鐘。接著將混合物加熱至 80°C 持續 2 小時。過濾反應混合物。濃縮濾液且藉由標準方法純化以得到 4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯。



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.24. (br.s., 1H), 10.07 (br.s., 1H), 8.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.99 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H)。  
LC-MS: m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>。

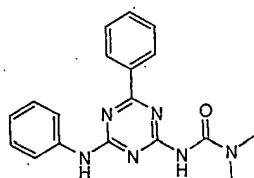
使用此實例之實例 7，程序 2 及適當胺 19 類似地製備本發明之一個態樣之其他化合物。

化合物 181-4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基  
甲酸乙酯



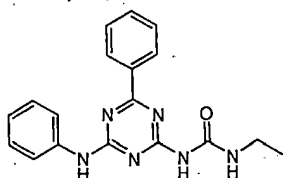
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.58. (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H); 8.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.05. (br.s., 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.32 (br.s., 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 1H)。  
LC-MS: m/z 336.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 182-1,1-二甲基-3-(4-苯基-6-(苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)脲



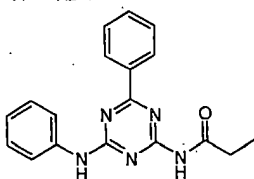
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.59. (br.s., 1H), 9.35 (br s., 1H), 8.34 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.97 (s, 6H). LC-MS :  $m/z$  335.0 ( $M+H$ ) $^+$

化合物 207-1-乙基-3-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)脲



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.10. (br.s., 1H), 9.84 (br.s., 1H), 8.30 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.73 (br.s., 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.38 (br.s., 2H), 7.11 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.33 (br.s., 2H), 1.11 (br.s., 3H). LC-MS :  $m/z$  335.2 ( $M+H$ ) $^+$

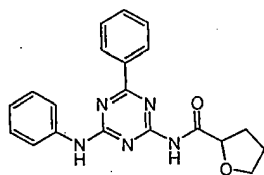
化合物 209-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙脒胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.53. (br.s., 1H), 10.10 (br.s., 1H), 8.36 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.96 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 1.08 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LC-MS :  $m/z$  320.2 ( $M+H$ ) $^+$

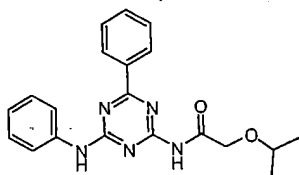
化合物 243-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)

四氫呋喃-2-甲醯胺



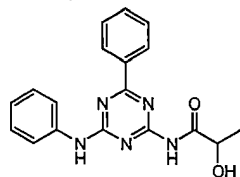
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.21. (br.s., 2H), 8.38 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 8.00 (br.s., 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.34 (br.s., 2H), 7.06 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (br.s., 1H), 3.95-3.82 (m., 1H), 4.01-3.97 (m., 1H), 2.32-2.19 (m., 1H), 2.03-1.85 (m., 3H)。  
LC-MS :  $m/z$  362.0 ( $M+H$ ) $^+$

化合物 244-2-異丙氧基-*N*-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)乙醯胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.35. (br.s., 1H), 10.20 (br.s., 1H), 8.37 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.92 (br.s., 2H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.35 (br.s., 2H), 7.08 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.70-3.67 (m., 1H), 1.15 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H)。  
LC-MS :  $m/z$  364.0 ( $M+H$ ) $^+$

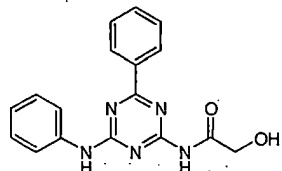
化合物 324-2-羥基-*N*-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙醯胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.28. (br.s., 1H), 10.05. (br.s., 1H), 8.39 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 8.09 (br.s., 2H), 7.63-7.55 (m, 3H),

7.36 (br.s., 2H), 7.05 (br.s., 1H), 5.88 (br.s., 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ° LC-MS : m/z 335.9 (M+H)<sup>+</sup>

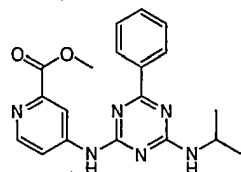
化合物 348-2-羥基-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)乙醯胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (br.s., 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H) ° LC-MS : m/z 322.1 (M+H)<sup>+</sup>

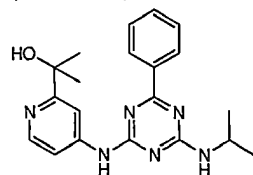
使用適當試劑 4 根據實例 1，步驟 3，程序 C 製備之其他式 I 化合物如下：

化合物 450-4-((4-(異丙氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)吡啶甲酸甲酯



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 9.08-8.74 (d, 1 H), 8.49-8.43 (m, 3 H), 8.13-7.83 (m, 1 H), 7.56-7.48 (m, 3 H), 4.37-4.34 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 1.35-1.30 (m, 6 H) ° LC-MS : m/z 365.2 (M+H)<sup>+</sup>

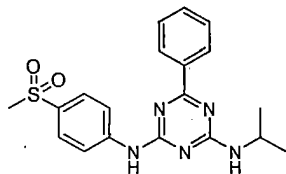
化合物 451-2-(4-((4-(異丙氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)吡啶-2-基)丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ : 8.48-8.23 (m, 4 H), 7.72-7.63 (m, 1 H),

7.56-7.44 (m, 3 H), 4.48-4.28 (m, 1 H), 1.57 (s, 6 H), 1.30 (d, 6 H)。  
LC-MS :  $m/z$  365.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

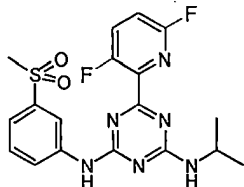
化合物 452-N2-異丙基-N4-(4-(甲磺醯基)苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.41-8.31 (m, 2 H), 7.91-7.88 (m, 4 H), 7.63-7.45 (m, 4 H), 5.51-5.08 (m, 1 H), 4.48-4.19 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 1.30 (d, 6 H)。  
LC-MS :  $m/z$  384.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

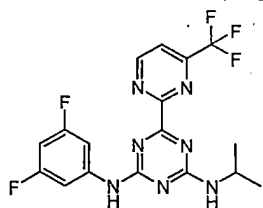
使用適當試劑根據流程 2 製備之其他式 I 化合物如下：

化合物 453-6-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-N-異丙基-N'-(3-甲磺醯基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.90-8.40 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.37-1.36 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H)。  
LC-MS :  $m/z$  421.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

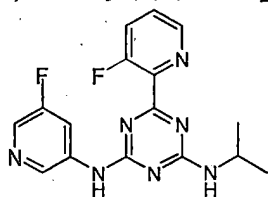
化合物 455-N-(3,5-二氟-苯基)-N'-異丙基-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.39-10.42 (m, 1H), 9.36-9.38 (m,

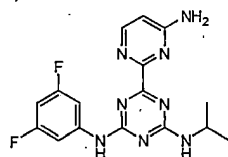
1H), 8.19-8.34 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  412.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 456-N-(5-氟-吡啶-3-基)-6-(3-氟-吡啶-2-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



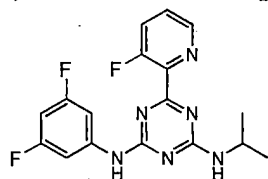
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.70 (s, 1H), 8.61-8.40 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  344.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 458-6-(4-氨基-嘧啶-2-基)-N-(3,5-二氟-苯基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  (s, 1H), 7.50-7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58-6.67 (m, 2H), 4.23-4.55 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  359.0 (M+H)<sup>+</sup>。

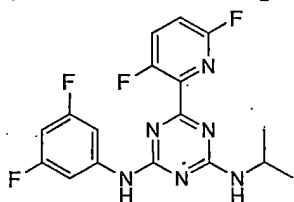
化合物 459-N-(3,5-二氟-苯基)-6-(3-氟-吡啶-2-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.54-8.53 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H),

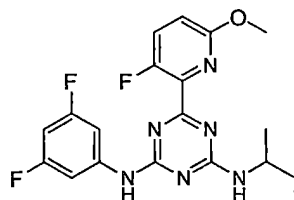
7.66-7.61 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  361.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 460-N-(3,5-二氟-苯基)-6-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



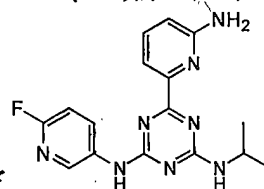
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.03-7.97 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  379.1 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 461-N-(3,5-二氟-苯基)-6-(3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.83-7.79 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  391.3 (M+H)<sup>+</sup>。

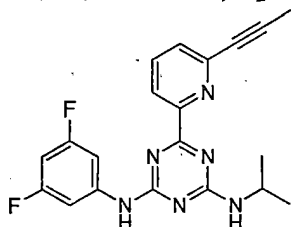
化合物 462-6-(6-氨基-吡啶-2-基)-N-(6-氟-吡啶-3-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.65-8.58 (m, 1H), 8.50-8.30 (m, 1H), 8.20-7.61 (m, 2H), 7.20-6.90 (m, 2H), 4.60-4.20 (m, 1H),

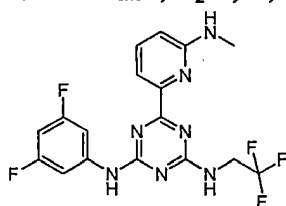
1.30 (d, 6H) ° LC-MS : m/z 340.9 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 463-N-(3,5-二氟-苯基)-N'-異丙基-6-(6-丙-1-炔基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



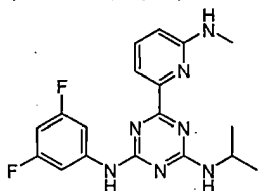
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.39-8.34 (m, 1H), 7.94-7.90 (t, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.50-4.24 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.34-1.29 (m, 6H) ° LC-MS : m/z 380.9 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 464-N-(3,5-二氟-苯基)-N'-異丙基-6-(6-甲胺基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 6.68-6.65 (d, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H) ° LC-MS : m/z 441.9 (M+H)<sup>+</sup> °

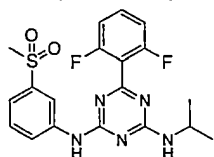
化合物 465-N-(3,5-二氟-苯基)-6-(6-甲胺基-吡啶-2-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.00-7.85 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.14-3.12(d, 3H), 1.33-1.28 (m, 6H) °

LC-MS :  $m/z$  372.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

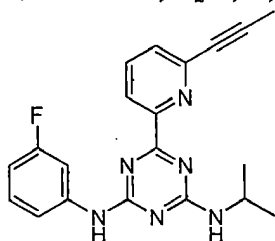
化合物 466-6-(2,6-二氟苯基)-N2-異丙基-N4-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>):  $\delta$  9.0-8.4 (m, 1.0H), 8.05-7.75 (m, 1H), 7.75-7.4 (m, 3 H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.45-4.1 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.3 (d, J=6.4, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  419.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

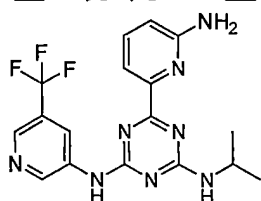
化合物 467-N-(3-氟-苯基)-N'-異丙基-6-(6-丙-1-炔基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.33-8.31 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  363.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

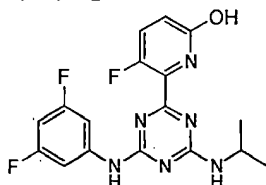
化合物 468-6-(6-氨基-吡啶-2-基)-N-異丙基-N'-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.21 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.70-7.58

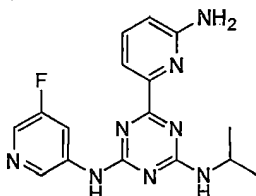
(m, 2H), 6.74-6.72 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 1.31-1.29 (d,  $J=8.0$  Hz, 6H) ° LC-MS :  $m/z$  391.3 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 469-6-[4-(3,5-二氟-苯基氨基)-6-异丙氨基-  
-[1,3,5]三嗪-2-基]-5-氟-吡啶-2-醇



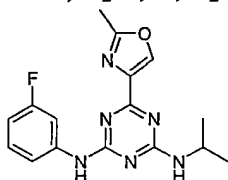
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.71-7.65 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.55-6.53 (m, 1H), 4.40-4.18 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 6H) ° LC-MS :  $m/z$  377.2 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 470-6-(6-氨基-吡啶-2-基)-N-(5-氟-吡啶-3-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.38-9.35 (m, 1H), 8.77-8.63 (m, 2H), 8.09-7.86 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.34 (dd, 6H) ° LC-MS :  $m/z$  341.1 (M+H)<sup>+</sup> °

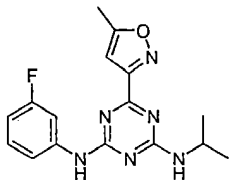
化合物 471-N-(3-氟-苯基)-N'-异丙基-6-(2-甲基-噁唑-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.46-8.43 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 2.57 (s, H), 1.29 (dd,  $J=13.2$  Hz, 6.4 Hz, 6H) ° LC-MS :  $m/z$

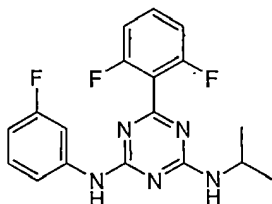
329.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 472-N-(3-氟-苯基)-N'-異丙基-6-(5-甲基-異噁唑-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



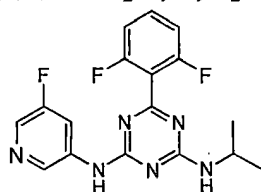
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.87-7.82 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 4.38-4.21 (m, 1H), 2.53 (s, H), 1.29 (dd, J = 10.8 Hz, 6.8 Hz, 6H)。LC-MS : m/z 329.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 473-6-(2,6-二氟-苯基)-N-(3-氟-苯基)-N'-異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 6.98-6.97 (m, 1H), 6.69-6.54 (m, 3H), 6.28-6.23 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 0.49 (d, 6H)。LC-MS : m/z 359 (M+H)<sup>+</sup>。

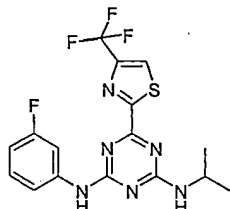
化合物 474-6-(2,6-二氟-苯基)-N-(5-氟-吡啶-3-基)-N'-異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.23-9.01 (m, 1H), 8.78-8.43 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H),

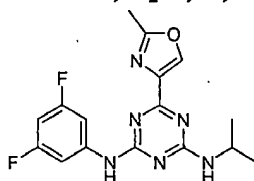
1.33 (d, 6H) • LC-MS : m/z 361.1 (M+H)<sup>+</sup> •

化合物 475-N-(3-氟-苯基)-N'-異丙基-6-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



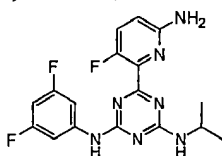
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00-7.86 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) • LC-MS : m/z 399.0 (M+H)<sup>+</sup> •

化合物 476-N-(3,5-二氟-苯基)-N'-異丙基-6-(2-甲基-噁唑-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



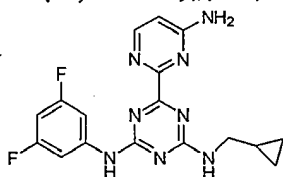
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.67 (br, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.28 (d, J = 9.6 Hz, 6H) • LC-MS : m/z 347.1 (M+H)<sup>+</sup> •

化合物 477-6-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 6.65-6.5 (m, 1H), 4.4-4.15 (m, 1H), 1.4-1.25 (m, 6H) • LC-MS : m/z 376.2 (M+H)<sup>+</sup> •

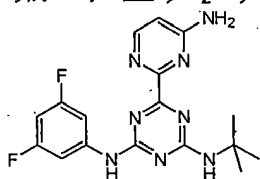
化合物 478-6-(4-氨基-嘧啶-2-基)-N-環丙基甲基  
-N'-(3,5-二氟-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.26-8.25 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H),  
7.532-7.490 (m, 2H), 6.66-6.57 (m, 2H), 3.43-3.23 (m, 2H),  
1.16-1.18 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.34-0.29 (m, 2H)。

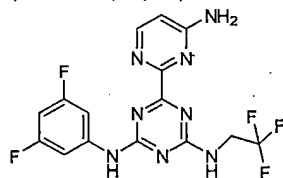
LC-MS :  $m/z$  371.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 479-6-(4-氨基-嘧啶-2-基)-N-第三丁基-N'-(3,5-  
二氟-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.28-8.26 (d,  $J = 5.2$  Hz,  
1H), 7.49-7.47 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 1.54 (s,  
9H)。LC-MS :  $m/z$  373.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

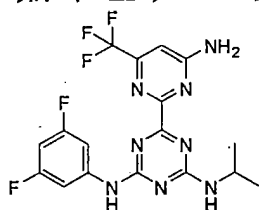
化合物 480-6-(4-氨基-嘧啶-2-基)-N-(3,5-二氟-苯  
基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.29-8.26 (m, 1 H), 7.55-7.44 (m, 2H),  
6.67-6.59 (m, 2H), 4.44-4.20 (m, 2H)。LC-MS :  $m/z$  399.2  
( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

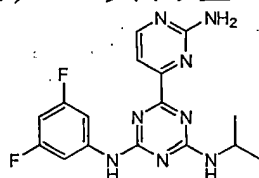
化合物 481-6-(4-氨基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-N2-(3,5-

二氟苯基)-N4-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



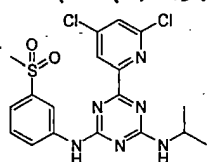
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 6.98 (s, 1H), 6.63-6.55 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 1H), 1.34 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6 H)。LC-MS :  $m/z$  427.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 482-6-(2-氨基-嘧啶-4-基)-N-(3,5-二氟-苯基)-N'-異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



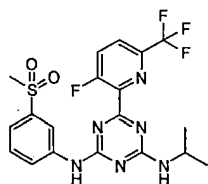
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.47-8.46 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 4.26-4.22 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 6H)。LC-MS :  $m/z$  372.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 483-6-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-N2-異丙基-N4-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



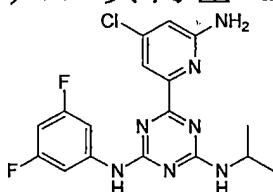
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  10.40 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34-8.18 (m, 2 H), 7.99 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 4.23 (br, 1H), 3.18 (m, 3H), 1.20 (s, 6H)。LC-MS :  $m/z$  475.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 484-6-(3-氟-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-N2-異丙基-N4-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



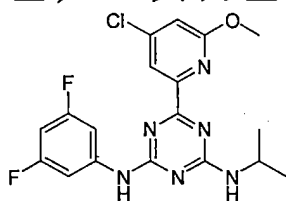
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.79 (br, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.11 (d, 3H), 1.31-1.21 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  471.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 485-6-(6-氨基-4-氯吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(3,5-二氟苯基)- $\text{N}^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



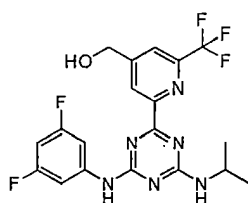
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.57-6.50 (m, 1H), 4.47-4.09 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  392.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 486-6-(4-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(3,5-二氟苯基)- $\text{N}^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



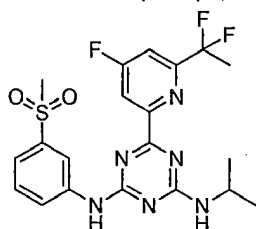
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.52 (br, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.31-1.29 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  407.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 487-(2-(4-((3,5-二氟苯基)氨基)-6-(异丙基)-1,3,5-三嗪-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇



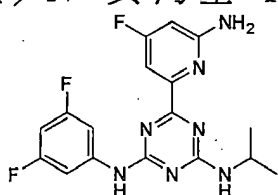
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.52 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.47-4.22 (m, 1H), 1.33-1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  441.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 488-6-(6-(1,1-二氟乙基)-4-氟吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ -(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



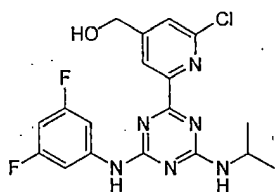
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.95 (m, 1H), 8.3(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.6-7.5 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 3H), 1.4-1.3 (m, 6H)。

化合物 489-6-(6-氨基-4-氟吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(3,5-二氟苯基)- $\text{N}^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



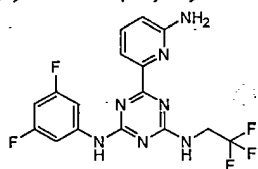
$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.15 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.7-7.5(m, 2H), 7.2 (m, 1H), 6.75 (m, 1H) 6.36 (m, 1H), 6.26 (m, 2H), 4.4-4.0 (m, 1H), 1.2 (m, 6H)。

化合物 490-(2-氯-6-(4-((3,5-二氟苯基)氨基)-6-(异丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-4-基)甲醇



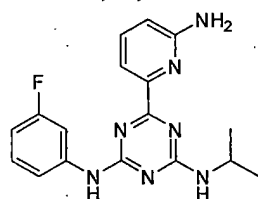
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  10.28-10.24 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16-7.88 (m, 1H), 7.71-7.54 (m, 2H), 7.54-7.53 (d, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.63-5.60 (q, 2H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.33-4.05 (m, 1H), 1.21-1.19 (d, 6H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  407.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 491-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-(2,2,2-三氟乙基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.10-8.07 (m, 1 H), 7.93-7.86 (m, 1 H), 7.54-7.41 (m, 2 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 6.69-6.65 (m, 1 H), 4.42-4.25 (m, 2 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  398.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 492-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(3-氟苯基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

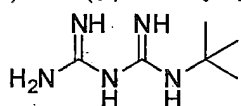


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.04-8.00 (m, 1 H), 7.83 (br, 2 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 7.33-7.28 (m, 1 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 6.79 (t, 1 H), 4.51-4.25 (m, 1 H), 1.29 (d, 6 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  340.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 493-6-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-N2-(第三丁

基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

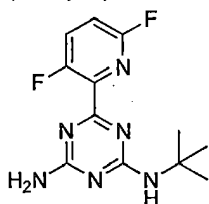
步驟 1：製備(E)-2-(第三丁基)-1-(二胺基亞甲基)胍。  
向 1-苯基-2-氰基胍(10 g, 0.119 mol)於乙醇/水(176.5 mL/70.6 mL)中之混合物中依次添加CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (14.9 g, 0.059 mol)及 2-甲基丙-2-胺(11.3 g, 0.155 mol)。將混合物加熱至回流持續 16 小時。在 25-30°C 下向混合物中添加水(137 mL)及HCl水溶液(59.5 mL於 100 mL水中)。在室溫下攪拌所得混合物 30 分鐘。接著添加Na<sub>2</sub>S (47.6 g於 100 mL水中)且再攪拌 30 分鐘。濾出不溶性CuS。將濾液冷卻至 10°C 且逐滴添加NaOH水溶液(27 g NaOH於 100 mL水中)。混合物用二氯甲烷(100 mL×3)萃取。濃縮水層且向殘餘物中添加二氯甲烷(200 mL)並攪拌混合物 1 小時且過濾混合物。濃縮濾過物以得到呈棕色固體狀之(E)-2-(第三丁基)-1-(二胺基亞甲基)胍。



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32-1.37 (m, 9H)。

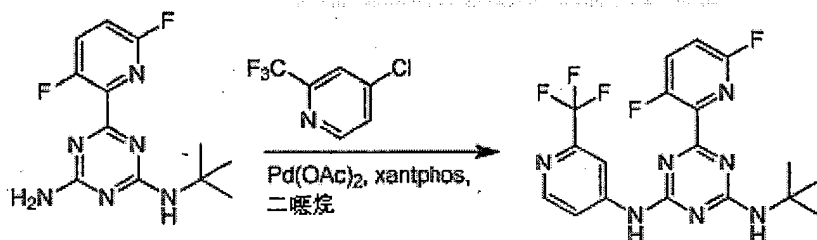
步驟 2：製備 N2-(第三丁基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。在室溫下攪拌(E)-2-(第三丁基)-1-(二胺基亞甲基)胍(1.2 g, 7.6 mmol)、3,6-二氟吡啶甲酸甲酯(1.3 g, 7.6 mol)及 MeONa (0.9 g, 15.2 mol)於 MeOH(25 mL)中之混合物 5 小時。TLC 顯示反應完成。混合物傾入水(15 mL)中，用 EA (50 mL)萃取 3 次。經合併之有機層經乾燥，濃縮且藉由製備型 HPLC 純化以得到

呈白色固體狀之 N<sup>2</sup>-(第三丁基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

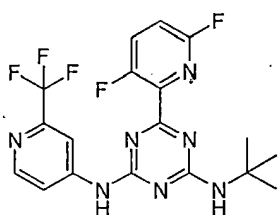


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.5 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 5.4 (b, 1H), 5.1-5.2 (br s, 2H), 4.4 (m, 9H)。

步驟 3：製備 N<sup>2</sup>-(第三丁基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-N<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

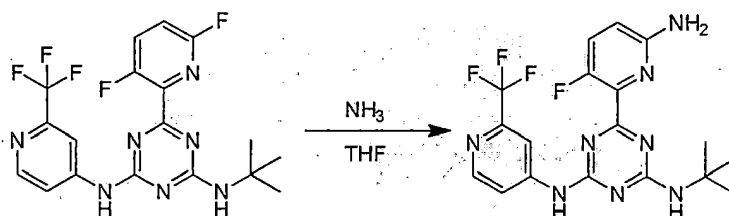


在 N<sup>2</sup> 保護下向 N<sup>2</sup>-(第三丁基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (0.4 g, 1.4 mmol)、4-氯-2-(三氟甲基)吡啶 (0.31 g, 1.7 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.7 g, 2.1 mmol) 及 X-phos (0.048 g, 0.07 mmol) 於二噁烷 (10 mL) 中之混合物中添加 Pd(OAc)<sub>2</sub>。將反應混合物加熱至 80 度且攪拌 2 小時。TLC 顯示反應完成。向反應混合物中添加水 (10 mL)，用 EA (100 mL) 萃取 3 次。乾燥且濃縮經合併之有機層。殘餘物藉由標準方法純化以得到 N<sup>2</sup>-(第三丁基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-N<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

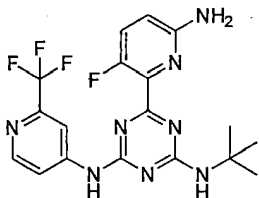


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.6-8.4 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 1.45 (m, 9H)。

步驟 4：製備 6-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(第三丁基)-N<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺-化合物 494



向 N<sup>2</sup>-(第三丁基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-N<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (300 mg, 0.7 mmol) 及 CuI (134 mg, 0.7 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加飽和  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$  (15 mL) 溶液。在 130 度下在密封反應器中攪拌反應混合物 10 小時。LCMS 顯示反應完成。移除溶劑且殘餘物藉由標準方法純化以得到 6-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(第三丁基)-N<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。



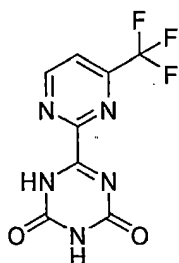
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 1.5 (m, 9H)。

根據流程 3，步驟 2 中概述之通用策略來製備以下中

間物：

6-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二

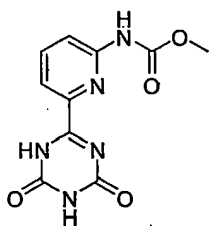
酮



LCMS :  $m/z$  260.1 (M+H)<sup>+</sup>。

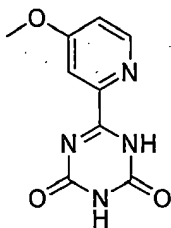
6-(4,6-二側氧基-1,4,5,6-四氫-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-

基胺基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  264.2 (M+H)<sup>+</sup>。

6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮

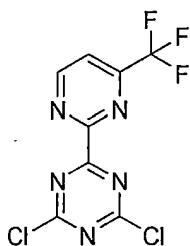


LCMS :  $m/z$  221.1 (M+H)<sup>+</sup>。

根據流程 3，步驟 3 中概述之通用策略來製備以下中

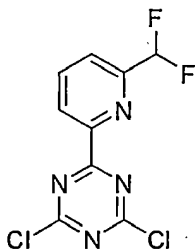
間物：

2,4-二氯-6-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪。



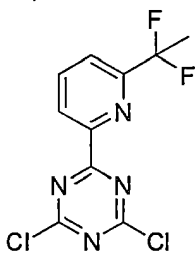
LCMS :  $m/z$  296.0 (M+H)<sup>+</sup> .

2,4-二氯-6-(6-二氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪



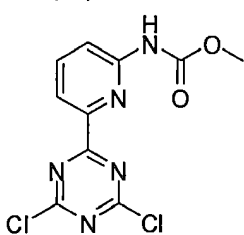
LCMS :  $m/z$  277.0 (M+H)<sup>+</sup> .

2,4-二氯-6-[6-(1,1-二氟乙基)-吡啶-2-基]-[1,3,5]三嗪



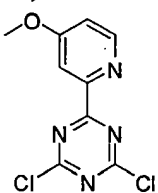
LCMS :  $m/z$  290.9 (M+H)<sup>+</sup> .

6-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  300.1 (M+H)<sup>+</sup> .

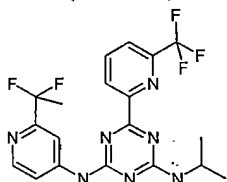
2,4-二氯-6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪



LCMS :  $m/z$  257.1 (M+H)<sup>+</sup> .

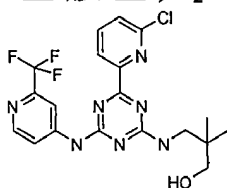
根據流程 3，步驟 4-5 中概述之通用策略，自適當試劑及中間物製備以下化合物：

化合物 494-N-[2-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-4-基]-N'-異丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



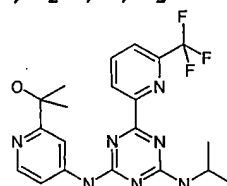
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.51-8.18 (m, 3H), 7.97-7.73 (m, 2H), 4.51-4.32 (m, 1H), 1.97 (t,  $J = 18.8$  Hz, 2H), 1.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6 H)。LC-MS:  $m/z$  440.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 495-3-[4-(6-氯-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2,2-二甲基-丙-1-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.63-8.45 (m, 3H), 8.44-7.99 (m, 2H), 7.97-7.62 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.43 (s., 1H), 3.40 (s, 1H), 3.23 (s., 1H), 0.98 (d.,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  454.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

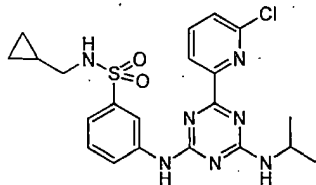
化合物 496-2-{4-[4-異丙胺基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-基}-丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.29-8.11 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 4.40-4.29 (m., 1H), 1.49 (s, 6H),

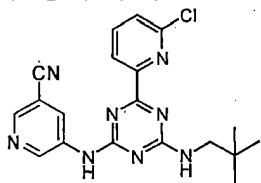
1.25 (d., J=6.4 Hz, 6H) ° LC-MS : m/z 434.3 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 497-3-[4-(6-氯-吡啶-2-基)-6-異丙胺基-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-N-環丙基甲基-苯磺醯胺



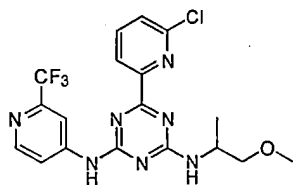
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.69-7.67 (m., 2H), 7.58 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.78-2.76 (d., J = 6.8 Hz, 2H), 1.36-1.28 (d, J = 10 Hz, 6H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.43-0.38 (m, 2H), 0.10-0.07 (m, 2H) ° LC-MS : m/z 474.3 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 498-5-[4-(6-氯-吡啶-2-基)-6-(2,2-二甲基-丙胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-菸鹼甲腈



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.01-8.94 (m, 2H), 8.53-8.41 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.00 (s, 9 H) ° LC-MS : m/z 395.2 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 499-6-(6-氯-吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

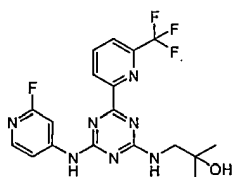


<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.62-8.43 (m, 3H), 8.25-8.61 (m, 3H),

4.40-4.36 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.32-1.26 (s, 3 H)。LC-MS:  $m/z$  440.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 500-1-[4-(2-氟-吡啶-4-基氨基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇

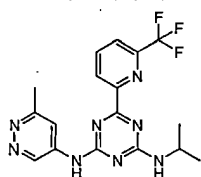
除由Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>替換t-BuONa之外，使用上述標準程序產生標題化合物。



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.79-8.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.36 (s, 6H)。LC-MS:  $m/z$  424.2 (M+H)<sup>+</sup>。

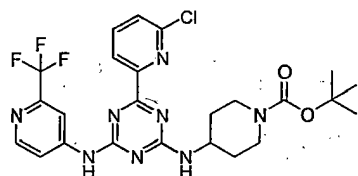
化合物 501-N-異丙基-N'-(6-甲基-噻嗪-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

除由Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>替換t-BuONa之外，使用上述標準程序產生標題化合物。



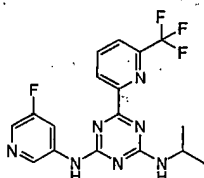
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.30-8.85 (m, 2 H), 8.78-8.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.07-8.15 (m, 1H), 4.36-4.55 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.38-1.41 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  391.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 502-4-[4-(6-氯-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯



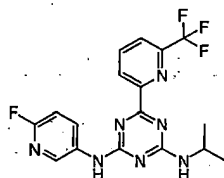
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ )  $\delta$  8.51-8.55 (m, 2H), 8.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.77 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.28-7.33 (m., 1H), 5.65 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.95-4.11 (m, 3H), 2.88-2.93 (m., 2H), 2.02 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 1.41-1.51 (m, 11 H). LC-MS :  $m/z$  552.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 503-*N*-(5-氟-吡啶-3-基)-*N'*-异丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



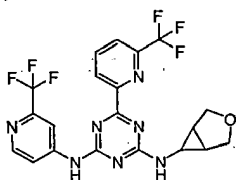
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.66-8.62 (m, 2H), 8.54 (br, 1H), 8.17 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 1.26 (d,  $J = 4.2$  Hz, 6H). LC-MS :  $m/z$  394.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

*N*-(6-氟-吡啶-3-基)-*N'*-异丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



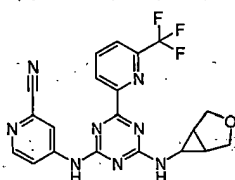
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.53-8.50 (m, 2H), 8.46-8.24 (m, 1H), 8.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H). LC-MS :  $m/z$  394.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 504-N-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-N'-(2-三氟  
甲基-吡啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪  
-2,4-二胺



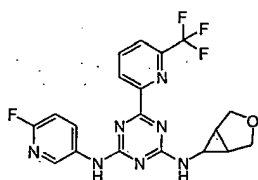
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.60 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 2.0, 1H) 8.53 (dd,  $J = 5.6$  Hz, 1.6, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 1H), 4.10 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.06 (s, 2H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  484.3 (M+H) $^+$ 。

化合物 505-4-[4-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基胺基)-6-(6-三  
氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-甲腈  
除由  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  替換  $t\text{-BuONa}$  之外，使用上述標準程序以產  
生標題化合物。



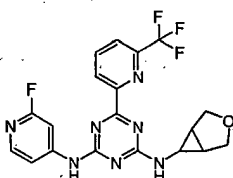
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.69-8.51 (m, 3H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 4.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 3.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.02 (s, 2H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  441.3 (M+H) $^+$ 。

化合物 506-N-(6-氟-吡啶-3-基)-N'-(3-氧雜-雙環[3.1.0]  
己-6-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



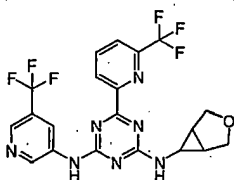
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.69-8.61 (m, 2H), 8.38 (br, 1H), 8.16 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 2.4, 1H), 4.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.94 (s, 1H). LC-MS:  $m/z$  433.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

*N*-(2-氟-吡啶-4-基)-*N'*-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.68-8.66 (m, 1H), 8.24-7.97 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  433.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

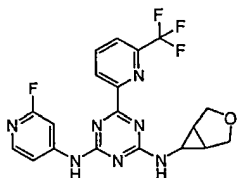
化合物 507-*N*-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-*N'*-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.38 (br, 1H), 8.82-8.42 (m, 4H), 8.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.15 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  484.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 508-N-(2-氟-吡啶-4-基)-N'-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

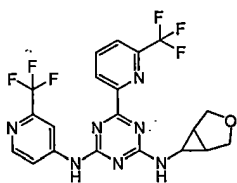
除由  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  替換  $\text{t-BuONa}$  之外，使用上述標準程序以產生標題化合物。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.48-8.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.97-8.15 (m, 3 H), 7.79-7.96 (m, 1 H), 7.48-7.54 (m, 1 H), 4.13-4.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 3.83-3.85 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 2.78 (s, 1 H), 2.07-2.10 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H)。LC-MS:  $m/z$  400.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 509-N-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

除由  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  替換  $\text{t-BuONa}$  之外，使用上述標準程序以產生標題化合物。

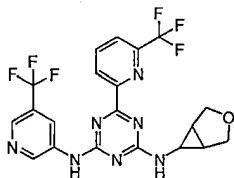


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.47-8.66 (m, 2 H), 8.07-8.28 (m, 3 H), 7.76-7.78 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 4.06-4.14 (m, 2 H), 3.80-3.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 2.82 (s, 1 H), 2.04-2.16 (m, 2 H)。LC-MS:  $m/z$  450.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 510-N-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-N'-(5-三氟

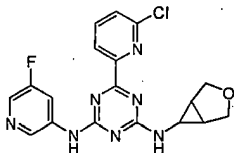
甲基-吡啶-3-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪  
-2,4-二胺

除由Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>替換t-BuONa之外，使用上述標準程序以產生標題化合物。



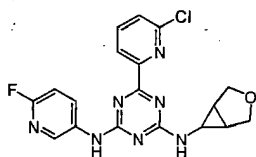
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.05-9.20 (m, 1 H), 8.36-8.45 (m, 3 H), 7.96-7.97 (m, 1 H), 7.57-7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.04-4.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.75-3.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.78 (s, 1 H), 1.94 (s, 2 H)。LC-MS: m/z 450.1 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 511-6-(6-氯-吡啶-2-基)-N-(5-氟-吡啶-3-基)-N'-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



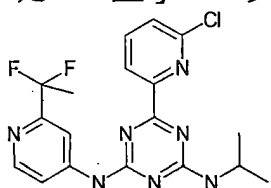
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.50-10.60 (m, 1H), 8.79-8.91 (m, 1H), 8.43-8.48 (m, 2H), 8.19-8.29 (m., 2H), 8.05-8.11 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.68-3.70 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 1.95 (s, 2 H)。LC-MS: m/z 400.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 512-6-(6-氯-吡啶-2-基)-N-(6-氟-吡啶-3-基)-N'-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



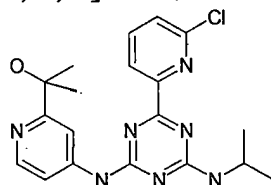
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.36 (br, 1H), 8.76-8.93 (m, 1H), 8.30-8.43 (m, 3H), 8.04-8.10 (m., 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 2.09 (s, 2 H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  400.2 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

化合物 513-6-(6-氯-吡啶-2-基)-N-[2-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-4-基]-N'-異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



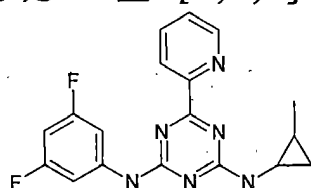
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.51-8.14 (m, 3H), 7.96-7.59 (m, 3H), 4.52-4.26 (m, 1H), 1.97 (t,  $J = 18.8$  Hz, 2H), 1.31 (t.,  $J = 6.4$  Hz, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  406.3 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

化合物 514-2-{4-[4-(6-氯-吡啶-2-基)-6-異丙胺基-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-基}-丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.48-8.30 (m, 3H), 7.99-7.95(m, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 1H), 1.57 (s., 6H), 1.30 (d.,  $J = 6.4$  Hz, 6H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  400.3 ( $M+H$ ) $^+$   $\circ$

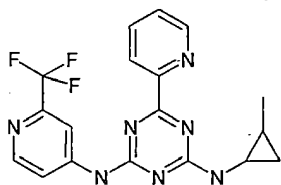
化合物 515-N-(3,5-二氟-苯基)-N'-(2-甲基-環丙基)-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.48 (m, 2H), 8.08-7.57 (m, 4H),

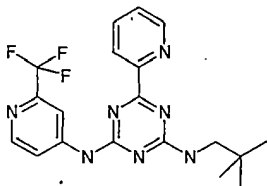
6.58 (s, 1H), 2.27-2.57 (m, 1H), 1.20 (s., 3H), 0.99-0.75 (m, 2H), 0.64-0.51 (s, H) 。 LC-MS : m/z 455.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 516-N-(2-甲基-環丙基)-6-吡啶-2-基-N'-(2-三氟  
甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



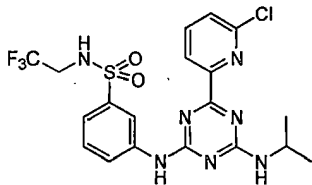
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.73-7.98 (m, 6H), 7.61-7.58 (m, 1H), 2.79-2.54 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.85-0.81 (m., 1H), 0.71-0.67 (m, 2H) 。 LC-MS : m/z 388.3 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 517-N-(2,2-二甲基-丙基)-6-吡啶-2-基-N'-(2-三  
氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.75-8.49 (m, 4H), 8.03-7.76 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 0.99 (s., 9H) 。 LC-MS : m/z 404.3 (M+H)<sup>+</sup> 。

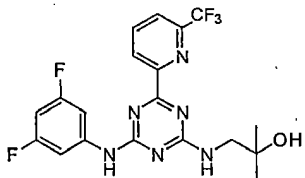
化合物 518-3-[4-(6-氯-吡啶-2-基)-6-異丙胺基-[1,3,5]  
三嗪-2-基胺基]-N-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺醯胺



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.70-8.40 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.30-8.11 (m, 1H), 8.09-8.01 (m., 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m,

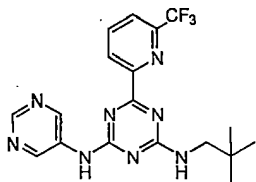
1H), 4.33-4.22 (m, 1 H), 3.72-3.62 (m, 2H), 1.23-1.20 (d, J = 12 Hz, 6H) 。 LC-MS : m/z 501.8 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 520-1-[4-(3,5-二氟-苯基氨基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.66-8.68 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.51-7.57 (m., 2H), 6.57-6.60 (m, 1H), 3.56-3.61 (d, J = 20 Hz, 2 H), 1.29 (s, 6 H) 。 LC-MS : m/z 441.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

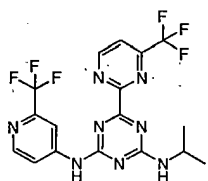
化合物 521-N-(2,2-二甲基-丙基)-N'-嘧啶-5-基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.28-9.31 (m, 2H), 8.79-8.82 (m, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.01 (s, 9 H) 。 LC-MS : m/z 405.3 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 522-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

除由 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 替換 t-BuONa 之外，使用上述標準程序以得到標題化合物。

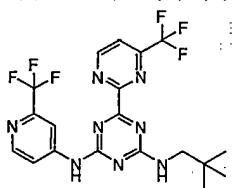


$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.63-10.81-10.95 (m, 1H), 9.36-9.39 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08-8.56 (m, 3H), 7.84-7.85 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 1.20-1.24 (m, 6H)。

LC-MS :  $m/z$  444.8 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 523-N2-新戊基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

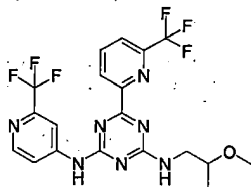
除由  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  替換  $t\text{-BuONa}$  之外，使用上述標準程序以產生標題化合物。



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.70-10.95 (m, 1H), 9.23 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.36-8.76 (m, 3H), 7.64-7.66 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 2H), 0.90-1.095 (m, 9H)。

LC-MS :  $m/z$  473.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

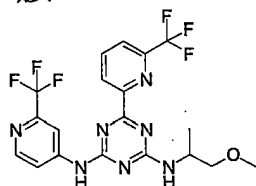
化合物 524-N-(2-甲氧基-丙基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.77 (m, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.17-8.18 (m, 1H), 7.91-7.92 (m., 1H), 3.52-3.80 (m, 3H), 3.45 (s., 3H),

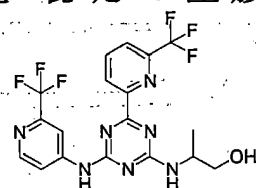
1.27-1.255 (d.,  $J = 6.0$  Hz, 2H) • LC-MS :  $m/z$  474.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> •

化合物 526-*N*-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-*N'*-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



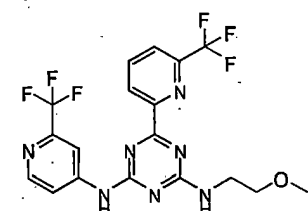
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.69-8.67 (m, 1H), 8.61-8.29 (m, 2H), 8.22-7.87 (m, 3H), 4.62-4.37 (m, 1H), 3.57-3.46 (m., 2H), 3.31 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H) • LC-MS :  $m/z$  473.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup> •

化合物 527-2-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丙-1-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.73-8.48 (m, 3H), 8.23-7.92 (m, 3H), 4.62-4.29 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 1.335-1.319 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) • LC-MS :  $m/z$  459.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup> •

化合物 528-*N*-(3-甲氧基-丙基)-*N'*-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

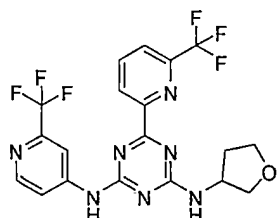


<sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.67-8.69 (m, 1 H), 8.50-8.61 (m, 2 H), 8.19-8.23 (m, 1 H), 7.93-7.99 (m, 2 H), 3.61-3.69 (m, 2 H),

3.54-3.56 (m, 2 H), 3.30-3.37(m, 1 H), 1.93-1.99 (m, 2 H)。

LC-MS : m/z 474.3 (M+H)<sup>+</sup>。

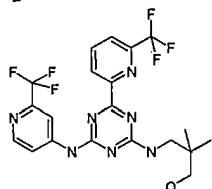
化合物 529-N-(四氫-呋喃-3-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.66-8.68 (m, 1H), 8.62-8.66 (m, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.18-8.22(m, 2H), 7.95-7.97 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.99-4.05(m, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 2.04-2.39(m, 2H)。

LC-MS : m/z 472.3 (M+H)<sup>+</sup>。

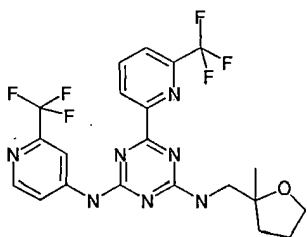
化合物 530-2,2-二甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-丙-1-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.74-8.70 (m, 1H), 8.67-8.52 (m, 2H), 8.29-7.90 (m, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.34-3.33 (m., 1H), 3.23 (s, 1H), 1.03-0.92 (m, 6 H)。

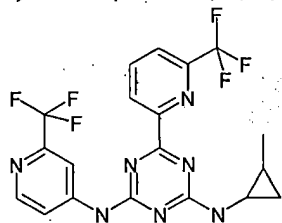
LC-MS :m/z 488.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 531-N-(2-甲基-四氫-呋喃-2-基甲基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



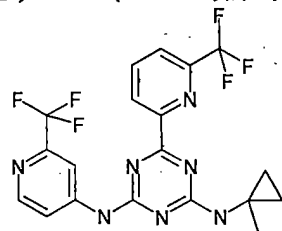
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.71-8.24 (m, 3H), 8.23-7.84 (m, 3H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 2.03-1.97 (m., 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.31 (s, 3H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  500.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

化合物 532-N-(2-甲基-環丙基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.70-8.19 (m, 3H), 8.06-7.98 (m, 3H), 2.67-2.64 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 3H), 1.21-0.98 (m., 1H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.62-0.51 (m, 1H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  456.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

化合物 533-N-(1-甲基-環丙基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

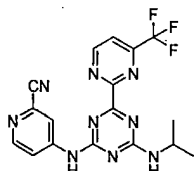


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.85-8.65 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.82 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  456.2

$(M+H)^+$ 

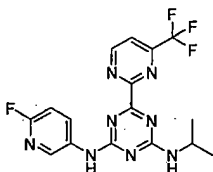
化合物 534-4-[4-異丙胺基-6-(4-三氟甲基-嘓啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-甲腈

除由  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  替換  $t\text{-BuONa}$  之外，使用上述標準程序以產生標題化合物。



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.33-9.31 (m, 1H), 8.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 7.2 Hz, 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 1.32 (dd, J = 12 Hz, 6.0 Hz, 6H)。LC-MS : m/z 402.2 (M+H)<sup>+</sup>。

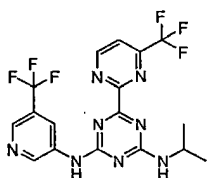
化合物 535-N-(6-氟-吡啶-3-基)-N'-異丙基-6-(4-三氟甲  
基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 10.8 Hz, 6.4 Hz, 6H)。LC-MS : m/z 395.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 536-N-異丙基-N'-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

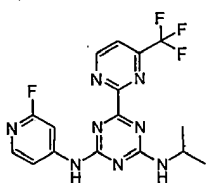
除由  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  替換  $t\text{-BuONa}$  之外，使用上述標準程序以產生標題化合物。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.31-9.33 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 8.98-9.11 (m, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.06-8.07 (d,  $J = 4$  Hz, 1 H), 4.26-4.63 (m, 2 H), 1.28-1.34 (m, 6 H)。LC-MS :  $m/z$  445.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

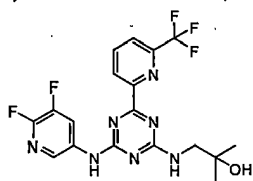
化合物 537-*N*-(2-氟-吡啶-4-基)-*N'*-異丙基-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

除由  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  替換  $t\text{-BuONa}$  之外，使用上述標準程序以產生標題化合物。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.41-9.42 (m, 1 H), 8.14-8.20 (m, 2 H), 7.59-7.82 (m, 1 H), 4.35-4.38 (m, 2 H), 1.32-1.41 (m, 6 H)。LC-MS :  $m/z$  395.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

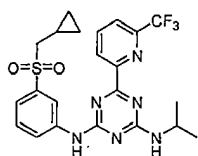
化合物 539-1-(4-(5,6-二氟吡啶-3-基胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.75 (m, 1H), 8.01-8.43 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)。LC-MS :  $m/z$  442.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

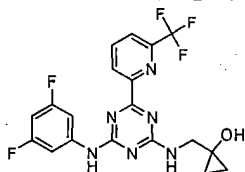
化合物 540-1-[4-(6-氟-5-甲基-吡啶-3-基胺基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-甲基-丙-2-

醇



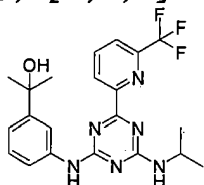
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.35 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.65-7.86 (m, 3H), 4.41-4.48 (m, 1H), 3.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.37 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 0.98-1.06 (m, 1H), 0.53-0.57 (m, 2H), 0.17-0.21 (m, 2H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  493.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 541-1- $\{[4-(3,5\text{-二氟-苯基氨基})-6-(6\text{-三氟甲基-吡啶-2-基})-[1,3,5]\text{三嗪-2-基氨基}]$ -甲基}-环丙醇



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.628-8.543 (m, 1H), 8.336-8.281 (m, 1H), 8.107-8.088 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.788-7.767 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.842-6.797 (m, 1H), 5.503-5.428 (d,  $J = 30$  Hz, 1H), 3.629-3.567 (m, 2H), 0.666-0.584 (m, 2H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  439.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

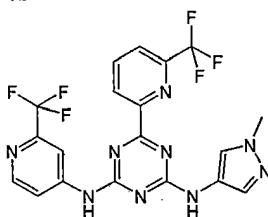
化合物 542-2- $\{3-[4\text{-异丙氨基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基})-[1,3,5]\text{三嗪-2-基氨基}]$ -苯基}-丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.82-8.79 (m, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H),

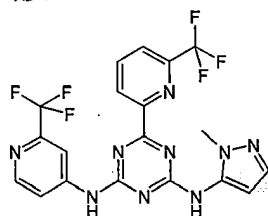
4.43-4.26 (m, 1H), 1.656-1.573 (d,  $J = 33.2$  Hz, 3H), 1.288-1.188 (d,  $J=40$  Hz 3H) ° LC-MS :  $m/z$  433.1 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 543-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



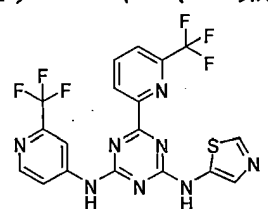
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.71-8.69 (m, 1H), 8.58-8.31 (m, 4H), 8.19-7.99 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 3.92 (s, 3H) ° LC-MS :  $m/z$  481.37 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 544-N-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



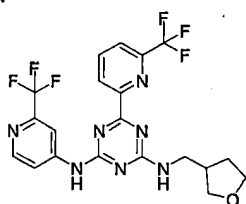
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.75-8.32 (m, 4H), 8.25-8.00 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.83 (s, 3 H) ° LC-MS :  $m/z$  482.3 (M+H)<sup>+</sup> °

化合物 546-N2-(噻唑-5-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



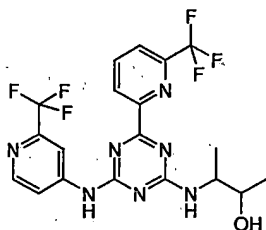
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.7-8.9 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.35-8.55 (m, 1H), 8.05-8.3 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 7.75 (m, 1H)。  
LC-MS:  $m/z$  485.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 547-N-(四氫-呋喃-3-基甲基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.78-8.76 (d,  $J = 8$  Hz 1H), 8.70-8.68 (d,  $J = 5.6$  Hz 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 3H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H)。  
LC-MS:  $m/z$  486.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

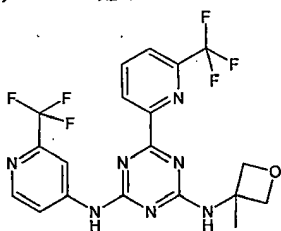
化合物 548-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丁-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.60-8.40 (m, 3H), 8.13-7.80 (m, 3H), 4.32-4.05 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 1.23-1.12 (m, 6H)。  
LC-MS:  $m/z$  474.3 ( $M+H$ ) $^+$

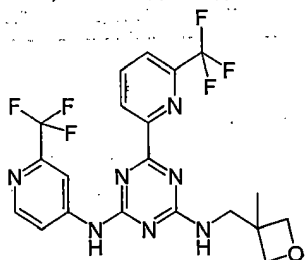
化合物 549-N-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基)-6-(6-三氟甲

基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



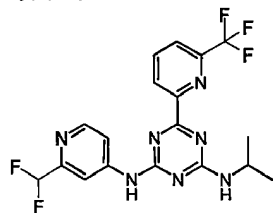
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.71-8.54 (m, 1H), 8.49-8.52 (m, 2H), 8.25-8.21 (m, 1H), 8.14-7.89 (m, 2H), 4.65-4.64 (m, 2H), 1.85 (s, 3 H). LC-MS:  $m/z$  472.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

化合物 550-N-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基甲基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.72-8.52 (m, 3H), 8.26-7.99 (m, 3H), 4.74-4.67 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 1.43 (s, 3 H). LC-MS:  $m/z$  486.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

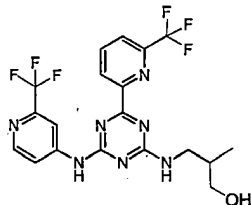
化合物 551-N-(2-二氟甲基-吡啶-4-基)-N'-異丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.71-8.68 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.23-7.78 (m, 3H), 6.84-6.56 (m., 1H), 4.31 (m,

1H), 1.36-1.34 (d, J = 8 Hz, 6H)。LC-MS: m/z 426.2 (M+H)<sup>+</sup>

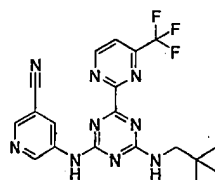
化合物 552-2-甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丙-1-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.72-8.69 (m, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.28-7.96 (m, 3H), 4.64-3.29 (m, 4H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.04-0.998 (m, 3 H)。LC-MS: m/z 474.2 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 554-5-[4-(2,2-二甲基-丙胺基)-6-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-菸鹼甲腈

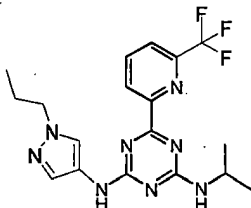
除由Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>替換t-BuONa之外，使用上述標準程序產生標題化合物。



<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.42-9.46 (m, 1H), 8.73-9.25 (m, 3H), 8.21-8.26 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 1.00-1.07 (m, 9H)。

LC-MS: m/z 430.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 555-N-異丙基-N'-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

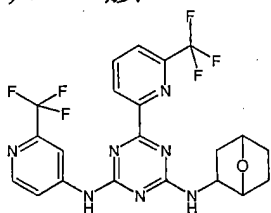


<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.67-8.65 (m, 1H), 8.30-7.98 (m, 3H),

7.70-7.60 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 1H), 4.13-4.10 (m., 2H),  
1.92-1.89 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 6H), 0.96-0.93 (t, 3H)。

LC-MS : m/z 407.3 (M+H)<sup>+</sup>

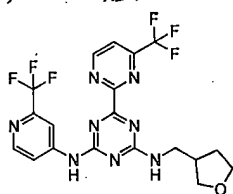
化合物 556-N-(7-氧雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)-6-(6-三氟甲  
基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪  
-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.71-8.48 (m, 3H), 8.24-7.93 (m, 3H),  
4.87-4.86 (m, 1H), 4.70-4.605 (m, 1H), 4.43-4.18 (m, 1H),  
2.35-1.99 (m, 2 H), 1.78-1.23 (m, 4 H)。

LC-MS : m/z 498.2 (M+H)<sup>+</sup>

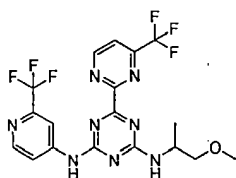
化合物 557-N<sup>2</sup>-((四氫呋喃-3-基)甲基)-N4-(2-(三氟甲  
基)吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪  
-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.36-9.42 (m, 1H), 8.50-8.69 (m, 2H),  
8.20-8.21 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 3.64-3.98 (m, 6H),  
2.71-2.77 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 1H)。

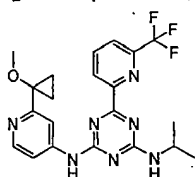
LC-MS : m/z 487.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 558-N<sup>2</sup>-(1-甲氧基丙-2-基)-N4-(2-(三氟甲基)吡  
啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



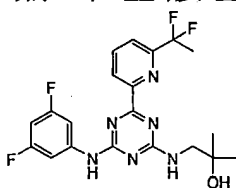
$^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9.31 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.30-8.66 (m, 2H), 7.87-8.21 (m, 2H), 4.36-4.67 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.28-1.34 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  475.3 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 559-*N*-異丙基-*N'*-[2-(1-甲氧基-環丙基)-吡啶-4-基]-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.71 (d,  $J$  = 8 Hz, 1 H), 8.18-8.31 (m, 3 H), 7.93-7.98 (m, 1.3 H), 7.58-7.59 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 0.7 H), 4.34-4.62 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 1.33-1.34 (d,  $J$  = 6 Hz, 1 H), 1.23-1.28 (m, 4 H). LC-MS:  $m/z$  446.2 ( $M+H$ ) $^+$

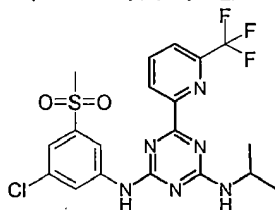
化合物 560-1-[4-[6-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-2-基]-6-(3,5-二氟-苯基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-甲基-丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.65-8.88 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 8.30-8.35 (d,  $J$  = 20 Hz, 1 H), 8.10-8.12 (d,  $J$  = 8 Hz, 1 H), 7.50-7.58 (m, 2 H), 6.86-6.90 (m, 1 H), 3.58-3.64 (d,  $J$  = 24 Hz, 1 H), 2.13-2.25 (m, 3 H), 1.35-1.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H). LC-MS:  $m/z$  437.1 ( $M+H$ ) $^+$

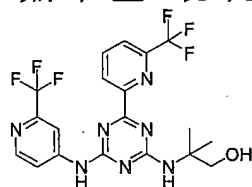
化合物 561-*N*-(3-氯-5-甲磺酰基-苯基)-*N'*-異丙基

-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



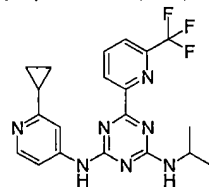
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.70-8.67 (m, 2H), 8.24-8.17 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.58-7.55 (s., 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.33-1.31 (d,  $J=6.4$  Hz, 6H)。LC-MS :  $m/z$  487.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

化合物 562-2-甲基-2-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丙-1-醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.70-8.68 (d,  $J = 8$  Hz 1H), 8.64-7.88 (m, 5H), 8.53-8.52 (m, 1H), 3.83(s, 3H), 1.523-1.496 (d,  $J = 10.8$  Hz 6H)。LC-MS :  $m/z$  474.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

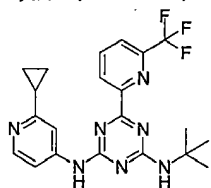
化合物 563-N-(2-環丙基-吡啶-4-基)-N'-異丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.78-8.76 (m, 1H), 8.48-8.35 (m, 2H), 8.17-8.06 (m, 3H), 4.39-4.36 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 8H), 1.21-1.19 (m, 2H)。LC-MS :  $m/z$  416.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

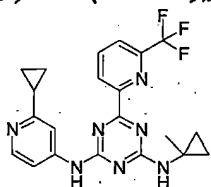
化合物 564-N-第三丁基-N'-(2-環丙基-吡啶-4-基)-6-(6-

三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



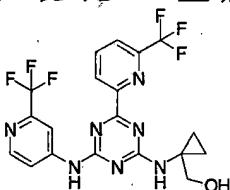
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.68-8.66 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.98-7.64 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.11-1.01 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  430.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 565-N-(2-環丙基-吡啶-4-基)-N'-(1-甲基-環丙基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



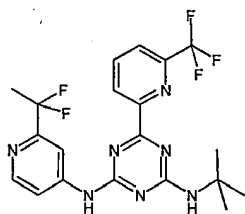
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.67 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.01-7.86 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  428.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 566-{1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-環丙基}-甲醇



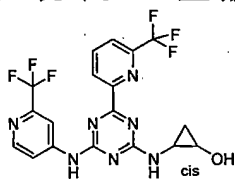
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.74-8.69 (m, 2H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.25-7.58 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.02-0.95 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  494.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 567-N-第三丁基-N'-[2-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-4-基]-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



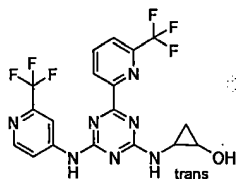
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.72-8.44 (m, 3H), 8.25-7.77 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.58 (s, 9 H) • LC-MS :  $m/z$  454.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  •

化合物 568-2-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-環丙醇



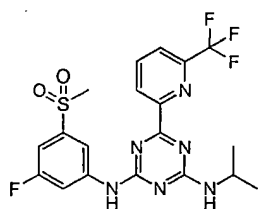
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.31-8.90 (m, 3H), 8.15-8.30 (m, 2H), 7.93-8.05 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 1.10-1.25 (m, 1H), 0.89-0.99 (m, 1H) • LC-MS :  $m/z$  458.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  •

化合物 569-2-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-環丙醇



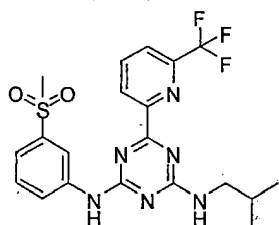
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.35-8.90 (m, 3H), 8.13-8.34 (m, 2H), 7.97-8.05 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 2.72-3.01 (m, 1H), 1.08-1.25 (m, 1H), 0.90-0.99 (m, 1H) • LC-MS :  $m/z$  458.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  •

化合物 570-N2-(3-氟-5-(甲磺酰基)苯基)-N4-異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



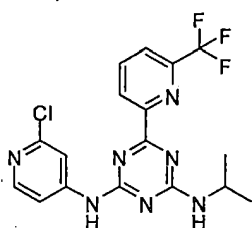
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.70-8.62 (m, 2 H), 8.21-7.84 (m, 3 H), 7.35-7.33 (m, 1 H), 4.34-4.31 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 1.31 (dd, 6 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  470.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 571-N2-異丁基-N4-(3-(甲磺酰基)苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.7-8.9 (m, 2 H), 8.3-8.5 (m, 1 H), 8.0-8.2 (m, 1 H), 7.6-7.86 (m, 3 H), 3.5 (m, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 1.0-1.1 (d,  $J = 16$  Hz, 6 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  467.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

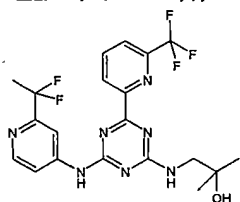
化合物 572-N2-(2-氯吡啶-4-基)-N4-異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.2-10.5 (m, 1.0H), 8.85-8.65 (m, 1 H), 8.6 (m, 1 H), 8.25-8.45 (m, 3 H), 8.1 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 4.1-4.4 (m, 1 H), 1.2 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  410.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

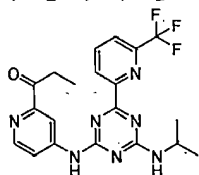
化合物 573-1-[4-[2-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-4-基]胺]

基]-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-  
甲基-丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.72-8.42 (m, 3H), 8.24-7.74 (m, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 3H), 2.34-1.91 (m, 4H), 1.30-1.29 (m, 6 H)。LC-MS : m/z 492.1 (M+Na)<sup>+</sup>。

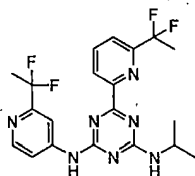
化合物 574-1-{4-[4-異丙胺基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-基}-丙-1-酮



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.69 (s, 0.7 H), 8.63-8.64 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.38-8.40 (dd, J<sub>1</sub> = 5.2 Hz, J<sub>2</sub> = 9.2 Hz, 1 H), 8.13-8.18 (q, J = 8 Hz, 1 H), 7.78-8.03 (m, 2 H), 4.22-4.36 (m, 1 H), 3.12-3.16 (m, 2 H), 1.25-1.29 (m, 6 H), 1.11-1.14 (m, 3 H)。

LC-MS : m/z 375.1 (M+H)<sup>+</sup>。

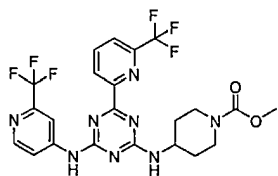
化合物 576-6-[6-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-2-基]-N-[2-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-4-基]-N'-異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.78-8.80 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.69-8.71 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.26-8.53 (m, 1 H), 8.05-8.19 (m, 2 H), 4.39-4.60 (m, 1 H), 2.10-2.24 (m, 6 H), 1.40-1.46 (m, 6 H)。

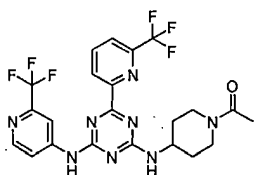
LC-MS :  $m/z$  436.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 577-4-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-哌啶-1-甲酸甲酯



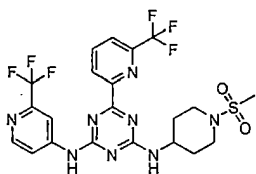
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.30-8.78 (m, 3H), 7.82-8.29 (m, 3H), 4.10-4.39 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.99-3.18 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H)。  
LC-MS :  $m/z$  543.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 578-1-{4-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-哌啶-1-基}-乙酮



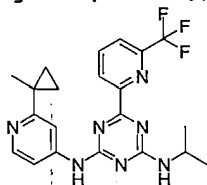
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.62-8.87 (m, 2H), 8.30-8.60 (m, 2H), 7.88-8.29 (m, 2H), 4.31-4.60 (m, 2H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.90-3.19 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 5H), 1.58-1.83 (m, 2H)。  
LC-MS :  $m/z$  527.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 580-N-(1-甲烷磺酰基-哌啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



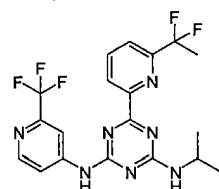
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.67-8.93 (m, 2H), 8.38-8.59 (m, 2H), 7.92-8.31 (m, 2H), 4.19-4.52 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 3.08 (t,  $J = 10.4$  Hz, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H), 1.77-1.98 (m, 2H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  563.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 581-*N*-異丙基-*N'*-[2-(1-甲基-環丙基)-吡啶-4-基]-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  8.73-8.69 (d,  $J = 17.6$  Hz 1H), 8.26-8.16 (m, 3H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 1.54-1.52 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.90-0.97 (m, 2H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  430.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

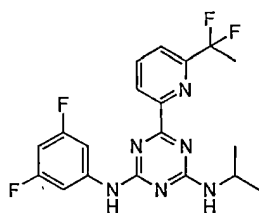
化合物 582-6-[6-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-2-基]-*N*-異丙基-*N'*-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.63-8.50 (m, 3H), 8.26-8.09 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 4.50-4.29 (m, 1H), 2.14 (t,  $J = 13.2$  Hz, 3H), 1.35 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  440.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

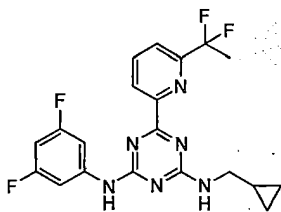
化合物 583-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-*N*2-(3,5-二

氟苯基)-N4-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



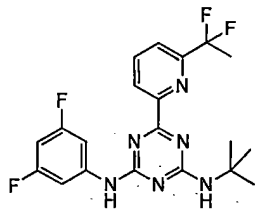
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.53 (t, 1 H), 8.09 (t, 1 H), 7.86-7.84 (m, 1 H), 7.58-7.56 (m, 1 H), 6.60-6.56 (m, 1 H), 4.28-4.25 (m, 1 H), 2.17-2.04 (m, 3 H), 1.33-1.29 (m, 6 H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  407.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 584-N2-(環丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



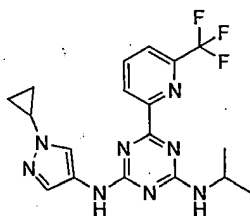
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.51 (t, 1 H), 8.01 (t, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 7.56-7.54 (m, 1 H), 6.56 (t, 1 H), 3.42-3.36 (1 H), 2.10 (t, 3 H), 1.18-1.16 (m, 1 H), 0.57-0.51 (m, 2 H), 0.33-0.29 (m, 2 H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  419.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 585-N2-(第三丁基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



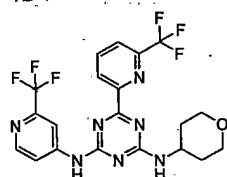
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.85-8.49 (m, 1 H), 8.09-8.06 (m, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.52-7.48 (m, 2 H), 6.61-6.56 (m, 1 H), 2.10 (t, 3 H), 1.53 (s, 9 H)。 $\text{LC-MS}$  :  $m/z$  421.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 586-1-(4-((4-((環丙基甲基)胺基)-6-(6-(1,1-二  
氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙  
基



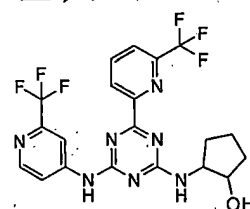
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.62 (d, 1 H), 8.16-7.56 (m, 4 H),  
4.47-4.23 (m, 1 H), 3.62-3.61 (m, 1 H), 1.34-1.04 (m, 10 H)。  
LC-MS:  $m/z$  405.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 587-N2-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-6-(6-(三氟甲基)  
吡啶-2-基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-  
二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.7-8.25 (m, 3 H), 8.25-7.7 (m, 3  
H), 4.4-4.1 (m, 1 H), 4.0 (m, 2 H), 3.65-3.5 (m, 2 H), 2.1-2.0  
(m, 2 H), 1.8-1.6 (m, 2 H)。  
LC-MS:  $m/z$  486.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 588-2-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟  
甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)環戊醇



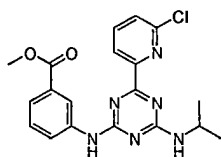
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.85-8.6 (m, 2.0 H), 8.5-8.0 (m, 4 H),  
4.4-4.15 (m, 2 H), 2.4-1.6 (m, 6 H)。  
LC-MS:  $m/z$  486.0

(M+H)<sup>+</sup>。

製備 3-[4-(6-氯-吡啶-2-基)-6-異丙胺基-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-N-環丙基-苯甲醯胺

步驟 1：製備 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(異丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基-胺基)苯甲酸甲酯

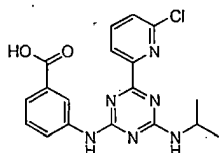
向 4-氯-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 (134 mg, 0.47 mmol) 於甲苯 (4 mL) 中之溶液中添加 3-胺基苯甲酸甲酯 (85.6 mg, 0.57 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (306.9 mg, 0.94 mmol)、BINAP (29.33 mg, 0.047 mmol) 及 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (43.13 mg, 0.047 mmol)。混合物用氮氣淨化三次且在微波輻射下在 110°C 下攪拌 40 分鐘。TLC (PE:EA = 1:1) 顯示反應完全。將混合物分配於 H<sub>2</sub>O (150 mL) 與 EA (50 mL) 之間。有機層經分離，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由 combi flash 純化以得到呈黃色固體狀之 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(異丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)苯甲酸甲酯。



步驟 2：製備 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(異丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)苯甲酸

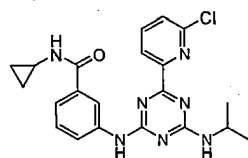
向 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(異丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)苯甲酸甲酯 (112 mg, 0.28 mmol) 於 MeOH (2 mL) 中之溶液中添加 NaOH (0.28 mL, 3 N)。在室溫下攪拌混合物 3 小時。TLC (PE:EA = 1:1) 顯示反應完全。在真空中濃縮

混合物。殘餘物用 1 N HCl 酸化至 pH = 6 且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL×3) 萃取。濃縮經合併之萃取物以得到呈黃色固體狀之 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(異丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基) 苯甲酸。



**步驟 3：3-[4-(6-氯吡啶-2-基)-6-異丙胺基-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-N-環丙基-苯甲醯胺**

向 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(異丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基) 苯甲酸 (104 mg, 0.27 mmol) 於 DMF (4 mL) 中之溶液中添加 HATU (205 mg, 0.54 mmol)、NMM (81.93 mg, 0.81 mmol)。混合物用氮氣淨化且在室溫下攪拌隔夜。LCMS 顯示反應完全。將混合物傾入鹽水 (150 mL) 中且用 EA (50 mL×2) 萃取。經合併之萃取物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由標準方法純化以得到標題化合物。

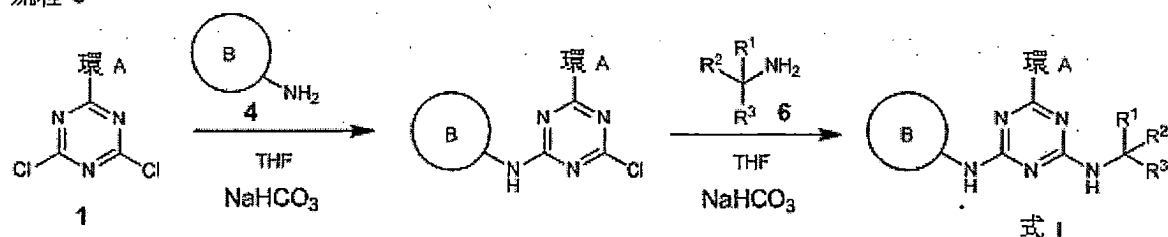


<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.57-8.40 (m, 2H), 8.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。LC-MS: m/z 424.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例 8. 製備式 I 化合物，其中 A 環為經取代之芳基或雜芳基。**

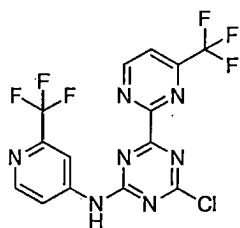
藉由下述流程 8 中之通用方法製備此實例之化合物。

流程 8



製備 2-甲基-1-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-丙-2-醇

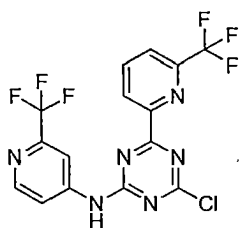
實例 8，步驟 1：製備 4-氯-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-胺。向 2,4-二氯-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪(1) (981 mg, 3.31 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中添加 2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(4) (590 mg, 3.64 mmol)及NaHCO<sub>3</sub> (556 mg, 6.6 mmol)。在回流下攪拌混合物 18 小時。濃縮混合物且傾至水中，用乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，其藉由SiO<sub>2</sub>層析純化以得到呈黃色固體狀之 4-氯-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-胺(0.45 g, 32%)。



LCMS:  $m/z$  422.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

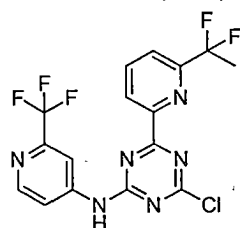
根據實例 8，步驟 1 類似地製備以下中間物：

4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



LCMS :  $m/z$  421.2 (M+H)<sup>+</sup>

4-氯-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺

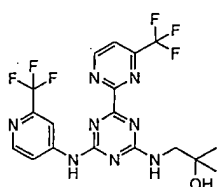


LCMS :  $m/z$  416.3 (M+H)<sup>+</sup>

實例 8，步驟 2：2-甲基-1-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-丙-2-醇

向 [4-氯-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基]- (2-三氟甲基-吡啶-4-基)-胺 (90 mg, 0.21 mmol) 於無水 THF (2 mL) 中之溶液中添加 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇 (28.5 mg, 0.32 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物 4 小時。在濃縮之後，殘餘物藉由標準方法純化以得到 2-甲基-1-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-丙-2-醇。

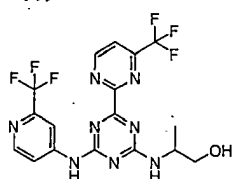
化合物 589-2-甲基-1-((4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.41-9.48 (m, 1H), 8.49-8.72 (m, 2H), 7.92-8.27 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 1.37 (s, 6H) 。 LC-MS : m/z 475.3 (M+H)<sup>+</sup> 。

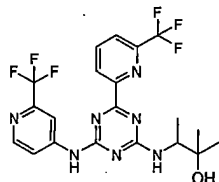
使用適當試劑及合成中間物，以與流程 8，步驟 1 及 2 中之合成順序類似之方式製備以下化合物：

化合物 590-2-((4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)丙-1-醇



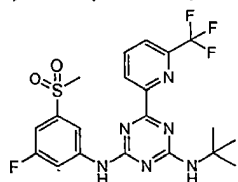
<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.35-9.41 (m, 1H), 8.39-8.64 (m, 2H), 8.18-8.21 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 3H) 。 LC-MS : m/z 461.3 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 591-2-甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-丁-2-醇



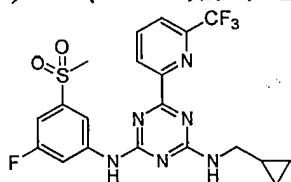
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.71-8.66 (m, 2H), 8.25-8.61 (m, 1H), 8.24-7.84 (m, 3H), 4.24-4.22 (m, 1H), 1.31-1.28 (s, 3 H) 。 LC-MS : m/z 488.0 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 592-N-第三丁基-N'-(3-氟-5-甲磺酰基-苯基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



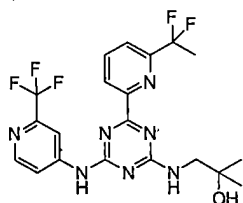
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.75-8.73 (m, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。LC-MS:  $m/z$  485.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 593-N-环丙基甲基-N'-(3-氟-5-甲磺酰基-苯基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



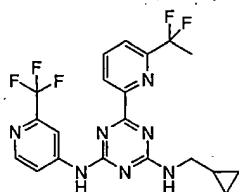
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.71-8.60 (m, 2H), 8.22-7.95 (m, 3H), 7.34-7.33 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.23 (m, 1H), 0.36-0.10 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  483.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 594-1-((4-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇



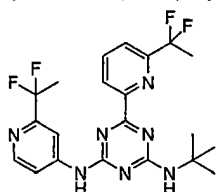
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.61-8.21 (m, 3H), 8.15-7.85 (m, 3H), 3.59 (d, 2H), 2.11 (t, 3H), 1.27 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  470.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 595-N2-(環丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



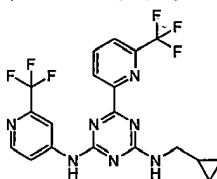
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.66-8.28 (m, 3 H), 8.22-7.85 (m, 3 H), 3.42 (dd, 2 H), 2.11 (t, 3 H), 1.21 (br, 1 H), 0.59-0.55 (m, 2 H), 0.36-0.31 (m, 2 H)。  
LC-MS:  $m/z$  452.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 596-N2-(第三丁基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



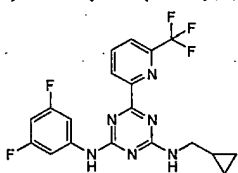
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.55-8.41 (m, 3 H), 8.11-8.07 (m, 1 H), 7.86-7.76 (m, 2 H), 2.14-1.93 (m, 6 H), 1.56 (s, 9 H)。  
LC-MS:  $m/z$  450.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 597-N2-(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)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



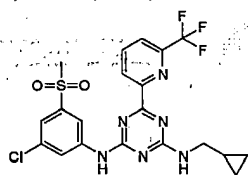
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.73 (d, 2 H), 8.55-8.38 (m, 1 H), 8.28-8.22 (m, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.88 (br, 1 H), 3.53-3.41 (dd, 2 H), 1.21 (br, 1 H), 0.64-0.58 (m, 2 H), 0.46-0.33 (m, 2 H)。  
LC-MS:  $m/z$  456.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 598-N2-(環丙基甲基)-N4-(3,5-二氟苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



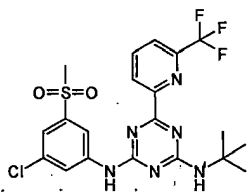
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.68-8.65 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 1H), 0.57-0.55 (m, 2H), 0.34-0.33 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  423.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 599-N2-(3-氯-5-(甲磺酰基)苯基)-N4-(環丙基甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.73-8.71 (m, 2H), 8.24-8.20 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.58-0.55 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  499.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

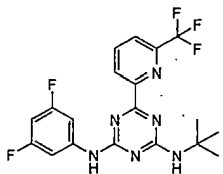
化合物 600-N2-(第三丁基)-N4-(3-氯-5-(甲磺酰基)苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.68-8.66 (m, 2H), 8.43-8.28 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 7.94-7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.58-7.53

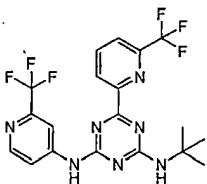
(m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。LC-MS: m/z 501.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 601-N2-(第三丁基)-N4-(3,5-二氟苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



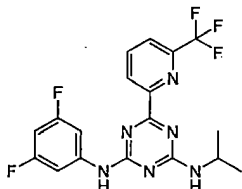
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.64-8.62 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。LC-MS: m/z 425.5 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 602-N2-(第三丁基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.67-8.64 (m, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.21-8.17 (m., 2H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.81 (br.s., 1H), 1.55 (s, 9H)。LC-MS: m/z 458.2 (M+H)<sup>+</sup>。

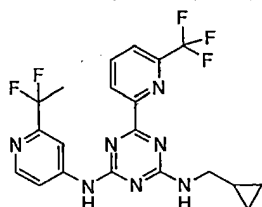
化合物 603-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.35-8.16 (d, 1H), 7.79-7.65 (m, 1H), 7.58-7.56 (s, 2H), 7.30-7.20 (d, 1H), 6.10-6.0 (s, 1H), 4.50-4.27 (m, 1H), 1.33-1.31 (d, 6H)。LC-MS: m/z 411.1

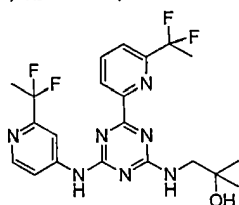
(M+H)<sup>+</sup>。

化合物 604-N2-(環丙基甲基)-N4-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



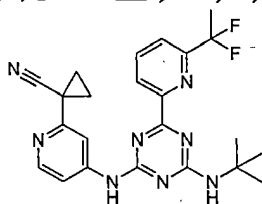
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.68 (d, 1 H), 8.50-8.18 (m, 3 H), 8.02-7.73 (m, 2 H), 3.42 (dd, 2 H), 2.01 (t, 2 H), 1.24-1.16 (m, 1 H), 0.58-0.55 (m, 2 H), 0.35-0.33 (m, 2H)。LC-MS : m/z 452.1 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 605-1-((4-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-6-((2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)-2-甲基丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.58-8.13 (m 3 H), 8.11-7.76 (m, 3 H), 3.60 (d, 2 H), 2.17-1.93 (m, 6 H), 1.28 (d, 6 H)。LC-MS : m/z 466.1 (M+H)<sup>+</sup>。

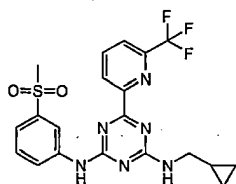
化合物 606-1-(4-((4-(第三丁胺基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙腈



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.71-8.5 (m, 1H), 8.4-8.2 (m, 1H),

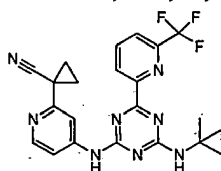
8.1 (m, 1H), 7.9 (m, H), 7.6 (m, 1H), 2.15-2.06 (t,  $J = 18$  Hz, 3H), 1.78-1.74 (d,  $J = 16$  Hz, 4H), 1.55 (s, 9H) 。 LC-MS :  $m/z$  450.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 607-N2-(環丙基甲基)-N4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



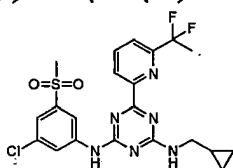
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, T=273+80K)  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.59-7.84 (m, 3H), 3.35 (br.s., 2H), 3.17 (s, 3H), 1.15-1.14 (m, 1H), 0.48-0.46 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H) 。 LC-MS :  $m/z$  465.2 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 608-1-(4-((4-(第三丁胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙腈



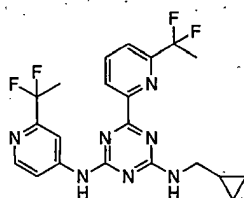
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.87-8.85 (m, 1H), 8.7-8.11 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.585-7.583 (m, 1H), 1.8-1.70 (d, 4H), 1.59-1.54 (m, 6H) 。 LC-MS :  $m/z$  455.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

化合物 609-N2-(3-氯-5-(甲磺醯基)苯基)-N4-(環丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



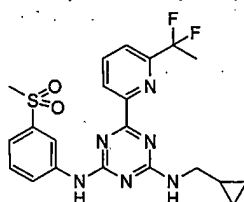
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.06-8.04 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.84-7.82 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.13-2.03 (t,  $J = 19.2$  Hz, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  501.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 610-N2-(環丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.56-8.13 (m, 3H), 8.11-7.77 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 6H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.58-1.19 (m, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  448.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

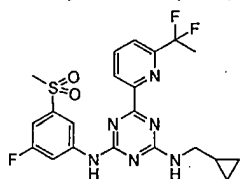
化合物 611-N2-(環丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.96 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.10-7.78 (m, 3H), 7.62-7.55 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.14 (d, 3H), 2.11 (t, 3H), 1.20-1.17 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  461.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

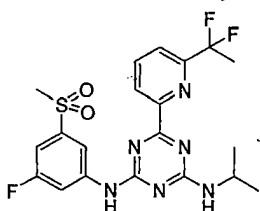
化合物 612-N2-(環丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶

-2-基)-N4-(3-氟-5-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



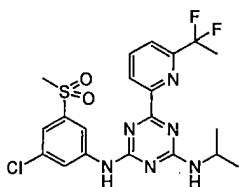
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.58-8.13 (m, 2 H), 8.12-7.86 (m, 2 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 3.46-3.41 (m, 2 H), 3.19 (d, 3 H), 2.13 (t, 3 H), 1.24-1.18 (m, 1 H), 0.59-0.56 (m, 2 H), 0.37-0.35 (m, 2 H). LC-MS:  $m/z$  479.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 613-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N2-(3-氟-5-(甲磺酰基)苯基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



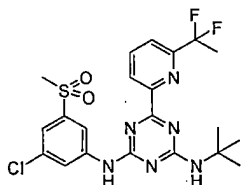
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.57 (d, 2 H), 8.13-7.86 (m, 3 H), 7.37-7.32 (m, 1 H), 4.37-4.34 (m, 1 H), 3.19 (d, 3 H), 2.18-2.06 (m, 3 H), 1.35-1.32 (m, 6 H). LC-MS:  $m/z$  467.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 614-N2-(3-氯-5-(甲磺酰基)苯基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



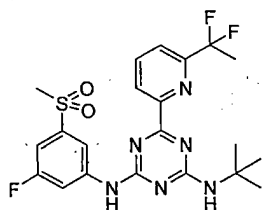
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.73-8.33 (m, 2 H), 8.11 (t, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 4.48-4.28 (m, 1 H), 3.20 (d, 3 H), 2.13 (t, 3 H), 1.34 (t, 6 H). LC-MS:  $m/z$  488.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 615-N2-(第三丁基)-N4-(3-氯-5-(甲磺酰基)苯基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



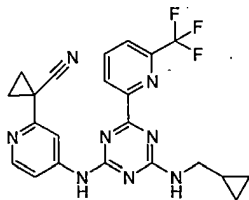
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.57-8.56 (m, 1 H), 8.43-8.25 (m, 2 H), 8.12-8.06 (m, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 2.11 (t, 3 H), 1.56 (s, 9 H)。LC-MS:  $m/z$  497.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 616-N2-(第三丁基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(3-氟-5-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



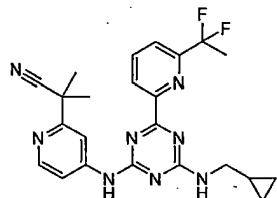
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.59-8.42, 8.13-8.05 (m, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.18-2.06 (m, 3 H), 1.57 (s, 9 H)。LC-MS:  $m/z$  481.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 617-1-(4-((4-((环丙基甲基)胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)吡啶-2-基)环丙腈



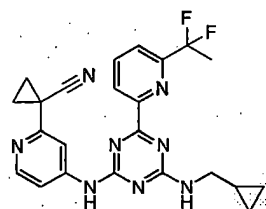
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.87-8.85 (m, 1H), 8.7-8.11 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.585-7.583 (m, 1H), 3.35 (br.s., 2H), 1.15-1.14 (m, 1H), 0.48-0.46 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  453.1 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 618-(4-((4-((環丙基甲基)胺基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈



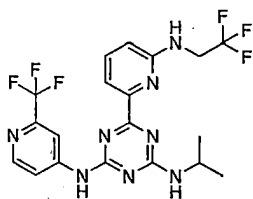
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.60-8.56 (m, 1H), 8.44-8.37 (m, 2H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 3.45-3.43 (d, 2H), 2.15-2.06 (t, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.21-1.16 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  451.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 619-1-(4-((4-((環丙基甲基)胺基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)吡啶-2-基)環丙腈



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.64-8.57 (t, 1H), 8.54-8.53 (d, 1H), 8.26-8.25 (d, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 3.46-3.44 (d, 2H), 2.16-2.06 (q, 3H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.56-0.53 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  449.3 ( $M+H$ ) $^+$ .

N2-異丙基-6-(6-(2,2,2-三氟乙胺基)吡啶-2-基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



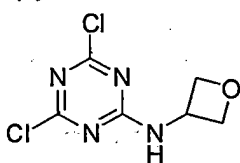
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_4$ ):  $\delta$  10.6-10.2 (m, 1 H), 8.7-8.4 (m, 2 H), 8.4-7.8 (m, 2 H), 7.8-7.5 (m, 2 H), 7.4-7.2 (m, 1 H), 6.8 (m, 1 H), 4.5-4.0 (m, 3 H), 1.2 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H). LC-MS:  $m/z$  473.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

根據流程 4 中所示之通用程序製備以下化合物：

使用適當試劑，根據實例 4，步驟 1 製備以下中間物：

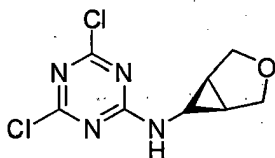
製備 (4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基)-氧雜環丁烷-3-基-胺

使用上述標準程序產生直接用於下一步驟中之標題化合物。



製備 (4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基)-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-胺

除添加 DIPEA (1 當量) 之外，使用上述標準程序以得到呈白色固體狀之 (4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基)-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-胺。



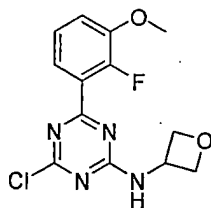
LCMS:  $m/z$  247.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

根據實例 4，步驟 2 製備以下中間物：

製備 4-氯-6-(2-氟-3-甲氧苯基)-N-(氧雜環丁烷-3-

基)-1,3,5-三嗪-2-胺

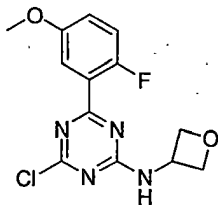
使用上述標準程序產生標題化合物。



LCMS :  $m/z$  311.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

步驟 2-9 : 製備 4-氯-6-(2-氟-5-甲氧苯基)-N-(氧雜環丁烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺

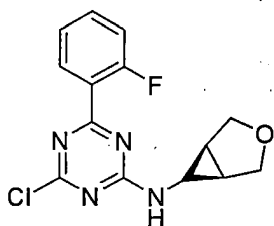
使用上述標準程序產生標題化合物。



LCMS :  $m/z$  311.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

製備 N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-4-氯-6-(2-氟苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺

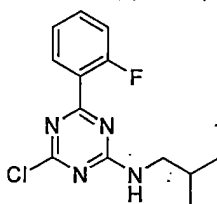
使用上述標準程序產生標題化合物。



LCMS :  $m/z$  306.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

製備 4-氯-6-(2-氟苯基)-N-異丁基-1,3,5-三嗪-2-胺

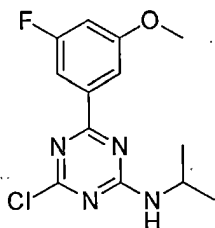
使用所述標準程序產生標題化合物。



LCMS :  $m/z$  281.1 (M+H)<sup>+</sup>。

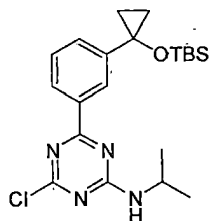
製備 4-氯-6-(6-氟-5-甲氧苯基)-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺。

使用上述標準程序產生呈白色固體狀之標題化合物。



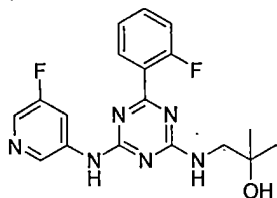
LCMS :  $m/z$  297.1 (M+H)<sup>+</sup>。

製備 4-(3-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)苯基)-6-氯-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺。使用上述標準程序產生呈無色油狀之標題化合物。



利用適當中間物及試劑，使用實例 4，步驟 3(程序 C)合成以下化合物：

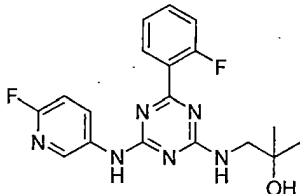
化合物 621-1-(4-(2-氟苯基)-6-(5-氟吡啶-3-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.68-9.01 (m, 1H), 8.44-8.51 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 1.27-1.31 (m,

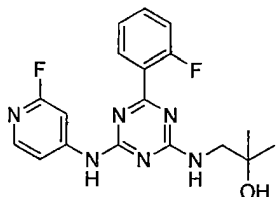
6H)。LC-MS:  $m/z$  373.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 622-1-(4-(2-氟苯基)-6-(6-氟吡啶-3-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.08-8.15 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 1.25-1.27 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  373.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 623-1-(4-(2-氟苯基)-6-(2-氟吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.27-8.55 (m, 1H), 8.25-8.27 (m, 2H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 3.51-3.53 (m, 2H), 1.28 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  373.2 (M+H)<sup>+</sup>。

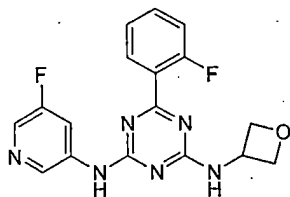
化合物 624-6-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-N-氧雜環丁烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.53-10.43 (m, 1H), 8.89-7.92 (m,

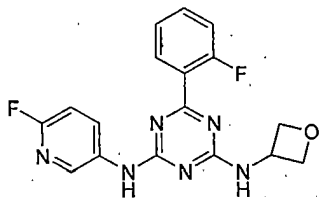
4H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.25 (t,  $J = 8.25$  Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.61 (t,  $J = 6.18$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。LC-MS :  $m/z$  437.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 625-6-(2-氟-苯基)-N-(5-氟-吡啶-3-基)-N'-氧雜環丁烷-3-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



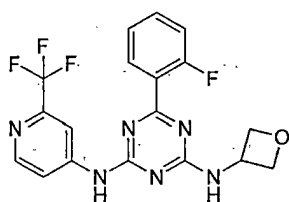
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.17-10.12 (m, 1H), 8.77-7.98 (m, 5H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.81-4.80 (m, 2H), 4.62-4.61 (m, 2H)。LC-MS :  $m/z$  357.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 626-6-(2-氟-苯基)-N-(6-氟-吡啶-3-基)-N'-氧雜環丁烷-3-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



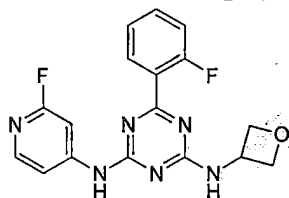
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.06-9.59 (m, 1H), 8.71-8.29 (m, 3H), 8.07-7.95 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.16-7.15 (m, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H)。LC-MS :  $m/z$  357.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

化合物 627-6-(2-氟-苯基)-N-氧雜環丁烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



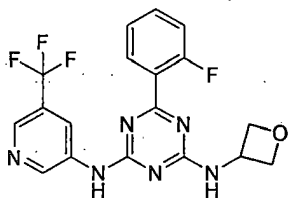
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.56-8.47 (m, 2H), 8.17-7.89 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.31-7.21 (m., 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 2H), 4.80-4.73 (m, 2H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  407.2 (M+H) $^+$   $\circ$

化合物 628-6-(2-氟-苯基)-N-(2-氟-吡啶-4-基)-N'-氧雜環丁烷-3-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



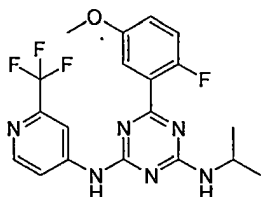
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45-10.39 (m, 1H), 8.86-8.68 (m, 1H), 8.08-7.69 (m, 5H), 7.37-7.33 (m., 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  357.1 (M+H) $^+$   $\circ$

化合物 629-6-(2-氟-苯基)-N-氧雜環丁烷-3-基-N'-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.34-10.20 (m, 1H), 9.25-8.50 (m, 3H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.77-7.72 (m., 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.79-4.56 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 2H)  $\circ$  LC-MS :  $m/z$  407.3 (M+H) $^+$   $\circ$

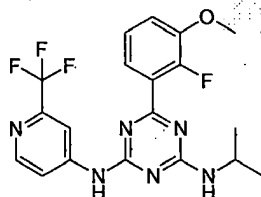
化合物 630-6-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-N-異丙基-N'-(2-三  
氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.70-7.82 (m, 3H), 7.67-7.61 (m, 1H),  
7.16-7.06 (m, 2H), 4.30-4.25 (m., 1H), 3.84 (s, 3H),  
4.26-4.23 (m, 1H), 1.317-1.279 (d,  $J = 15.2$  MHz, 3H)。

LC-MS :  $m/z$  422.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

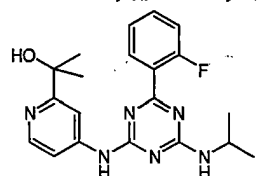
化合物 631-6-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-N-異丙基-N'-(2-三  
氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.65-7.83 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H),  
7.24-7.16 (m, 2H), 4.28-4.25 (m., 1H), 3.92 (s, 3H),  
1.315-1.272 (d,  $J = 17.2$  MHz, 3H)。

LC-MS :  $m/z$  423.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

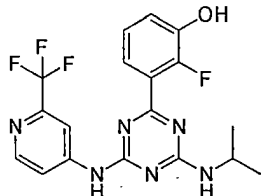
化合物 632-2-(4-((4-(2-氟苯基)-6-(異丙胺基)-1,3,5-三  
嗪-2-基)胺基)吡啶-2-基)丙-2-醇



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  8.30-8.08 (m, 3 H), 7.70-7.51 (m, 2  
H), 7.29 (t, 1 H), 7.24-7.19 (dd, 1 H), 4.36-4.34 (m, 1 H),

1.57 (s, 6 H), 1.32-1.28 (m, 6 H) • LC-MS : m/z 383.3 (M+H)<sup>+</sup> •

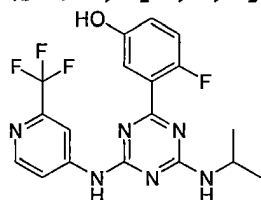
化合物 633-2-氟-3-[4-異丙胺基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.70-8.68 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.59-7.57 (m., 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 1.407-1.391 (d, J = 6.4 Hz, 3H) •

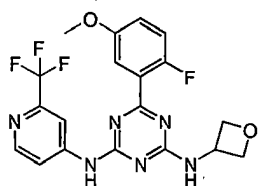
LC-MS : m/z 409.3 (M+H)<sup>+</sup> •

化合物 634-4-氟-3-[4-異丙胺基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.70-8.68 (d, J = 5.6 MHz, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.58-7.55 (m., 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H), 1.40-1.39 (d, J = 6.4 MHz, 3H) • LC-MS : m/z 409.1 (M+H)<sup>+</sup> •

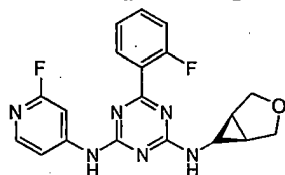
化合物 635-6-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-N-氧雜環丁烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.73-10.63 (m, 1H), 9.11-8.11 (m,

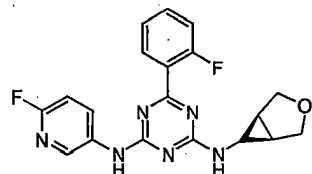
4H), 7.82-7.69 (m, 1H), 7.47 (t,  $J = 9.62$  Hz, 1H), 7.35 (brs., 1H), 5.34-5.20 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.83-4.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H) • LC-MS :  $m/z$  437.3( $M+H$ )<sup>+</sup> •

化合物 636-6-(2-氟-苯基)-N-(2-氟-吡啶-4-基)-N'-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



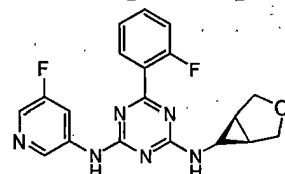
<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.50-10.21 (m, 1H), 8.35-7.85 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 3.96-3.88 (m., 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.66-2.49 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H) • LC-MS :  $m/z$  383.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> •

化合物 637-6-(2-氟-苯基)-N-(6-氟-吡啶-3-基)-N'-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



<sup>1</sup>H NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.57 (m, 1H), 8.30 (brs. 1H), 8.18 (brs. 1H), 7.81 (brs. 1H), 7.50-7.43 (m., 2H), 7.21 (brs. 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H) • LC-MS :  $m/z$  383.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> •

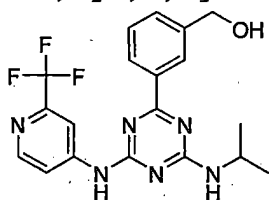
化合物 638-6-(2-氟-苯基)-N-(5-氟-吡啶-3-基)-N'-(3-氧雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.67 (brs., 2H), 8.20-8.07 (m, 2H), 7.56 (brs., 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 4.14-4.05 (m., 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H)。

LC-MS:  $m/z$  383.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

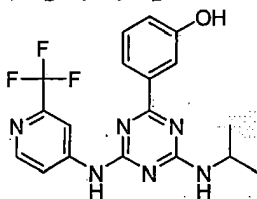
化合物 639-{3-[4-異丙胺基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯基}-甲醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.37-8.41 (m, 3H), 8.31-8.28 (m, 2H), 7.53-7.53 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 4.685 (s, 2H), 4.52-4.18 (m, 1H), 1.31-1.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。

LC-MS:  $m/z$  405.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

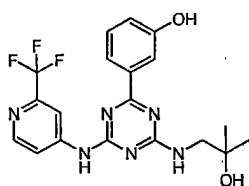
化合物 640-3-[4-異丙胺基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.679-8.245 (m, 2H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.32-7.282 (m, 1H), 7.00-6.98 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 6H)。

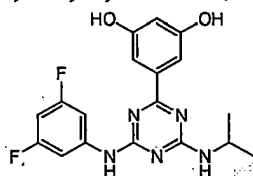
LC-MS:  $m/z$  391.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 641-3-(4-((2-羥基-2-甲基丙基)胺基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚



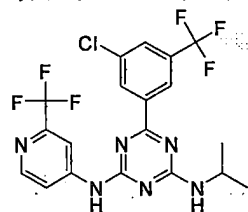
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.72-8.70 (m, 1 H), 8.68-8.38 (m, 1 H), 8.28-7.96 (m, 1 H), 7.79-7.70 (m, 2 H), 7.51-7.44 (m, 1 H), 7.23-7.17 (m, 1 H), 3.65 (d, 2 H), 1.36 (d, 6 H)。  
LC-MS:  $m/z$  421.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 642-5-(4-((3,5-二氟苯基)氨基)-6-(异丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯-1,3-二醇



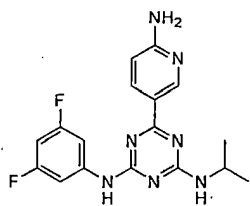
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7.51-7.48 (m, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 6.52-6.41 (m, 2 H), 4.23-4.21 (m, 1 H), 1.35-1.27 (m, 6 H)。  
LC-MS:  $m/z$  374.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 644-6-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-N-异丙基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



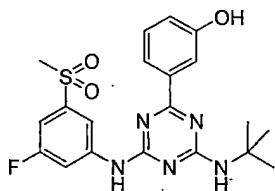
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.79-8.50 (m, 3H), 8.49-7.86 (m, 2H), 7.77-7.76 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.32-1.30 (d, 6H)。  
LC-MS:  $m/z$  477.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 645-6-(6-胺基吡啶-3-基)-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



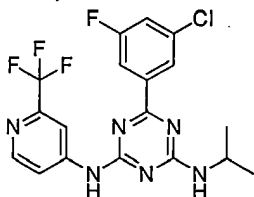
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80 (d, 1 H), 8.87 (d, 1H), 8.52-7.29 (m, 5 H), 6.78-6.50 (m, 3 H), 4.29-4.11 (m, 1 H), 1.20 (d, 6 H). LC-MS :  $m/z$  358.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 646-3-(4-(第三丁胺基)-6-((3-氟-5-(甲磺酰基)苯基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚



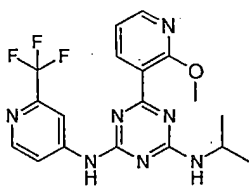
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.37-7.74 (m, 4 H), 7.25 (br, 2 H), 6.92 (br, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 1.51 (s, 6 H). LC-MS :  $m/z$  432.0 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 647-6-(3-氯-5-氟苯基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.39-10.56 (m, 1H), 8.16-8.70 (m, 4H), 7.71-8.00 (m, 3H), 4.16-4.35 (m, 1H), 1.25 (dd,  $J = 6.4$ , 6H). LC-MS :  $m/z$  427.1 ( $M+H$ ) $^+$ .

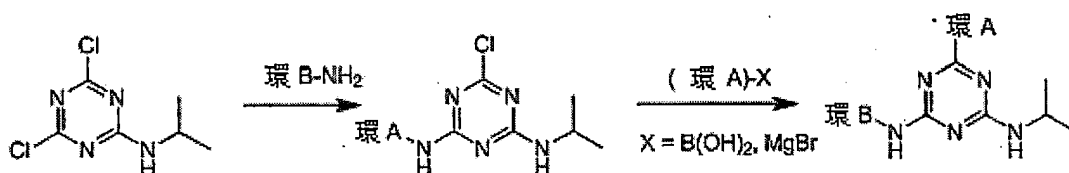
化合物 648-N2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



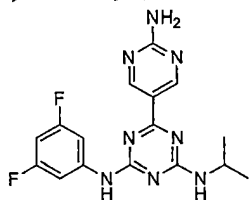
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.27 (m, 3 H), 8.23-7.88 (m, 2 H), 7.09-7.06 (m, 1 H), 4.28-4.25 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.31-1.28 (m, 6 H)。LC-MS:  $m/z$  406.1 ( $M+H$ ) $^+$ 。

實例 9. 製備式 I 化合物，其中 A 環為經取代之芳基或雜芳基。藉由下述流程 9 中之通用方法製備此實例之化合物。

流程 9



化合物 649-6-(2-氨基嘧啶-5-基)-N<sup>2</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>4</sup>-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



實例 9，步驟 1：

製備 6-氯-N<sup>2</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>4</sup>-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

向 4,6-二氯-N-異丙基-1,3,5-三嗪-2-胺(1 g, 4.83 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加 3,5-二氟苯胺(0.62 g, 4.83 mmol)、 $t\text{BuONa}$  (0.93 g, 9.66 mol) 及  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (0.35 g, 0.48 mmol)。在  $80^\circ\text{C}$  下在  $\text{N}_2$  保護下攪拌混合物 2 小時。反應藉由水淬滅且藉由  $\text{EtOAc}$  萃取。有機層經乾燥，濃縮且

純化以得到呈白色固體狀之 6-氯-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

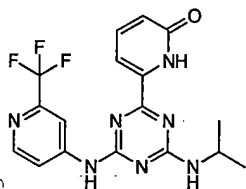
實例 9，步驟 2：

向 5-氯-N1-(3,5-二氟苯基)-N3-異丙基苯-1,3-二胺 (50 mg, 0.17 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-2-胺 (37 mg, 0.17 mmol) 及  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (108 mg, 0.34 mmol) 於二噁烷/水 (0.8 mL/0.16 mL) 中之混合物中添加  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (19 mg, 0.017 mmol)。將混合物加熱至 80°C 持續 2 小時。混合物經濃縮且藉由標準方法純化以得到 6-(2-胺基嘧啶-5-基)-N2-(3,5-二氟-苯基)-N4-異丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  9.11-9.17 (m, 2H), 7.49-7.50 (m, 2H), 6.51-6.55 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  359.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

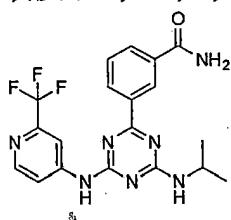
使用適當中間物及試劑，根據實例 8，方法 B 製備以下化合物。

化合物 650-6-(4-(異丙胺基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮



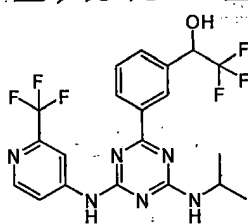
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.70-8.25 (m, 2H), 8.15-8.06 (m, 1H), 7.81-7.50 (m, 1H), 6.89 (br, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  392.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 651-6-(4-(異丙胺基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶甲醯胺



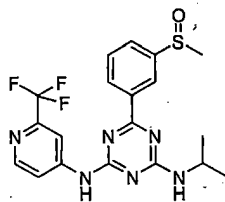
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.56 (br, 1 H), 8.87-8.85 (m, 1H), 8.68-8.04 (m, 6H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 1.25 (d, 6H). LC-MS :  $m/z$  418.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 652-2,2,2-三氟-1-(3-(4-(異丙胺基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)乙醇



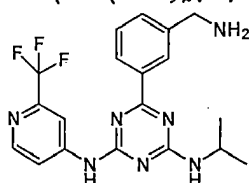
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.76-8.40 (m, 4H), 8.32-7.52 (m, 3H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.51-4.28 (m, 1H), 1.34 (d, 6H). LC-MS :  $m/z$  473.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 653-N-異丙基-6-(3-甲磺酰基-苯基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



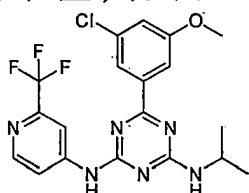
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.81-8.28 (m, 4H), 7.91-7.71 (m, 3H), 4.51-4.28 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.36-1.33 (m, 6H). LC-MS :  $m/z$  437.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 654-6-(3-(胺基甲基)苯基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



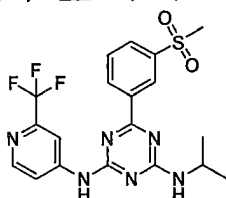
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.66-8.40 (m, 4H), 7.96 (br, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 4.52-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.34 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  404.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 655-6-(3-氯-5-甲氧苯基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



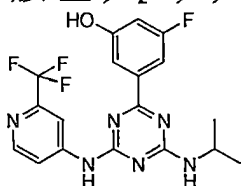
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.44 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.30-8.08 (m, 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.24 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  439.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 657-N-異丙基-6-(3-甲磺酰基-苯基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



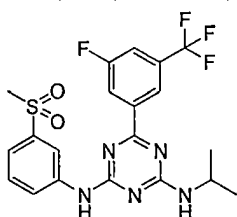
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.76-7.98 (m, 5H), 7.80-7.76 (m, 1H), 4.49-4.22 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.34-1.27 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  453.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 658-3-氟-5-[4-異丙胺基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基胺基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚



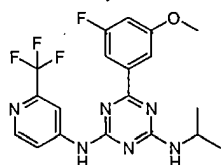
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.63-8.63 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 6.80-6.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 1.36-1.34 (d,  $J = 6$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  409.1 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 660-6-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-N2-異丙基-N4-(3-(甲磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.99-7.75 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.15 (d, 3H), 1.30 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  470.0 ( $M+H$ ) $^+$ 。

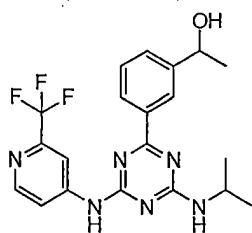
化合物 662-6-(3-氟-5-甲氧苯基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.30 (d, 1H), 8.67-8.04 (m, 3H), 8.04-7.58 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.35-4.10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.21 (d, 3H)。LC-MS:  $m/z$  423.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

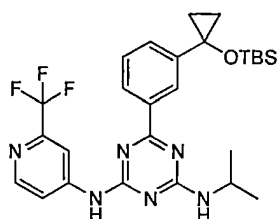
化合物 663-1-(3-(4-(異丙胺基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶

-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)乙醇

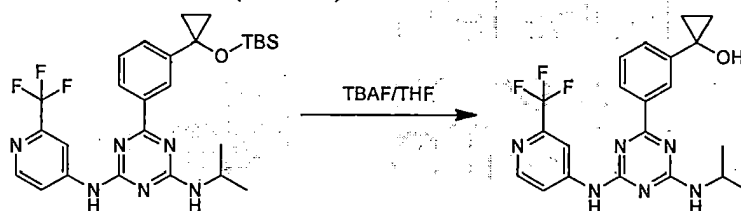


$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.74-8.29 (m, 4H), 8.28-7.80 (m, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 4.48-4.26 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.31 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  419.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

6-(3-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)苯基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



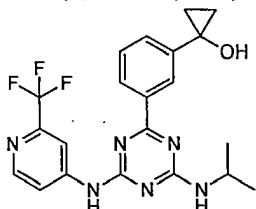
LCMS:  $m/z$  545.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。



在室溫下向 6-(3-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)苯基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (510 mg, 0.936 mmol) 於無水 THF (15 mL) 中之溶液中添加 TBAF (490 mg, 1.872 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。將混合物分配於 EtOAc 與水之間。有機層用鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，接著濃縮。粗產物藉由標準方法純化以得到 1-(3-(4-(異丙胺

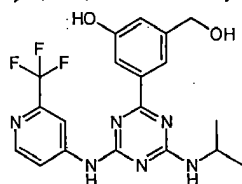
基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)環丙醇。

化合物 664-1-(3-(4-(異丙胺基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)環丙醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.67-8.46 (m, 2H), 8.31-8.21 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 4.45-4.23 (m, 1H), 1.32-1.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 6H), 1.23-1.22 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  431.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

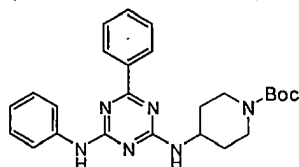
化合物 665-3-(羥甲基)-5-(4-(異丙胺基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.40-10.24 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.68-8.26 (m, 2H), 7.93-7.59 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.50-4.49 (d,  $J=5.6$ , 2H), 4.20-4.12 (m, 1H) 1.26-1.23 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  421.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

使用適當中間物及試劑，根據流程 5 製備以下化合物：

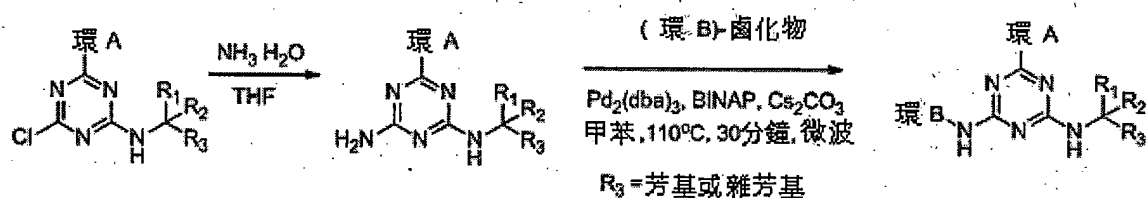
化合物 667-4-(4-苯基-6-苯基胺基-[1,3,5]三嗪-2-基胺基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.23-8.82 (m, 2H), 8.53-7.66 (m., 2H), 7.33-7.48 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 6.98-7.09 (m., 2H), 5.05-5.29 (m, 1H), 3.95-4.20 (m, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 2.03 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1.37-1.42 (m, 11H) 。 LC-MS :  $m/z$  447.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

實例 10：經由三嗪-胺之 N-芳基化交叉偶合製備式 1 化合物。

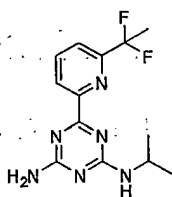
流程 10



實例 10，步驟 1：製備 N2-異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。向 4-氯-N-異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺 (300 mg, 0.94 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加  $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$  (8 mL)。混合物在 80  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌隔夜。TLC (PE:EA = 1:1) 顯示反應完全。混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  及乙酸乙酯洗滌。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，濃縮以得到呈黃色固體狀之 N2-異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，其不經進一步純化即使用。LC-MS :  $m/z$  299.8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  。

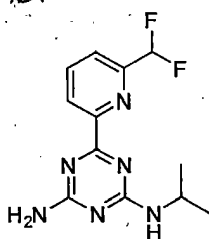
使用實例 10，步驟 1 中之程序製備以下中間物：

6-[6-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-2-基]-N-異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



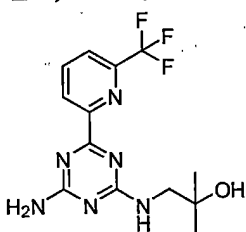
LC-MS :  $m/z$  295.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

6-(6-二氟甲基-吡啶-2-基)-N-異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



LC-MS :  $m/z$  281.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

1-(4-胺基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



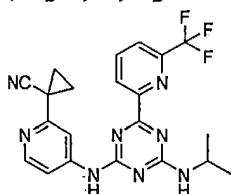
LC-MS :  $m/z$  329.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

步驟 2：製備 1-(4-(4-(異丙胺基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)吡啶-2-基)環丙腈。在 N<sub>2</sub> 下向 N2-異丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (120 mg, 0.4 mmol) 於無水甲苯 (5 mL) 中之溶液中添加 1-(4-氯-吡啶-2-基)環丙腈 (89 mg, 0.48 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (262 mg, 0.8 mmol)、BINAP (24.9 mg, 0.04 mmol) 及 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (36.6 mg, 0.04 mmol)。在微波輻射下在 110℃ 下攪拌混合物 30 分鐘。混合物藉由水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有

機層用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，濃縮且藉由標準方法純化以得到 1-(4-(4-(異丙胺基)-6-(6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)吡啶-2-基)環丙腈。

使用實例 10，步驟 2 中之程序自適當中間物製備以下化合物：

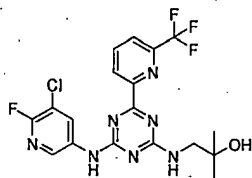
化合物 669-1-{4-[4-異丙胺基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙腈



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.79-8.78 (m, 2H), 8.27(d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 3.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.31 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  441.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

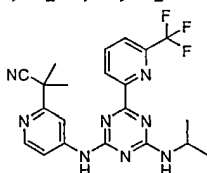
化合物 670-1-[4-(5-氯-6-氟-吡啶-3-基胺基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-2-甲基-丙-2-醇

除用 X-Phos 替換 BINAP 及用  $t\text{-BuONa}$  替換  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  之外，使用所述標準程序以得到 670。



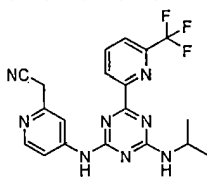
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.82-8.63 (m, 2H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.22 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 1.30 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  458.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 671-2-{4-[4-異丙胺基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-基}-2-甲基-丙腈



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.77-8.73 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.23 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。LC-MS :  $m/z$  443.2 ( $M+H$ ) $^+$ 。

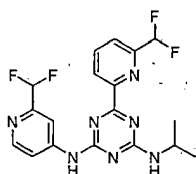
化合物 672-{4-[4-異丙胺基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-基}-乙腈



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  10.41 (s, 1H), 8.62 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1.9 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.97-7.67 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。LC-MS :  $m/z$  415.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

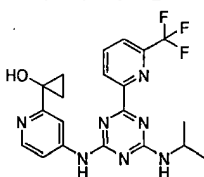
化合物 673-6-(6-二氟甲基-吡啶-2-基)- $N$ -(2-二氟甲基-吡啶-4-基)- $N'$ -異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

除由  $t\text{-BuONa}$  替換  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  之外，使用實例 10 步驟 2 中所述之標準程序產生 673。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.64-7.77 (m, 6H), 6.98-6.58 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  408.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

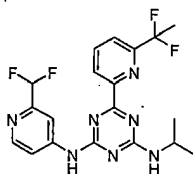
化合物 674-1-{4-[4-異丙胺基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙醇



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.64 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.09-8.16 (m, 2 H), 7.86-7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.44-7.62 (m, 1 H), 4.26-4.30 (m, 1 H), 1.76-1.23 (m, 8 H), 1.10-1.12 (q,  $J = 4$  Hz, 2 H). LC-MS:  $m/z$  432.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

化合物 675-6-[6-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-2-基]-N-(2-二氟甲基-吡啶-4-基)-N'-異丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

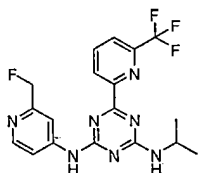
除由 t-BuONa 替換  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  之外，使用實例 10 步驟 2 中所述之標準程序產生 675。



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.58-8.46 (m, 2H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 6.86-6.58 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  422.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

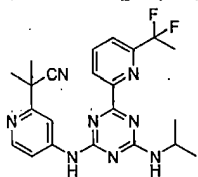
化合物 676-N-(2-氟甲基-吡啶-4-基)-N'-異丙基-6-(6-三  
氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

除由 t-BuONa 替換 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 之外，使用實例 10 步驟 2 中  
所述之標準程序產生 676。



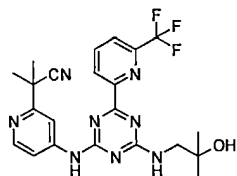
<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.72-8.70 (m, 1H), 8.40-7.98 (m, 5H),  
5.55 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.52-4.33 (m, 1H), 1.34 (d, J =  
8.4 Hz, 6H)。LC-MS: m/z 408.1 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 677-2-(4-{4-[6-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-2-基]-6-異  
丙胺基-[1,3,5]三嗪-2-基胺基}-吡啶-2-基)-2-甲基-丙腈



<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.61(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H),  
8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J  
= 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 2.12 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.13  
(d, J = 6.4 Hz, 6H)。LC-MS: m/z 439.2(M+H)<sup>+</sup>。

化合物 678-2-{4-[4-(2-羥基-2-甲基-丙胺基)-6-(6-三氟  
甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基胺基]-吡啶-2-基}-2-甲  
基-丙腈

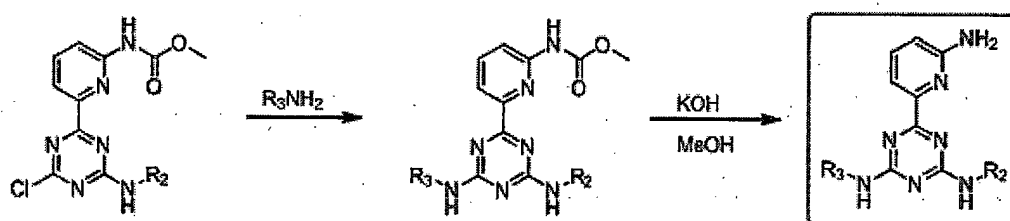


<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.80-8.78 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40

(t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H)。LC-MS :  $m/z$  473.2(M+H)<sup>+</sup>。

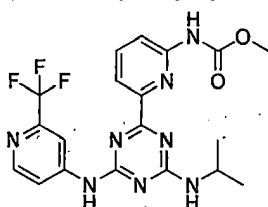
實例 11: 製備式 I 化合物, 其中 A 環為 6-胺基吡啶基。

流程 11



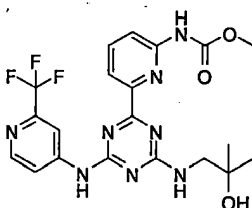
實例 11, 步驟 1: 使用適當起始物質及中間物, 以下中間物之製備類似於如流程 3, 步驟 4 之程序:

化合物 679-(6-(4-(異丙胺基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  449.3 (M+H)<sup>+</sup>。

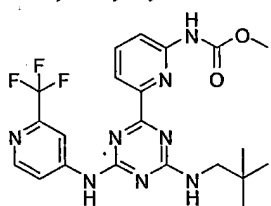
化合物 680-6-(4-(2-羥基-2-甲基-丙胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基-胺基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  479.3 (M+H)<sup>+</sup>。

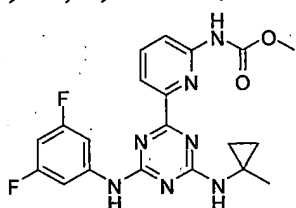
化合物 681-6-(4-(新戊胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基

胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸甲酯



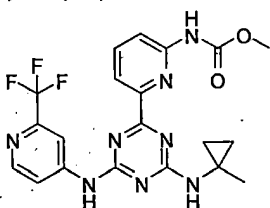
LCMS :  $m/z$  477.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 682-6-(4-(3,5-二氟苯基胺基)-6-(1-甲基環丙胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸甲酯



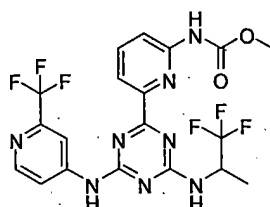
LCMS :  $m/z$  428.2 (M+H)<sup>+</sup>。

6-(4-(1-甲基環丙胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  461.3 (M+H)<sup>+</sup>。

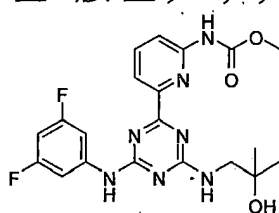
化合物 683-6-(4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-6-(1,1,1-三氟-丙-2-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  503.2 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 684-6-(4-(3,5-二氟苯基胺基)-6-(2-羟基-2-甲基

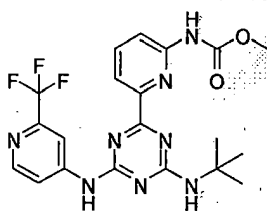
丙基-胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  446.1 (M+H)<sup>+</sup>。

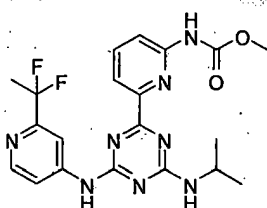
製備 6-(4-(第三丁胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸甲酯

使用上述標準程序以得到化合物 685-6-(4-(第三丁胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  463.3 (M+H)<sup>+</sup>。

化合物 686-6-(4-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基胺基)-6-(異丙基-胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸甲酯



LCMS :  $m/z$  445.1 (M+H)<sup>+</sup>。

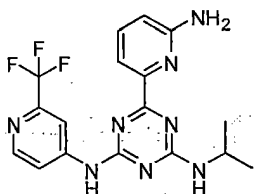
實例 11, 步驟 2: 製備 6-(6-胺基吡啶-2-基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

向 6-(6-氯-吡啶-2-基)-N-氧雜環丁烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺(170 mg, 0.38 mmol)

於甲醇(6 mL)中之溶液中添加 5 個 KOH 丸粒。將混合物加熱至 80°C 持續 12 小時。TLC(乙酸乙酯)顯示反應完全。將混合物 pH 值調節至 7 且過濾，濾液經濃縮且藉由標準方法純化以得到 6-(6-胺基吡啶-2-基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

使用適當起始物質及試劑，根據實例 11，步驟 2 中所述之程序製備以下化合物：

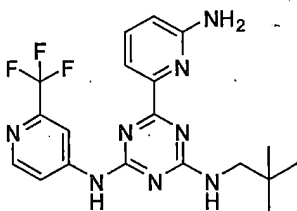
化合物 687-6-(6-胺基吡啶-2-基)-N2-異丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.5-8.65 (m, 1.5 H), 7.8-8.3 (m, 3.5 H), 7.2 (m, 1 H), 4.2-4.6 (m, 1 H), 1.25-1.4 (m, 6 H)。

LC-MS:  $m/z$  391.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

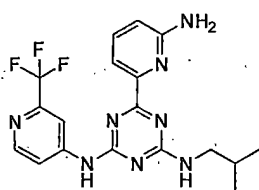
化合物 689-6-(6-胺基吡啶-2-基)-N2-新戊基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



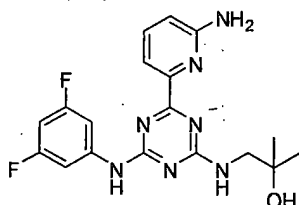
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.75 (m, 1 H), 8.1-8.6 (m, 2 H), 7.6-7.8 (m, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 3.4-3.5 (m, 2 H), 1.0 (s, 9 H)。

LC-MS:  $m/z$  419.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

化合物 690-6-(6-胺基吡啶-2-基)-N2-異丁基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

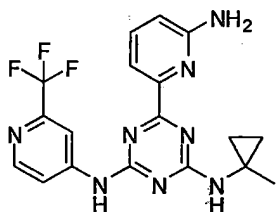


化合物 691-1-(4-(6-氨基吡啶-2-基)-6-(3,5-二氟苯基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-甲基丙-2-醇



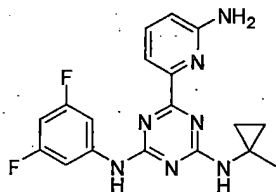
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  8.6-7.6 (m, 3 H), 7.55-6.5 (m, 3 H), 3.5-3.7 (m, 2 H), 1.1-1.4 (m, 6 H). LC-MS:  $m/z$  338.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 692-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(1-甲基环丙基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



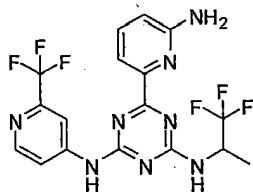
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  8.88 (m, 1 H), 8.5 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 0.75-0.95 (m, 4 H). LC-MS:  $m/z$  403.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 693-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-(1-甲基环丙基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



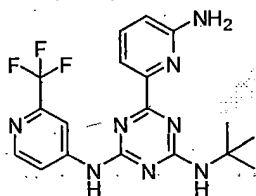
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  7.5-7.58 (m, 4 H), 6.5-6.8 (m, 2 H), 1.5 (s, 3 H), 0.75-0.95 (m, 4 H). LC-MS:  $m/z$  370.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

化合物 694-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-N4-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



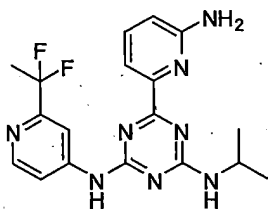
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  7.63-7.75 (m, 4 H), 7.6 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 5.5-5.0 (m, 1 H), 1.48 (m, 3 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  445.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 695-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-第三丁基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.55-8.65 (m, 2 H), 7.9-8.25 (m, 2 H), 7.8-7.9 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 1.55 (m, 9 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  405.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

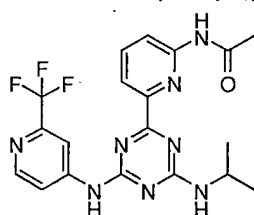
化合物 696-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.55-8.2 (m, 2 H), 8.0-7.55 (m, 3 H), 6.75 (m, 1 H), 4.55-4.2 (m, 1 H), 2.0 (t, 3 H), 1.3 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  387.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

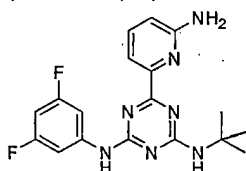
化合物 697-N-(6-(4-(异丙胺基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶

-4-基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺



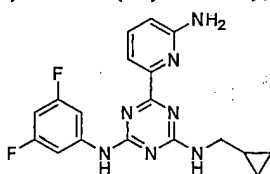
$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  8.7-8.5 (m, 2 H), 8.3-7.8 (m, 4 H), 4.5-4.2 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.25-1.35 (m, 6 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  433.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 698-6-(6-胺基吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(第三丁基)- $\text{N}^4$ -(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  7.68-7.48 (m, 4 H), 6.73-6.55 (m, 2 H), 1.58 (s, 9 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  372.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

化合物 699-6-(6-胺基吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(環丙基甲基)- $\text{N}^4$ -(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



$^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  7.71-7.50 (m, 4 H), 6.74-6.72 (m, 1 H), 6.56-6.54 (m, 1 H), 3.43-3.36 (m, 2 H), 1.18-1.72 (m, 1 H), 0.56-0.54 (m, 2 H), 0.32-0.31 (m, 2 H)。 $\text{LC-MS}$ :  $m/z$  370.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

實例 12. 酶促分析及細胞分析。

酶促分析。經由輔因子耗盡分析來分析化合物之 IDH2 R172K 抑制活性。將化合物與酶一起預培育，接著藉由

添加 NADPH 及  $\alpha$ -KG 來起始反應，且使其在先前證明輔因子與受質消耗相對於時間呈線性之條件下進行 60 分鐘。藉由添加第二酶黃遞酶(diaphorase)及相應受質刃天青(resazurin)來終止反應。黃遞酶使刃天青還原成高螢光性試鹵靈(resorufin)，同時伴有 NADPH 氧化成 NADP，兩者均藉由耗盡可用輔因子池來停止 IDH2 反應且經由定量產生易於偵測之螢光團而有助於定量在特定時期之後剩餘之輔因子的量。

詳言之，向 384 孔盤之 12 個孔之各者中，置放 1  $\mu$ l 100 $\times$ 化合物稀釋系列，隨後添加 40  $\mu$ l 含有 1.25  $\mu$ g/ml IDH2 R172K之緩衝液(50 mM磷酸鉀( $K_2HPO_4$ ), pH7.5; 150 mM NaCl; 10 mM  $MgCl_2$ ; 10%甘油; 0.05%牛血清白蛋白; 2 mM  $\beta$ -巰基乙醇)。接著在室溫下培育測試化合物與酶一小時；隨後添加 10  $\mu$ l 於上述緩衝液中含有 50  $\mu$ M NADPH及 6.3 mM  $\alpha$ -KG之受質混合物來起始IDH2 反應。在室溫下又培育一小時之後，停止反應且藉由添加 25  $\mu$ l 終止混合物(36  $\mu$ g/ml黃遞酶及 60  $\mu$ M刃天青；於緩衝液中)，經由使刃天青轉化為試鹵靈來量測剩餘NADPH。在培育一分鐘之後，在Ex544/Em590 下在盤讀取器上讀取盤。

對於以與以上分析形式類似之分析形式測定化合物針對 IDH2 R140Q 之抑制效能，進行類似程序，但最終測試濃度為 0.25  $\mu$ g/ml IDH2 R140Q 蛋白、4  $\mu$ M NADPH 及 1.6 mM  $\alpha$ -KG。

對於以高通量篩檢形式測定化合物針對 IDH2 R140Q 之抑制效能，進行類似程序，但將 0.25  $\mu$ g/ml IDH2 R140Q 蛋白用於預培育步驟中，且添加 4  $\mu$ M NADPH 及 8  $\mu$ M  $\alpha$ -KG 來起始反應。

基於 *U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo* 細胞基之分析。使 *U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo* 細胞在 T125 燒瓶中於含有 10% FBS、1 $\times$ 青黴素/鏈黴素及 500  $\mu$ g/mL G418 之 DMEM 中生長。其藉由胰蛋白酶收集且於具有含 10% FBS 之 DMEM 中以 100 微升/孔在 5000 個細胞/孔之密度下接種於 96 孔白底盤中。第 1 及 12 行中未塗鋪細胞。細胞於 5% CO<sub>2</sub> 中在 37°C 下培育隔夜。次日，在 2 $\times$ 濃度下配製化合物且將 100  $\mu$ l 添加至各細胞孔中。DMSO 之最終濃度為 0.2% 且 DMSO 對照孔塗鋪在列 G 中。接著將各盤置放在培育箱中 48 小時。在 48 小時時，自各孔移除 100  $\mu$ l 培養基且藉由 LC-MS 分析 2-HG 濃度。將細胞盤放回培育箱中再持續 24 小時。在添加化合物後 72 小時，解凍且混合每盤 10 mL Promega Cell Titer Glo 試劑。自培育箱移除細胞盤且使其平衡至室溫。接著將 100  $\mu$ l 試劑添加至具有培養基之各孔中。接著將細胞盤置放在回轉式震盪器上 10 分鐘，接著使其在室溫下靜置 20 分鐘。接著以積分時間 500 ms 讀取該盤之發光以測定化合物對生長抑制之作用。

本發明之一個態樣之各種化合物在如上所述或與其類似之 R140Q 酶促分析、基於 R140Q 細胞之分析及 R172K 酶促分析中的資料於下文呈現在表 2 中。對於各分析，

指示爲「A」之值表示小於 100 nM 之 IC50；指示爲「B」之值表示介於 100 nM 與 1  $\mu$  M 之間的 IC50；指示爲「C」之值表示大於 1  $\mu$  M 至 10  $\mu$  M 之 IC50；指示爲「D」之值表示大於 10  $\mu$  M 之 IC50；指示爲「不適合(no fit)」之值爲不活化者且空白值表示化合物在彼特定分析中爲不活化的或未測試。

表 2. 化合物之酶促及細胞活性。

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
100	A	A	A
103	B	C	C
108	B		
109	B	C	C
110	A	A	B
111	A	A	A
112	A	B	B
113	A	A	B
114	B	C	C
115	A	B	B
116	B		C
117	B		C
118	A	B	B
119	B	C	D
120	A	A	B
121	A	A	A
122	B	C	C
123	A	B	B
126	A	A	B
128	B	C	C
129	A	B	C
130	A	A	B
132	A	A	B
133	B		D
135	B	C	D

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
137	B		C
139	A	B	C
140	A	B	C
141	A	B	B
143	A	B	B
145	B	C	D
146	A	A	B
147	B	B	C
148	B	B	C
149	A	A	A
150	B	B	C
151	B	B	B
154	A	B	C
155	B	不適合	D
156	B	B	C
158	A	B	B
159	B	B	C
160	A	B	B
162	B	C	C
165	B		C
167	A	A	B
168	A	A	B
169	A	B	B
170	B	C	B
172	A	B	B
173	A	A	A
174	A	A	B
175	A	A	B
176	A	B	B
177	A	A	B
178	A	A	A
179	A	A	A
181	A	A	B
182	B		
183	A	A	B
184	A	B	C
185	A	B	B

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
186	A	A	B
187	A	A	B
188	A	A	B
189	A	B	C
190	A	A	B
191	A	A	B
193	A	A	B
194	A	A	A
195	A	A	B
196	A	A	B
197	A	A	B
198	A	A	B
199	A	A	A
200	A	A	B
201	A	B	C
202	A	A	A
203	A	B	C
204	A	B	C
205	A	A	B
206	A	B	B
207	B		
208	A	B	B
209	A	B	B
210	A	A	B
211	A	B	B
212	A	A	B
213	A	A	B
214	A	B	B
215	A	B	C
216	A	B	B
217	A		C
218	A	B	C
219	A	A	B
220	A	A	B
221	B	B	C
222	B		
223	A	A	A

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172
			K
224	A	B	B
225	A	B	C
226	A	B	B
227	A	A	B
228	A	B	B
229	A	A	A
230	B	B	B
231	B		
232	A	B	B
233	A	A	B
234	不適合		
235	B	B	C
236	B	B	C
237	B	B	C
238	B	B	C
239	A	A	B
240	A	B	C
241	A	B	C
242	B	B	C
243	B		C
244	B	C	B
245	A	B	B
246	B	A	B
247	A	A	A
248	A	B	C
249	A	B	B
250	A	B	B
251	B		
252	B		C
253	A	A	B
254	A	B	B
255	A	A	B
256	C		
257	A	B	B
258	C		
259	B	B	D
260	A	A	A

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
261	A	A	B
262	B	B	C
263	A	B	C
264	C		
265	B	C	
266	A	B	C
267	A	B	C
268	A	B	B
269	A	A	B
270	A	B	B
271	不適合		
272	B	B	
273	D		
274	D		
275	B	B	
276	B		
277	A	B	
278	不適合		
279	D		
280	D		
281	A	B	
282	不適合		
283	不適合		
284	B	B	
285	C		
286	D		
287	B		
288	A	A	
289	A	B	
290	B	A	
291	不適合	不適合	
292	不適合	不適合	
293	A	A	
294	不適合	不適合	
295	A	A	
296	B	A	
297	A	A	

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
298	A	A	
299	A	B	
300	B	B	
301	B	A	
302	A	B	
303	C	不適合	
304	C	不適合	
305	D	不適合	
306	B	A	
308	A	B	
309	A	A	
310	B	A	
311	B	B	
312	B	C	
313	A	A	
314	C	不適合	
315	A	A	
316	B	B	
317	A	A	
318	A	A	
319	B	A	
320	A	A	
321	A	A	
322	B	A	
323	B	A	
324	B	C	
325	A	A	
326	B	A	
327	B	B	
328	A	A	
329	A	A	
330	B	A	
331	B	A	
332	D	不適合	
334	B	A	A
335	B	A	A
336	B	A	B

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
337	B	B	C
340	A	A	A
341	A	A	B
342	B	C	C
343	B	B	
344	B	A	A
345	B	B	B
346	A	B	
347	B		
348	D		
350	B	B	C
351	A	B	
352	A	A	
353	B	A	
354	B	A	
355	B	A	
356	B	A	
358	B	A	B
359	B	B	
360	B	B	
361	B	B	
362	B	B	
363	B	A	
364	C	B	
365	C		
366	B	A	
367	B	A	
368	C	A	
369	A	A	
370	A	A	
371	A	A	
372	A	A	A
374	A	A	A
376	B	A	
377	B	A	
378	B	A	
379	B	A	

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
380	B	B	
381	B	A	
382	B	A	
383	B	A	
384	B	A	
385	C	B	
386	B	A	A
387	A	A	
388	C	B	
389	C	A	
390	C	B	
391	B	A	
392	B	A	
393	B	A	
394	A	A	
395	B	A	
396	B	A	
397	B	B	
398	A	A	
399	B	A	
400	B	A	
401	B	A	
402	B	A	
403	B	A	
404	B	A	
405	C	B	
406	B	A	
407	B	B	
408	B	A	
409	B	A	B
410	D	B	
411	C	A	
412	C		
413	D		
414	B	B	
415	D		
416	A	A	B

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
450	B	A	
451	B	A	
452	B	C	D
454	B	B	C
455	B	A	A
456	B	A	B
458	B	A	B
459	A	A	A
460	A	A	A
461	A	A	A
462	B	B	B
463	B	A	A
464	B	A	A
465	B	A	A
466	B	A	B
467	B	B	B
468	B	A	A
469	A	A	A
470	B	A	B
471	B	A	B
472	A	A	B
473	A	A	A
474	B	A	A
475	A	A	A
476	A	A	B
477	B	A	A
478	B	A	A
479	B	A	B
480	B	A	B
481	B	A	A
482	B	A	A
483	B	B	C
484	B	A	B
485	B	A	B
486		B	B
491	B	A	A
492	B	A	A

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
493		A	A
495	B	A	A
496	B	A	A
497	B	A	B
498	B	B	C
499	B	A	A
500	B	A	A
501	B	B	C
502	B	B	C
503	C	A	A
504	B	A	A
505	B	A	B
508	B	A	B
509	B	A	B
510	B	A	A
511	B	A	B
512	B	A	B
513	C	A	B
514	B	A	A
516	B	A	A
517	B	A	A
518	B	A	A
519	B	A	B
521	B	A	A
522	B	A	B
523	B	A	A
524	B	A	A
526	B	A	A
527	B	A	A
528	B	A	B
529	B	A	A
530	B	A	B
531	B	A	A
532	B	A	A
533	B	A	A
534	B	A	A
535	B	A	B

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
536	C	A	B
537	B	A	A
538	C	A	B
540	B	A	B
541	B	A	B
542	B	A	A
543	B	A	B
544	B	A	B
545	B	A	B
546	B	A	B
547	B	A	A
548	B	A	B
549	B	A	A
550	B	A	A
551	B	A	A
552	B	A	B
554	B	A	B
555	B	A	C
556	B	A	A
559	B	A	A
560	B	A	A
561	B	A	A
562	B	A	A
563	B	A	A
564	B	A	A
565	B	A	A
567	B	A	A
568	B	A	B
569	B	B	B
570	B	A	A
571	B	A	B
572	B	A	B
574	B	A	A
576	B	A	B
577	C	A	B
581	B	A	A
582	B	A	A

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
583	B	A	A
584	B	A	A
585	B	A	A
587	B	A	A
588	B	A	B
592	B	A	B
593	B	A	A
594	B	A	B
595	B	A	A
596	B	A	A
597	B	A	A
598	B	A	A
599	B	A	A
600	B	A	A
601	B	A	A
602	B	A	A
603	B	A	A
604	B	A	A
605	B	A	B
606	B	A	A
607	B	A	B
608	B	A	A
609	B	A	A
610	B	A	A
611	B	A	B
612	B	A	A
613	B	A	A
614	B	A	A
615	B	A	B
616	B	A	A
617	B	A	A
618	B	A	A
619	B	A	A
621	B	B	C
622	B	B	B
623	B	B	C
624	B	A	B

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
625	A	A	B
626	B	B	C
627	A	A	A
628	A	A	B
629	A	A	A
630	A	A	A
631	A	A	A
632	B	A	B
633	B	A	A
634	B	A	A
635	B	B	B
636	A	A	B
637	B	A	B
638	B	A	B
639	B	A	A
640	A	A	A
641	B	A	A
642	B	A	A
644	B		C
645	B	A	B
646	B	A	A
647	B	A	B
648	B	A	B
649	A	B	B
650	B	B	C
651	B	A	B
652	B	B	B
653	B	A	B
654	B	A	D
655	B	B	B
657	B	A	B
658	B	A	A
660	B	C	
662		B	C
663		A	A
665		A	A
667	B	B	B

化合物編號	酶 R140Q	細胞 R140Q	酶 R172 K
669	B	A	A
670	B	A	B
671	B	A	A
672	B	A	B
673	B	A	A
674	B	A	B
675	B	A	A
676	B	A	A
677	B	A	A
678	C	A	B
679	B	B	D
687	B	A	A
689	B	A	A
690	B	A	A
691	B	A	B
692	B	A	A
693	B	A	A
694	B	A	A
695	B	A	A
696	B	A	B
697	B	B	C
698	B	A	A
699	B	A	A

在一些實施例中，本發明之一個態樣提供一種選自以下任一化合物編號之化合物：100、110、111、112、113、115、118、120、121、123、126、129、130、132、139、140、141、143、146、149、154、158、160、167、168、169、172、173、174、175、176、177、178、179、181、183、184、185、186、187、188、189、190、191、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、208、209、210、211、212、213、214、

215、216、217、218、219、220、223、224、225、226、  
227、228、229、232、233、239、240、241、245、246、  
247、248、249、250、253、254、255、257、260、261、  
263、266、267、268、269、270、277、281、288、289、  
290、293、295、296、297、298、299、301、302、306、  
308、309、310、313、315、317、318、319、320、321、  
322、323、325、326、328、329、330、331、334、335、  
336、340、341、344、346、351、352、353、354、355、  
356、358、363、366、367、369、370、371、372、374、  
376、377、378、379、381、382、383、384、386、387、  
391、392、393、394、395、396、398、399、400、401、  
402、403、404、406、408、409、416、450、455、456、  
458、459、460、461、463、464、465、466、468、469、  
470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、  
480、481、482、484、485、491、492、493、495、496、  
497、499、500、504、505、508、509、510、511、512、  
514、516、517、518、519、521、522、523、524、526、  
527、528、529、530、531、532、533、534、535、537、  
540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、  
550、551、552、554、555、556、559、560、561、562、  
563、564、565、567、568、570、571、572、574、576、  
581、582、583、584、585、587、588、592、593、594、  
595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、  
605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、

615、616、617、618、619、624、625、627、628、629、  
630、631、632、633、634、636、637、638、639、640、  
641、642、645、646、647、648、649、651、653、654、  
657、658、663、665、669、670、671、672、673、674、  
675、676、677、687、689、690、691、692、693、694、  
695、696、698 及 699。在此實施例之一個更特定態樣中，

本發明提供一種選自以下任一化合物編號之化合物：

100、110、111、113、120、121、126、130、132、146、  
149、167、168、173、174、175、177、178、179、181、  
183、186、187、188、190、191、193、194、195、196、  
197、198、199、200、202、205、210、212、213、219、  
220、223、227、229、233、239、246、247、253、255、  
260、261、269、288、290、293、295、297、298、301、  
306、309、310、313、315、317、318、319、320、321、  
323、325、326、328、329、330、331、336、340、341、  
352、353、354、355、356、358、363、366、367、369、  
370、371、372、374、376、377、378、379、381、382、  
383、384、387、391、392、393、394、395、396、398、  
399、400、401、402、403、404、406、408、409、416、  
450、451、456、458、459、460、461、466、469、470、  
471、472、473、475、476、479、480、484、485、493、  
497、505、508、509、511、512、519、522、528、530、  
535、540、541、543、544、545、546、548、552、554、  
555、568、571、572、576、588、592、594、605、607、

611、615、624、625、627、628、629、630、631、632、  
636、637、638、640、645、647、648、651、653、654、  
657、663、665、670、672、674、691 及 696。

在一些實施例中，本發明之一個態樣提供一種選自以下任一化合物編號之化合物：100、110、111、112、113、  
115、118、120、121、123、126、129、130、132、139、  
140、141、143、146、149、154、158、160、167、168、  
169、172、173、174、175、176、177、178、179、181、  
183、184、185、186、187、188、189、190、191、193、  
194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、  
204、205、206、208、209、210、211、212、213、214、  
215、216、217、218、219、220、223、224、225、226、  
227、228、229、232、233、239、240、241、245、246、  
247、248、249、250、253、254、255、257、260、261、  
263、266、267、268、269、270、277、281、288、289、  
290、293、295、296、297、298、299、301、302、306、  
308、309、310、313、315、317、318、319、320、321、  
322、323、325、326、328、329、330、331、334、335、  
336、340、341、344、346、351、352、353、354、355、  
356、358、363、366、367、369、370、371、372、374、  
376、377、378、379、381、382、383、384、386、387、  
391、392、393、394、395、396、398、399、400、401、  
402、403、404、406、408、409 及 416。在此實施例之一  
個更特定態樣中，本發明提供一種選自以下任一化合物

編號之化合物：100、110、111、113、120、121、126、130、132、146、149、167、168、173、174、175、177、178、179、181、183、186、187、188、190、191、193、194、195、196、197、198、199、200、202、205、210、212、213、219、220、223、227、229、233、239、247、253、255、260、261、269、288、293、295、297、298、309、313、315、317、318、320、321、325、328、329、340、341、352、369、370、371、372、374、387、394、398 及 416。

在已由此描述若干實施例之若干態樣下，應瞭解各種改變、修改及改良將易於為熟習此項技術者所想到。此等改變、修改及改良意欲為本揭示案之一部分，且意欲在本發明之精神及範疇內。因此，上文說明書及圖式僅係舉例而言。

**【符號說明】**

無

**【生物材料寄存】**

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

**【序列表】** (請換頁單獨記載)



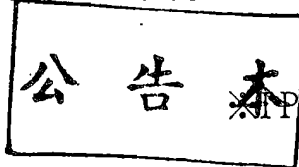
I653228

日期: 102年02月05日

發明摘要

※ 申請案號: 102100378

※ 申請日: 102/1/7



IPC 分類:

C07D 251/18 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 493/08 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

治療活性化合物及其使用方法

(THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR  
METHODS OF USE)

【中文】

本發明提供適用於治療癌症之化合物及治療癌症之方法，該方法包括向有需要之受試者投與本文所述之化合物。

【英文】

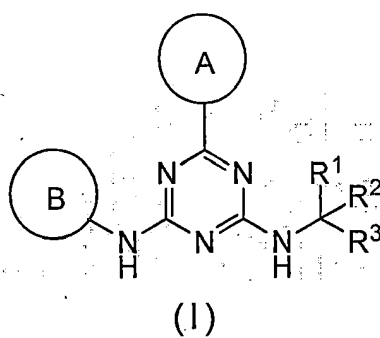
Provided are compounds useful for treating cancer and methods of treating cancer comprising administering to a subject in need thereof a compound described herein.

## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

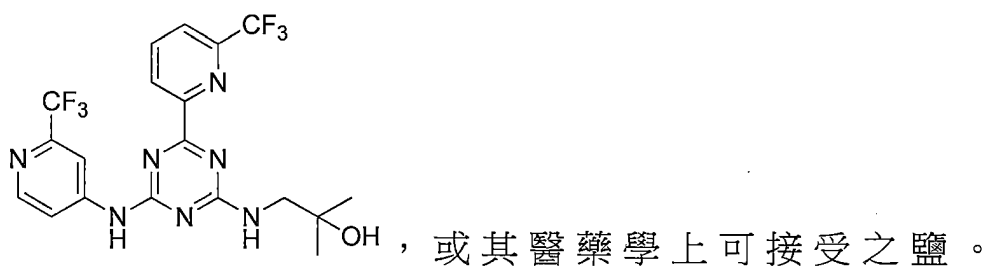
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



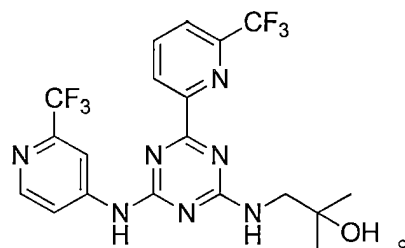
第 102100378 號

# 申請專利範圍 修正本

1、一種具有如下式之化合物：



2、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中化合物為



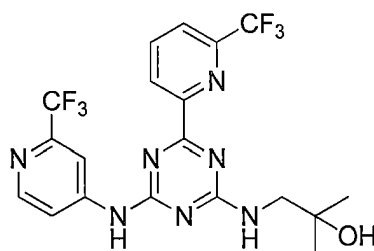
3、一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1、第 2 項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

4、如申請專利範圍第 3 項之組合物，其進一步包含適用於治療癌症之第二治療劑。

5、一種如申請專利範圍第 1 項至第 2 項任一項所述化合物之用途，其係在製備用於治療特徵使在 IDH2 突變存在的癌症藥物中之用途，其中該 IDH2 突變導致酶在患者體內催化  $\alpha$ -酮戊二酸鹽以 NAPH 依賴性方式還原成  $R(-)$ -2-羥基戊二酸鹽( $R(-)$  2 hydroxyglutarate)之新能力，其中所述癌症係選自膠質母細胞瘤，神經膠質瘤，骨髓增生異常綜合徵(MDS)，骨髓增生性腫瘤(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非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

6、一種如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中癌症是一種急性髓性白血病，其特徵在於存在異檸檬酸脫氫酶 2 突變(isocitrate dehydrogenase 2 mutation)。

7、一種合成下述之化合物之方法:



包含於叔丁醇鈉和 Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (sodium tert-butoxide and Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>)

存在下 1- [4-氯-6- (6-三氟甲基吡啶-2-基) - [1,3,5]三嗪-2-基氨基]  
-2-甲基 - 丙-2-醇

(1-[4-chloro-6-(6-trifluoromethylpyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-methylpropan-2-ol)與 2-三氟甲基吡啶-4-基胺  
(2-trifluoromethylpyridin-4-ylamine)的反應。

8、如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中 1- [4-氯-6- (6-三氟甲基  
吡啶-2-基) - [1,3,5]三嗪-2-基氨基] -2-甲基 - 丙-2-醇

(1-[4-chloro-6-(6-trifluoromethylpyridin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-methylpropan-2-ol)之合成係以一種包含 2,4-二氯-6- (6-三氟甲基吡  
啶-2-基) -1,3,5-三嗪

(2,4-dichloro-6-(6-trifluoromethylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazine)與 2-羥基-2-  
甲基-1-丙胺 (2-hydroxy-2-methyl-1-propylamine.)的反應方法。

9、如申請專利範圍第 8 項所述之方法，其中 2,4-二氯-6- (6-三氟甲基

吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪

(2,4-dichloro-6-(6-trifluoromethylpyridin-2-yl)-1,3,5-triazine)之合成係

以包含 6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮

(6-(6-trifluoromethylpyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazine-2,4-dione)與  $\text{POCl}_3$

及  $\text{PCl}_5$  反應方法。

10、如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中 6-(6-三氟甲基吡啶-2-

基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮

(6-(6-trifluoromethylpyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazine-2,4-dione)之合成係

以包含 Na 在乙醇中的存在下 6-三氟甲基吡啶-2-甲酸甲酯

(6-trifluoromethylpyridine-2-carboxylic acid methyl ester)與縮二脲

(biuret)反應的方法。