



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108912066 B

(45) 授权公告日 2022.06.24

---

(21) 申请号 201810599955.1	(51) Int. Cl.
(22) 申请日 2013.01.05	<i>C07D 251/48</i> (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	<i>C07D 405/12</i> (2006.01)
申请公布号 CN 108912066 A	<i>C07D 401/12</i> (2006.01)
(43) 申请公布日 2018.11.30	<i>C07D 405/14</i> (2006.01)
(30) 优先权数据	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
61/584,214 2012.01.06 US	<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
(62) 分案原申请数据	<i>C07D 403/12</i> (2006.01)
201380009314.1 2013.01.05	<i>C07D 401/14</i> (2006.01)
(73) 专利权人 安吉奥斯医药品有限公司	<i>C07D 401/04</i> (2006.01)
地址 美国马萨诸塞州	<i>C07D 493/08</i> (2006.01)
(72) 发明人 G·柴彻塔 B·德拉巴雷	<i>A61K 31/53</i> (2006.01)
J·泊泊威次-马勒	<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
F·G·萨利图如 J·O·撒德斯	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
J·特维斯 颜顺启 郭涛 张丽	(56) 对比文件
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理	WO 2010144338 A1, 2010.12.16
有限公司 11262	审查员 唐建刚
专利代理师 贺淑东	权利要求书1页 说明书213页

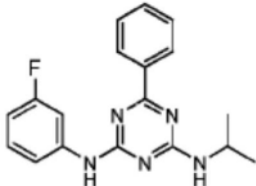
---

(54) 发明名称

治疗活性化合物及其使用方法

(57) 摘要

本文提供适用于治疗癌症的化合物和治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的化合物。本文还提供本发明化合物的制备方法。

1. 一种合成  的方法, 包括 (4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-异丙基-胺与3-氟-苯胺在无水THF中反应。

基-胺与3-氟-苯胺在无水THF中反应。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中所述 (4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-异丙基-胺通过2,4-二氯-6-苯基-1,3,5-三嗪与异丙胺在无水THF中反应合成的。

3. 如权利要求2所述的方法, 其中所述2,4-二氯-6-苯基-1,3,5-三嗪是通过2,4,6-三氯-[1,3,5]三嗪与溴化苯基镁在无水四氢呋喃中反应合成的。

## 治疗活性化合物及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2013年01月05日、申请号为201380009314.1、名称为“治疗活性化合物及其使用方法”的发明申请的分案。

[0002] 优先权要求

[0003] 本申请要求2012年1月6日提交的U.S.S.N.61/584,214的优先权,所述美国专利以引用的方式整体并入本文。

[0004] 发明背景

[0005] 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 催化异柠檬酸到2-氧化戊二酸酯(即, $\alpha$ -酮戊二酸)的氧化脱羧。这些酶属于两个不同的亚类,其中的一个亚类利用NAD(+)作为电子受体,并且另一个亚类利用NADP(+)作为电子受体。已经报道了五种异柠檬酸脱氢酶:3种NAD(+)-依赖性异柠檬酸脱氢酶,它们位于线粒体基质;和两种NADP(+)-依赖性异柠檬酸脱氢酶,其中之一是线粒体的并且另一者主要是胞质的。每种NADP(+)-依赖性同功酶为同源二聚体。

[0006] IDH2(异柠檬酸脱氢酶2(NADP+),线粒体的)也被称为IDH;IDP;IDHM;IDPM;ICD-M;或mNADP-IDH。由这种基因编码的蛋白质为在线粒体中发现的NADP(+)-依赖性异柠檬酸脱氢酶。它在中间代谢和能量生产中起作用。这种蛋白质可与丙酮酸脱氢酶复合物紧密相关或相互作用。人IDH2基因编码452个氨基酸的蛋白质IDH2的核苷酸和氨基酸序列可以分别以基因库条目NM\_002168.2和NP\_002159.2找到。人IDH2的核苷酸和氨基酸序列也描述在例如Huh等人,提交(NOV-1992)给EMBL/基因库/DDBJ数据库;和The MGC Project Team, Genome Res.14:2121-2127(2004)。

[0007] 非突变(例如野生型)IDH2(例如)在正向反应中催化异柠檬酸氧化脱羧为 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG),由此将NAD<sup>+</sup>(NADP<sup>+</sup>)还原为NADH(NADPH):

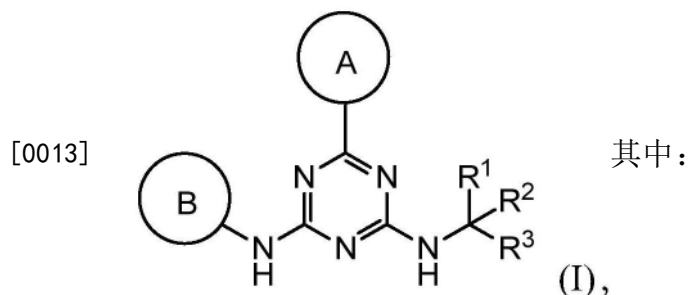
[0008] 异柠檬酸+NAD<sup>+</sup>(NADP<sup>+</sup>) $\rightarrow$  $\alpha$ -KG+CO<sub>2</sub>+NADH(NADPH)+H<sup>+</sup>。

[0009] 已经发现存在于某些癌细胞中的IDH2的突变导致所述酶催化 $\alpha$ -酮戊二酸NADPH-依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸(2HG)的新的能力。2HG不是由野生型IDH2形成。2HG的产生据信促成癌症的形成和进展(Dang,L等人,Nature 2009,462:739-44)。

[0010] 突变体IDH2及其新活性(neoactivity)的抑制因此是用于癌症的潜在治疗性治疗。因此,存在对于具有 $\alpha$ 羟基新活性的IDH2突变体的抑制剂的持续需求。

[0011] 发明概述

[0012] 本文描述的是结构式I的化合物或其药学上可接受的盐或水合物:



[0014] 环A是任选取代的5至6元单环芳基或单环杂芳基;

[0015] 环B是任选取代的5至6元单环芳基或单环杂芳基;

[0016]  $R^1$ 和 $R^3$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、-O- $C_1$ - $C_4$ 烷基、以及CN,其中 $R^1$ 的任何烷基部分任选地被-OH、 $NH_2$ 、 $NH$ ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、或 $N$ ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)<sub>2</sub>取代;

[0017]  $R^2$ 选自:-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_2$ - $C_6$ 烯基或炔基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )( $R^6$ )、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-S(O)<sub>1-2</sub>-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-S(O)<sub>1-2</sub>-( $C_0$ - $C_6$ 烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-S(O)<sub>1-2</sub>- $N$ ( $R^6$ )( $R^6$ )、-( $C_1$ - $C_4$ 亚烷基)-S(O)<sub>1-2</sub>- $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-C(O) $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-C(O) $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-O-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-(C<sub>1- $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-C(O) $N$ ( $R^6$ )-(C<sub>1- $C_6$ 烷基)、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-C(O) $N$ ( $R^6$ )-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )C(O)-(C<sub>1- $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )C(O)-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-C(O)- $N$ ( $R^6$ )-(C<sub>1- $C_6$ 烷基)、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-Q、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-C(O)-(C<sub>1- $C_6$ 烷基)、-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-C(O)-(C<sub>0</sub>- $C_6$ 亚烷基)-Q,其中:</sub></sub></sub></sub></sub>

[0018] 存在于 $R^2$ 中的任何烷基或亚烷基部分任选地被一个或多个-OH、-O( $C_1$ - $C_4$ 烷基)或卤代取代;

[0019] 存在于 $R^2$ 中的任何末端甲基部分任选地被- $CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、- $CH_2F$ 、- $CH_2Cl$ 、C(O) $CH_3$ 、C(O) $CF_3$ 、CN、或 $CO_2H$ 置换;

[0020] 每个 $R^6$ 独立地选自氢和 $C_1$ - $C_6$ 烷基;以及

[0021] Q选自芳基、杂芳基、碳环基以及杂环基,其中的任一者是任选取代的;或

[0022]  $R^1$ 和 $R^3$ 任选地与它们所附接的碳一起形成C(=O);或

[0023]  $R^1$ 和 $R^2$ 任选地一起形成取代的碳环基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基,其中:

[0024] a.当环A为未取代的苯基,并且环B为被甲氧基或乙氧基取代的苯基时;则环B的所述苯基不被噁唑基进一步取代;

[0025] b.当环A为任选取代的苯基或任选取代的吡啶基,并且环B为任选取代的苯基时;则由-NH-C( $R^1$ )( $R^2$ )( $R^3$ )表示的化合物的部分不为-NH( $CH_2$ )-芳基;

[0026] c.当环A为任选取代的苯基,并且环B为任选取代的苯基或吡咯基时;则由-NH-C( $R^1$ )( $R^2$ )( $R^3$ )表示的化合物的部分不为-NH( $CH_2$ )C(O) $NH_2$ ;

[0027] d.当环A为被2个或更多个羟基或甲氧基取代的苯基,并且环B为任选取代的苯基时;则由-NH-C( $R^1$ )( $R^2$ )( $R^3$ )表示的化合物的部分不为-NH-环庚基;

[0028] e.当环A为任选取代的苯基并且环B为任选取代的苯基时;则 $R^1$ 和 $R^3$ 不会形成2,2,6,6,-四甲基哌啶-4-基;

[0029] f.当环A和环B为任选取代的苯基时;则由-NH-C( $R^1$ )( $R^2$ )( $R^3$ )表示的化合物的部分不为半胱氨酸、任选取代的苯丙氨酸或亮氨酸或其甲酯;

[0030] g.当环A为任选地被一个或多个选自卤代、甲基或 $CF_3$ 的取代基取代的苯基或吡啶-3-基,并且环B为任选地被一个或多个选自卤代、甲基、 $CF_3$ 、甲氧基、 $CH=C$ (苯基)CN的取

代基取代的苯基时；则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不同于-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>亚烷基)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>)、-NH-1-(氨基甲基)环戊基甲基、-NH-4-(氨基甲基)环己基甲基，其中每个R<sup>a</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或两个R<sup>a</sup>与它们所共同结合的氮一起形成吗啉-4-基或哌啶-1-基；

[0031] h. 当环A为苯基、4-氯苯基或4-甲基苯基并且环B为4-氯苯基或3,4-二氯苯基时；则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH-异丙基；

[0032] i. 当环A为未取代的苯基并且由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分为-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>-吗啉-4-基或-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH时；则环B不同于各自被-C(O)NHR<sup>b</sup>取代的噁二唑、咪唑、噻唑或噁唑，其中R<sup>b</sup>为异丙基、环丙基或2-氯代-6-甲基苯基；

[0033] j. 当环A为被SO<sub>2</sub>OH或SO<sub>2</sub>Na取代的苯基并且环B为苯基时，或当环B为被SO<sub>2</sub>OH取代的苯基并且环A为取代的苯基时；则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH或-NH(CH<sub>2</sub>)CH(OH)CH<sub>3</sub>；以及

[0034] k. 所述化合物不同于：

[0035] (E)-3-(4-((4-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-2-苯基丙烯腈，

[0036] 4-((4-((呋喃-2-基甲基)氨基)-6-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯酚，3-(4-((5-氨基戊基)氨基)-6-((3-氟苯基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚，

[0037] N<sup>2</sup>,6-双(3-氟苯基)-N<sup>4</sup>-(哌啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

[0038] N<sup>2</sup>-丁基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(对-甲苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，N<sup>2</sup>-环己基-N<sup>4</sup>,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

[0039] (R)-3-((4-(3-氯苯基)-6-(吡咯烷-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-4-甲基苯甲酰胺，

[0040] 2-氯代-4-(甲基磺酰基)-N-[4-(苯基氨基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三嗪-2-基]-苯甲酰胺，

[0041] 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]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

[0042] N<sup>2</sup>-(2-呋喃基甲基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

[0043] 6-(3-甲氧基苯基)-N<sup>2</sup>-甲基-N<sup>4</sup>-(3-硝基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

[0044] N<sup>2</sup>-丁基-N<sup>4</sup>-(4-甲基苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，以及

[0045] 4-[[4-(5-氯代-2-甲基苯基)-6-(甲基氨基)]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基-苯甲醇。

[0046] 式I或II或如本文的任一个实施方案中所描述的化合物抑制突变体IDH2，特别是具有α羟基新活性的突变体IDH2。还在本文中描述的是包含式I的化合物的药物组合物和使用这类组合物治疗以突变体IDH2的存在为特征的癌症的方法。

## 具体实施方式

[0047] 在以下描述中阐述的构造的细节和组分的布置并不旨在是限制性的。用于实践本发明的其它实施方案和不同方式被明确地包括。同样，本文所使用的措辞和术语是出于描述的目的并且不应被视为限制性的。使用“包括”、“包含”或“具有”、“含有”、“涉及”以及本文的其变化形式意指涵盖下文所列出的条目及其等效物以及另外条目。

[0048] 定义：

[0049] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘的任何基团。

[0050] 术语“烷基”是指可以为直链或支链的完全饱和的或不饱和的烃链，其含有所指示数目的碳原子。例如， $C_1$ - $C_{12}$ 烷基指示所述基团可在其中具有1至12个(含)碳原子。术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤代置换的烷基，并且包括其中所有氢已被卤代置换的烷基部分(如，全氟烷基)。术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指其中烷基氢原子被芳基置换的烷基部分。芳烷基包括其中多于一个氢原子已被芳基置换的基团。“芳基烷基”或“芳烷基”的实例包括苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、9-芴基、二苯甲基以及三苯甲基。术语“烷基”包括“烯基”和“炔基”。

[0051] 术语“亚烷基”是指二价烷基，例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 以及 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 。

[0052] 术语“烯基”是指含有2至12个碳原子并且具有一个或多个双键的直链或支链烃链。烯基的实例包括但不限于烯丙基、丙烯基、2-丁烯基、3-己烯基以及3-辛烯基。双键碳之一可任选地为烯基取代基的附接点。

[0053] 术语“炔基”是指含有2至12个碳原子并且特征在于具有一个或多个三键的直链或支链烃链。炔基的实例包括但不限于乙炔基、炔丙基以及3-己炔基。三键碳之一可任选地为炔基取代基的附接点。

[0054] 术语“烷氧基”是指-O-烷基基团。术语“卤代烷氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤代置换的烷氧基，并且包括其中所有氢已被卤代置换的烷氧基部分(如，全氟烷氧基)。

[0055] 除非另外指明，术语“芳基”是指完全芳香族的单环、双环、或三环烃环系统。芳基部分的实例为苯基、萘基、以及蒽基。除非另外指明，芳基中的任何环原子可以被一个或多个取代基取代。术语“单环芳基”意指单环完全芳香族的烃环系统，其任选地被一个或多个不能形成稠合双环或三环的取代基取代。

[0056] 术语“碳环基”是指非芳香族的单环、双环或三环烃环系统。碳环基包括完全饱和的环系统(例如，环烷基)和部分饱和的环系统。

[0057] 如本文中所采用的术语“环烷基”包括具有3至12个碳的饱和环、双环、三环或多环烃基。任一环原子都可被取代(例如，被一个或多个取代基取代)。环烷基部分的实例包括但不限于环丙基、环己基、甲基环己基、金刚烷基以及降冰片基。

[0058] 除非另外指明，术语“杂芳基”是指具有1至3个杂原子(如果是单环的)、1至6个杂原子(如果是双环的)、或1至9个杂原子(如果是三环的)的完全芳香族的5至8元单环、8至12元双环、或11至14元三环环系统，所述杂原子选自O、N或S(或氧化的形式如 $N^+-O^-$ 、S(0)以及S(0)<sub>2</sub>)。术语“单环杂芳基”意指具有1至3个杂原子的单环完全芳香族的环系统，其任选地被一个或多个不能形成稠合双环或三环的取代基取代。

[0059] 术语“杂环基”是指具有1至3个杂原子(如果是单环的)、1至6个杂原子(如果是双环的)、或1至9个杂原子(如果是三环的)的非芳香族的3至10元单环、8至12元双环、或11至14元三环环系统，所述杂原子选自O、N或S(或氧化的形式如 $N^+-O^-$ 、S(0)以及S(0)<sub>2</sub>)。杂原子可任选地为杂环基取代基的附接点。杂环基的实例包括但不限于四氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉代、吡咯啉基、噻啶基、喹啉基以及吡咯烷基。杂环基包括完全饱和的环系统和部分饱和的环系统。

[0060] 含有一个或多个杂原子和芳香族环与非芳香族环二者的双环和三环环系统被认

为是杂环基或杂芳基。当芳基或杂芳基与碳环基或杂环基稠合并且环系统与分子的剩余部分的附接点是通过芳香族环时,双环或三环环系统分别被认为是芳基或杂芳基。当芳基或杂芳基与碳环基或杂环基稠合并且环系统与分子的剩余部分的附接点是通过非芳香族环时,双环或三环环系统分别被认为是碳环基(例如环烷基)或杂环基。

[0061] 单独地或作为基团的一部分(例如,芳烷基的芳基部分)的芳基、杂芳基、碳环基(包括环烷基)、以及杂环基任选地在一个或多个可取代的原子处被(除非另外指明)独立地选自以下的取代基取代:卤代、 $-C\equiv N$ 、 $C_1-C_4$ 烷基、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-OR^{b'}$ 、 $-SR^b$ 、 $-SR^{b'}$ 、 $-(C_1-C_4$ 烷基) $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-(C_1-C_4$ 烷基) $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-O-(C_1-C_4$ 烷基) $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-O-(C_1-C_4$ 烷基) $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4$ 烷基) $-O-(C_1-C_4$ 烷基) $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-(C_1-C_4$ 烷基) $-O-(C_1-C_4$ 烷基) $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-C(O)-N(R^b)(R^b)$ 、 $-(C_1-C_4$ 烷基) $-C(O)-N(R^b)(R^b)$ 、 $-(C_1-C_4$ 烷基) $-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-OR^{b'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $-C(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)R^{b'}$ 、 $-C(O)N(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)C(O)(R^b)$ 、 $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)SO_2(R^b)$ 、 $-SO_2N(R^b)(R^b)$ 、 $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$ 、以及 $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$ ,其中任何烷基取代基任选地进一步被 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4$ 烷基)、卤代、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、或 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 中的一个或多个取代;

[0062] 每个 $R^b$ 独立地选自氢和 $-C_1-C_4$ 烷基;或

[0063] 两个 $R^b$ 与它们所结合的氮原子一起形成4至8元杂环基,所述杂环基任选地包含选自N、S以及O的一个另外杂原子;以及

[0064] 每个 $R^{b'}$ 独立地选自 $C_3-C_7$ 碳环基、苯基、杂芳基、杂芳基、以及杂环基,其中所述苯基、环烷基、杂芳基或杂环取代基上的一个或多个可取代的位置任选地进一步被 $-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_4$ 氟烷基)、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-O-(C_1-C_4$ 氟烷基)、卤代、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、或 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 中的一个或多个取代。

[0065] 单独地或作为基团的一部分的杂环基任选地在一个或多个任何可取代的氮原子上被氧代、 $-C_1-C_4$ 烷基或氟代取代的 $C_1-C_4$ 烷基取代。

[0066] 术语“取代的”是指氢原子被另一个基团置换。

[0067] 如本文所用,术语“升高的2HG水平”意指与未携带突变体IDH2等位基因的受试者中所存在的相比,10%、20%、30%、50%、75%、100%、200%、500%或更多的2HG。术语“升高的2HG水平”可以指细胞、肿瘤、包含肿瘤的器官或体液内的2HG的量。

[0068] 术语“体液”包括以下中的一种或多种:围绕胎儿的羊水、眼房水、血液(例如血浆)、血清、脑脊髓液、耳垢、食糜、库伯式体液(Cowper's fluid)、女性射精、间质液、淋巴液、母乳、粘液(例如,鼻腔引流(nasal drainage)或痰)、胸膜液、脓液、唾液、皮脂、精液、血清、汗液、眼泪、尿、阴道分泌物或呕吐物。

[0069] 如本文所用,术语“抑制”或“预防”包括完全和部分抑制和预防二者。抑制剂可完全地或部分地抑制旨在靶标。

[0070] 术语“治疗”意指减少、遏制、减弱、减退、控制或稳定疾病/病症(例如癌症)的发展或进展、减轻所述疾病/病症(例如癌症)的严重程度或改善与所述疾病/病症(例如癌症)相关的症状。

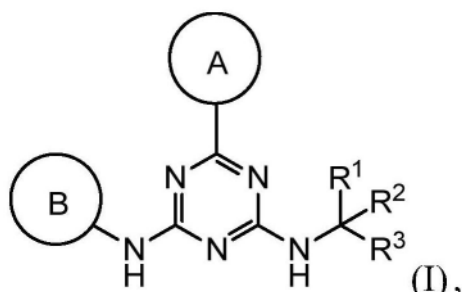
[0071] 如本文所用,化合物有效治疗病症的量或“治疗有效量”是指化合物在向受试者施用单次或多次剂量后在治疗细胞或在治愈、缓和、缓解或改善具有病症的受试者中有效(优于在不存在这类治疗下所预期的)的量。

[0072] 如本文所用,术语“受试者”旨在包括人和非人动物。示例性人受试者包括具有病症(例如本文所描述的病症)的人患者(被称为患者)或正常受试者。本发明一方面的术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(如,鸡、两栖动物、爬行动物),和哺乳动物,如非人灵长类动物、家养的和/或农业上有用的动物,例如绵羊、狗、猫、牛、猪等。

[0073] 化合物

[0074] 提供一种结构式I的化合物或其药学上可接受的盐或水合物:

[0075]



其中:

[0076] 环A是任选取代的5至6元单环芳基或单环杂芳基;

[0077] 环B是任选取代的5至6元单环芳基或单环杂芳基;

[0078]  $R^1$ 和 $R^3$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、-O- $C_1$ - $C_4$ 烷基、以及CN,其中 $R^1$ 的任何烷基部分任选地被-OH、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_4$ 烷基)、或 $N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 取代;

[0079]  $R^2$ 选自:- ( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_2$ - $C_6$ 烯基或炔基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-N( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-N( $R^6$ )-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-N( $R^6$ )( $R^6$ )、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-N( $R^6$ )-S(O) $_{1-2}$ -( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-N( $R^6$ )-S(O) $_{1-2}$ -( $C_0$ - $C_6$ 烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-S(O) $_{1-2}$ -N( $R^6$ )( $R^6$ )、-( $C_1$ - $C_4$ 亚烷基)-S(O) $_{1-2}$ -N( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-C(O)N( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-C(O)N( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)N( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)N( $R^6$ )-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-N( $R^6$ )C(O)-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-N( $R^6$ )C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-S(O) $_{0-2}$ -( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-S(O) $_{0-2}$ -( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-N( $R^6$ )-C(O)-N( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q,其中:

[0080] 存在于 $R^2$ 中的任何烷基或亚烷基部分任选地被一个或多个-OH、-O( $C_1$ - $C_4$ 烷基)或卤代取代;

[0081] 存在于 $R^2$ 中的任何末端甲基部分任选地被- $CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、- $CH_2F$ 、- $CH_2Cl$ 、C(O) $CH_3$ 、C(O) $CF_3$ 、CN、或 $CO_2H$ 置换;

[0082] 每个 $R^6$ 独立地选自氢和 $C_1$ - $C_6$ 烷基;以及

[0083] Q选自芳基、杂芳基、碳环基以及杂环基;并且Q是任选取代的;或

[0084]  $R^1$ 和 $R^3$ 任选地与它们所附接的碳一起形成C(=O);或

[0085]  $R^1$ 和 $R^2$ 任选地一起形成任选取代的碳环基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳

基;其中:

[0086] a. 当环A为未取代的苯基并且环B为被甲氧基或乙氧基取代的苯基时;则环B的所述苯基不被噁唑基进一步取代;

[0087] b. 当环A为任选取代的苯基或任选取代的吡啶基,并且环B为任选取代的苯基时;则由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH(CH<sub>2</sub>)-芳基;

[0088] c. 当环A为任选取代的苯基,并且环B为任选取代的苯基或吡咯基时;则由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH(CH<sub>2</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>;

[0089] d. 当环A为被2个或更多个羟基或甲氧基取代的苯基,并且环B为任选取代的苯基时;则由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH-环庚基;

[0090] e. 当环A为任选取代的苯基并且环B为任选取代的苯基时;则R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>不会形成2,2,6,6,-四甲基哌啶-4-基;

[0091] f. 当环A和环B为任选取代的苯基时;则由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为半胱氨酸、任选取代的苯丙氨酸或亮氨酸或其甲酯;

[0092] g. 当环A为任选地被一个或多个选自卤代、甲基或CF<sub>3</sub>的取代基取代的苯基或吡啶-3-基,并且环B为任选地被一个或多个选自卤代、甲基、CF<sub>3</sub>、甲氧基、CH=C(苯基)CN的取代基取代的苯基时;则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不同于-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>亚烷基)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>)-NH-1-(氨基甲基)环戊基甲基、-NH-4-(氨基甲基)环己基甲基,其中每个R<sup>a</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或两个R<sup>a</sup>与它们所共同结合的氮一起形成吗啉-4-基或哌啶-1-基;

[0093] h. 当环A为苯基、4-氯苯基或4-甲基苯基并且环B为4-氯苯基或3,4-二氯苯基时;则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH-异丙基;

[0094] i. 当环A为未取代的苯基并且由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分为-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>-吗啉-4-基或-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH时;则环B不同于各自被-C(O)NHR<sup>b</sup>取代的噁二唑、咪唑、噻唑或噁唑,其中R<sup>b</sup>为异丙基、环丙基或2-氯代-6-甲基苯基;

[0095] j. 当环A为被SO<sub>2</sub>OH或SO<sub>2</sub>Na取代的苯基并且环B为苯基时,或当环B为被SO<sub>2</sub>OH取代的苯基并且环A为取代的苯基时;则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH或-NH(CH<sub>2</sub>)CH(OH)CH<sub>3</sub>;以及

[0096] k. 所述化合物不同于:

[0097] (E)-3-(4-((4-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-2-苯基丙烯腈,

[0098] 4-((4-((呋喃-2-基甲基)氨基)-6-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯酚,

[0099] 3-(4-((5-氨基戊基)氨基)-6-((3-氟苯基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚,

[0100] N<sup>2</sup>,6-双(3-氟苯基)-N<sup>4</sup>-(哌啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

[0101] N<sup>2</sup>-丁基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(对-甲苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,N<sup>2</sup>-环己基-N<sup>4</sup>,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

[0102] (R)-3-((4-(3-氯苯基)-6-(吡咯烷-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-4-甲基苯甲酰胺,

[0103] 2-氯代-4-(甲基磺酰基)-N-[4-(苯基氨基)-6-(2-吡啶基)-1,3,5-三嗪-2-基]-苯甲酰胺,

[0104] 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]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

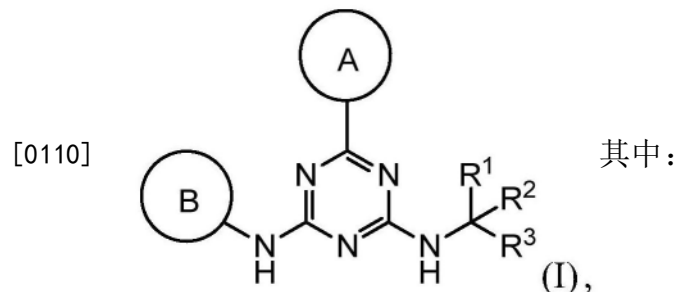
[0105]  $N^2$ -(2-咪喃基甲基)-6-苯基- $N^4$ -[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

[0106] 6-(3-甲氧基苯基)- $N^2$ -甲基- $N^4$ -(3-硝基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

[0107]  $N^2$ -丁基- $N^4$ -(4-甲基苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,以及

[0108] 4-[[4-(5-氯代-2-甲基苯基)-6-(甲基氨基)]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基-苯甲醇。

[0109] 还提供一种结构式I的化合物或其药学上可接受的盐或水合物:



[0111] 环A是任选取代的5至6元单环芳基或单环杂芳基;

[0112] 环B是任选取代的5至6元单环芳基或单环杂芳基;

[0113]  $R^1$ 和 $R^3$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、-O- $C_1$ - $C_4$ 烷基、以及CN,其中 $R^1$ 的任何烷基部分任选地被-OH、 $NH_2$ 、 $NH$ ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、或 $N$ ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)<sub>2</sub>取代;

[0114]  $R^2$ 选自:-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_2$ - $C_6$ 烯基或炔基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )( $R^6$ )、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-S(O)<sub>1-2</sub>-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-S(O)<sub>1-2</sub>-( $C_0$ - $C_6$ 烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-S(O)<sub>1-2</sub>- $N$ ( $R^6$ )( $R^6$ )、-( $C_1$ - $C_4$ 亚烷基)-S(O)<sub>1-2</sub>- $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-C(O) $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-C(O) $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-O-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O) $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O) $N$ ( $R^6$ )-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )C(O)-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-S(O)<sub>0-2</sub>-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)- $N$ ( $R^6$ )-C(O)- $N$ ( $R^6$ )-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-C(O)-( $C_0$ - $C_6$ 亚烷基)-Q,其中:

[0115] 存在于 $R^2$ 中的任何烷基或亚烷基部分任选地被一个或多个-OH、-O( $C_1$ - $C_4$ 烷基)或卤代取代;

[0116] 存在于 $R^2$ 中的任何末端甲基部分任选地被- $CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、- $CH_2F$ 、- $CH_2Cl$ 、C(O) $CH_3$ 、C(O) $CF_3$ 、CN、或 $CO_2H$ 置换;

[0117] 每个 $R^6$ 独立地选自氢和 $C_1$ - $C_6$ 烷基;以及

[0118] Q选自芳基、杂芳基、碳环基以及杂环基,这些中的任一者是任选取代的;或

[0119]  $R^1$ 和 $R^3$ 任选地与它们所附接的碳一起形成C(=O);或

[0120]  $R^1$ 和 $R^2$ 任选地一起形成取代的碳环基或任选取代的杂环基,其中:

[0121] a. 当环A为未取代的苯基并且环B为被甲氧基或乙氧基取代的苯基时;则环B的所述苯基不被噁唑基进一步取代;

[0122] b. 当环A为任选取代的苯基或任选取代的吡啶基时;则由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH(CH<sub>2</sub>)-芳基;

[0123] c. 当环A为任选取代的苯基,并且环B为任选取代的苯基或吡咯基时;则由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH(CH<sub>2</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>;

[0124] d. 当环A为被2个或更多个羟基或甲氧基取代的苯基,并且环B为任选取代的苯基时;则由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH-环庚基;

[0125] e. 当环A为任选取代的苯基并且环B为任选取代的苯基时;则R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>不会形成2,2,6,6,-四甲基哌啶-4-基;

[0126] f. 当环A和环B为任选取代的苯基时;则由-NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为半胱氨酸、任选取代的苯丙氨酸或亮氨酸;

[0127] g. 当环A为任选地被一个或多个选自卤代、甲基或CF<sub>3</sub>的取代基取代的苯基或吡啶-3-基,并且环B为任选地被一个或多个选自卤代、甲基或CF<sub>3</sub>的取代基取代的苯基时;则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不同于-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>亚烷基)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>)-NH-1-(氨基甲基)环戊基甲基、-NH-4-(氨基甲基)环己基甲基,其中每个R<sup>a</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或两个R<sup>a</sup>与它们所共同结合的氮一起形成吗啉-4-基或哌啶-1-基;

[0128] h. 当环A为苯基、4-氯苯基或4-甲基苯基并且环B为4-氯苯基或3,4-二氯苯基时;则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH-异丙基;

[0129] i. 当环A为未取代的苯基并且由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分为-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>-吗啉-4-基或-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH时;则环B不同于各自被-C(O)NHR<sup>b</sup>取代的噁二唑、噻唑或噁唑,其中R<sup>b</sup>为异丙基、环丙基或2-氯代-6-甲基苯基;

[0130] j. 当环A为被SO<sub>2</sub>OH或SO<sub>2</sub>Na取代的苯基,并且环B为苯基时,则由-NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)表示的化合物的部分不为-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH或-NH(CH<sub>2</sub>)CH(OH)CH<sub>3</sub>;以及

[0131] k. 所述化合物不同于:

[0132] (E)-3-(4-((4-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-2-苯基丙烯腈、4-((4-((呋喃-2-基甲基)氨基)-6-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯酚、3-(4-((5-氨基戊基)氨基)-6-((3-氟苯基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚、N<sup>2</sup>,6-双(3-氟苯基)-N<sup>4</sup>-(哌啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N<sup>2</sup>-丁基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(对-甲苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N<sup>2</sup>-环己基-N<sup>4</sup>,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、以及(R)-3-((4-(3-氯苯基)-6-(吡咯烷-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-4-甲基苯甲酰胺。

[0133] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>独立地选自氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、CN,或R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>一起形成=O。

[0134] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>一起形成碳环基或杂环基,其中的任一者任选地被独立地选自卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-CN、=O、-OH、以及-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的多达3个取代基取代。

[0135] 在一些实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被氟代或-OH取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基)-Q、以及-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>

亚烷基)-Q,其中Q为任选地被独立地选自 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、=O、-C(O)- $C_1-C_4$ 烷基、-CN、以及卤代的多达3个取代基取代。在这些实施方案的一个方面,Q选自吡啶基、四氢呋喃基、环丁基、环丙基、苯基、吡啶基、吗啉基以及环氧丙烷基,其中Q任选地被独立地选自 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、=O、氟代、氯代以及溴的多达2个取代基取代。在这些实施方案的另一个方面,Q选自吡啶基、四氢呋喃基、环丁基、环丙基、苯基、吡啶基、吗啉基以及环氧丙烷基,其中Q任选地被独立地选自- $CH_3$ 和=O的多达2个取代基取代。

[0136] 在一些实施方案中, $R^1$ 和 $R^2$ 一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环氧丙烷基、双环[2.2.1]庚烷基、氧代双环[3.1.0]己烷基、氮杂环丁烷基、苯基以及吡啶基,其中的任一者任选地被独立地选自 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_3-C_6$ 环烷基、-OH、-C(O) $CH_3$ 、氟代以及氯代的多达2个取代基取代。

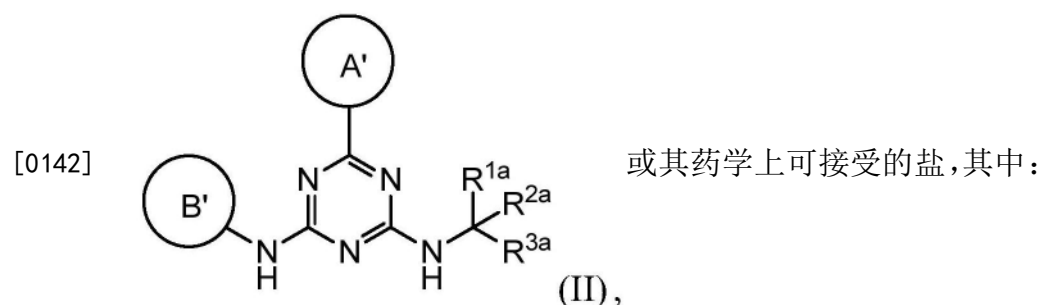
[0137] 在一些实施方案中,环A为任选取代的6元单环芳基。在一些实施方案中,环A为任选取代的5至6元杂芳基。在一些实施方案中,环A为任选取代的6元杂芳基。

[0138] 在一些实施方案中,环A选自苯基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、以及噻唑基,其中环A任选地被独立地选自卤代、- $C_1-C_4$ 烷基、- $C_1-C_4$ 卤代烷基、- $C_1-C_4$ 羟烷基、-NH-S(O) $_2$ -( $C_1-C_4$ 烷基)、-S(O) $_2$ NH( $C_1-C_4$ 烷基)、-CN、-S(O) $_2$ -( $C_1-C_4$ 烷基)、 $C_1-C_4$ 烷氧基、-NH( $C_1-C_4$ 烷基)、-OH、-OCF $_3$ 、-CN、-NH $_2$ 、-C(O)NH $_2$ 、-C(O)NH( $C_1-C_4$ 烷基)、-C(O)-N( $C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、以及任选地被OH取代的环丙基的多达两个取代基取代。

[0139] 在一些实施方案中,环A选自苯基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、以及噻唑基,其中环A任选地被独立地选自卤代、- $C_1-C_4$ 烷基、- $C_1-C_4$ 卤代烷基、- $C_1-C_4$ 羟烷基、-NH-S(O) $_2$ -( $C_1-C_4$ 烷基)、-S(O) $_2$ NH( $C_1-C_4$ 烷基)、-CN、-S(O) $_2$ -( $C_1-C_4$ 烷基)、 $C_1-C_4$ 烷氧基、-NH( $C_1-C_4$ 烷基)、-OH、-CN、以及-NH $_2$ 的多达两个取代基取代。

[0140] 在一些实施方案中,环B选自苯基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基以及吡嗪基,其中环B任选地被独立地选自卤代、- $C_1-C_4$ 烷基、- $C_2-C_4$ 炔基、- $C_1-C_4$ 卤代烷基、- $C_1-C_4$ 羟烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、-( $C_0-C_2$ 亚烷基)-O- $C_1-C_4$ 烷基、-O-( $C_1-C_4$ 亚烷基)- $C_3-C_6$ 环烷基、-NH-S(O) $_2$ -( $C_1-C_4$ 烷基)、-S(O) $_2$ NH( $C_1-C_4$ 烷基)、-S(O) $_2$ -NH-( $C_3-C_6$ 环烷基)、-S(O) $_2$ - (饱和的杂环基)、-CN、-S(O) $_2$ -( $C_1-C_4$ 烷基)、-NH( $C_1-C_4$ 烷基)、-N( $C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、-OH、-C(O)-O-( $C_1-C_4$ 烷基)、饱和的杂环基、以及-NH $_2$ 的多达两个取代基取代。

[0141] 在另一个实施方案中,化合物是具有结构式II的化合物:



[0143] 环A'选自苯基和吡啶-2-基,其中环A'任选地被独立地选自氯代、氟代、-CF $_3$ 、-CHF $_2$ 、-CH $_3$ 、-CH $_2$ CH $_3$ 、-CF $_2$ CH $_3$ 、-OH、-OCH $_3$ 、-OCH $_2$ CH $_3$ 、-NH $_2$ 、-NH(CH $_3$ )、以及-N(CH $_3$ ) $_2$ 的一个或两个取代基取代。

[0144] 环B'选自吡啶-3-基、吡啶-4-基、异噁唑基-4-基、异噁唑-3-基、噻唑-5-基、嘧啶-

5-基以及吡啶-4-基,其中环B' 任选地被独立的选自卤代;-CN;-OH;任选地被卤代、CN或-OH取代的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>-氮杂环丁烷-1-基;-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、吗啉-4-基、环丙基、-S(O)<sub>2</sub>-NH-环丙基;-C(O)-O-CH<sub>3</sub>的一个或两个取代基取代;以及

[0145] -C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)选自任选地被卤代或-OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>亚烷基)-环烷基,其中所述亚烷基任选地被甲基取代,并且所述环烷基任选地被卤代、-OCH<sub>3</sub>或甲基;任选地被卤代或甲基取代的饱和的杂环基;-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>亚烷基)-环丙基;以及C(O)-苄基取代。

[0146] 在式II的某些实施方案中,环A' 选自2-氯苯基、2-氟苯基、2-甲氧基苯基、3-羟基苯基、6-氨基吡啶-2-基、6-氯吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-2-基、以及苯基。

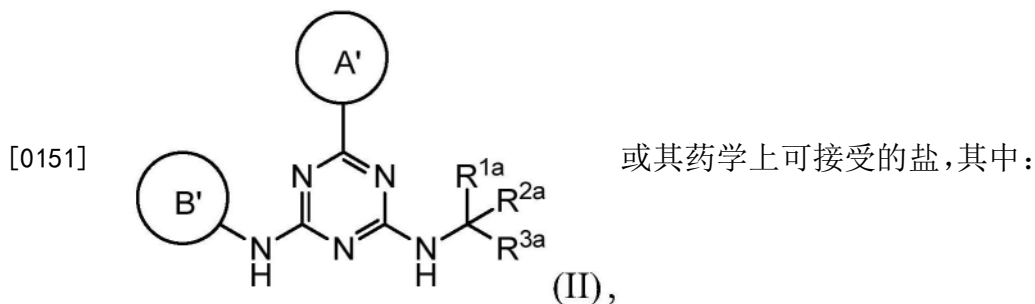
[0147] 在式II的某些实施方案中,环B' 选自2-(吗啉-4-基)吡啶-4-基、2-二甲基氨基吡啶-4-基、3-(2-甲氧基乙基)苯基、3,5-二氟苯基、3-氯苯基、3-氰基甲基苯基、3-氰基苯基、3-环丙基氨基磺酰基苯基、3-二甲基氨基磺酰基苯基、3-乙基磺酰基苯基、3-氟苯基、3-甲基磺酰基苯基、4-氟苯基、5-氯吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-氰基吡啶-4-基、5-氟吡啶-3-基、5-三氟甲基吡啶-3-基、6-氯吡啶-4-基、6-氰基吡啶-4-基、6-环丙基吡啶-4-基、6-乙氧基吡啶-4-基、6-氟吡啶-3-基、6-氟吡啶-4-基、6-甲基吡啶-4-基、6-三氟甲基吡啶-4-基、异噁唑-4-基、苯基、吡啶-4-基、以及噻唑-5-基。

[0148] 在式II的某些实施方案中,由C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)表示的部分选自2-羟基环戊基、3-羟基环戊基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、3,3-二氟环丁基、双环庚烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OH、-C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-1-羟基环丙基、-C(O)-2-吡咯烷酮-5-基、-C(O)-2-吡咯基、-C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-环丙基、-C(O)-CH<sub>2</sub>-环丙基、-C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)-1H-吡啶-5-基、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、-C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH(C(CH<sub>3</sub>)<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>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-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>、-CHC(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>-环氧丙烷-2-基、-CH<sub>2</sub>-环氧丙烷-3-基、-CH<sub>2</sub>-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)-环丙基、-C(O)-1-甲基环丙基、-C(O)-四氢呋喃-2-基、-CH<sub>2</sub>-四氢呋喃-2-基、-C(O)-四氢呋喃-3-基、-CH<sub>2</sub>-吗啉-2-基、-CH<sub>2</sub>-1-甲基四氢呋喃-2-基、环丁基、3-甲氧基环丁基、3-环丁酮、环己基、4-羟基环己基、环戊基、3-羟基环戊基、2-羟基环戊基、环丙基、乙基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、环氧丙烷-3-基、氧代双环己烷基、四氢吡喃-4-基、3-环氧丙烷基、2-环氧丙烷基、四氢吡喃-3-基、4,4-二氟环己基、4-羟基环己基、3-羟基环己基、2-羟基环己基、3-四氢呋喃基、1-氰基环丁基、1-氰基环丙基、4-甲氧基环丁基、3-甲基-环氧丙烷-3-基、双环[2.2.1]庚烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基以及3-环己-2-烯酮基。

[0149] 在式II的某些实施方案中,由C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)表示的部分选自2-羟基环戊基、2-甲基环丙基、3,3-二氟环丁基、双环庚烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-

CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-环丙基、-C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</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<sub>2</sub>-环丙基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基、异丙基、环氧丙烷-3-基、氧代双环己烷基、四氢吡喃-4-基、以及四氢吡喃-3-基。

[0150] 在另一个实施方案中,化合物是具有结构式II的化合物:



[0152] 环A'选自苯基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、噁唑-4-基、异噁唑-3-基、噻唑-2-基、吡啶-3-基以及吡啶-2-基,其中环A'任选地被独立地选自1-丙烯基、-环丙基-OH、氯代、氟代、-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以及-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>的一个或两个取代基取代;

[0153] 环B'选自苯基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-4-基、异噁唑基-4-基、异噁唑-3-基、噻唑-5-基、嘧啶-5-基以及吡啶-4-基,其中环B'任选地被独立的选自卤代;-CN;-OH;任选地被卤代、CN或-OH取代的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>-氮杂环丁烷-1-基;-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、吗啉-4-基、环丙基、环丙基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、环丙基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、环丙基-CN、-S(O)<sub>2</sub>-NH-环丙基;-S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-环丙基;-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C(O)-O-CH<sub>3</sub>的一个或两个取代基取代;以及

[0154] -C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)选自任选地被卤代、-OCH<sub>3</sub>、-P(O)<sub>3</sub><sup>2-</sup>或-OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>亚烷基)-环烷基,其中所述亚烷基任选地被甲基取代,并且所述环烷基任选地被-OH、-CH<sub>2</sub>OH、卤代、-OCH<sub>3</sub>或甲基;饱和的或部分饱和的-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>亚烷基)-杂环基取代,其中所述杂环基任选地被卤代、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或甲基;-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>亚烷基)-环丙基;以及C(O)-苄基取代。

[0155] 在式II的某些实施方案中,环A'选自2-氯苯基、2-氟苯基、2-甲氧基苯基、3-羟基苯基、3-酰胺基苯基、3-甲基亚硫酸基苯基、3-甲基磺酰基苯基、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-羟基-2-氟苯基、5-羟基-2-氟苯基、5-羟基-3-氟苯基、3-甲醇苯基、3,5-二羟基苯基、3-三氟甲基-5-氯苯基、3-(1-羟基-2,2,2-三氟乙基)苯基、3-(1-羟乙基)苯基、3-(1-羟基环丙基)苯基、3-羟基甲基-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-羟基吡啶-2-基、3-氟-6-氨基吡啶-2-基、4-氟-6-氨基吡啶-2-基、6-丙烯-1-基吡啶-2-基、6-丙-1-基吡啶-2-基、6-甲基氨基吡啶-2-基、3-氟-6-三氟甲基吡啶-2-基、4-氯-6-

氨基吡啶-2-基、4-氟-6-氨基吡啶-2-基、4-氯-6-甲氧基吡啶-2-基、6-氨基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、6-氨基吡啶-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-氨基嘧啶-2-基、6-三氟甲基-4-氨基嘧啶-2-基、4-三氟甲基-6-氨基嘧啶-2-基、4-氨基嘧啶-2-基、2-氨基嘧啶-4-基、2-氨基嘧啶-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-甲基异噁唑-5-基、4-三氟甲基-噁唑-2-基、4-甲基噁唑-2-基以及苯基。

[0156] 在式II的某些实施方案中,环B'选自2-(吗啉-4-基)吡啶-4-基、2-二甲基氨基吡啶-4-基、3-(2-甲氧基乙基)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-(环丙基甲基)苯基、3-环丙基氨基磺酰基苯基、3-二甲基氨基磺酰基苯基、3-乙基磺酰基苯基、3-氟苯基、3-甲基磺酰基苯基、4-氟苯基、3-(1-羟基异丙基)苯基、3-甲基磺酰基-5-氯苯基、3-甲基磺酰基-5-氟苯基、3-(N-2,2,2,-三氟乙基氨基磺酰基)苯基、3-(N-环丙基)苯甲酰胺、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-羟基异丙基)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-环丙基吡啶-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-甲氧基环丙基)吡啶-4-基、2-环丙基吡啶-4-基、2-(丙-1-酮)吡啶-4-基、2-(1-甲基环丙基)吡啶-4-基、2-(1-氰基环丙基)吡啶-4-基、2-(1-氰基异丙基)吡啶-4-基、异噁唑-4-基、苯基、吡啶-4-基、吡啶甲-2-基、嘧啶-5-基、1-丙基吡啶-4-基、6-甲基-哒嗪-4-基、以及噁唑-5-基。

[0157] 在式II的某些实施方案中,由C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)表示的部分选自2-羟基环戊基、3-羟基环戊基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、3,3-二氟环丁基、双环庚烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OH、-C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-1-羟基环丙基、-C(O)-2-吡咯烷酮-5-基、-C(O)-2-吡咯基、-C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-环丙基、-C(O)-CH<sub>2</sub>-环丙基、-C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)-1H-吡啶-5-基、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、-C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH、CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-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>-环氧丙烷-2-基、-CH<sub>2</sub>-环氧丙烷-3-基、-CH<sub>2</sub>-1-甲基-环氧丙烷-3-基、-CH<sub>2</sub>-环丙基、-CH<sub>2</sub>-1-羟基环丙基、-CH<sub>2</sub>-环丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)-环丙基、-C(O)-1-甲基环丙基、-C(O)-四氢呋喃-2-基、-CH<sub>2</sub>-四氢呋喃-2-基、-CH<sub>2</sub>-四氢呋喃-3-基、-C(O)-四氢呋喃-3-基、-CH<sub>2</sub>-吗啉-2-基、-CH<sub>2</sub>-1-甲基四氢呋喃-2-基、环丁基、3-甲氧基环丁基、3-环丁酮、环己基、4-羟基环己基、环戊基、3-羟基环戊基、2-羟基环戊基、环丙基、乙基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、叔丁基、环氧丙烷-3-基、氧

代双环己烷基、四氢吡喃-4-基、3-环氧丙烷基、2-环氧丙烷基、四氢吡喃-3-基、4,4-二氟环己基、4-羟基环己基、3-羟基环己基、2-羟基环己基、3-四氢呋喃基、1-氰基环丁基、1-氰基环丙基、1-甲基环丙基、1-(羟基甲基)环丙基、2-甲基环丙基、2-羟基环丙基、4-甲氧基环丁基、3-甲基-环氧丙烷-3-基、双环[2.2.1]庚烷基、3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基、1-(甲酸叔丁酯)哌啶-4-基、哌啶-4-基、1-(甲酸甲酯)哌啶-4-基、1-(1-乙酮)哌啶-4-基、1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基、1-甲基吡啶-4-基、1-甲基吡啶-5-基、噻唑-5-基、7-氧杂-双环[2.2.1]庚-2-基、四氢吡喃-4-基、以及3-环己-2-烯酮基。

[0158] 在式II的某些实施方案中,由C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)表示的部分选自2-羟基环戊基、2-甲基环丙基、3,3-二氟环丁基、双环庚烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-环丙基、-C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</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<sub>2</sub>-环丙基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基、异丙基、叔丁基、环氧丙烷-3-基、氧代双环己烷基、四氢吡喃-4-基、以及四氢吡喃-3-基。

[0159] 在式II的某些实施方案中,由C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)表示的部分选自2-甲基环丙基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</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<sub>2</sub>-环丙基、异丙基、以及叔丁基。

[0160] 本文提供的另外实施方案包括以上所列出的具体实施方案中的一个或多个的组合。

[0161] 在另一个实施方案中,化合物选自以下表1中所列出的化合物中的任何一种。

[0162] 表1. 代表性化合物

[0163]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
100		108	
103		109	

[0164]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
110		116	
111		117	
112		118	
113		119	
114		120	
115		121	

[0165]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
122		132	
123		133	
126		135	
128		137	
129		139	
130		140	

[0166]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
141		149	
143		150	
145		151	
146		154	
147		155	
148		156	

[0167]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
158		168	
159		169	
160		170	
162		172	
165		173	
167		174	

[0168]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
175		182	
176		183	
177		184	
178		185	
179		186	
181		187	

[0169]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
188		195	
189		196	
190		197	
191		198	
193		199	
194		200	

[0170]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
201		207	
202		208	
203		209	
204		210	
205		211	
206		212	

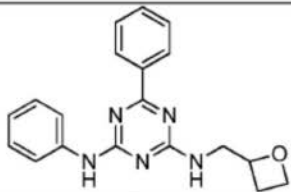
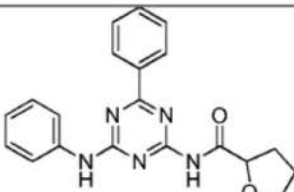
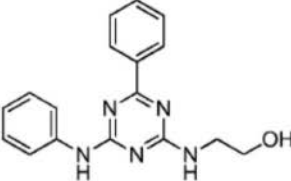
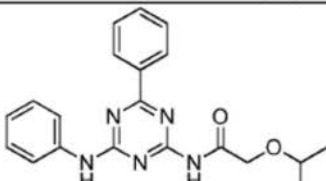
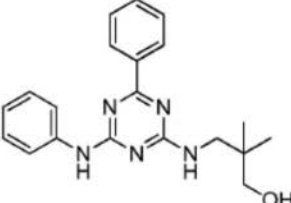
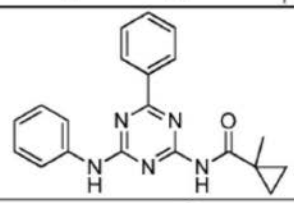
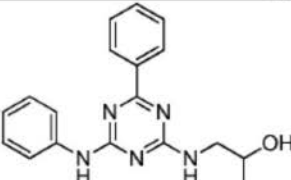
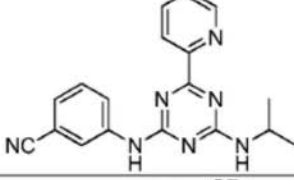
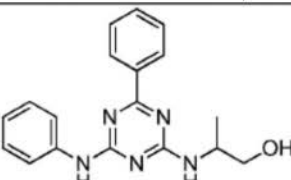
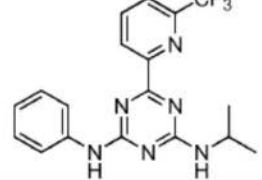
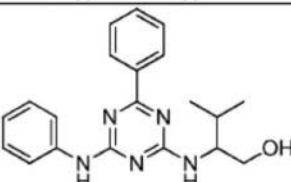
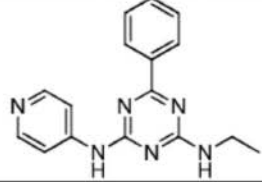
[0171]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
213		219	
214		220	
215		221	
216		222	
217		223	
218		224	

[0172]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
225		231	
226		232	
227		233	
228		234	
229		235	
230		236	

[0173]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
237		243	
238		244	
239		245	
240		246	
241		247	
242		248	

[0174]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
249		255	
250		256	
251		257	
252		258	
253		259	
254		260	

[0175]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
261		267	
262		268	
263		269	
264		270	
265		271	
266		272	

[0176]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
273		279	
274		280	
275		281	
276		282	
277		283	
278		284	

[0177]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
285		291	
286		292	
287		293	
288		294	
289		295	
290		296	

[0178]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
297		303	
298		304	
299		305	
300		306	
301		308	
302		309	

[0179]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
310		316	
311		317	
312		318	
313		319	
314		320	
315		321	

[0180]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
322		328	
323		329	
324		330	
325		331	
326		332	
327		334	

[0181]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
335		343	
336		344	
337		345	
340		346	
341		347	
342		348	

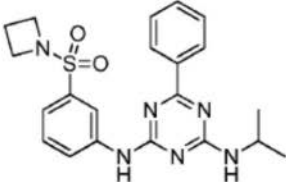
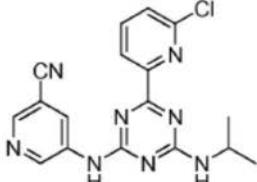
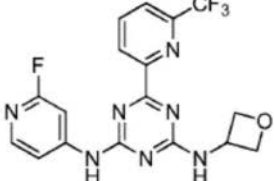
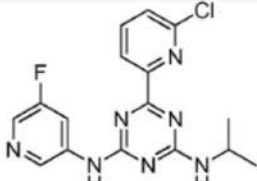
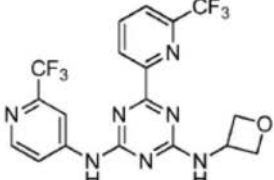
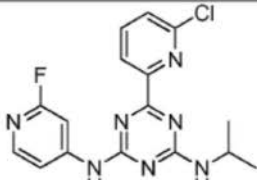
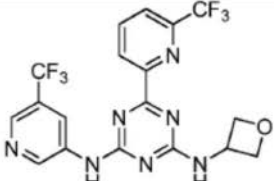
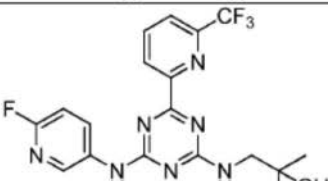
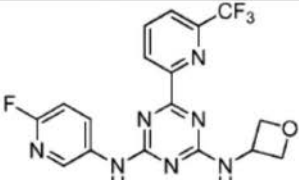
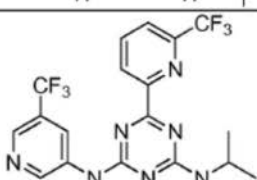
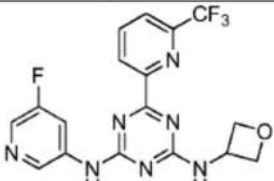
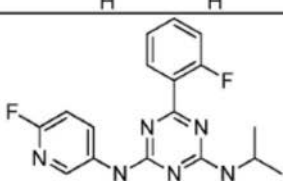
[0182]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
350		356	
351		357	
352		358	
353		359	
354		360	
355		361	

[0183]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
362		368	
363		369	
364		370	
365		371	
366		372	
367		374	

[0184]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
376		382	
377		383	
378		384	
379		385	
380		386	
381		387	

[0185]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
388		394	
389		395	
390		396	
391		397	
392		398	
393		399	

[0186]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
400		406	
401		407	
402		408	
403		409	
404		410	
405		411	

[0187]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
412		451	
413		452	
414		454	
415		455	
416		456	
450		458	

[0188]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
459		464	
460		465	
461		466	
462		467	
463		468	

[0189]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
469		475	
470		476	
471		477	
472		478	
473		479	
474			

[0190]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
480		485	
481		486	
482		487	
483		488	
484		489	

[0191]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
490		495	
491		496	
492		497	
493		498	
494		499	

[0192]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
500		505	
501		506	
502		507	
503		508	
504		509	

[0193]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
510		515	
511		516	
512		517	
513		518	
514		519	
		521	

[0194]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
522		528	
523		529	
524		530	
526		531	
527		532	

[0195]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
533		538	
534		540	
535		541	
536		542	
537		543	

[0196]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
544		549	
545		550	
546		551	
547		552	
548		554	

[0197]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
555		560	
556		561	
557		562	
558		563	
559		564	

[0198]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
565		570	
566		571	
567		572	
568		573	
569		574	

[0199]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
576		582	
577		583	
578		584	
580		585	
581		586	

[0200]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
587		592	
588		593	
589		594	
590		595	
591		596	

[0201]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
597		602	
598		603	
599		604	
600		605	
601		606	

[0202]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
607		612	
608		613	
609		614	
610		615	
611		616	

[0203]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
617		623	
618		624	
619		625	
621		626	
622		627	
		628	

[0204]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
629		635	
630		636	
631		637	
632		638	
633		639	
634		640	

[0205]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
641		647	
642		648	
644		649	
645		650	
646		651	

[0206]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
652		658	
653		660	
654		662	
655		663	
657		664	

[0207]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
665		672	
667		673	
669		674	
670		675	
671		676	

[0208]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
677		682	
678		683	
679		684	
680		685	
681		686	

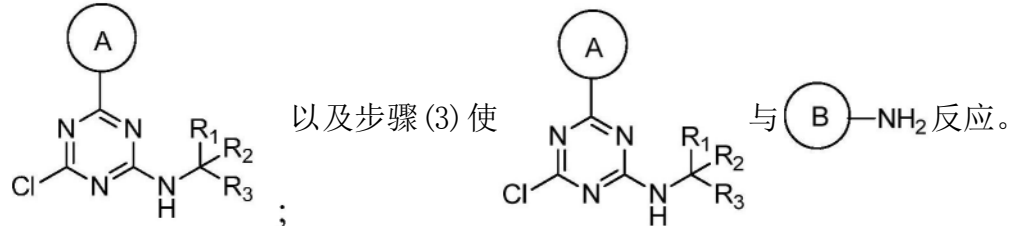
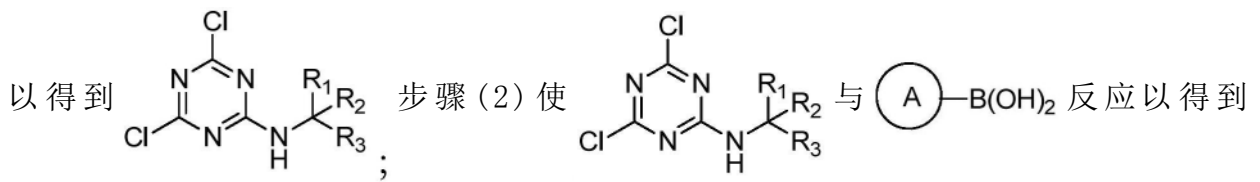
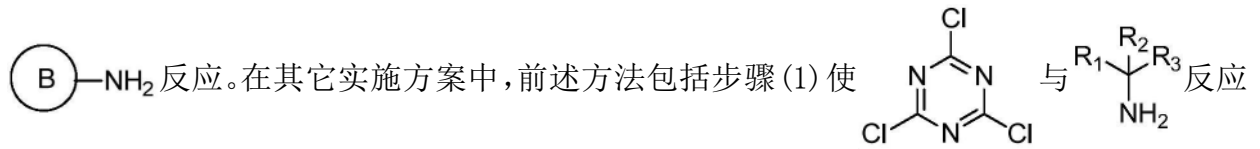
[0209]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
687		694	
689		695	
690		696	
691		697	
692		698	
693		699	

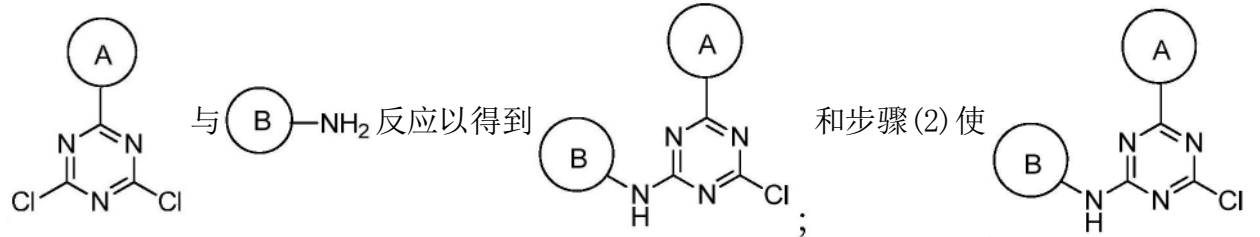
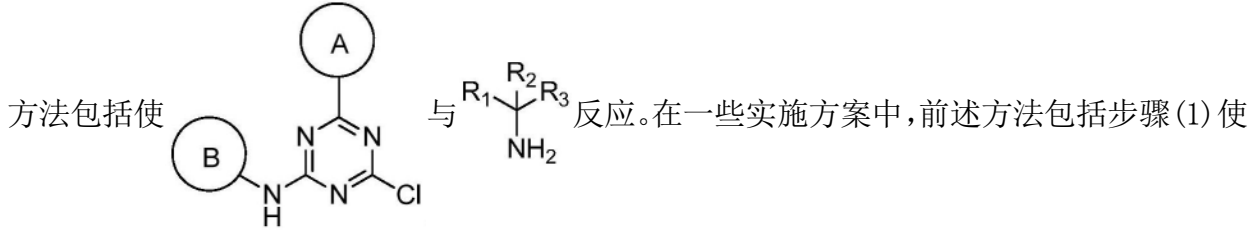
[0210] 本文还包括用于制备式I的化合物或本文所描述的任一个实施方案的化合物的方法,所

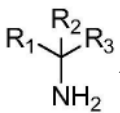
述方法包括使 与  $\text{B-NH}_2$  反应。在一些实施方案中,前述方法包括步骤(1)

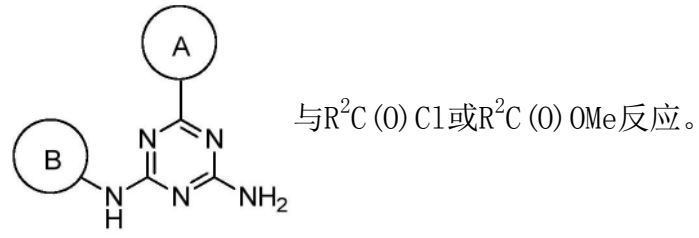
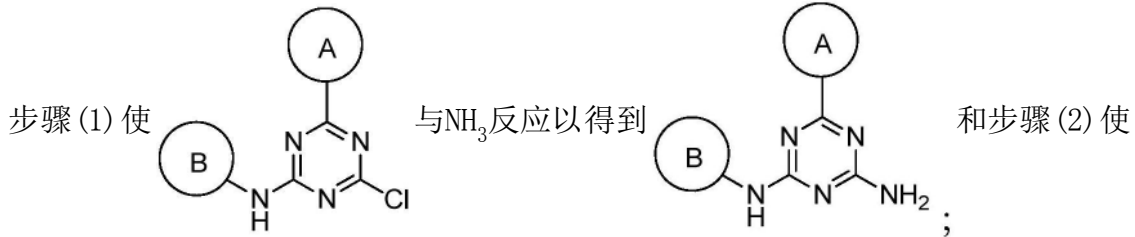
使 与  $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}_2$  反应以得到 和步骤(2)使 与



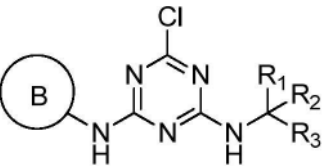
[0211] 还包括用于制备式I的化合物或本文所描述的任一个实施方案的化合物的方法,所述

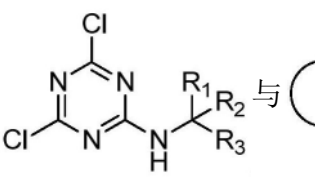
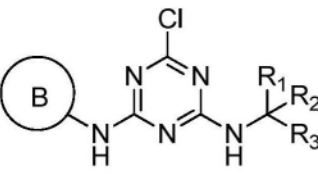


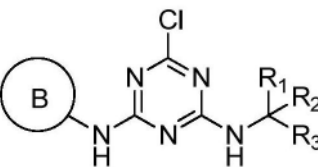
与  反应。在其它实施方案中,其中R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>与碳原子一起形成C(=O),前述方法包括



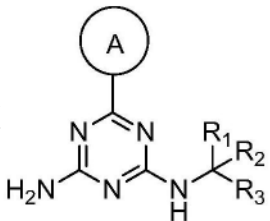
[0212] 还包括用于制备式I的化合物或本文所描述的任一个实施方案的化合物的方法,

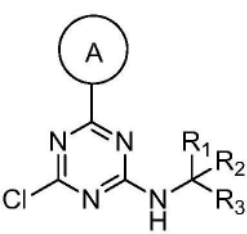
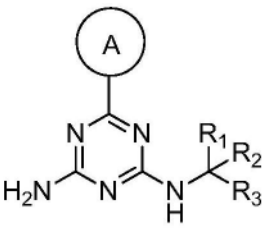
所述方法包括使  与  $(A)-B(OH)_2$  反应。在一些实施方案中,前述方

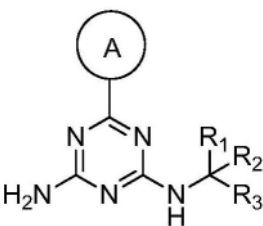
法包括步骤(1)使  与  $(B)-NH_2$  反应以得到  和

步骤(2)使  与  $(A)-B(OH)_2$  反应。

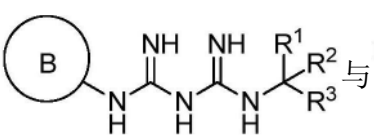
[0213] 还包括用于制备式I的化合物或本文所描述的任一个实施方案的化合物的方法,

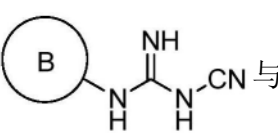
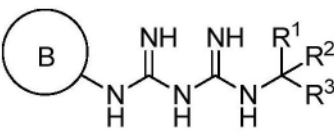
所述方法包括使  与  $(B)-\text{卤化物}$  反应。在一些实施方案中,前述方法包

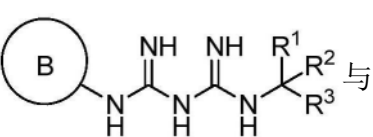
括步骤(1)使  与  $NH_3$  反应以得到  和步骤(2)使

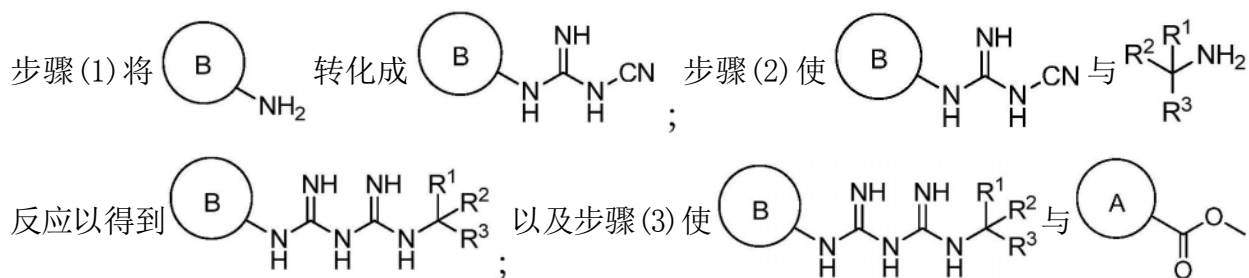
 与  $(B)-\text{卤化物}$  反应。

[0214] 还包括用于制备式I的化合物或本文所描述的任一个实施方案的化合物的方法,

所述方法包括使  与  $(A)-\text{羧酸酯}$  反应。在一些实施方案中,前述方法

包括步骤(1)使  与  $(R^2R^3)-NH_2$  反应以得到  和步

骤(2)使  与  $(A)-\text{羧酸酯}$  反应。在其它实施方案中,前述方法包括



反应。

[0215] 本发明的一方面的化合物可以包含一个或多个不对称中心并且因此作为外消旋物、外消旋混合物、非外消旋混合物、和非对映混合物、以及大致上不含另一种可能的对映异构体或立体异构体的单一对映异构体或单独立体异构体。如本文所用的术语“大致上不含其它立体异构体”意指富含在一个或多个选定的立体中心处具有选定的立体化学的化合物达至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的制剂。术语“富含”意指制剂的至少所指定的百分比是在一个或多个选定的立体中心处具有选定的立体化学的化合物。获得或合成给定化合物的单独对映异构体或立体异构体的方法是本领域已知的并且可以在可行的情况下应用于最终化合物或起始材料或中间体。

[0216] 在某些实施方案中，式I或II的化合物富含在一个或多个碳原子处具有选定的立体化学的一个或多个结构。例如，所述化合物富含至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的特定立体异构体。

[0217] 式I或II的化合物还可以包含一个或多个同位素取代。例如，H可以是呈任何同位素形式，包括<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D或氘)以及<sup>3</sup>H(T或氚)；C可以是呈任何同位素形式，包括<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C以及<sup>14</sup>C；O可以是呈任何同位素形式，包括<sup>16</sup>O和<sup>18</sup>O等等。例如，所述化合物富含至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或99%的特定同位素形式的H、C和/或O。

[0218] 除非另外指明，当所公开的化合物由未详细说明立体化学的结构命名或描绘并且具有一个或多个手性中心时，应理解代表化合物的所有可能的立体异构体。

[0219] 本发明的一方面的化合物还可以多种互变异构形式表示，在这类情况下，本发明的一方面明确地包括本文所描述的化合物的所有互变异构形式，即使可能仅表示单一互变异构形式(例如，环系统的烷基化可能导致多个位点处的烷基化，本发明的一方面明确地包括所有这类反应产物；和酮-烯醇互变异构体)。这类化合物的所有这类异构形式在本文中明确地包括。

[0220] 可能方便或希望制备、纯化和/或操作活性化合物的相应盐，例如药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的实例在Berge等人，1977，“Pharmaceutically Acceptable Salts.” J. Pharm. Sci. 第66卷，第1至19页中进行了讨论。

[0221] 例如，如果化合物为阴离子的或具有可为阴离子的官能团(例如，-COOH可为-COO<sup>-</sup>)，那么可以用适合的阳离子形成盐。适合的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子，如Na<sup>+</sup>和K<sup>+</sup>；碱土金属阳离子，如Ca<sup>2+</sup>和Mg<sup>2+</sup>；以及其它阳离子，如Al<sup>3+</sup>。适合的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)和取代的铵离子(例如，NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>、NH<sub>2</sub>R<sup>2+</sup>、NHR<sup>3+</sup>、NR<sup>4+</sup>)。一些适合的取代的铵离子的实例为来源于以下的那些：乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇以及氨基酸，如

赖氨酸和精氨酸。常用季铵离子的实例为 $N(CH_3)_4^+$ 。

[0222] 如果化合物为阳离子的或具有可为阳离子的官能团(例如,  $-NH_2$  可为  $-NH_3^+$ ), 那么可以用适合的阴离子形成盐。适合的无机阴离子的实例包括但不限于来源于以下无机酸的那些: 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸以及亚磷酸。

[0223] 适合的有机阴离子的实例包括但不限于来源于以下有机酸的那些: 2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、草酰乙酸、羟基萘羧酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸以及戊酸。表1中的每种化合物的甲磺酸酯明确地包括在本文中。适合的聚合有机阴离子的实例包括但不限于来源于以下聚合酸的那些: 鞣酸、羧甲基纤维素。

[0224] 本文提供的化合物因此包括所述化合物自身, 以及其盐、水合物及其前药(如果适用的话)。可通过添加适当的官能度对本文提供的化合物进行修饰并且将其转化成前药以增强选定的生物学特性(例如靶向特定组织)。这类修饰(即前药)为本领域所已知并且包括增加进入给定生物隔室的生物穿透(例如, 血液、淋巴系统、中枢神经系统)、增加口服利用度、增加溶解度以允许通过注射施用、改变代谢以及改变排泄速率的那些。前药的实例包括酯(例如, 磷酸酯、氨基酸(例如缬氨酸)酯)、氨基甲酸酯以及其它药学上可接受的衍生物, 其在向受试者施用后能够提供活性化合物。表1中的每种化合物的磷酸钙和磷酸钠(如果适用的话)明确地包括在本文中。表1中的每种化合物的氨基酸(例如缬氨酸)酯(如果适用的话)明确地包括在本文中。

#### [0225] 组合物和施用途径

[0226] 在施用至受试者之前, 本文所描述的方法中使用的化合物可以与药学上可接受的载体或佐剂一起配制成药学上可接受的组合物。在另一个实施方案中, 这类药学上可接受的组合物进一步包含呈有效于实现疾病或疾病症状的调节的量的另外治疗剂, 包括本文所描述的那些。

[0227] 术语“药学上可接受的载体或佐剂”是指可以与本发明的一方面的化合物一起施用至受试者并且在足以递送治疗量的化合物的剂量施用不会破坏其药理学活性且无毒的载体或佐剂。

[0228] 可以用于本发明的一方面的药物组合物中的药学上可接受的载体、佐剂以及媒介物包括但不限于: 离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDSS)(如 d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、药物剂型中使用的表面活性剂(如吐温或其它类似的聚合递送基质)、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐、或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。环糊精如 $\alpha$ -、 $\beta$ -以及 $\gamma$ -环糊精、或化学修饰的衍生物如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟基丙基- $\beta$ -环糊精)、或其它可溶解的衍生物还可以有利地用于增强本文所描述的式的化合物的递送。

[0229] 本发明的一方面的药物组合物可通过口服、胃肠外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、口

腔、阴道或经由植入式储药器方式施用,优选通过口服施用或通过注射施用。本发明的一方面的药物组合物可包含任何常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在一些情况下,可用药学上可接受的酸、碱或缓冲液调节制剂的pH以增强所配制的化合物或其递送形式的稳定性。如本文所用的术语胃肠外包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内以及颅内注射或输注技术。

[0230] 药物组合物可以是呈无菌可注射制剂的形式,例如,作为无菌可注射水性或油性混悬液。这种混悬液可以根据本领域中已知的技术,使用适合的分散剂或润湿剂(例如像吐温80)和悬浮剂来配制。无菌注射制剂也可以是在胃肠外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如,作为1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂有甘露醇、水、林格氏溶液以及等渗氯化钠溶液。此外,常规采用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可采用任何温和的非挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物适用于注射剂的制备,如同天然的药学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油,尤其是处于其聚氧乙烯化的形式。这些油溶液或混悬液也可包含长链醇稀释剂或分散剂、或羧甲基纤维素或通常用于药学上可接受的剂型(如乳剂和或悬浮液)的配制中的类似分散剂。其它常用的表面活性剂(如吐温或司盘)和/或其它通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的类似乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制的目的。

[0231] 本发明的一方面的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、乳剂和水性悬浮液、分散液和溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服施用水性悬浮液和/或乳剂时,可悬浮或溶解于油相中的活性成分与乳化剂和/或悬浮剂组合。如果需要,可添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0232] 本发明的一方面的药物组合物还可以用于直肠施用的栓剂形式施用。可以通过将本发明的一方面的化合物与适合的无刺激性赋形剂混合来制备这些组合物,所述赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,并且因此将在直肠中融化以释放活性组分。此类物质包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0233] 在所需治疗涉及通过局部施用而容易达到的区域或器官时,本发明的一方面的药物组合物的局部施用是有用的。对于皮肤的局部施用来说,应使用含有悬浮或溶解于载体中的活性组分的适合的软膏剂来配制所述药物组合物。用于本发明的一方面的化合物的局部施用的载体包括但不限于矿物油、液态石油、白石油、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡以及水。或者,所述药物组合物可以用含有活性化合物的适合洗剂或乳膏配制,所述活性化合物用适合的乳化剂悬浮或溶解于载体中。适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇以及水。本发明的一方面的药物组合物还可以通过直肠栓剂制剂或以适合的灌肠剂制剂局部施用到下肠道。局部透皮贴剂也包括在本发明的一方面中。

[0234] 本发明的一方面的药物组合物可以通过鼻气雾剂或吸入施用。这类组合物根据药物制剂领域中熟知的技术进行制备,并且可制备为盐水溶液,采用苯甲醇或其它适合的防腐剂、可增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物、和/或其它本领域已知的助溶剂或分

散剂。

[0235] 在本发明的一方面的组合物包含本文所描述的式的化合物与一种或多种另外治疗剂或预防剂的组合时,所述化合物和所述另外试剂二者应该以单一疗法方案中通常施用剂量的约1%至约100%之间、并且更优选约5%至95%之间的剂量水平存在。所述另外试剂可以作为多次剂量方案的一部分与本发明的一方面的化合物分开施用。或者,那些试剂可以是在单一组合物中与本发明的一方面的化合物混合在一起的单一剂型的一部分。

[0236] 本文所描述的化合物可(例如)通过静脉内、动脉内、经皮、腹膜内、肌肉或皮下注射施用;或通过口服、经颊、经鼻、经粘膜、局部、在眼用制剂中或通过吸入施用,其中剂量范围为约0.5至约100mg/kg体重,可选的剂量为1mg与1000mg/剂量之间,每4至120小时服用一次,或根据具体药物的需要。本文的方法涵盖施用有效量的化合物或化合物组合物以实现所需或所述作用。通常,本发明的一方面的药物组合物将每日约1至约6次或者以连续输注形式施用。这类施用可用作慢性或急性疗法。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和具体的施用方式而变化。典型的制剂将包含约5%至约95%活性化合物(w/w)。或者,这类制剂包含约20%至约80%活性化合物。

[0237] 可能需要低于或高于以上所列举的那些的剂量。任何具体受试者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、疾病、病状或症状的严重程度和过程、受试者对疾病、病状或症状的倾向、以及治疗医师的判断。

[0238] 在改善受试者的病状时,如果需要,可以施用维持剂量的本发明的一方面的化合物、组合物或组合。随后,施用的剂量或频率、或两者随着症状的变化可减少至当所述症状已被缓和至所需水平时保持改善的病状的水平。然而,在疾病症状的任何复发时,受试者可能需要长期的间歇治疗。

[0239] 包含结构式I或II的化合物或本文的任一个实施方案中所描述的化合物的以上所描述的组合物可进一步包含适用于治疗癌症的另一种治疗剂。

#### [0240] 使用方法

[0241] 本文提供的化合物针对IDH2突变体(例如IDH2R140Q和IDH2R172K)的抑制活性可通过实施例12中所描述的方法或类似方法进行测试。

[0242] 提供一种用于抑制突变体IDH2活性的方法,所述方法包括使有需要的受试者与结构式I或II的化合物、本文的任一个实施方案中所描述的化合物、或其药学上可接受的盐相接触。在一个实施方案中,待治疗的癌症以IDH2的突变体等位基因为特征,其中IDH2突变导致所述酶在受试者中催化 $\alpha$ -酮戊二酸NADPH-依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸的新的能力。在这个实施方案的一方面,突变体IDH2具有R140X突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140Q突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140W突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140L突变。在这个实施方案的另一方面,突变体IDH2具有R172X突变。在这个实施方案的另一方面,R172X突变为R172K突变。在这个实施方案的另一方面,R172X突变为R172G突变。

[0243] 还提供治疗以IDH2的突变体等位基因的存在为特征的癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用以下各项的步骤:(a)结构式I或II的化合物、本文的任一个实施方案中所描述的化合物、或其药学上可接受的盐,或(b)包含(a)和药学上可接受的载体的药

物组合物。

[0244] 在一个实施方案中,待治疗的癌症以IDH2的突变体等位基因为特征,其中IDH2突变导致所述酶在患者中催化 $\alpha$ -酮戊二酸NADPH-依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸的新的能力。在这个实施方案的一方面,突变体IDH2具有R140X突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140Q突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140W突变。在这个实施方案的另一方面,R140X突变为R140L突变。在这个实施方案的另一方面,突变体IDH2具有R172X突变。在这个实施方案的另一方面,R172X突变为R172K突变。在这个实施方案的另一方面,R172X突变为R172G突变。癌症可通过对细胞样品进行测序以确定在IDH2的氨基酸140和/或172处的突变(例如,所存在的改变的氨基酸)的存在和具体性质。

[0245] 不受理论限制,申请者相信IDH2的突变体等位基(其中IDH2突变导致所述酶催化 $\alpha$ -酮戊二酸NADPH-依赖性还原为R(-)-2-羟基戊二酸的新的能力),并且具体地说IDH2的R140Q和/或R172K突变表征所有类型的癌症的亚型,而不考虑其在体内的细胞性质或位置。因此,本发明的一方面的化合物和方法适用于治疗任何类型的以赋予这种活性的IDH2的突变体等位基因、并且具体地说IDH2 R140Q和/或R172K突变的存在为特征的癌症。

[0246] 在这个实施方案的一方面,癌症治疗的功效通过测量受试者中2HG的水平进行监测。通常在治疗之前测量2HG的水平,其中升高的水平指示使用式I或II的化合物或本文所描述的任一个实施方案中所描述的化合物来治疗癌症。一旦升高的水平已确立,在治疗过程期间和/或在治疗终止之后测定2HG的水平以便确立功效。在某些实施方案中,仅在治疗过程期间和/或在治疗终止之后测定2HG的水平。在治疗过程期间和治疗之后2HG水平的降低指示功效。类似地,2HG水平在治疗过程期间或治疗之后未升高的确定也指示功效。通常,这些2HG测量值将与癌症治疗功效的其它熟知的确定一起使用,如肿瘤和/或其它癌症相关的病变的数目和大小的减少、受试者的一般健康状况的改善、以及与癌症治疗功效相关的其它生物标志物中的变化。

[0247] 可以在样品中通过LC/MS检测2HG。将所述样品与甲醇80:20混合,并且在3,000rpm下在4°C下离心20分钟。可收集所得上清液并且在LC-MS/MS之前将其在-80°C下保存以评估2-羟基戊二酸水平。可以使用多种不同的液相色谱(LC)分离方法。各方法可以通过负电喷射电离(ESI,-3.0kV)偶联到在多反应监测(MRM)模式下操作的三重-四极质谱仪,其中MS参数对于输注代谢物标准溶液优化。可以根据先前报道的方法(Luo等人,J Chromatogr A 1147,153-64,2007)的变型,在水性流动相中通过使用10mM三丁基胺作为离子配对剂的反相色谱法来分离代谢物。一种方法允许TCA代谢物的解析:t=0,50%B;t=5,95%B;t=7,95%B;t=8,0%B,其中B是指100%甲醇的有机流动相。另一方法对2-羟基戊二酸具有特异性,其经5分钟运行50%至95%B(如以上所定义的缓冲剂)的快速线性梯度。如上所描述,可以将Synergi Hydro-RP,100mm×2mm,2.1 $\mu$ m粒度(Phenomenex)用作柱。可以通过与已知浓度下的纯代谢物标准物比较峰面积来量化代谢物。可以如例如Munger等人Nat Biotechnol 26,1179-86,2008中所描述来进行来自<sup>13</sup>C-谷氨酰胺的代谢物通量研究。

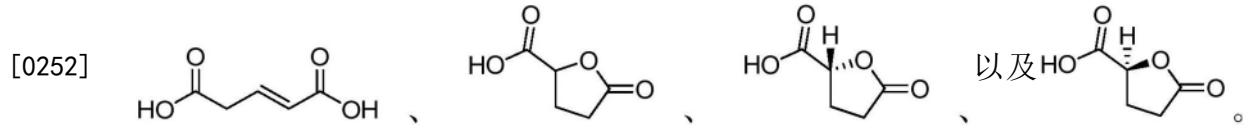
[0248] 在一个实施方案中,直接地评价2HG。

[0249] 在另一个实施方案中,对在所述分析方法的过程中形成的2HG的衍生物进行评价。例如,这种衍生物可以是在MS分析中形成的衍生物。衍生物可以包括盐加合物(例如Na加合物)、水合变体或(例如)如在MS分析中形成的也是盐加合物(例如Na加合物)的水合

变体。

[0250] 在另一个实施方案中,对2HG的代谢衍生物进行评价。实例包括由于2HG的存在而累积或升高或降低的物质,如将与2HG(例如R-2HG)相关的戊二酸或谷氨酸。

[0251] 示例性2HG衍生物包括脱水衍生物,如以下提供的化合物或其盐加合物:



[0253] 在一个实施方案中,所述癌症是肿瘤,其中在诊断或治疗时至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的肿瘤细胞携带IDH2 R140Q、R140W、或R140L和/或R172K或R172G突变。

[0254] 在另一个实施方案中,本发明的一方面提供一种通过以有效于治疗癌症的量向患者施用式I或式II的化合物来在所述患者中治疗选自以下各项的癌症的方法:成胶质细胞瘤(神经胶质瘤)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓组织增殖性赘生物(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、肉瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、软骨肉瘤、胆管癌或血管免疫母细胞性淋巴瘤。在更具体的实施方案中,待治疗的癌症是神经胶质瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓组织增殖性赘生物(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、黑色素瘤、软骨肉瘤、或血管免疫母细胞性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。

[0255] 2HG已知在遗传性代谢病症2-羟基戊二酸尿症中积聚。这种疾病由酶2-羟基戊二酸脱氢酶中的缺陷引起,所述酶将2HG转化成 $\alpha$ -KG(Struys, E.A.等人Am J Hum Genet 76, 358-60(2005))。具有2-羟基戊二酸脱氢酶缺陷的患者在脑中积聚2HG(如通过MRI和CSF分析评估的),发展脑白质病,并且具有增加的发展脑肿瘤的风险(Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6(2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G.F. Neuropediatrics 33, 225-31(2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A.T. & Dutra-Filho, C.S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48(2004))。此外,升高的脑2HG水平导致增加的ROS水平(Kolker, S.等人Eur J Neurosci 16, 21-8(2002); Latini, A.等人Eur J Neurosci 17, 2017-22(2003)),从而潜在地促成增加的癌症风险。2HG充当NMDA受体激动剂的能力可能促进这种作用(Kolker, S.等人Eur J Neurosci 16, 21-8(2002))。2HG还可能通过完全地抑制谷氨酸和/或利用 $\alpha$ KG的酶而对细胞具有毒性。这些包括允许利用谷氨酸氮用于氨基酸和核酸生物合成的氨基转移酶,和 $\alpha$ KG依赖性脯氨酰羟化酶,如调控Hif1- $\alpha$ 水平的那些。

[0256] 因此,根据另一个实施方案,本发明的一方面提供一种通过向患者施用结构式I或II的化合物或本文所描述的任一个实施方案中所描述的化合物来在患者中治疗2-羟基戊二酸尿症、特别是D-2-羟基戊二酸尿症的方法。

[0257] 本文所描述的治疗方法可以另外包括在用结构式I或II的化合物或本文所描述的任一个实施方案中所描述的化合物治疗之前和/或之后的各种评价步骤。

[0258] 在一个实施方案中,在用结构式I或II的化合物或本文所描述的任一个实施方案中所描述的化合物治疗之前和/或之后,所述方法进一步包括评价癌症的生长、大小、重量、侵袭力、阶段和/或其它表型的步骤。

[0259] 在一个实施方案中,在用结构式I或II的化合物或本文所描述的任一个实施方案中所描述的化合物治疗之前和/或之后,所述方法进一步包括评价癌症的IDH2基因型的步

骤。这可通过本领域中的普通方法实现,如DNA测序、免疫分析、和/或2HG的存在、分布或水平的评价。

[0260] 在一个实施方案中,在用结构式I或II的化合物或本文所描述的任一个实施方案中所描述的化合物治疗之前和/或之后,所述方法进一步包括确定受试者中的2HG水平的步骤。这可通过以下来实现:光谱分析,例如基于磁共振的分析,例如MRI和/或MRS测量;体液的样品分析,如血清或脊髓液分析;或通过外科材料的分析,例如通过质谱。

#### [0261] 组合疗法

[0262] 在一些实施方案中,本文所描述的方法包括向有需要的受试者共同施用第二疗法的另外步骤,所述第二疗法为例如另外的癌症治疗剂或另外的癌症治疗。示例性的另外癌症治疗剂包括例如,化学疗法、靶向疗法、抗体疗法、免疫疗法以及激素疗法。另外癌症治疗包括,例如:手术和辐射疗法。以下提供这些治疗中的每一种的实例。

[0263] 如本文相对于另外癌症治疗剂所用的术语“共同施用”意指所述另外癌症治疗剂可以作为单一剂型(如本发明的一方面的包含本发明的一方面的化合物和如以上所描述的第二治疗剂的组合物)的一部分或作为单独的多剂型与本发明的一方面的化合物一起施用。或者,所述另外癌症治疗剂可以在施用本发明的一方面的化合物之前、相继地或之后施用。在这种组合疗法治疗中,本发明的一方面的化合物和所述一种或多种第二治疗剂二者通过常规方法施用。向受试者施用本发明的一方面的包含本发明的一方面的化合物和第二治疗剂二者的组合物不排除在治疗过程期间的另一时间向所述受试者单独施用所述相同治疗剂、任何其它第二治疗剂或本发明的一方面的任何化合物。如本文相对于另外癌症治疗所用的术语“共同施用”意指所述另外癌症治疗可以在施用本发明的一方面的化合物之前、相继地、同时或之后发生。

[0264] 在一些实施方案中,所述另外癌症治疗剂是化学治疗剂。在癌症疗法中使用的化学治疗剂的实例包括,例如,抗代谢药(例如,叶酸、嘌呤以及嘧啶衍生物)、烷化剂(例如,氮芥、亚硝基脲、铂、烷基磺酸酯、胍、三氮烯、氮杂环丙烷、纺锤体毒物、细胞毒性剂、拓扑异构酶抑制剂以及其它)、和低甲基化剂(例如,地西他滨(5-氮杂-脱氧胞苷)、泽布拉恩(zebularine)、异硫氰酸酯、阿扎胞苷(5-氮杂胞苷)、5-氟代-2'-脱氧胞苷、5,6-二氢-5-氮杂胞苷以及其它)。示例性的药剂包括阿柔比星(Aclarubicin)、放线菌素(Actinomycin)、阿维A酸(Alitretinon)、六甲蜜胺(Altretamine)、氨基喋呤(Aminopterin)、氨基酮戊酸(Aminolevulinic acid)、氨柔比星(Amrubicin)、安吡啶(Amsacrine)、阿那格雷(Anagrelide)、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、阿曲生坦(Atrasentan)、贝洛替康(Belotecan)、蓓萨罗丁(Bexarotene)、苯达莫司汀(bendamustine)、博来霉素(Bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、白消安(Busulfan)、喜树碱(Camptothecin)、卡培他滨(Capecitabine)、卡铂(Carboplatin)、卡波醌(Carboquone)、卡莫氟(Carmofur)、卡莫司汀(Carmustine)、塞来昔布(Celecoxib)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、氮芥(Chlormethine)、顺铂(Cisplatin)、克拉屈滨(Cladribine)、氯法拉滨(Clofarabine)、左旋门冬酰胺酶(Crisantaspase)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)、阿糖胞苷(Cytarabine)、氮烯咪胺(Dacarbazine)、放线菌素D(Dactinomycin)、柔红霉素(Daunorubicin)、地西他滨(Decitabine)、秋水仙胺(Demecolcine)、多西他赛(Docetaxel)、阿霉素(Doxorubicin)、乙丙昔罗(Efaproxiral)、伊利司莫(Elesclomol)、依沙芦星(Elsamitrucin)、依诺他滨

(Enocitabine)、表柔比星(Epirubicin)、雌莫司汀(Estramustine)、依托格鲁(Etoglucid)、依托泊苷(Etoposide)、氮尿苷(Floxuridine)、氟达拉滨(Fludarabine)、氟尿嘧啶(Fluorouracil)(5FU)、福莫司汀(Fotemustine)、吉西他宾(Gemcitabine)、Gliadel植入物、羟基脲(Hydroxycarbamide)、羟基脲(Hydroxyurea)、伊达比星(Idarubicin)、异环磷酰胺(Ifosfamide)、伊立替康(Irinotecan)、伊洛福芬(Irofulven)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、拉洛他赛(Larotaxel)、亚叶酸(Leucovorin)、阿霉素脂质体、柔红霉素脂质体、氯尼达明(Lonidamine)、洛莫司汀(Lomustine)、硫蒽酮(Lucanthone)、甘露舒凡(Mannosulfan)、马索罗酚(Masoprocol)、美法仑(Melphalan)、巯基嘌呤(Mercaptopurine)、美司钠(Mesna)、甲氨喋呤(Methotrexate)、氨基酮戊酸甲酯(Methyl aminolevulinate)、二溴甘露醇(Mitobronitol)、米托胍脘(Mitoguazone)、米托坦(Mitotane)、丝裂霉素(Mitomycin)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、奈达铂(Nedaplatin)、尼莫司汀(Nimustine)、奥利莫森(Oblimersen)、奥马他辛(Omacetaxine)、奥他赛(Ortataxel)、奥沙利铂(Oxaliplatin)、紫杉醇(Paclitaxel)、培门冬酶(Pegaspargase)、培美曲塞(Pemetrexed)、喷司他丁(Pentostatin)、吡柔比星(Pirarubicin)、匹杉琼(Pixantrone)、普卡霉素(Plicamycin)、吡吩姆钠(Porfimer sodium)、泼尼莫司汀(Prednimustine)、甲基苄胍(Procarbazine)、雷替曲赛(Raltitrexed)、雷诺莫司汀(Ranimustine)、鲁比替康(Rubitecan)、沙帕他滨(Sapacitabine)、司莫司汀(Semustine)、腺病毒载体定位码基因注射剂(Sitimagene ceradenovec)、沙铂(Strataplantin)、链脲酶素(Streptozocin)、他拉泊芬(Talaporfin)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫泊芬(Temoporfin)、替莫唑胺、替尼泊苷(Teniposide)、紫杉烷类(Tesetaxel)、睾内酯、四硝酸酯、塞替派(Thiotepa)、噻唑呋林(Tiazofurine)、硫鸟嘌呤、替吡法尼(Tipifarnib)、拓扑替康、曲贝替定(Trabectedin)、三亚胺醌(Triaziquone)、曲他胺(Triethylenemelamine)、三铂(Triplatin)、维甲酸(Tretinoin)、曲奥舒凡(Treosulfan)、曲洛磷胺(Trofosfamide)、乌拉莫司汀(Uramustine)、伐柔比星(Valrubicin)、维替泊芬(Verteporfin)、长春花碱(Vinblastine)、长春新碱(Vincristine)、长春地辛(Vindesine)、长春氟宁(Vinflunine)、长春瑞宾(Vinorelbine)、伏立诺他(Vorinostat)、佐柔比星(Zorubicin)以及本文所描述的其它细胞抑制剂或细胞毒性剂。

[0265] 因为一些药物一起作用时比单独作用要好,因此经常同时提供两种或更多种药物。经常,将两种或更多种化学化学治疗剂用作组合化学疗法。

[0266] 在一些实施方案中,所述另外癌症治疗剂是分化剂。这种分化及包括类视黄醇(如全反式视黄酸(ATRA)、9-顺式视黄酸、13-顺式-视黄酸(13-cRA)以及4-羟基-苯基视黄酰胺(4-HPR));三氧化二砷;组蛋白去乙酰化酶抑制剂HDAC(如氮杂胞苷(维达扎(Vidaza))和丁酸酯(例如苯基丁酸钠));杂合极性化合物(如六亚甲基双乙酰胺(HMBA));维生素D;以及细胞因子(如集落刺激因子,包括G-CSF和GM-CSF;和干扰素)。

[0267] 在一些实施方案中,所述另外癌症治疗剂是靶向疗法药剂。靶向疗法构成对癌细胞的解除调控的蛋白质具有特异性的药剂的用途。小分子靶向疗法药物通常是在癌细胞内的突变、过度表达或另外关键的蛋白质上的酶结构域的抑制剂。突出的实例为酪氨酸激酶抑制剂,如阿西替尼(Axitinib)、博舒替尼(Bosutinib)、西地尼布(Cediranib)、达沙替尼(desatinib)、厄洛替尼(erlotinib)、伊马替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替

尼(lapatinib)、来他替尼(Lestaurtinib)、尼罗替尼(Nilotinib)、司马沙尼(Semaxanib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)和凡德他尼(Vandetanib),以及还有细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,如阿伏西地(Alvocidib)和塞利西利(Seliciclib)。单克隆抗体疗法为其中治疗剂为与癌细胞表面上的蛋白质特异性结合的抗体的另一策略。实例包括通常用于乳腺癌的抗-HER2/neu抗体曲妥珠单抗(**HERCEPTIN®**)和通常用于多种B细胞恶性肿瘤的抗-CD20抗体利妥昔单抗(rituximab)和托西莫单抗(Tositumomab)。其它示例性抗体包括西妥昔单抗(Cetuximab)、帕尼单抗(Panitumumab)、曲妥珠单抗、阿仑单抗(Alemtuzumab)、贝伐单抗(Bevacizumab)、依决洛单抗(Edrecolomab)以及吉妥单抗(Gemtuzumab)。示例性融合蛋白包括阿柏西普(Aflibercept)和地尼白介素(Denileukin diftitox)。在一些实施方案中,所述靶向疗法可以与本文所描述的化合物(例如双胍,如二甲双胍或苯乙双胍,优选苯乙双胍)组合使用。

[0268] 靶向疗法还可以涉及可以与细胞表面受体或肿瘤周围受影响的细胞外基质结合的作为“引导装置”的小肽。如果与这些肽附接的放射性核素(例如RGD)在细胞附近衰变,那么所述核素最终杀死癌细胞。这种疗法的实例包括**BEXXAR®**。

[0269] 在一些实施方案中,所述另外癌症治疗剂是免疫治疗剂。癌症免疫疗法是指设计用来诱导患者自身的免疫系统抗击肿瘤的不同组的治疗策略。用于产生针对抗肿瘤的免疫应答的当前方法包括用于浅表性膀胱癌的血管内BCG免疫疗法,和使用干扰素以及其它细胞因子以诱导肾细胞癌和黑素瘤受试者中的免疫应答。

[0270] 同种异体造血干细胞移植可被认为是一种形式的免疫疗法,因为供体的免疫细胞将经常以移植物-对-肿瘤效应攻击肿瘤。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂可以与本文所描述的化合物或组合物组合使用。

[0271] 在一些实施方案中,所述另外癌症治疗剂是激素治疗剂。可以通过提供或阻断某些激素来抑制一些癌症的生长。激素敏感性肿瘤的常见实例包括某些类型的乳腺癌和前列腺癌。去除或阻断雌激素或睾酮常常是重要的附加治疗。在某些癌症中,激素激动剂(如孕激素)的施用可以是治疗上有益的。在一些实施方案中,所述激素治疗剂可以与本文所描述的化合物或组合物组合使用。

[0272] 其它可能的另外治疗方式包括伊马替尼、基因疗法、肽和树突细胞疫苗、合成氯霉素以及放射性标记的药物和抗体。

[0273] 实施例

[0274] 缩写

[0275]	anhy.-无水的	HCl-盐酸
[0276]	aq.-水性	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -硫酸
[0277]	min-分钟	NH <sub>4</sub> Cl-氯化铵
[0278]	mL-毫升	KOH-氢氧化钾
[0279]	mmol-毫摩尔	NaOH-氢氧化钠
[0280]	mol-摩尔	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -碳酸钾
[0281]	MS-质谱法	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -碳酸钠
[0282]	NMR-核磁共振	TFA-三氟乙酸
[0283]	TLC-薄层色谱法	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -硫酸钠

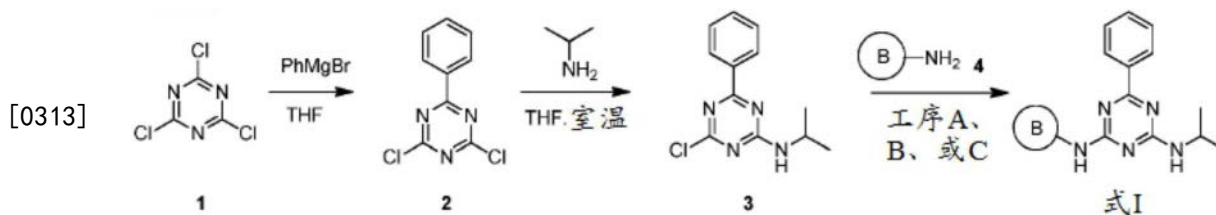
[0284]	HPLC-高效液相色谱法	NaBH <sub>4</sub> -硼氢化钠
[0285]	Hz-赫兹	NaHCO <sub>3</sub> -碳酸氢钠
[0286]	δ-化学位移	LiHMDS-六甲基二甲硅
[0287]	J-偶合常数	烷氨基锂
[0288]	s-单峰	NaHMDS-六甲基二甲硅
[0289]	d-双峰	烷氨基钠
[0290]	t-三重峰	LAH-氢化铝锂
[0291]	q-四重峰	NaBH <sub>4</sub> -硼氢化钠
[0292]	m-多重峰	LDA-二异丙基氨基锂
[0293]	br-宽	Et <sub>3</sub> N-三乙胺
[0294]	qd-四组双峰	DMAP-4-(二甲氨基)吡啶
[0295]	dquin-两组四重峰	DIPEA-N,N-二异丙基乙
[0296]	dd-两组双峰	胺
[0297]	dt-两组三重峰	NH <sub>4</sub> OH-氢氧化铵
[0298]	CHCl <sub>3</sub> -氯仿	EDCI-1-乙基-3-(3-二甲基
[0299]	DCM-二氯甲烷	氨基丙基)碳二亚胺
[0300]	DMF-二甲基甲酰胺	HOBt-1-羟基苯并三唑。
[0301]	Et <sub>2</sub> O-二乙醚	HATU-O-(7-氮杂苯并三
[0302]	EtOH-乙醇	唑-1-基)-N,N,N',N'-四-甲基脲鎓
[0303]	EtOAc-乙酸乙酯	BINAP-2,2'-双(二苯基膦
[0304]	MeOH-甲醇	基)-1,1'-联萘基
[0305]	MeCN-乙腈	
[0306]	PE-石油醚	
[0307]	THF-四氢呋喃	
[0308]	AcOH-乙酸	

[0309] 在以下实施例中,试剂购自商业来源(包括Alfa、Acros、Sigma Aldrich、TCI以及上海化学试剂公司),并且不经进一步纯化使用。核磁共振(NMR)光谱在Bruker AMX-400NMR(布鲁克,瑞士)上获得。化学位移是以从四甲基硅烷往低磁场的每百万分数(ppm,δ)报道。质谱是用来自Waters LCT TOF质谱仪(Waters,USA)的电喷射电离(ESI)运行。

[0310] 对于在这部分中公开的示例性化合物来说,立体异构体的规格(例如,(R)或(S)立体异构体)指示使得化合物在所指定的立构中心处富含达至少约90%、95%、96%、97%、98%、或99%的所述化合物的制剂。以下所描述的示例性化合物各自的化学名称是通过ChemDraw软件产生。

[0311] 实施例1.式I的化合物的制备,其中环A为苯基,并且-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)为异丙基。这个实施例的化合物通过以下所提出的一般方案1制备。

[0312] 方案1

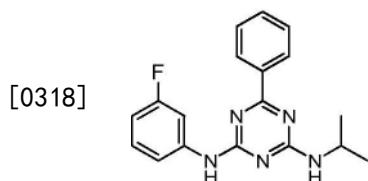


[0314] 实施例1,步骤1:2,4-二氯代-6-苯基-1,3,5-三嗪(2)的制备。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 至 $-0^{\circ}\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 保护下向2,4,6-三氯代-[1,3,5]三嗪(1,120g,0.652mol)于无水THF(1200mL)中的溶液逐滴添加溴化苯基镁(217mL,0.651mol,3M于醚中)。在添加之后,将混合物温至室温并且搅拌2小时。使反应冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 并且通过添加饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (200mL)淬灭,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥、浓缩并且经由柱色谱法(用石油醚洗脱)进行纯化以得到呈白色固体的2,4-二氯代-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)。

[0315] 实施例1,步骤2:4-氯代-N-异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-胺(3)的制备。在室温下在 $\text{N}_2$ 下经由注射器向2,4-二氯代-6-苯基-1,3,5-三嗪(2;20g,0.089mol)于无水THF(150mL)中的溶液逐滴添加异丙胺(5.25g,0.089mol)于THF(10mL)中的溶液。在添加之后,将混合物在室温下在 $\text{N}_2$ 下搅拌16小时。将反应通过水(150mL)淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥、浓缩并且经由 $\text{SiO}_2$ 色谱法纯化以得到呈白色固体的4-氯代-N-异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-胺(3)。

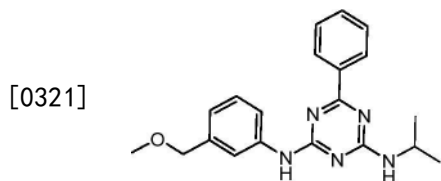
[0316]  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.17-1.24(m,6H),4.16-4.35(m,1H),5.46-5.54(m,1H),7.18-7.50(m,3H),8.31(dd, $J_1=8.4\text{Hz}$ , $J_2=34.4\text{Hz}$ ,2H)。

[0317] 实施例1,步骤3(工序A)。化合物178-N-(3-氟代-苯基)-N'-异丙基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺的制备。将(4-氯代-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-异丙基-胺(3;200mg;0.806mmol)与3-氟代-苯胺(135mg,1.215mmol)于无水THF中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应通过水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、浓缩并且通过标准方法纯化以得到N-(3-氟代-苯基)-N'-异丙基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。



[0319]  $^1\text{H NMR}$ (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 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, $J=6.4\text{Hz}$ ,6H)。LC-MS: $m/z$  323.9( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。使用适当的试剂4通过这个实施例的步骤3,工序A产生的其它化合物在以下列出。

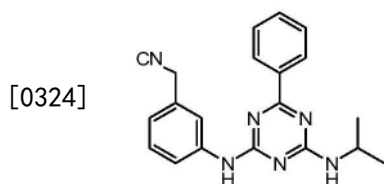
[0320] 化合物195-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(3-(甲氧基甲基)苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0322]  $^1\text{H NMR}$ (甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 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,

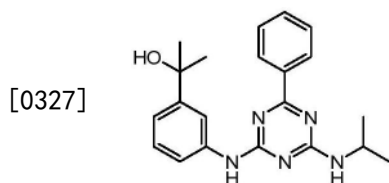
3H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 350.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0323] 化合物198-2-(3-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯基)乙腈



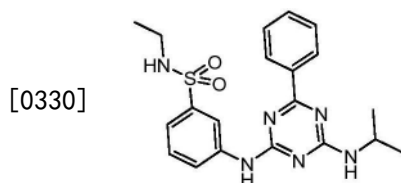
[0325] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) 8.42-8.38 (m, 2H) 8.18-8.11 (m, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 345.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0326] 化合物201-2-(3-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯基)丙-2-醇



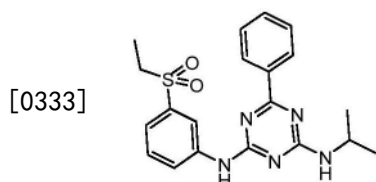
[0328] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) 8.36-8.35 (m, 2H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 364.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0329] 化合物204-N-乙基-3-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯磺酰胺



[0331] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.86-8.64 (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=6.8Hz, 6H), 1.09-1.05 (t, 3H)。LC-MS:m/z 413.1 (M+H)<sup>+</sup>。

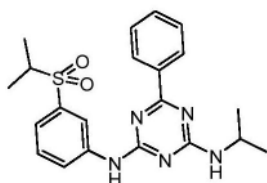
[0332] 化合物205-N<sup>2</sup>-(3-(乙基磺酰基)苯基)-N<sup>4</sup>-异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0334] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.81-8.79 (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=6.8Hz, 6H), 1.27-1.24 (t, 3H)。LC-MS:m/z 398.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0335] 化合物206-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(3-(异丙基磺酰基)苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

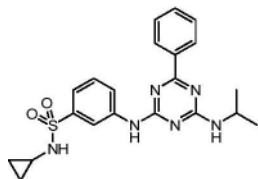
[0336]



[0337]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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) 。LC-MS:m/z 412.0 (M+H) $^+$ 。

[0338] 化合物341-N-环丙基-3-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯磺酰胺

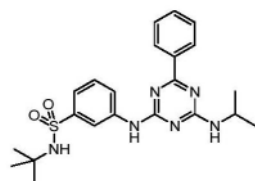
[0339]



[0340]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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=6.4Hz, 6H) , 0.53-0.51 (m, 4H) 。LC-MS:m/z 425.3 (M+H) $^+$ 。

[0341] 化合物342-N-叔-丁基-3-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯磺酰胺

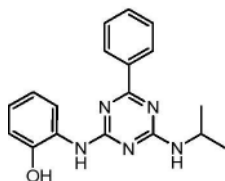
[0342]



[0343]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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=6.4Hz, 6H) , 1.21 (s, 9H) 。LC-MS:m/z 441.3 (M+H) $^+$ 。

[0344] 化合物351-2-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯酚

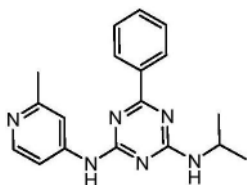
[0345]



[0346]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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=6.8Hz, 6H) 。LC-MS:m/z 321.9 (M+H) 。

[0347] 实施例1,步骤3(工序B)。化合物288-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(2-甲基吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备向(4-氯代-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-异丙基-胺(3; 150mg, 0.6mmol)于DMSO(2mL)中的溶液添加2-甲基吡啶-4-胺(78.4mg, 0.73mmol)、CsF(310mg, 1.21mmol)以及DIPEA(230mg, 1.81mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温并且过滤以去除固体。将滤液通过标准方法进行纯化以得到N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(2-甲基吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(110mg, 57.9%)。

[0348]

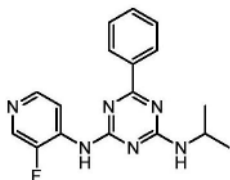


[0349]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.19-8.40 (m, 5H), 7.53-7.58 (m, 3H), 4.30-4.43 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 3H), 1.33 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  321.1 (M+H) $^+$ 。

[0350] 式I的另外化合物是使用适当的试剂4和以下步骤3, 工序B进行制备。

[0351] 化合物292- $\text{N}^2$ -(3-氟吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

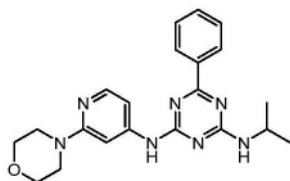
[0352]



[0353]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0354] 化合物298- $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ -(2-吗啉代吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

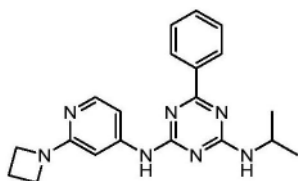
[0355]



[0356]  $^1\text{H}$  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), 3.82-3.85 (m, 4H), 3.50-3.51 (m, 4H), 1.30 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  392.1 (M+H) $^+$ 。

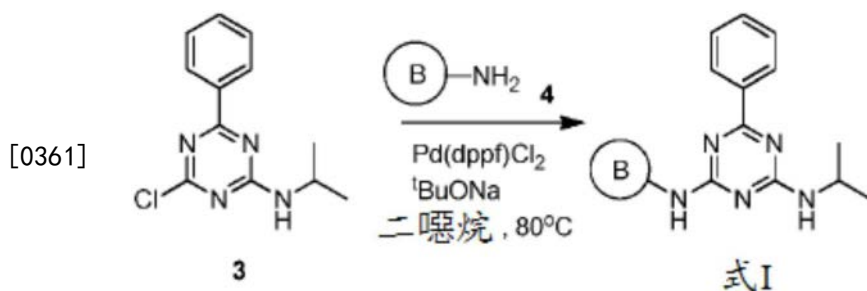
[0357] 化合物299- $\text{N}^2$ -(2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[0358]

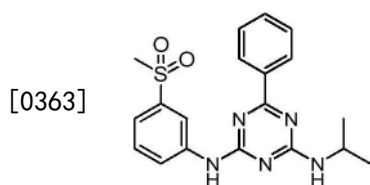


[0359]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.38-8.43 (m, 2H), 7.46-7.74 (m, 5H), 6.88-6.90 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 2H), 1.30 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  362.0 (M+H) $^+$ 。

[0360] 实施例1, 步骤3(工序C)。化合物146-N-(6-氟代-吡啶-3-基)- $\text{N}'$ -异丙基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺的制备



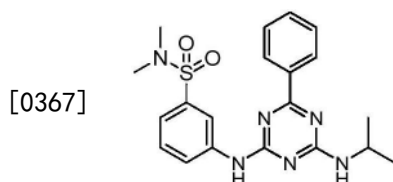
[0362] 将(4-氯代-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-异丙基-胺(3;400mg,1.61mmol)、6-氟代-吡啶-3-基胺(272mg,2.43mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(120mg,0.164mmol)以及t-BuONa(310mg,3.23mmol)的混合物在80°C下在N<sub>2</sub>下搅拌2小时。将混合物冷却至室温并且通过水淬灭,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩并且通过标准方法纯化以得到N-(6-氟代-吡啶-3-基)-N'-异丙基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。



[0364] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.41-8.39(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=4,400MHz,6H)。LC-MS:m/z 384.2(M+H)<sup>+</sup>

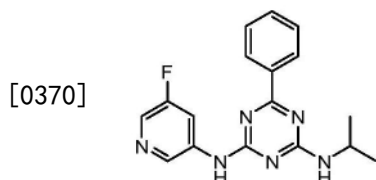
[0365] 根据实施例1,步骤3,工序C使用适当的试剂4制备的所述实施例中式1的另外化合物在以下列出。

[0366] 化合物177-3-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基苯磺酰胺



[0368] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.99-8.78(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=6.4Hz,6H)。LC-MS:m/z 413.1(M+H)<sup>+</sup>。

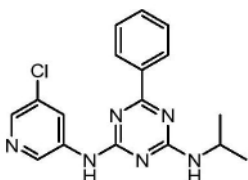
[0369] 化合物193-N<sup>2</sup>-(5-氟吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0371] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.47-8.15(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=4,400MHz,6H)。LC-MS:m/z 325.1(M+H)<sup>+</sup>

[0372] 化合物194-N<sup>2</sup>-(5-氯吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

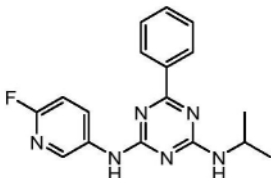
[0373]



[0374]  $^1\text{H}$  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,  $J=4$ , 400MHz, 6H)。LC-MS: $m/z$  340.9 (M+H) $^+$

[0375] 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

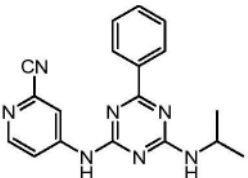
[0376]



[0377]  $^1\text{H}$  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,  $J=5.2\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  325.2 (M+H) $^+$ 。

[0378] 化合物197-4-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)吡啶甲腈

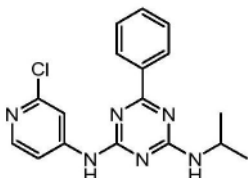
[0379]



[0380]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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 (M+H) $^+$ 。

[0381] 化合物199- $N^2$ -(2-氯吡啶-4-基)- $N^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

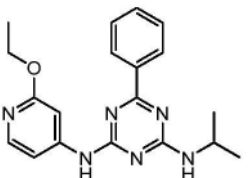
[0382]



[0383]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  341.2 (M+H) $^+$ 。

[0384] 化合物200- $N^2$ -(2-乙氧基吡啶-4-基)- $N^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

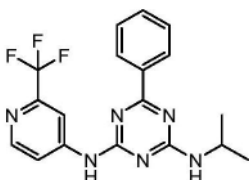
[0385]



[0386]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  351.2 (M+H) $^+$ 。

[0387] 化合物202- $N^2$ -异丙基-6-苯基- $N^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

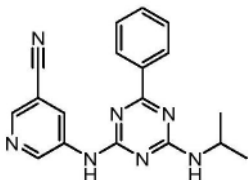
[0388]



[0389]  $^1\text{H}$  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,  $J=4$ , 400MHz, 6H)。LC-MS:m/z 375.1 (M+H) $^+$ 。

[0390] 化合物210-5-(4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基氨基)烟腈

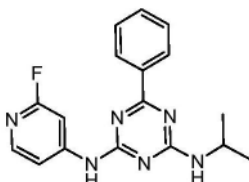
[0391]



[0392]  $^1\text{H}$  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,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:m/z 331.9 (M+H) $^+$ 。

[0393] 化合物223- $\text{N}^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

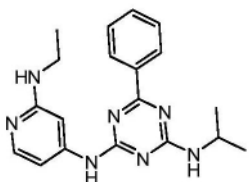
[0394]



[0395]  $^1\text{H}$  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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:m/z 325.1 (M+H) $^+$ 。

[0396] 化合物224- $\text{N}^2$ -(2-(乙基氨基)吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

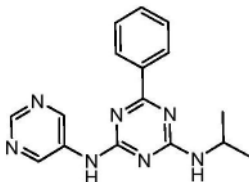
[0397]



[0398]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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 (M+H) $^+$ 。

[0399] 化合物266- $\text{N}^2$ -异丙基-6-苯基- $\text{N}^4$ -(嘧啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

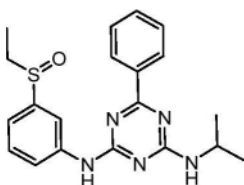
[0400]



[0401]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:m/z 308.2 (M+H) $^+$ 。

[0402] 化合物277- $\text{N}^2$ -(3-(乙基亚磺酰基)苯基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

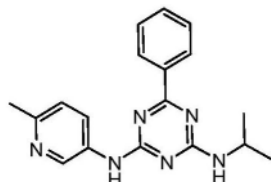
[0403]



[0404]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H), 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  382.1 (M+H) $^+$ 。

[0405] 化合物281- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(6-甲基吡啶-3-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

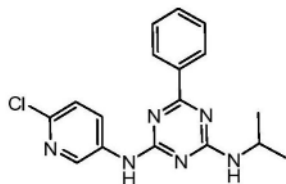
[0406]



[0407]  $^1\text{H}$  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,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  321.2 (M+H) $^+$ 。

[0408] 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

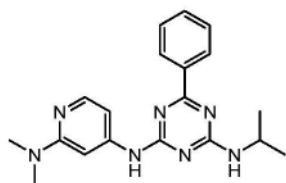
[0409]



[0410]  $^1\text{H}$  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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  340.9 (M+H) $^+$ 。

[0411] 化合物293- $N^2$ -(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)- $N^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

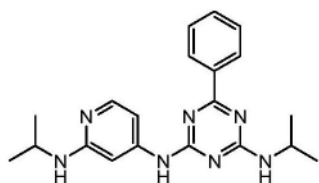
[0412]



[0413]  $^1\text{H}$  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,  $J=8, 400\text{MHz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  350.1 (M+H) $^+$ 。

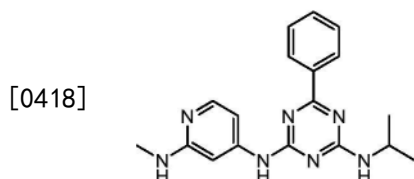
[0414] 化合物301- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(2-(异丙基氨基)吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[0415]



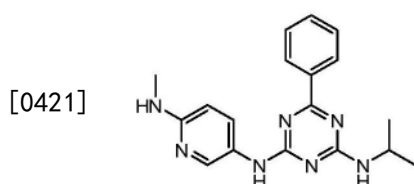
[0416]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_4$ )  $\delta$ 1.03-1.09 (m, 12H), 3.57-3.74 (m, 1H), 3.99-4.18 (m, 1H), 7.00 (br, 1H), 7.34-8.35 (m, 9H), 10.7 (d, 1H)。LC-MS:m/z 364 (M+H) $^+$ 。

[0417] 化合物302-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



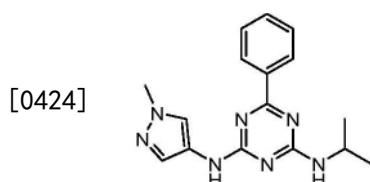
[0419]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.42-8.35 (m, 2H), 7.79-7.54 (m, 5H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.30 (dd, J=16, 400MHz, 6H)。LC-MS:m/z 336.2 (M+H) $^+$ 。

[0420] 化合物303-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



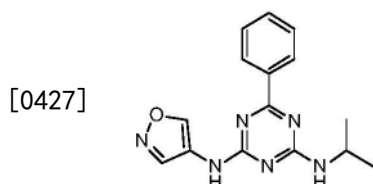
[0422]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.50 (m, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.35 (dd, J=8, 400MHz, 6H)。LC-MS:m/z 336.2 (M+H) $^+$ 。

[0423] 化合物308-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0425]  $^1\text{H}$  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=6.8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 310.2 (M+H)。

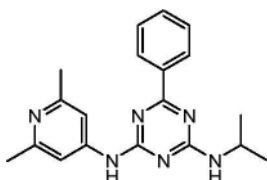
[0426] 化合物309-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(异噁唑-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0428]  $^1\text{H}$  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=5.2Hz, 6H)。LC-MS:m/z 297.2 (M+H)。

[0429] 化合物310-N<sup>2</sup>-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

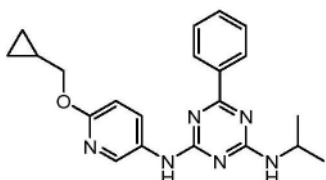
[0430]



[0431]  $^1\text{H NMR}$  (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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  335.3 (M+H) $^+$ 。

[0432] 化合物311- $N^2$ - (6- (环丙基甲氧基) 吡啶-3-基) - $N^4$ - 异丙基-6- 苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

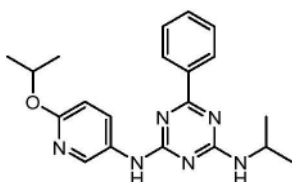
[0433]



[0434]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 1.30 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 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 (M+H) $^+$ 。

[0435] 化合物312- $N^2$ - (6- 异丙氧基吡啶-3-基) - $N^4$ - 异丙基-6- 苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

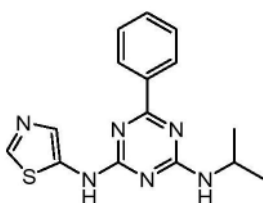
[0436]



[0437]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H), 1.29 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  365.2 (M+H) $^+$ 。

[0438] 化合物313- $N^2$ - 异丙基-6- 苯基- $N^4$ - (噻唑-5-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

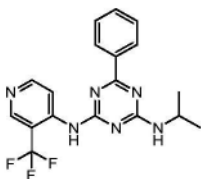
[0439]



[0440]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.59-8.38 (m, 3H), 7.69-7.48 (m, 4H), 4.45-4.23 (m, 1H), 1.22 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  313.1 (M+H) $^+$ 。

[0441] 化合物314- $N^2$ - 异丙基-6- 苯基- $N^4$ - (3- (三氟甲基) 吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

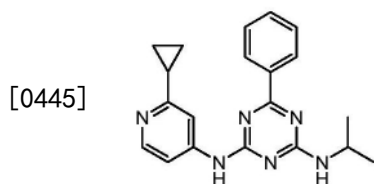
[0442]



[0443]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H),

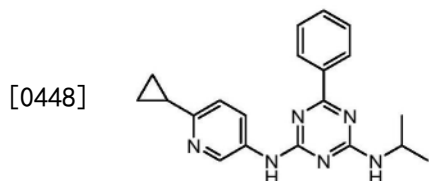
7.11 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 375.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0444] 化合物315-N<sup>2</sup>- (2-环丙基吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0446] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.43-8.34 (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=6.4Hz, 6H), 1.19-1.18 (m, 2H) 1.03-1.02 (m, 2H)。LC-MS:m/z 347.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0447] 化合物316-N<sup>2</sup>- (6-环丙基吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



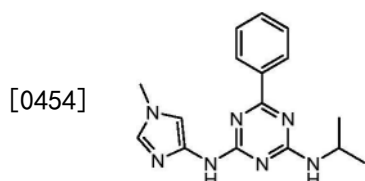
[0449] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.01-8.98 (m, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 1.299-1.282 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.11-1.06 (m, 2H) 0.97-0.96 (m, 2H)。LC-MS:m/z 347.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0450] 化合物329-N<sup>2</sup>-异丙基-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



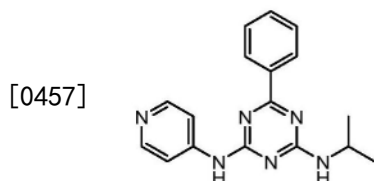
[0452] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.99-9.03 (m, 2H), 8.36-8.47 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 3H), 4.18-4.57 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 375.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0453] 化合物332-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>- (1-甲基-1H-咪唑-4-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



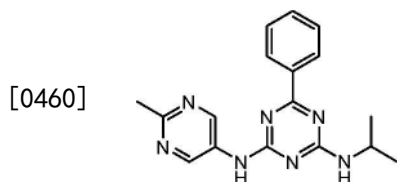
[0455] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.51-8.22 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 4.38-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 309.9 (M+H)。

[0456] 化合物129-N<sup>2</sup>-异丙基-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



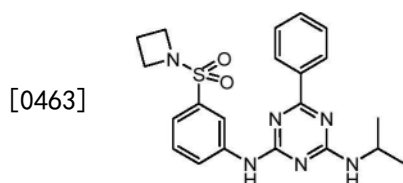
[0458]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  14.92 (br. s., 1H), 11.2-11.13 (m, 1H), 8.68-8.63 (m, 2H), 8.41-8.36 (m, 4H), 8.24-8.10 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 4.34-4.17 (m., 1H), 1.17 (dd,  $J=4, 400\text{MHz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  307.2 (M+H) $^+$ 。

[0459] 化合物343- $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ -(2-甲基嘧啶-5-基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0461]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ) 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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  322.2 (M+H) $^+$ 。

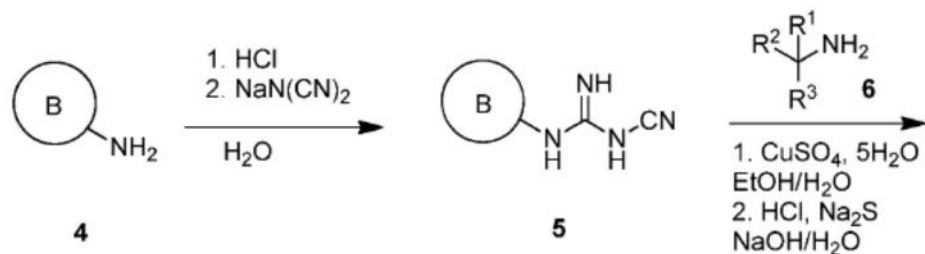
[0462] 化合物376- $\text{N}^2$ -(3-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基)- $\text{N}^4$ -异丙基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



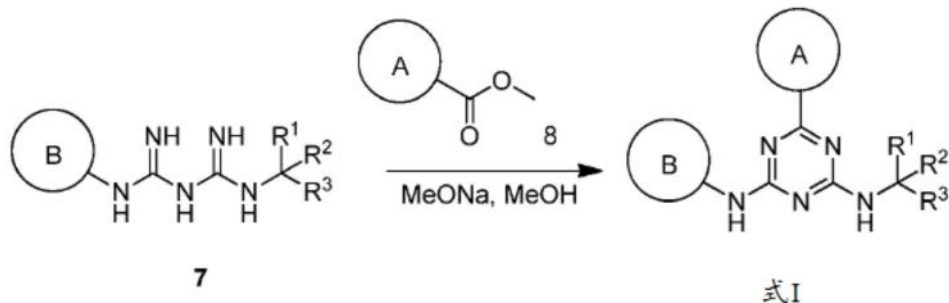
[0464]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ) 8.99-8.86 (m, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.300-1.284 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  425.2 (M+H) $^+$ 。

[0465] 实施例2. 式I的化合物的制备, 其中环A为任选取代的吡啶-2-基或嘧啶-2-基。这个实施例的化合物通过以下所提出的一般方案2制备。

[0466] 方案2

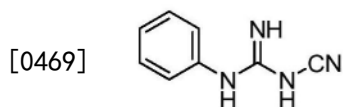


[0467]



[0468] 实施例2, 步骤1: 1-苯基-2-氨基胍 (5) 的制备。在 $80^\circ\text{C}$ 下向 $\text{NaN}(\text{CN})_2$  (50g, 0.5618mol) 于水 (430mL) 中的溶液添加苯胺 (26.2g, 0.28mol) 于水和浓HCl (132mL/23.5mL) 中的溶液。将混合物加热至 $90^\circ\text{C}$ 持续16小时。将混合物冷却至室温并且通过添加饱和碳酸氢钠 (317mL) 淬灭。将混合物过滤并且将滤饼经由真空干燥以得到呈白色固体的1-苯基-2-

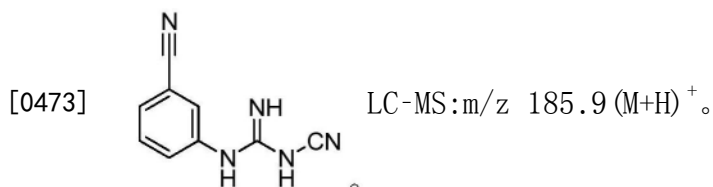
氰基胍。



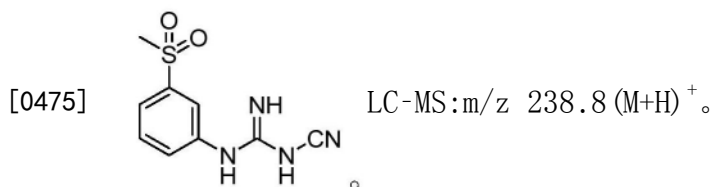
[0470]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_4$ )  $\delta$  6.95 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 9.00 (s, 1H)。

[0471] 实施例2, 步骤1中所提出的工序用于使用适当的起始材料4产生以下中间体(5)。

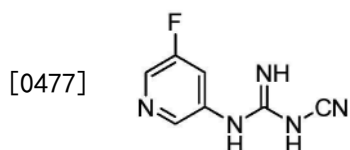
[0472] 呈褐色固体的1-(3-氰基苯基)-2-氰基胍。



[0474] 呈淡灰色固体的1-甲磺酰基-次苄基-2-氰基胍。

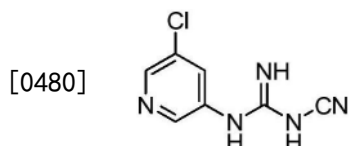


[0476] 呈灰白色固体的1-3-氟代-吡啶-2-氰基胍。



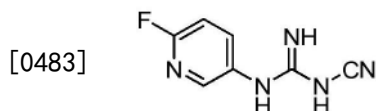
[0478]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_4$ )  $\delta$  7.42 (s, 2H), 7.85-8.01 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

[0479] 呈淡灰色固体的1-3-氯代-吡啶-2-氰基胍。



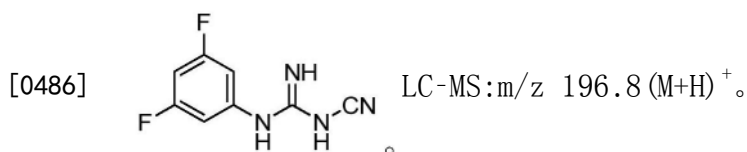
[0481]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_4$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)。

[0482] 呈褐色固体的1-2-氟代-吡啶-2-氰基胍。



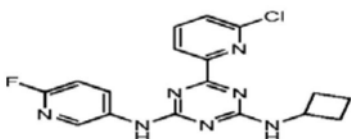
[0484]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_4$ )  $\delta$  7.10-7.20 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.15 (s, 1H)。

[0485] 呈白色固体的1-3,5-二氟代-苯基-2-氰基-胍, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。



[0487] 实施例2,步骤2:1-苯基-2-异丙胺-二胍(7)的制备。向1-苯基-2-氰基胍(5.0g, 0.031mol)于乙醇/水(46mL/18.4mL)中的混合物添加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3.91g, 0.01563mol),接着添加异丙胺(5.53g, .03975mol)。将混合物加热至回流持续16小时。在25°C至30°C下向混合物添加水(137mL)和HCl水溶液(15.5mL于93mL的水中)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。然后添加 $\text{Na}_2\text{S}$ (12.4g于62mL的水中)并且搅拌另外30分钟。滤出不溶性CuS。将滤液冷却至10°C并且逐滴添加NaOH水溶液(7g NaOH于50mL水中)。将混合物用二氯代甲烷萃取(100mL×3)。将有机层合并、用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且浓缩以得到呈褐色固体的1-苯基-2-异丙胺-二胍。

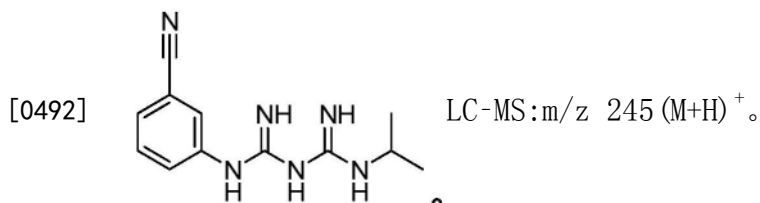
[0488]



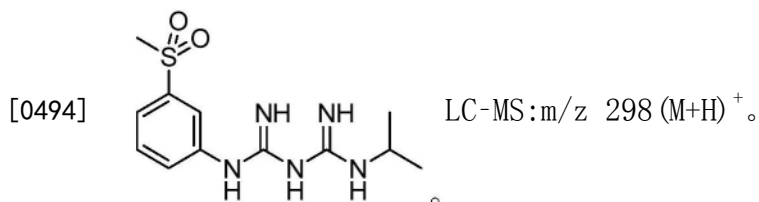
[0489]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_4$ )  $\delta$  1.25 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 6H), 4.91-4.97 (m, 1H), 7.17-7.39 (m, 5H)。

[0490] 实施例2,步骤2中所提出的工序用于使用适当的中间体5和适当的胺6产生以下中间体(7)。

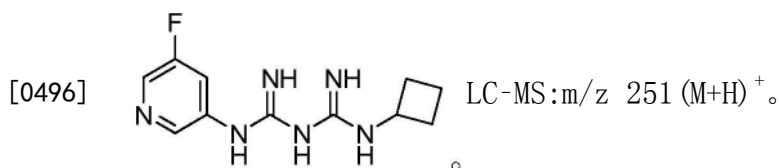
[0491] 呈褐色固体的1-3-氰基苯基-2-异丙胺-二胍。



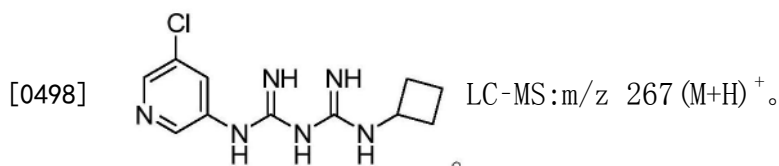
[0493] 呈灰白色固体的1-甲磺酰基-2-异丙基-二胍。



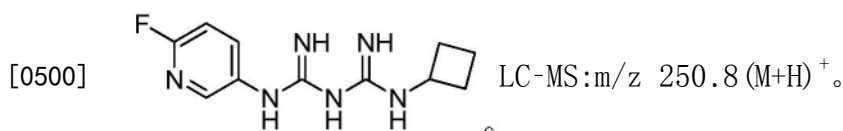
[0495] 呈红色固体的1-3-氟代-吡啶-2-环丁基-二胍。



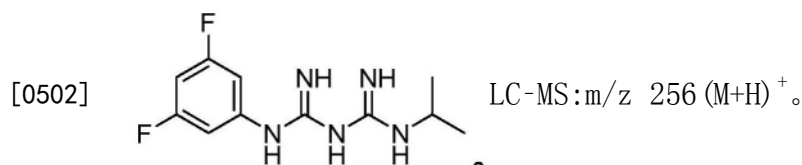
[0497] 呈红色固体的1-3-氯代-吡啶-2-环丁基-二胍。



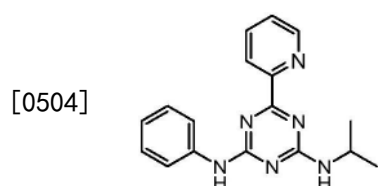
[0499] 呈红色固体的1-2-氟代-吡啶-2-环丁基-二胍。



[0501] 呈褐色固体的1-3,5-二氟代苯基-2-异丙基-二胍,其不经进一步纯化用于下一步骤。



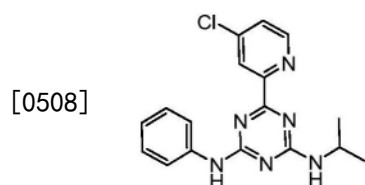
[0503] 实施例2,步骤3:化合物214-N-异丙基-N'-苯基-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺的制备。向N-异丙基-N'-苯基-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺(0.5g,2.28mmol)与吡啶-2-甲酸甲酯(0.312g,2.28mmol)于甲醇(7mL)中的混合物添加NaOMe(0.25g,4.56mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物倒入水中并且用乙酸乙酯(50mL)萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩并且通过标准方法纯化以得到N-异丙基-N'-苯基-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。



[0505] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.72-8.73(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>。

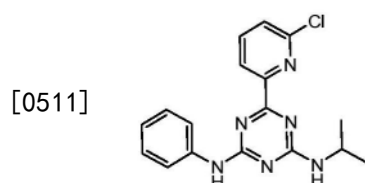
[0506] 以下列出的式I的另外化合物是按照方案2使用适当的中间体和试剂类似地产生。

[0507] 化合物228-6-(4-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0509] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.63-8.64(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>。

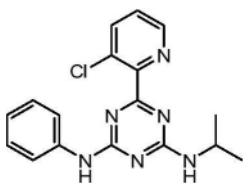
[0510] 化合物229-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0512] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.37-8.39(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>。

[0513] 化合物230-6-(3-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

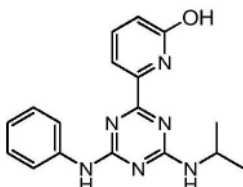
[0514]



[0515]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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)。LC-MS:  $m/z$  340.9 (M+H) $^+$ 。

[0516] 化合物231-6-(4-(异丙基氨基)-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-醇

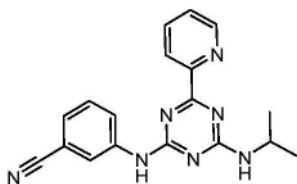
[0517]



[0518]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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)。LC-MS:  $m/z$  323.0 (M+H) $^+$ 。

[0519] 化合物246-3-(4-(异丙基氨基)-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苄腈

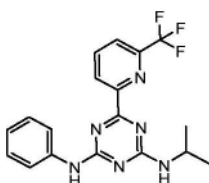
[0520]



[0521]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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)。LC-MS:  $m/z$  332.0 (M+H) $^+$ 。

[0522] 化合物247- $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ -苯基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

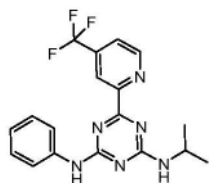
[0523]



[0524]  $^1\text{H}$  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)。LC-MS:  $m/z$  375.0 (M+H) $^+$ 。

[0525] 化合物270- $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ -苯基-6-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

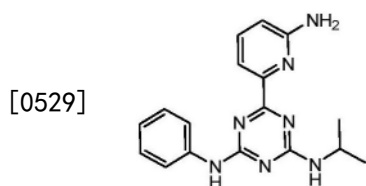
[0526]



[0527]  $^1\text{H}$  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

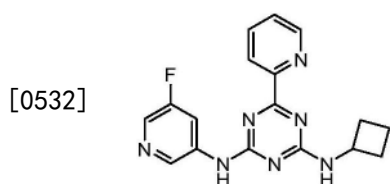
(m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.21-4.52 (m, 1H), 1.29-1.33 (m, 6H)。LC-MS:m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>。

[0528] 化合物290-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



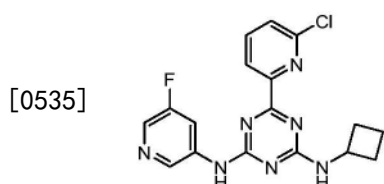
[0530] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.92-8.03 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.15-4.51 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)。LC-MS:m/z 322.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0531] 化合物322-N<sup>2</sup>-环丁基-N<sup>4</sup>-(5-氟吡啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



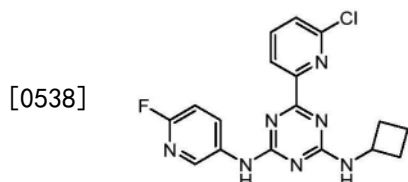
[0533] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.3 (s, 1H), 8.69-8.85 (m, 2H), 8.34-8.59 (m, 2H), 8.17-8.29 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.35-4.70 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。LC-MS:m/z 337.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0534] 化合物323-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-环丁基-N<sup>4</sup>-(5-氟吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0536] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.4 (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)<sup>+</sup>。

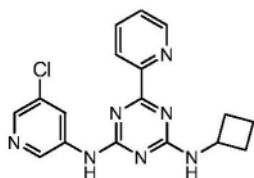
[0537] 化合物325-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-环丁基-N<sup>4</sup>-(6-氟吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0539] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.22 (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)<sup>+</sup>。

[0540] 化合物330-N<sup>2</sup>-(5-氯吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-环丁基-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

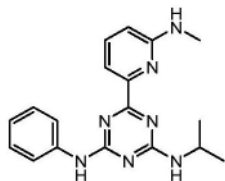
[0541]



[0542]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0543] 化合物331-N<sup>2</sup>-异丙基-6-(6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-N<sup>4</sup>-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

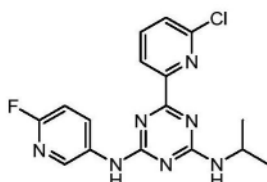
[0544]



[0545]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0546] 化合物344-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(6-氟吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

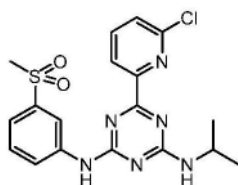
[0547]



[0548]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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) $^+$ 。381.9 (M+Na) $^+$ 。

[0549] 化合物326-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

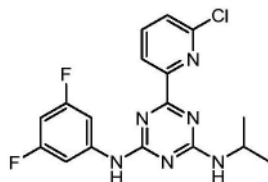
[0550]



[0551]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0552] 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>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

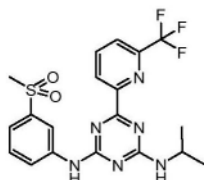
[0553]



[0554]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0555] 化合物358- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(3-(甲基磺酰基)苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

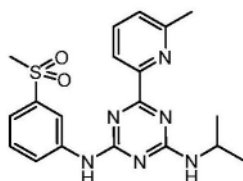
[0556]



[0557]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0558] 化合物359- $N^2$ -异丙基-6-(6-甲基吡啶-2-基)- $N^4$ -(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

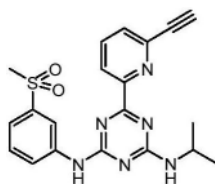
[0559]



[0560]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0561] 化合物360-6-(6-乙炔基吡啶-2-基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

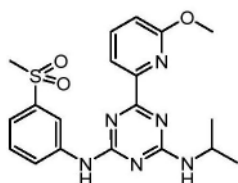
[0562]



[0563]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0564] 化合物361- $N^2$ -异丙基-6-(6-甲氧基吡啶-2-基)- $N^4$ -(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

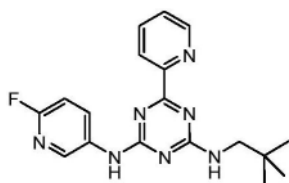
[0565]



[0566]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ , 436.9 (M+Na) $^+$ 。

[0567] 化合物363- $\text{N}^2$ - (6-氟吡啶-3-基) - $\text{N}^4$ -新戊基-6- (吡啶-2-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

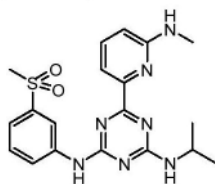
[0568]



[0569]  $^1\text{H NMR}$  (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)。LC-MS:m/z 354.2 (M+H) $^+$ 。

[0570] 化合物364- $\text{N}^2$ -异丙基-6- (6- (甲基氨基) 吡啶-2-基) - $\text{N}^4$ - (3- (甲基磺酰基) 苯基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

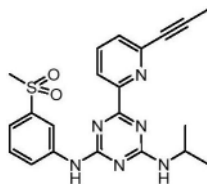
[0571]



[0572]  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  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)。LC-MS:m/z 414.2 (M+H) $^+$ 。

[0573] 化合物365- $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ - (3- (甲基磺酰基) 苯基) -6- (6- (丙-1-炔基) 吡啶-2-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

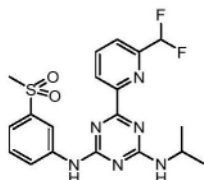
[0574]



[0575]  $^1\text{H NMR}$  (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, 3H), 2.17 (d, 3H), 1.40 (d, 6H)。LC-MS:m/z 423.0 (M+H) $^+$ 。

[0576] 化合物366-6- (6- (二氟甲基) 吡啶-2-基) - $\text{N}^2$ -异丙基- $\text{N}^4$ - (3- (甲基磺酰基) 苯基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

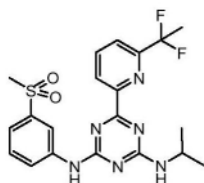
[0577]



[0578]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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, 3H), 1.39 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  434.9 (M+H) $^+$ 。

[0579] 化合物395-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

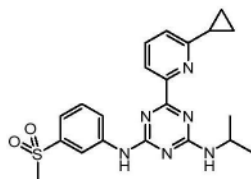
[0580]



[0581]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。471.3 (M+Na) $^+$ 。

[0582] 化合物397-6-(6-环丙基吡啶-2-基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

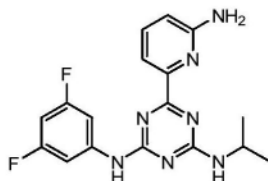
[0583]



[0584]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[0585] 化合物398-6-(6-氨基吡啶-2-基)- $N^2$ -(3,5-二氟苯基)- $N^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

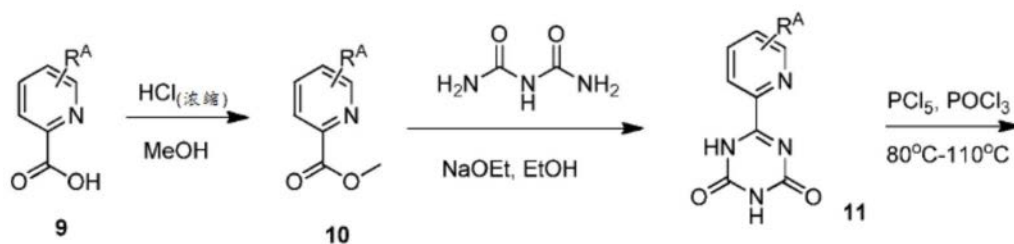
[0586]



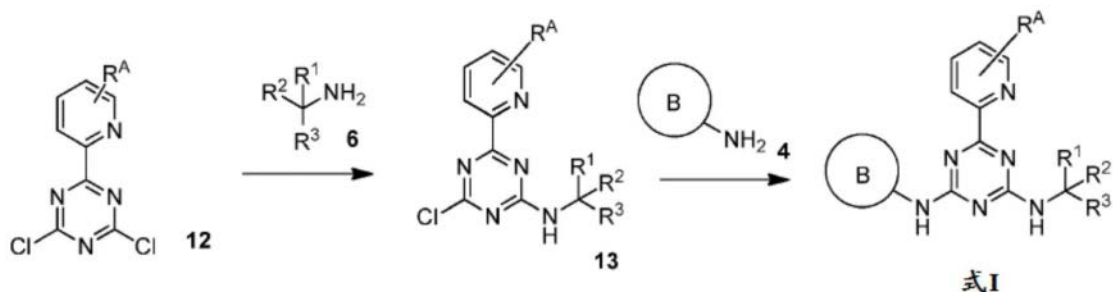
[0587]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.66-7.70 (t, 1H), 7.56-7.60 (t, 1H), 7.49-7.51 (d, 2H), 6.70-6.73 (d, 1H), 6.53-6.57 (t, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  358.3 (M+H) $^+$ 。

[0588] 实施例3. 式I的另外化合物的制备, 其中环A为取代的吡啶-2-基。这个实施例的化合物通过以下所提出的一般方案3制备。

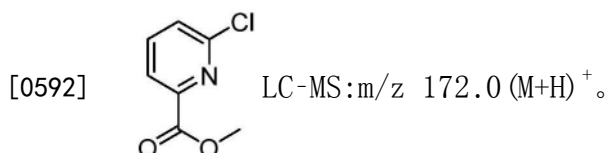
[0589] 方案3



[0590]

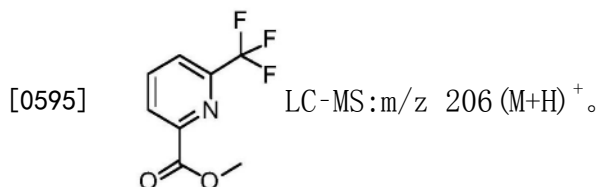


[0591] 实施例3,步骤1:6-氯代-吡啶-2-甲酸甲酯(10)的制备。向6-氯代-吡啶-2-甲酸(48g,0.31mol)于甲醇(770ml)中的溶液添加浓缩的HCl(6ml)。将混合物在80°C下搅拌48小时,然后浓缩以去除挥发物。将粗产物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。将有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以得到呈白色固体的6-氯代-吡啶-2-甲酸甲酯。

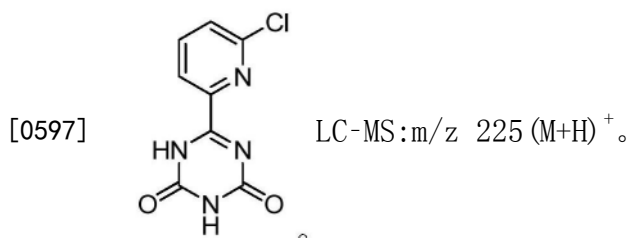


[0593] 实施例3,步骤1中所提出的工序用于使用适当的起始材料9产生以下中间体(10)。

[0594] 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯。

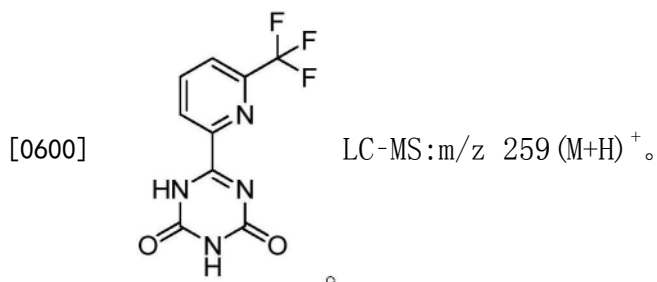


[0596] 实施例3,步骤2:6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二酮的制备。向Na(32g,0.16mol)于乙醇(500mL)中的溶液添加6-氯吡啶甲酸甲酯(32g,0.16mol)和缩二脲(5.3g,0.052mol)。将混合物加热至回流持续1小时。然后浓缩以得到残余物,将所述残余物倒入水中并且添加饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液以将pH调节至7,通过过滤收集沉淀的固体并且干燥以得到呈白色固体的6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。

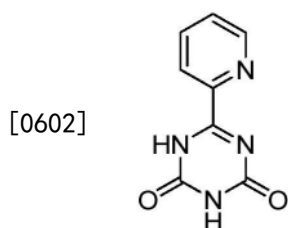


[0598] 实施例3,步骤2中所提出的工序用于以适当的中间体10开始产生以下中间体(11)。

[0599] 呈淡白色固体的6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。



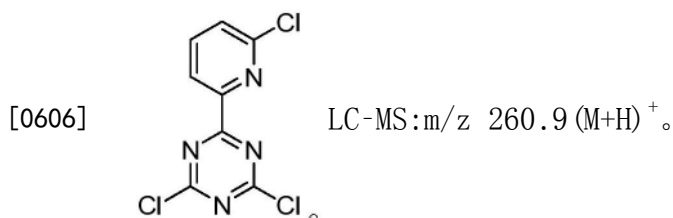
[0601] 6-吡啶-2-基-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。



[0603] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) : δ11.9-12.5 (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) 。

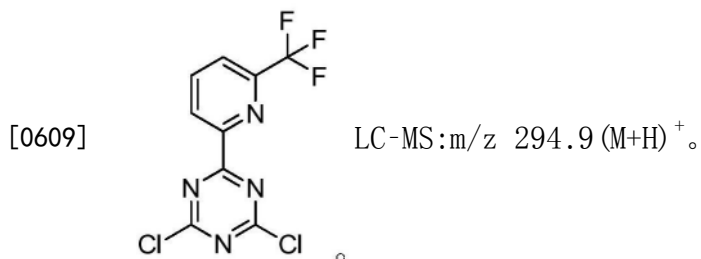
[0604] 实施例3,步骤3:2,4-二氯代-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪的制备

[0605] 向6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮(3.0g,0.13mol)于POCl<sub>3</sub>(48mL)中的溶液添加PCl<sub>5</sub>(23g,0.1mol)。将混合物在100℃下搅拌2小时,然后浓缩以去除挥发物。将残余物用乙酸乙酯稀释并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。将有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以得到呈褐色固体的2,4-二氯代-6-(6-氯吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪。



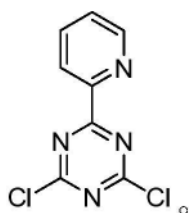
[0607] 实施例3,步骤3中所提出的工序与适当的起始中间体11一起用于产生以下中间体(12)。

[0608] 呈浅黄色固体的2,4-二氯代-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪。



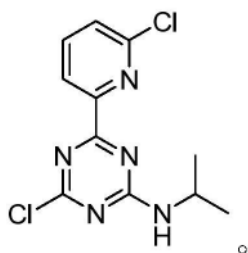
[0610] 呈褐色固体的2,4-二氯代-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪(1.0g,80%)。

[0611] LC-MS:m/z 227.0 (M+H)<sup>+</sup>。



[0612] 实施例3,步骤4:4-氯代-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺的制备。向2,4-二氯代-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(2.0g,0.0077mol)于无水THF(20mL)中的溶液添加异丙胺(0.45g,0.0077mol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物通过水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以得到4-氯代-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺,其直接用于下一步骤。

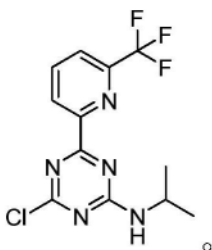
[0613] LC-MS:m/z 221.1 (M+H)<sup>+</sup>。



[0614] 使用适当的中间体12和胺6的步骤4中所提出的工序用于产生以下中间体(13)。

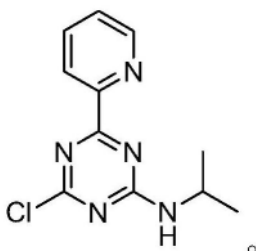
[0615] 4-氯代-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5三嗪-2-基]-异丙基-胺。

[0616] LC-MS:m/z 318.1 (M+H)<sup>+</sup>。



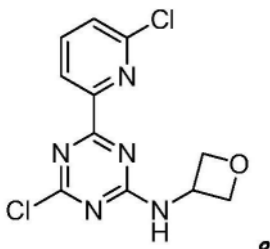
[0617] (4-氯代-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2-基)-异丙基-胺。

[0618] LC-MS:m/z 249.9 (M+H)<sup>+</sup>。



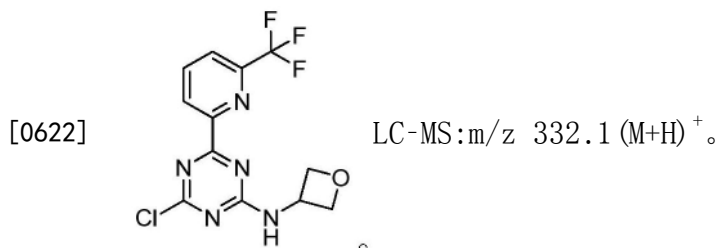
[0619] 4-氯代-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(环氧丙烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺,其直接用于下一步骤。

[0620] LC-MS:m/z 298.2 (M+H)<sup>+</sup>。

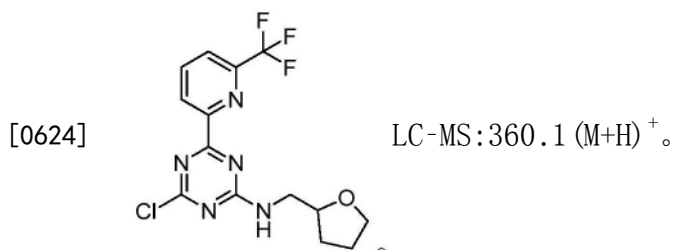


[0621] 4-氯代-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5三嗪-2-基]-环氧丙烷-3-基-胺,其直

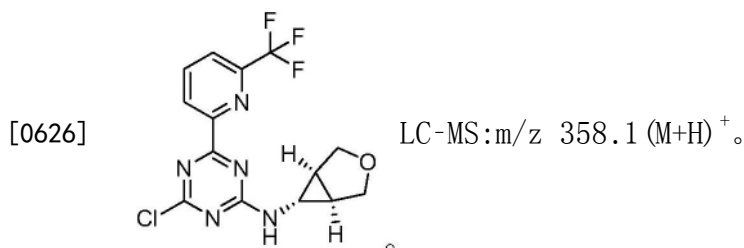
接用于下一步骤。



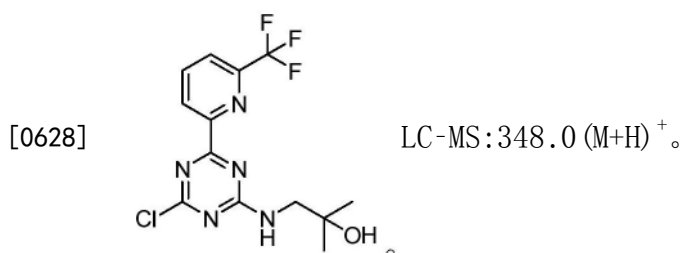
[0623] 4-氯代-N-((四氢呋喃-2-基)-甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺,其直接用于下一步骤。



[0625] [4-氯代-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-胺,其直接用于下一步骤。

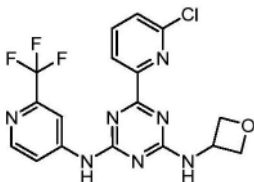


[0627] 1-[4-氯代-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇。



[0629] 实施例3,步骤5:6-(6-氯代-吡啶-2-基)-N-环氧丙烷-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的制备。向4-氯代-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-(环氧丙烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(0.23g,0.78mmol)于无水二噁烷(3mL)中的溶液添加2-三氟甲基-吡啶-4-基胺(0.13g,0.78mmol)、t-BuONa(0.15g,1.56mmol)以及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.057g,0.078mmol)。将混合物在80℃下在N<sub>2</sub>下搅拌1小时。将混合物通过水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩并且通过标准方法纯化以得到6-(6-氯代-吡啶-2-基)-N-环氧丙烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。

[0630]

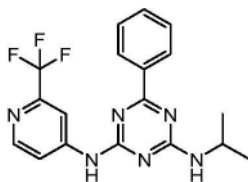


[0631]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 8.5 (m, 2H), 8.4 (m, 1H), 8.3-8.1 (m, 0.5H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 0.6H), 7.6 (m, 1H), 5.1-5.5 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7 (m, 2H)。LC-MS:m/z 424.2 (M+H) $^+$ 。

[0632] 以下列出的式I的另外化合物是按照方案3使用适当的中间体和试剂类似地产生。

[0633] 化合物334- $\text{N}^2$ -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

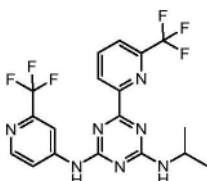
[0634]



[0635]  $^1\text{H NMR}$  (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=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 375.0 (M+H) $^+$ 。

[0636] 化合物335- $\text{N}^2$ -异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)- $\text{N}^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

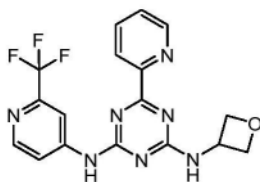
[0637]



[0638]  $^1\text{H NMR}$  (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=6.8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 444.3 (M+H) $^+$ 。

[0639] 化合物336- $\text{N}^2$ -(环氧丙烷-3-基)-6-(吡啶-2-基)- $\text{N}^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

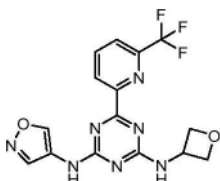
[0640]



[0641]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 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) $^+$ 。

[0642] 化合物337- $\text{N}^2$ -(异噁唑-4-基)- $\text{N}^4$ -(环氧丙烷-3-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

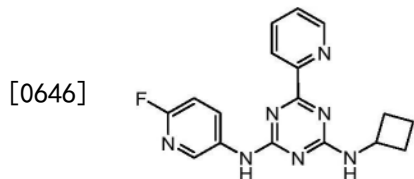
[0643]



[0644]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 9.35-9.05 (m, 1H), 8.6-8.7 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.0 (m, 1H),

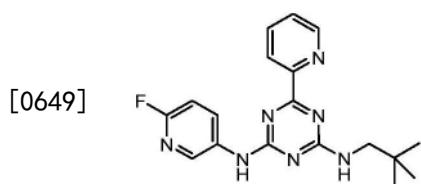
5.2-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7-4.8 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 343.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0645] 化合物345-N<sup>2</sup>-环丁基-N<sup>4</sup>-(6-氟吡啶-3-基)-6-(吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



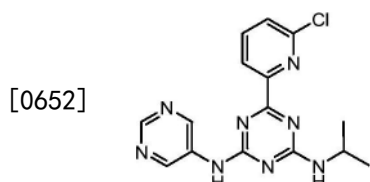
[0647] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.11 (br. s., 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.26-8.06 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 4.65-4.39 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H)。LC-MS:m/z 338.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0648] 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



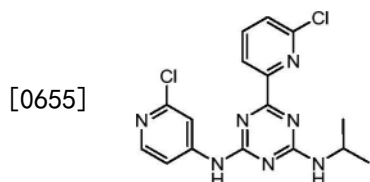
[0650] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (s., 1H), 8.53-8.41 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.76-4.90 (m, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。LC-MS:m/z 354.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0651] 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



[0653] <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>。

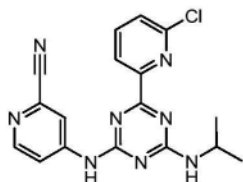
[0654] 化合物354-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(2-氯吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0656] <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=6.8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 376.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0657] 化合物355-4-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)吡啶甲腈

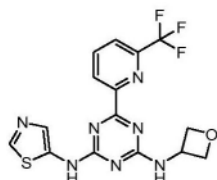
[0658]



[0659]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ) :  $\delta$ 8.55-8.7 (m, 3H) , 8.0 (m, 2H) , 7.65 (m, 1H) , 4.6-4.25 (m, 1H) , 1.35 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 。LC-MS:m/z 367.2 (M+H) $^+$ 。

[0660] 化合物357- $\text{N}^2$ - (环氧丙烷-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

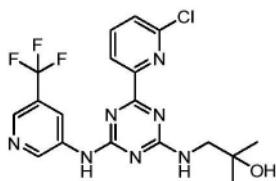
[0661]



[0662]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ) :  $\delta$ 9.19-8.79 (m, 2H) , 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 (M+H) $^+$ 。

[0663] 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

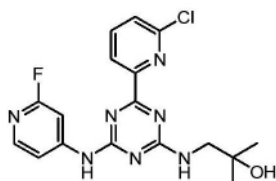
[0664]



[0665]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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 (M+H)

[0666] 化合物368-1- (4- (6-氯吡啶-2-基) -6- (2-氟吡啶-4-基氨基) -1,3,5-三嗪-2-基氨基) -2-甲基丙-2-醇

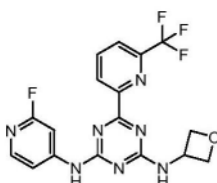
[0667]



[0668]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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)

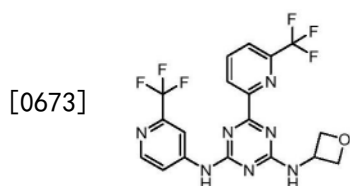
[0669] 化合物377- $\text{N}^2$ - (2-氟吡啶-4-基) - $\text{N}^4$ - (环氧丙烷-3-基) -6- (6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[0670]



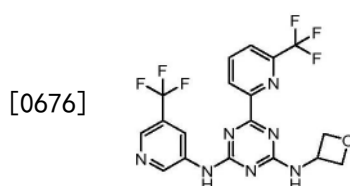
[0671]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ) :  $\delta$ 8.67 (m, 1H) , 8.2 (m, 1H) , 7.8-8.05 (m, 3H) , 7.5 (m, 1H) , 5.15-5.4 (m, 1H) , 5.0 (m, 2H) , 4.75 (m, 2H) 。LC-MS:m/z408 (M+H) $^+$ 。

[0672] 化合物378- $\text{N}^2$ - (环氧丙烷-3-基) -6- (6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) - $\text{N}^4$ - (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺



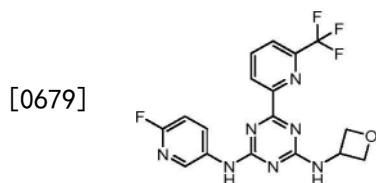
[0674]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ) :  $\delta$ 8.7 (m, 1H) , 8.6-8.35 (m, 2H) , 8.1-8.3 (m, 1.4H) , 7.85-8.0 (m, 1.7H) , 5.4-5.15 (m, 1H) , 5.02 (m, 2H) , 4.75 (m, 2H) 。LC-MS:m/z 458.2 (M+H) $^+$ 。

[0675] 化合物379- $\text{N}^2$ - (环氧丙烷-3-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



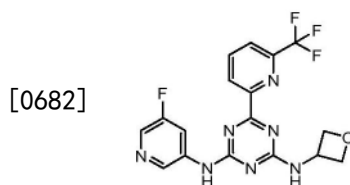
[0677]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 10.2-10.8 (m, 1H) , 9.0-9.4 (m, 2H) , 8.5-8.9 (m, 3H) , 8.3 (m, 1H) , 8.1 (m, 1H) , 5.0-5.2 (m, 1H) , 4.7 (m, 2H) , 4.6 (m, 2H) 。LC-MS:m/z 458.2 (M+H) $^+$ 。

[0678] 化合物380- $\text{N}^2$ - (6-氟吡啶-3-基) - $\text{N}^4$ - (环氧丙烷-3-基) -6- (6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0680]  $^1\text{H}$  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) $^+$ 。

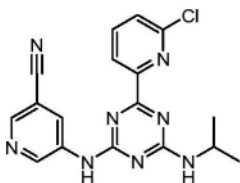
[0681] 化合物381- $\text{N}^2$ - (5-氟吡啶-3-基) - $\text{N}^4$ - (环氧丙烷-3-基) -6- (6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0683]  $^1\text{H}$  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) $^+$ 。

[0684] 化合物382-5- (4- (6-氯吡啶-2-基) -6- (异丙基氨基) -1,3,5-三嗪-2-基氨基) 烟腈

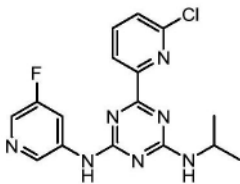
[0685]



[0686]  $^1\text{H}$  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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) LC-MS:  $m/z$  367.2 (M+H) $^+$ .

[0687] 化合物383-6-(6-氯吡啶-2-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

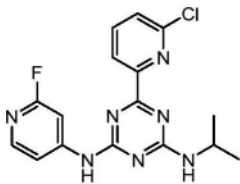
[0688]



[0689]  $^1\text{H}$  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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) LC-MS:  $m/z$  360.1 (M+H) $^+$ .

[0690] 化合物384-6-(6-氯吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

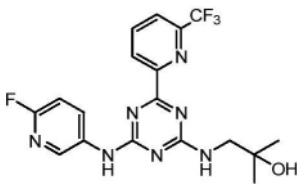
[0691]



[0692]  $^1\text{H}$  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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) LC-MS:  $m/z$  360.1 (M+H) $^+$ .

[0693] 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-基氨基)-2-甲基丙-2-醇

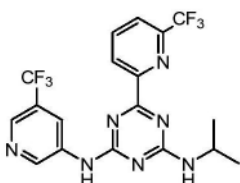
[0694]



[0695]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.63-8.75 (m, 2H), 8.42-8.56 (m, 1H), 8.26-8.30 (q,  $J=8$ , 1H), 8.04-8.06 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 3.60-3.68 (d,  $J=32.4\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (s, 6H) LC-MS:  $m/z$  424.2 (M+H) $^+$ .

[0696] 化合物386- $\text{N}^2$ -异丙基-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

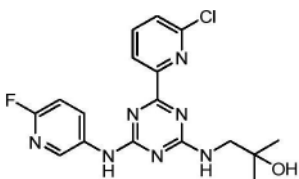
[0697]



[0698]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 9.04-8.96 (m, 2H), 8.68-8.64 (m, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.20 (m, 1H), 1.31 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  444.2 (M+H) $^+$ 。

[0699] 化合物388-1-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(6-氟吡啶-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇

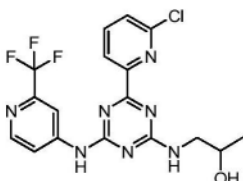
[0700]



[0701]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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)。LC-MS:  $m/z$  390.2 (M+H)

[0702] 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

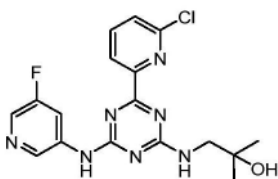
[0703]



[0704]  $^1\text{H}$  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,  $J=8.0\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  426.2 (M+H)。

[0705] 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

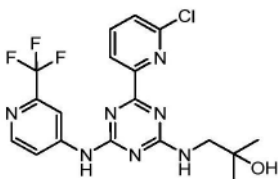
[0706]



[0707]  $^1\text{H}$  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)。LC-MS:  $m/z$  390.2 (M+H)。

[0708] 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

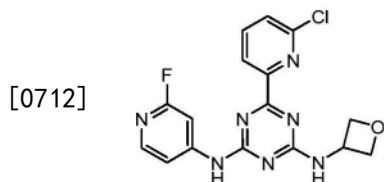
[0709]



[0710]  $^1\text{H}$  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-

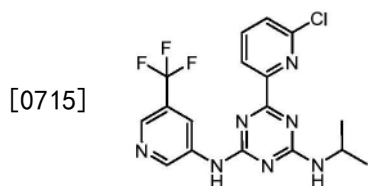
7.61 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。LC-MS:m/z 440.3 (M+H)。

[0711] 化合物393-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(2-氟吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(环氧丙烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



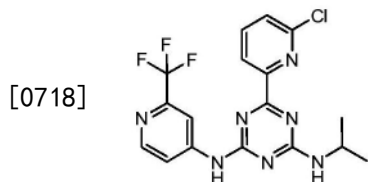
[0713] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.6-10.8 (m, 2H), 8.8-9.2 (m, 1H), 8.3-8.5 (m, 1H), 7.9-8.2 (m, 2.4H), 7.6-7.8 (m, 2.5H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.6 (m, 2H)。LC-MS:m/z 373 (M+H)<sup>+</sup>。

[0714] 化合物394-6-(6-氯代吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



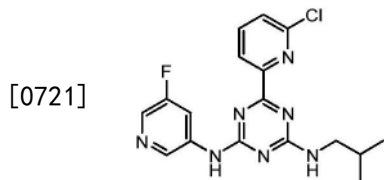
[0716] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.15-8.70 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.50-4.18 (m, 1H), 1.30 (d, J=8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 410.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0717] 化合物396-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0719] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.86-8.67 (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)<sup>+</sup>。

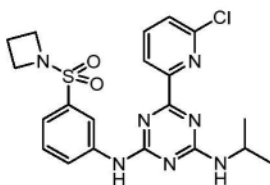
[0720] 化合物399-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(5-氟吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-异丁基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0722] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.67-8.41 (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, 400MHz, 6H)。LC-MS:m/z 374.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0723] 化合物400-N<sup>2</sup>-(3-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基)-6-(6-氯吡啶-2-基)-N<sup>4</sup>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

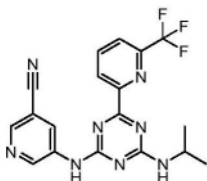
[0724]



[0725]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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,  $J=8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  459.9 (M+H) $^+$ 。

[0726] 化合物401-5-(4-(异丙基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)烟腈

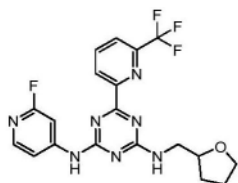
[0727]



[0728]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.96-8.84 (m, 2H), 8.59-8.54 (m, 1H), 8.42-8.397 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.87-7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.47-4.12 (m, 1H), 1.21 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  401.2 (M+H) $^+$ 。

[0729] 化合物402- $\text{N}^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $\text{N}^4$ -((四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

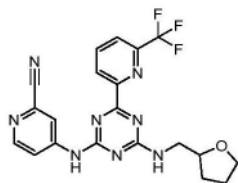
[0730]



[0731]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.69 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (dd,  $J=10.8\text{Hz}$ , 5.2Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H)。LC-MS: $m/z$  436.2 (M+H) $^+$ 。

[0732] 化合物403-4-(4-((四氢呋喃-2-基)甲基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)吡啶甲腈

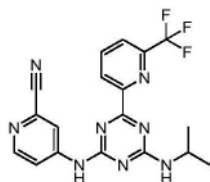
[0733]



[0734]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.68 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.59 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (dd,  $J=14.0\text{Hz}$ , 5.8Hz, 2H), 8.21 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H)。LC-MS: $m/z$  443.3 (M+H) $^+$ 。

[0735] 化合物404-4-(4-(异丙基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)吡啶甲腈

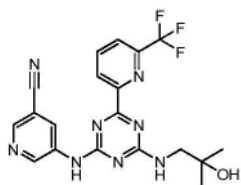
[0736]



[0737]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.72-8.65 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (dd,  $J=10.4\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 4.49-4.25 (m, 1H), 1.31 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  401.2 (M+H) $^+$ 。

[0738] 化合物405-5-(4-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)烟腈

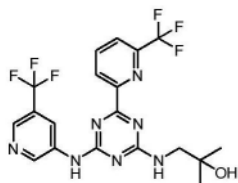
[0739]



[0740]  $^1\text{HNMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.03-9.12 (m, 1H), 8.70-8.78 (m, 3H), 8.37-8.45 (m, 1H), 8.18-8.25 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.62 (s, 2H), 1.35 (s, 6H)。LC-MS: $m/z$  431.1 (M+H) $^+$ 。

[0741] 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-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇

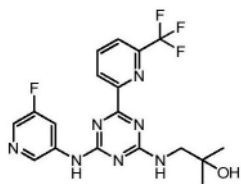
[0742]



[0743]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.00-9.18 (m, 2H), 8.69-8.71 (m, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 3.57-3.65 (d,  $J=30.8\text{Hz}$ , 2H), 1.30 (s, 6H)。LC-MS: $m/z$  474.2 (M+H) $^+$ 。

[0744] 化合物407-1-(4-(5-氟吡啶-3-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

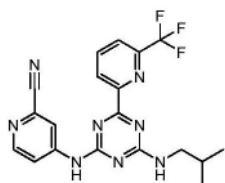
[0745]



[0746]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.81-8.83 (m, 1H), 8.53-8.58 (m, 3H), 8.26-8.28 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 1.35 (s, 6H)。LC-MS: $m/z$  424.2 (M+H) $^+$ 。

[0747] 化合物408-4-(4-(异丁基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)吡啶甲腈

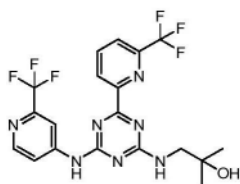
[0748]



[0749]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.7 (s, 1H), 8.52-8.70 (m, 4H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 7.93-8.05 (m, 1H), 3.21-3.24 (q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.95-2.00 (m, 1H), 0.96-0.98 (q,  $J=3.6\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$ 415.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0750] 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

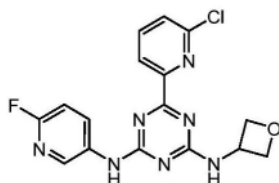
[0751]



[0752]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.62-8.68 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 3.56-3.63 (d,  $J=28\text{Hz}$ , 2H), 1.30 (s, 6H)。LC-MS: $m/z$  474.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0753] 化合物410-6-(6-氯吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(6-氟吡啶-3-基)- $\text{N}^4$ -(环氧丙烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[0754]

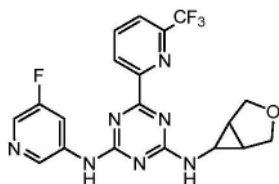


[0755]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.50-8.31 (m, 3H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 2H), 4.61-4.59 (m, 2H)

[0756] LC-MS: $m/z$  374.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0757] 化合物411- $\text{N}^2$ -(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)- $\text{N}^4$ -(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

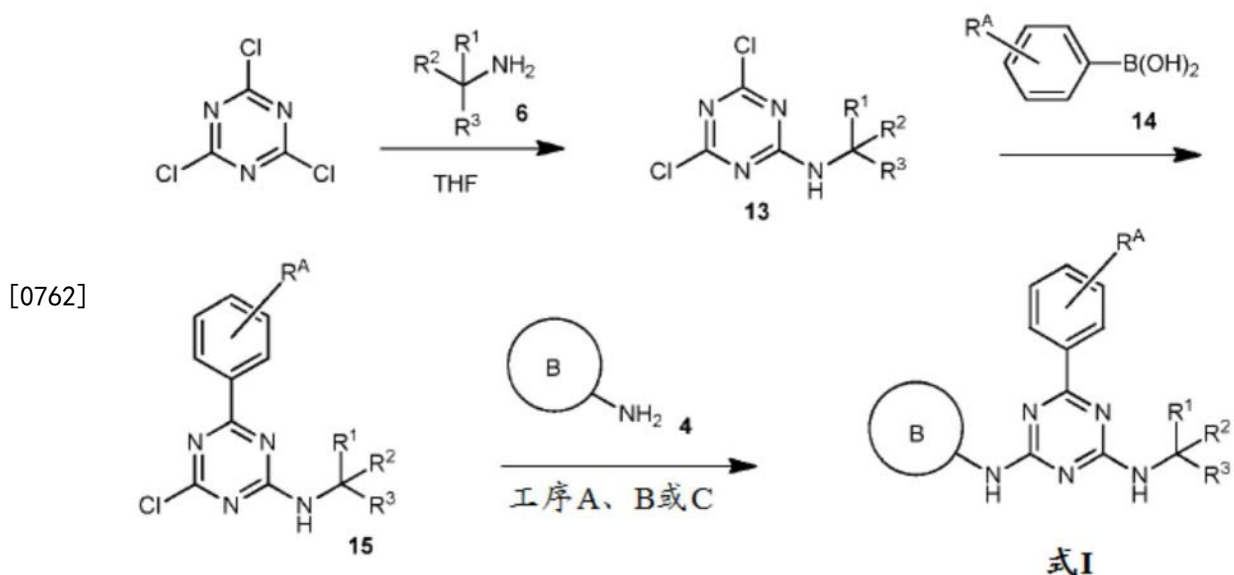
[0758]



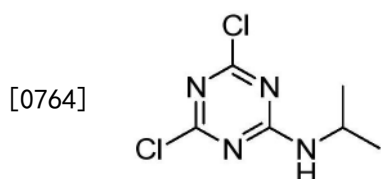
[0759]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.04-10.06 (m, 1H), 8.69-8.91 (m, 1H), 8.47-8.58 (m, 2H), 8.32 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 3.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.69 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.57-2.61 (m, 1H), 1.97 (s, 2H)。LC-MS: $m/z$  434.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0760] 实施例4. 式I的化合物的制备, 其中环A为取代的苯基。这个实施例的化合物通过以下所提出的一般方案4制备。

[0761] 方案4



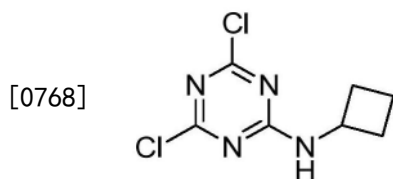
[0763] 实施例4,步骤1:4,6-二氯代-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺的制备。在0℃下向2,4,6-三氯代-1,3,5-三嗪(4.0g,0.0217mol)于THF(25mL)中的溶液添加异丙胺(1.27g,0.0217mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时。将混合物通过NaHCO<sub>3</sub>水溶液调整至pH 7并且用乙酸乙酯(100mL\*2)萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩并且通过柱色谱法纯化以得到呈无色油状物的4,6-二氯代-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺。



[0765] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ1.24-1.27 (m, 6H), 4.21-4.26 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H)。

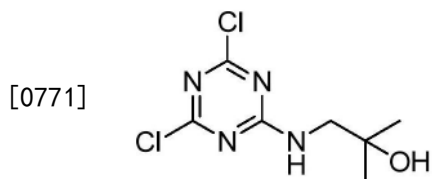
[0766] 以下中间体(13)是按照步骤1的程序使用适当的胺6进行制备。

[0767] 4,6-二氯代-N-(环氧丙烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺,其直接用于下一步骤。



[0769] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ1.71-1.83 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.37-2.46 (m, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.04 (br. 1H)。

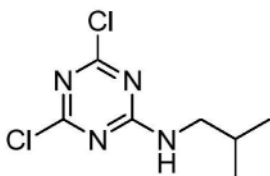
[0770] 1-(4,6-二氯代-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇,其直接用于下一步骤。



[0772] LCMS:m/z 237.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0773] 4,6-二氯代-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺,其直接用于下一步骤。

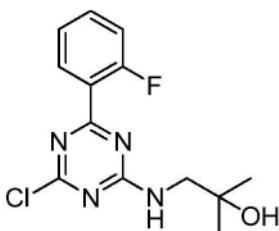
[0774]



[0775]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 6H), 1.75-1.94 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 2H), 6.29 (br, 1H)。

[0776] 实施例4,步骤2:1-[4-氯代-6-(2-氟代-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇的制备。向4,6-二氯代-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺(1.0g,4.83mmol)、3-氟苯基硼酸(0.671g,0.00483mol)以及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.15g,0.00966mol)于二噁烷/水(12mL/2.4mL)中的混合物添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.56g,483mmol)。将混合物加热至 $80^\circ\text{C}$ 持续2小时。将混合物浓缩并且通过 $\text{SiO}_2$ 色谱法纯化以得到呈白色固体的1-[4-氯代-6-(2-氟代-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇。

[0777]

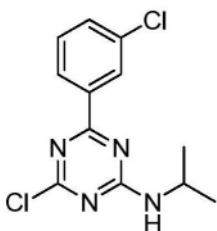


[0778] LCMS: $m/z$  297.1 (M+H) $^+$ 。

[0779] 另外的中间体15通过实施例4,步骤2的方法使用适当的硼酸14和适当的起始中间体13进行制备。

[0780] [4-氯代-6-(3-氯代-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-异丙基-胺

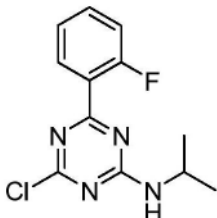
[0781]



[0782] LCMS: $m/z$  282.9 (M+H) $^+$ 。

[0783] 4-氯代-6-(2-氟苯基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺

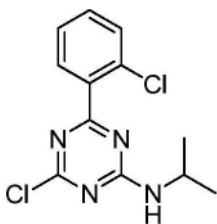
[0784]



[0785] LCMS: $m/z$  266.8 (M+H) $^+$ 。

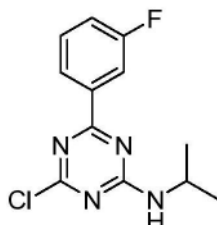
[0786] 4-氯代-6-(2-氯苯基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺

[0787]

[0788] LCMS:m/z 282.8 (M+H)<sup>+</sup>.

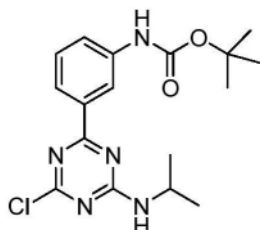
[0789] 4-氯代-6-(3-氟苯基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺

[0790]

[0791] LCMS:m/z 266.9 (M+H)<sup>+</sup>.

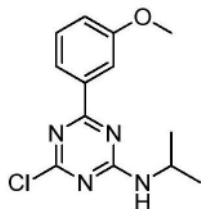
[0792] [3-(4-氯代-6-异丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0793]

[0794] LCMS:m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>.

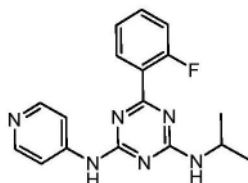
[0795] [4-氯代-6-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-异丙基-胺

[0796]

[0797] LCMS:m/z 279.1 (M+H)<sup>+</sup>.[0798] 实施例4,步骤3(工序A):化合物227-6-(2-氟苯基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备。

[0799] 将4-氯代-6-(2-氟苯基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺(290mg,1.1mmol)、吡啶-4-胺(103mg,1.1mmol)、CsF(554mg,2.2mmol)以及DIPEA(0.425g,3.3mmol)于DMSO(4mL)中的混合物加热至80℃持续2小时。将混合物过滤并且通过标准方法纯化以得到6-(2-氟苯基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

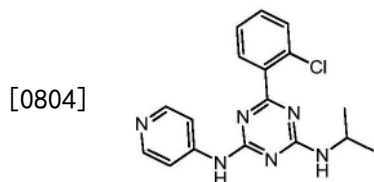
[0800]

[0801] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.32(t, J=6.2Hz, 2H), 8.12-8.03(m, 1H), 7.89(t, J=6.2Hz,

2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 6H)。LC-MS:m/z325.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0802] 还使用步骤3的工序和适当的胺4制备以下化合物。

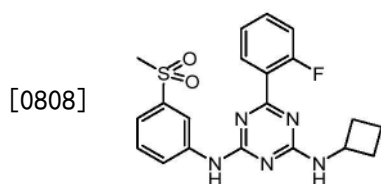
[0803] 化合物226-6-(2-氯苯基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0805] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.31 (t, J=6.2Hz, 2H), 7.87 (t, J=6.2Hz, 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)<sup>+</sup>。

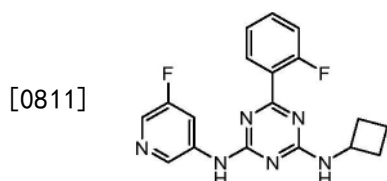
[0806] 实施例4,步骤3(工序B):化合物317-N<sup>2</sup>-环丁基-6-(2-氟苯基)-N<sup>4</sup>-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[0807] 将[4-氯代-6-(2-氟代-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-环丁基-胺(150mg, 0.538mmol)与3-甲磺酰基-苯胺(111mg, 0.648mmol)于无水THF(10mL)中的混合物在80℃下搅拌8小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯10/1)指示反应完成并且添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取并且将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥。过滤并且将滤液在真空中浓缩以得到粗N-环丁基-6-(2-氟代-苯基)-N'-(3-甲磺酰基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺,将其通过标准方法进行纯化以得到纯的N-环丁基-6-(2-氟代-苯基)-N'-(3-甲磺酰基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。



[0809] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 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/z414.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0810] 实施例4,步骤3(工序C):化合物318-N-环丁基-6-(2-氟代-苯基)-N'-(5-氟代-吡啶-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺的合成。将[4-氯代-6-(2-氟代-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-环丁基-胺(300mg, 1.08mmol)、5-氟代-吡啶-3-基胺(145mg, 1.29mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(80mg, 0.11mmol)以及t-BuONa(208mg, 2.17mmol)于二噁烷(15mL)中的混合物在80℃下在N<sub>2</sub>下搅拌2小时。冷却至室温并且添加水。用乙酸乙酯萃取并且将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且将残余物通过标准方法进行纯化以获得N-环丁基-6-(2-氟代-苯基)-N'-(5-氟代-吡啶-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺。

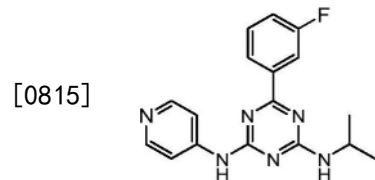


[0812] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.73-8.44 (m, 2H), 8.08 (d, J=13.1Hz, 2H), 7.53 (br. s., 1H),

7.28-7.19 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 1H), 2.42 (br. s., 2H), 2.09 (t, J=9.6Hz, 2H), 1.80 (br. s., 2H)。LC-MS:m/z 355.2 (M+H)<sup>+</sup>。

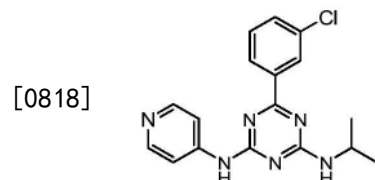
[0813] 以下化合物根据实施例4,步骤3(工序C)使用适当的中间体15和适当的胺4类似地制备

[0814] 化合物184-6-(3-氟苯基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



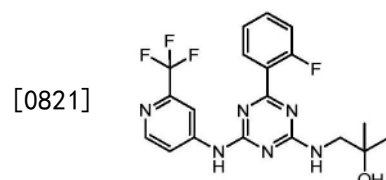
[0816] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.35-8.31 (m, 2H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.10 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.90 (t, J=6.9Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.9Hz, 6H)。LC-MS:m/z 325.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0817] 化合物185-6-(3-氯苯基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



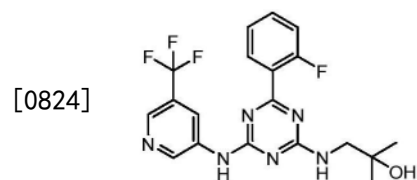
[0819] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.38-8.30 (m, 4H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.41-4.23 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.2Hz, 6H)。LC-MS:m/z 340.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0820] 化合物319-1-(4-(2-氟苯基)-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



[0822] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ: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 (M+H)<sup>+</sup>。

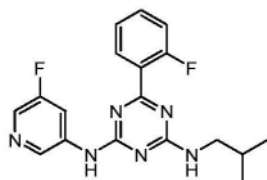
[0823] 化合物392-1-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



[0825] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>): δ8.8-9.1 (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 (M+H)<sup>+</sup>。

[0826] 化合物320-6-(2-氟苯基)-N<sup>2</sup>-(5-氟吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-异丁基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

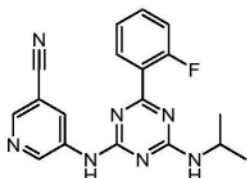
[0827]



[0828]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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 (M+H) $^+$ 。

[0829] 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)烟腈

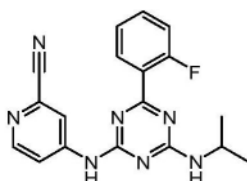
[0830]



[0831]  $^1\text{H NMR}$  (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)。LC-MS:  $m/z$  350.2 (M+H) $^+$ 。

[0832] 化合物369-4-(4-(2-氟苯基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)吡啶甲腈

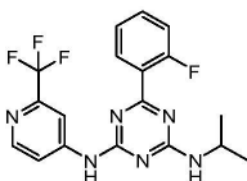
[0833]



[0834]  $^1\text{H NMR}$  (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,  $J=4$ , 400MHz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  350.2 (M+H) $^+$ 。

[0835] 化合物370-6-(2-氟苯基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

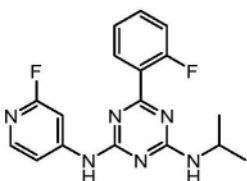
[0836]



[0837]  $^1\text{H NMR}$  (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,  $J=4$ , 400MHz, 6H)。LC-MS:  $m/z$  393.0 (M+H) $^+$ 。

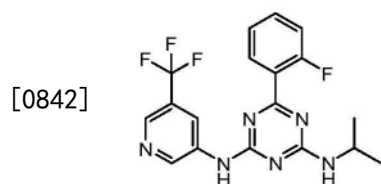
[0838] 化合物371-6-(2-氟苯基)- $N^2$ -(2-氟吡啶-4-基)- $N^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[0839]



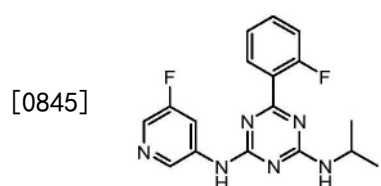
[0840]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.20-8.15 (m, 2H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.37-4.35 (m., 1H), 1.37 (dd,  $J=4$ , 400MHz, 6H)。LC-MS: $m/z$  342.9 (M+H) $^+$ 。

[0841] 化合物372-6-(2-氟苯基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



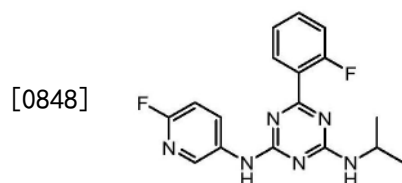
[0843]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 9.31-8.77 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.47-7.41 (m., 2H), 4.33-4.32 (m, 1H), 1.37 (dd,  $J=4$ , 400MHz, 6H)。LC-MS: $m/z$  393.0 (M+H) $^+$ 。

[0844] 化合物374-6-(2-氟苯基)- $N^2$ -(5-氟吡啶-3-基)- $N^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



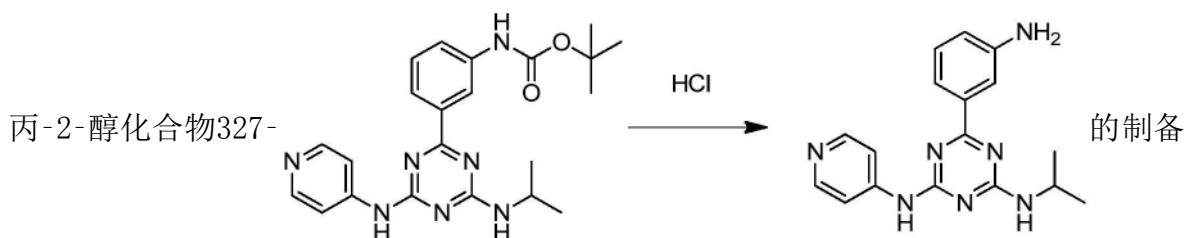
[0846]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.69-8.61 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.31-7.21 (m., 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.31 (dd,  $J=4$ , 400MHz, 6H)。LC-MS: $m/z$  343.2 (M+H) $^+$ 。

[0847] 化合物387-6-(2-氟苯基)- $N^2$ -(6-氟吡啶-3-基)- $N^4$ -异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0849]  $^1\text{H}$  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,  $J=4$ , 400MHz, 6H)。LC-MS: $m/z$  342.9 (M+H) $^+$ 。

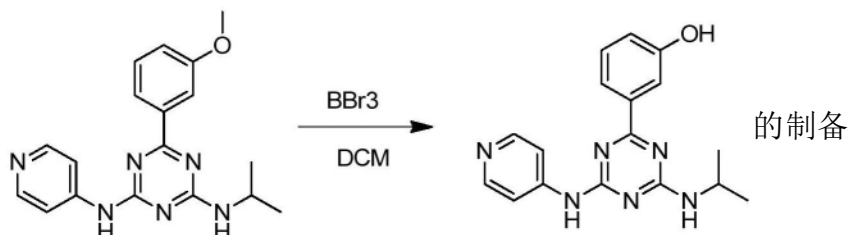
[0850] 1-[4-(3-氨基-苯基)-6-(吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-2-甲基-



[0851] 在 $0^\circ\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下向1-[4-(3-N-(BOC)-氨基)-苯基]-6-(吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(100.2mg, 0.24mmol)于乙酸乙酯(1mL)中的混合物添加HCl/乙酸乙酯(4mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。将混合物浓缩以得到残余物,将所述残余物通过标准方法进行纯化以得到1-[4-(3-氨基-苯基)-6-(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<sub>4</sub>) δ: 8.44-8.40 (m, 2H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.22 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.92 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.45-4.26 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.5Hz, 6H)。LC-MS:m/z 322.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0852] 3-[4-异丙基氨基-6-(吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚化合物328-

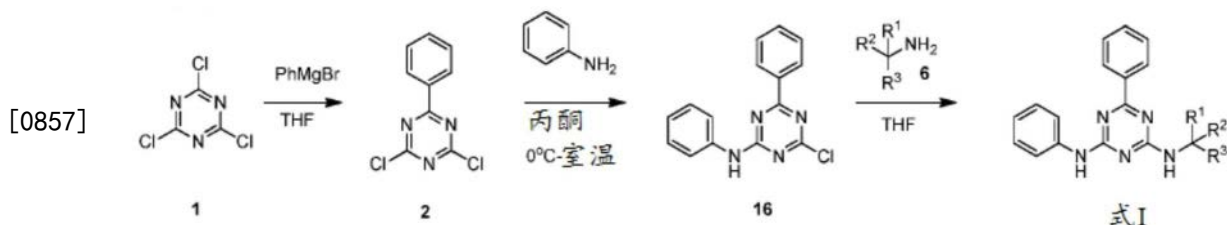


[0853] 在-78℃下在N<sub>2</sub>下向N-异丙基-6-(3-甲氧基-苯基)-N'-吡啶-4-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺(200mg, 0.6mmol)于DCM(10mL)中的混合物添加BBr<sub>3</sub>(60mg, 0.6mol)。使混合物温至室温并且搅拌90分钟,之后倒入水(2mL)中。在搅拌20分钟之后,向混合物中添加NaHCO<sub>3</sub>以将调节pH至7并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥并且浓缩以得到残余物,将所述残余物通过标准方法进行纯化以得到3-[4-异丙基氨基-6-(吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚。

[0854] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 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=8.2Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.433-4.17 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 6H)。LC-MS:m/z 323.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0855] 实施例5. 式I的化合物的制备,其中环A和环B为苯基。这个实施例的化合物通过以下所提出的一般方案5制备。

[0856] 方案5



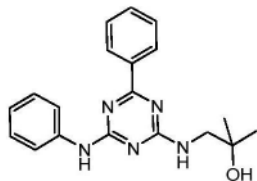
[0858] 实施例5步骤2: 4-氯代-N,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2-胺的制备。在0℃下在N<sub>2</sub>下经由注射器向2,4-二氯代-6-苯基-1,3,5-三嗪(1g, 4.4mmol)于丙酮(10mL)中的溶液逐滴添加苯胺(0.41g, 4.4mmol)于丙酮(2mL)中的溶液。在添加之后,将混合物在0℃下在N<sub>2</sub>下搅拌4小时。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>将反应混合物调节至pH 7。将饼溶解于乙酸乙酯(500mL)中,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩并且经由硅胶色谱法进行纯化以得到呈白色固体的4-氯代-N,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0859] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.42 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.6Hz, 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)。

[0860] 实施例步骤3: 2,6-二苯基-N<sup>4</sup>-(四氢呋喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺四氢呋喃-3-胺的制备。化合物203-在室温下经由注射器向(4-氯代-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-苯基-胺(150mg, 0.532mmol)于无水THF(5mL)中的溶液添加1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(71mg, 0.796mmol)于THF(2mL)中的溶液并且将所得混合物在室温下搅拌16小时。将反应通过水(15mL)淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩并且通过标准方法纯化以得

到纯的2-甲基-1-(4-苯基-6-苯基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-丙-2-醇。

[0861]

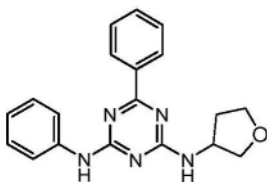


[0862]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (t,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2H), 7.74 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 1.26 (s, 6H)。LC-MS:  $m/z$  336.2 (M+H) $^+$ 。

[0863] 其它化合物按照实施例5,步骤3使用适当的胺6产生。

[0864] 化合物174- $N^2$ -6-二苯基- $N^4$ -(四氢呋喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

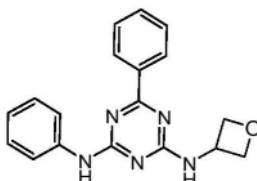
[0865]



[0866]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39 (br. s., 1H), 8.35 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (br. s., 2H), 7.02 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J=8.9, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H)。LC-MS:  $m/z$  333.9 (M+H) $^+$ 。

[0867] 化合物175- $N^2$ -(环氧丙烷-3-基)- $N^4$ -6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

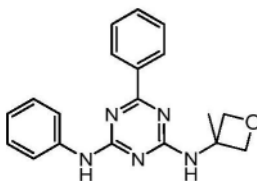
[0868]



[0869]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.71 (br. s., 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.30 (br. s., 2H), 7.02 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 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) $^+$ 。

[0870] 化合物176- $N^2$ -(3-甲基环氧丙烷-3-基)- $N^4$ -6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

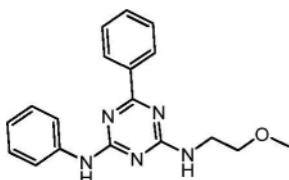
[0871]



[0872]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.70 (br, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.31 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 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 (M+H) $^+$ 。

[0873] 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

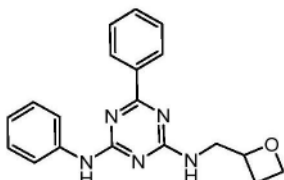
[0874]



[0875]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.42-8.34 (m, 2H), 7.75 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.32 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.7-3.58 (m, 4H), 3.41 (s, 3H)。LC-MS: $m/z$  322.0 (M+H) $^+$ 。

[0876] 化合物237- $\text{N}^2$ - (环氧丙烷-2-基甲基) - $\text{N}^4$ ,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

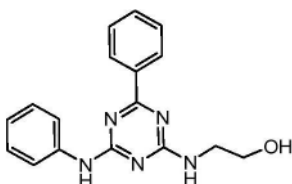
[0877]



[0878]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.40-8.33 (m, 2H), 7.74 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.02 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 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 (M+H) $^+$ 。

[0879] 化合物238-2- (4-苯基-6- (苯基氨基) -1,3,5-三嗪-2-基氨基) 乙醇

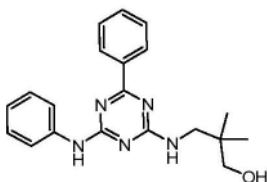
[0880]



[0881]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39-8.31 (m, 2H), 7.75 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.02 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.65-3.59 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  308.0 (M+H) $^+$ 。

[0882] 化合物239-2,2-二甲基-3- (4-苯基-6- (苯基氨基) -1,3,5-三嗪-2-基氨基) 丙-1-醇

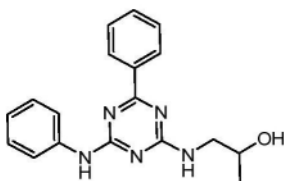
[0883]



[0884]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35-8.29 (m, 2H), 7.74 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.32 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 3.39 (d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (s, 2H), 0.94 (s, 6H)。LC-MS: $m/z$  350.1 (M+H) $^+$ 。

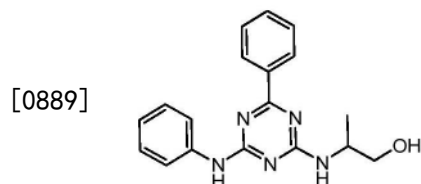
[0885] 化合物240-1- (4-苯基-6- (苯基氨基) -1,3,5-三嗪-2-基氨基) 丙-2-醇

[0886]



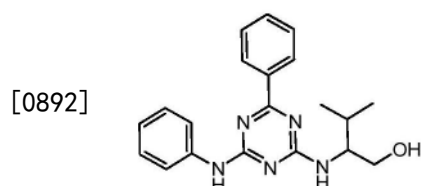
[0887]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39-8.32 (m, 2H), 7.74 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.02 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 2H), 1.22 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  321.9 (M+H) $^+$ 。

[0888] 化合物241-2-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-1-醇



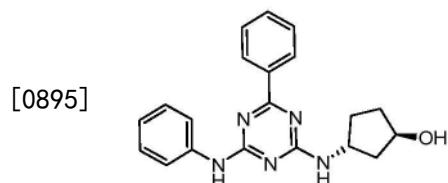
[0890]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39-8.32 (m, 2H), 7.74 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.30 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.02 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 1.27 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  322.0 (M+H) $^+$ 。

[0891] 化合物242-3-甲基-2-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丁-1-醇



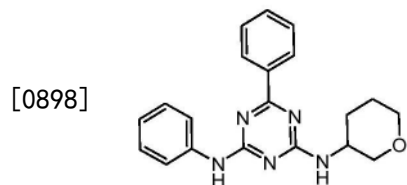
[0893]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.41-8.33 (m, 2H), 7.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.31 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.73 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 3H)。LC-MS: $m/z$  350.1 (M+H) $^+$ 。

[0894] 化合物267-(1R,3R)-3-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)环戊醇



[0896]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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,  $J=7.2\text{Hz}$ , 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) $^+$ 。

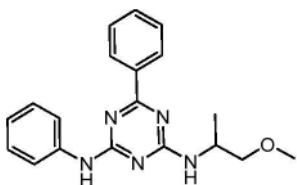
[0897] 化合物268- $N^2,6$ -二苯基- $N^4$ -(四氢-2H-吡喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0899]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.43-8.36 (m, 2H), 7.77 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.34 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 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) $^+$ 。

[0900] 化合物269- $N^2$ -(1-甲氧基丙-2-基)- $N^4,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

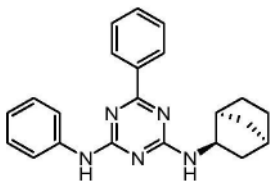
[0901]



[0902]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.41-8.35 (m, 2H), 7.78 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.33 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 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,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  336.1 (M+H) $^+$ 。

[0903] 化合物296- $\text{N}^2$ -((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基)- $\text{N}^4$ ,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

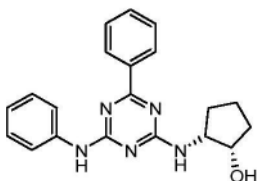
[0904]



[0905]  $^1\text{H NMR}$  (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,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.70 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 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) $^+$ 。

[0906] 化合物352-(1S,2R)-2-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)环戊醇

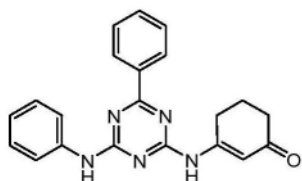
[0907]



[0908]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.42-8.32 (m, 2H), 7.77 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.34 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 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) $^+$ 。

[0909] 化合物362-3-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)环己-2-烯酮

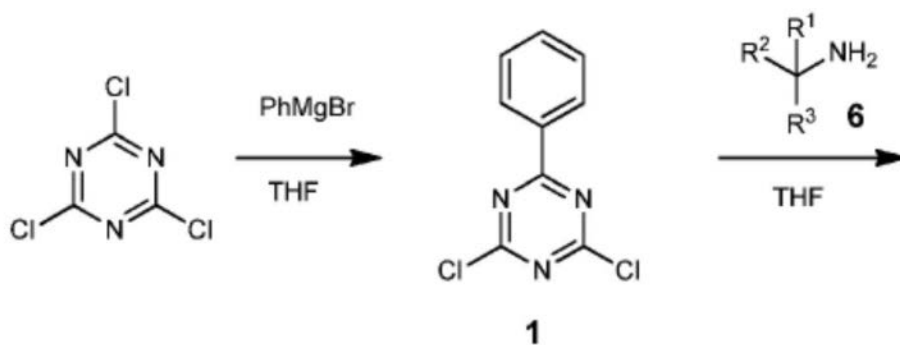
[0910]



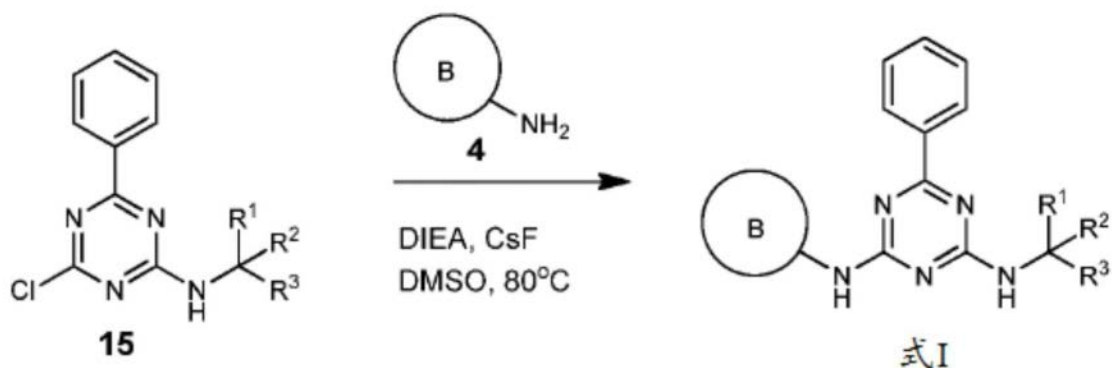
[0911]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.47 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.39 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (br. s., 1H), 7.12 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.75 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 2.43 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 2.12-2.03 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  358.2 (M+H) $^+$ 。

[0912] 实施例6.式I的另外化合物的制备,其中环A为苯基。这个实施例的化合物通过以下所提出的一般方案6制备。

[0913] 方案6



[0914]



[0915] 实施例6,步骤2:叔-丁基-(4-氯代-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-胺的制备

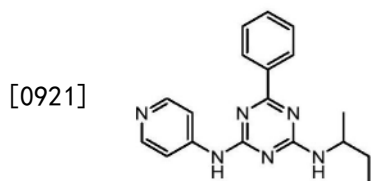
[0916] 在室温下在 $N_2$ 下经由注射器向2,4-二氯代-6-苯基-1,3,5-三嗪(500mg, 2.212mmol)于无水THF(4mL)中的溶液逐滴添加叔丁胺(194.1mg, 2.654mmol)于THF(1mL)中的溶液。在添加之后,将混合物在室温下在 $N_2$ 下搅拌2小时。将反应通过水(5mL)淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,浓缩以得到呈白色固体的叔-丁基-(4-氯代-6-苯基-[1,3,和5]-三嗪-2-基)-胺,其不经纯化直接用于下一步骤。

[0917] 其它胺6也使用以上所描述的标准工序以得到所需中间体而采用并且也不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0918] 实施例6,步骤3:化合物227 6-(2-氟代苯基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备。将叔-丁基-(4-氯代-6-苯基-[1,3,和5]三嗪-2-基)-胺(186.1mg, 0.71mmol)、吡啶-4-胺(80mg, 0.85mmol)、CsF(107.85mg, 0.71mmol)以及DIEA(275.30mg, 2.13mmol)于DMSO(4mL)中的混合物加热至80°C持续2小时。将混合物过滤并且通过标准方法纯化以得到6-(2-氟苯基)- $N^2$ -异丙基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。这种化合物也通过实施例4的步骤3,工序A产生。

[0919] 本发明的一方面的另外化合物根据方案6和这个实施例中所提出的方法,使用适当的胺6和适当的胺4产生。

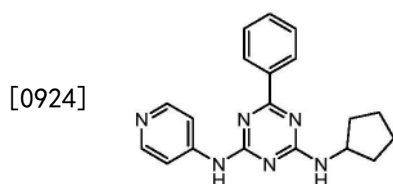
[0920] 化合物186- $N^2$ -仲-丁基-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0922]  $^1H$  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,  $J=$

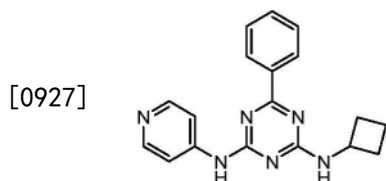
7.29Hz, 3H)。LC-MS:m/z 321.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0923] 化合物287-N<sup>2</sup>-环戊基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



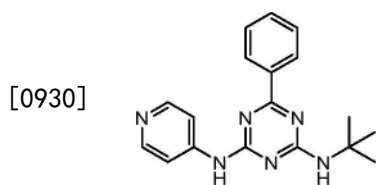
[0925] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.43-8.37 (m, 4H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 4.52-4.36 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 6H)。LC-MS:m/z 333.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0926] 化合物188-N<sup>2</sup>-环丁基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



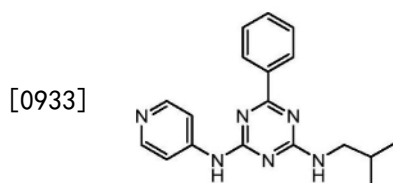
[0928] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.50-8.30 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。LC-MS:m/z 319.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0929] 化合物189-N<sup>2</sup>-叔-丁基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



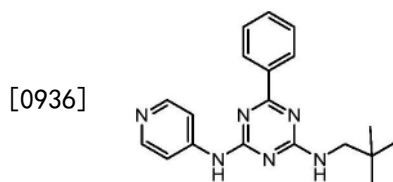
[0931] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.50-8.30 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 1.56 (m, 9H)。LC-MS:m/z 321.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0932] 化合物190-N<sup>2</sup>-异丁基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0934] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.35-8.21 (m, 4H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 3.30 (d, J=2.0Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 321.0 (M+H)<sup>+</sup>。

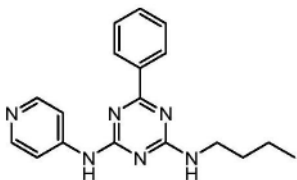
[0935] 化合物191-N<sup>2</sup>-新戊基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0937] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.57-8.52 (m, 1H), 8.43-8.28 (m, 4H), 7.60-7.37 (m, 3H), 3.36 (d, J=2.0Hz, 2H), 0.94 (d, J=9.6Hz, 9H)。LC-MS:m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0938] 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

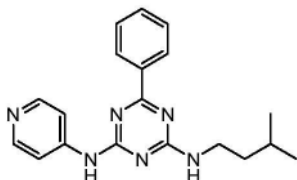
[0939]



[0940]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.37-8.25 (m, 4H), 7.84 (d,  $J=6.41\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (t,  $J=7.12\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (t,  $J=7.12\text{Hz}$ , 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t,  $J=7.23\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  321.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0941] 化合物212-N<sup>2</sup>-异戊基-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

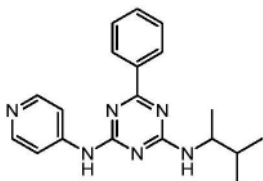
[0942]



[0943]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.30-8.18 (m, 4H), 7.77 (d,  $J=5.98\text{Hz}$ , 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.86 (d,  $J=6.52\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  335.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0944] 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

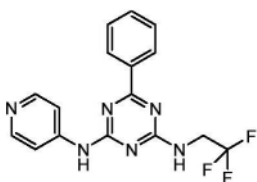
[0945]



[0946]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.33-8.23 (m, 4H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.44 (t,  $J=7.03\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J=7.03\text{Hz}$ , 2H), 4.14-3.97 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.14 (d,  $J=6.69\text{Hz}$ , 3H), 0.94-0.90 (m, 6H)。LC-MS: $m/z$  335.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0947] 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

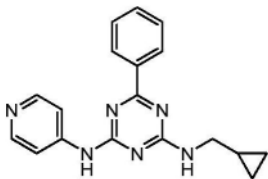
[0948]



[0949]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.44 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.55 (t,  $J=7.32\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (t,  $J=7.32\text{Hz}$ , 2H), 4.35-4.20 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  346.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0950] 化合物216-N<sup>2</sup>- (环丙基甲基) -6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

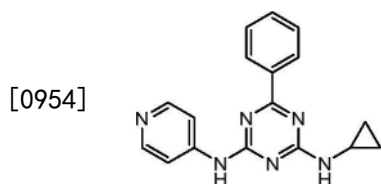
[0951]



[0952]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.43-8.32 (m, 4H), 7.91 (m, 2H), 7.53 (t,  $J=7.21\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J=7.21\text{Hz}$ , 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.54 (m, 2H), 0.32 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$

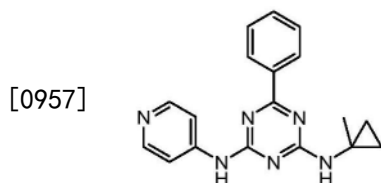
319.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0953] 化合物217-N<sup>2</sup>-环丙基-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



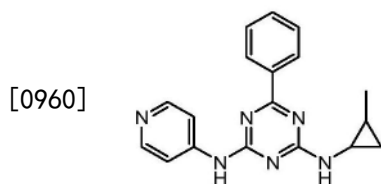
[0955] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.46-8.33 (m, 4H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 2.88-2.99 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)。LC-MS:m/z 305.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0956] 化合物218-N<sup>2</sup>-(1-甲基环丙基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



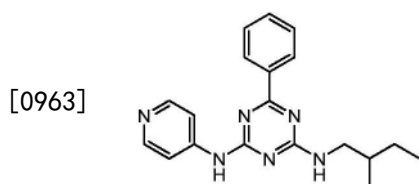
[0958] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.51-8.33 (m, 4H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 0.91-0.77 (m, 4H)。LC-MS:m/z 319.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0959] 化合物219-N<sup>2</sup>-(2-甲基环丙基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



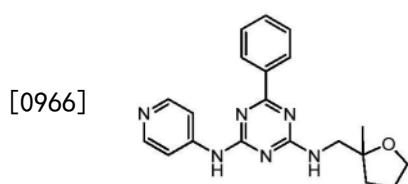
[0961] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.57-8.40 (m, 4H), 7.98-8.09 (m, 2H), 7.59 (t, J=7.23Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.23Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.29 (d, J=5.43Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.70 (m, 1H)。LC-MS:m/z 319.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0962] 化合物220-N<sup>2</sup>-(2-甲基丁基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0964] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.47 (m, 2H), 8.39 (d, J=5.80Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.59 (t, J=6.44Hz, 1H), 7.53 (t, J=6.44Hz, 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)<sup>+</sup>。

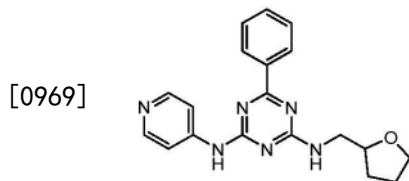
[0965] 化合物221-N<sup>2</sup>-((2-甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0967] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.51-8.41 (m, 4H), 7.99 (m, 2H), 7.61 (t, J=7.22Hz, 1H), 7.55

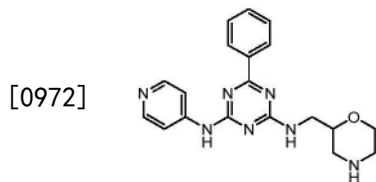
(t, J=7.22Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.36 (s, 3H)。LC-MS: m/z 363.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0968] 化合物222-6-苯基-N<sup>2</sup>- (吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>- ((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



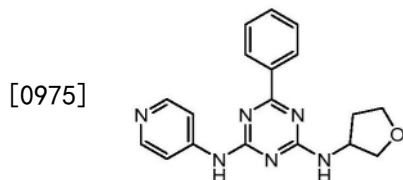
[0970] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.53-8.42 (m, 4H), 8.02 (m, 2H), 7.62 (t, J=7.21Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.21Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (q, J=7.23Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.17-1.83 (m, 4H)。LC-MS: m/z 349.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0971] 化合物234-N<sup>2</sup>- (吗啉-2-基甲基)-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



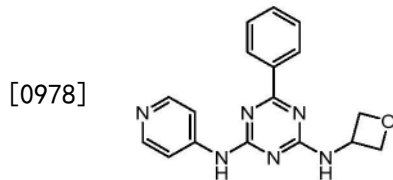
[0973] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.39-8.32 (m, 3H), 7.89 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.51 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H)。LC-MS: m/z 364.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0974] 化合物235-6-苯基-N<sup>2</sup>- (吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>- (四氢呋喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0976] <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), δ1.75-1.85 (m, 1H)。LC-MS: m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>。

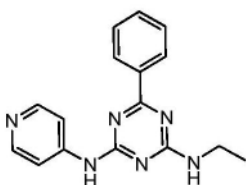
[0977] 化合物236-N<sup>2</sup>- (环氧丙烷-3-基)-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0979] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.3-8.5 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.45-7.6 (m, 3H), 5.15-5.4 (m, 1H), 5.03 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.76 (t, J=6.4Hz, 2H)。LC-MS: m/z 320.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0980] 化合物248-N<sup>2</sup>-乙基-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

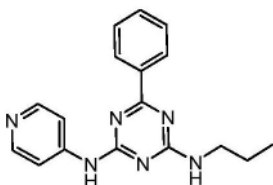
[0981]



[0982]  $^1\text{H NMR}$  (CDC13)  $\delta$ : 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,  $J=7.25\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  292.9 (M+H) $^+$ 。

[0983] 化合物249-6-苯基- $N^2$ -丙基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

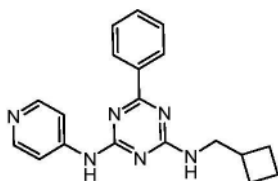
[0984]



[0985]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.46-8.35 (m, 4H), 7.96 (m, 2H), 7.55 (t,  $J=7.25\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (t,  $J=7.25\text{Hz}$ , 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.05 (t,  $J=7.35\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  307.0 (M+H) $^+$ 。

[0986] 化合物250- $N^2$ -(环丁基甲基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

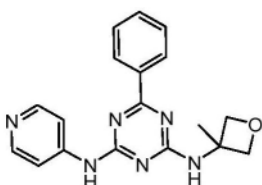
[0987]



[0988]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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) $^+$ 。

[0989] 化合物251- $N^2$ -(3-甲基环氧丙烷-3-基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

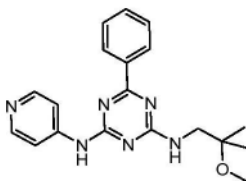
[0990]



[0991]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.3-8.5 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 4.96 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 1.81 (s, 3H)。LC-MS: $m/z$  334.9 (M+H) $^+$ 。

[0992] 化合物252- $N^2$ -(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-苯基- $N^4$ -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

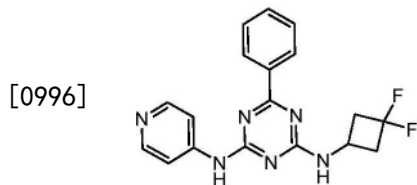
[0993]



[0994]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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>。

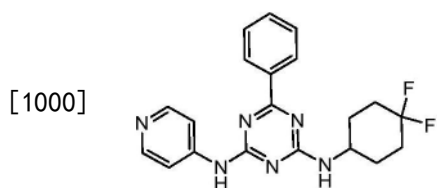
[0995] 化合物253-N<sup>2</sup>- (3,3-二氟环丁基)-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0997] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.27-8.18 (m, 4H), 7.73 (m, 2H), 7.37 (t, J=6.92Hz, 1H), 7.31 (t, J=6.92Hz, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.53 (m, 2H)。LC-MS:m/z 354.9 (M+H)<sup>+</sup>。

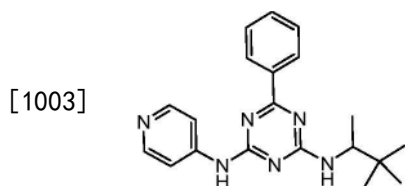
[0998] 化合物254-

[0999] N<sup>2</sup>- (4,4-二氟环己基)-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



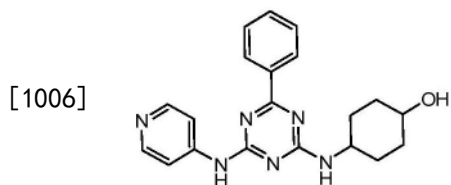
[1001] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.47-8.35 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 7.56 (t, J=7.19Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.19Hz, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 1.76-2.18 (m, 8H)。LC-MS:m/z 383.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1002] 化合物255-N<sup>2</sup>- (3,3-二甲基丁-2-基)-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



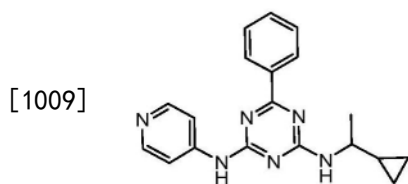
[1004] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.33-8.42 (m, 4H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 1.36 (d, J=6.4Hz, 1H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.01 (s, 9H)。LC-MS:m/z 349.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1005] 化合物256-4- (4-苯基-6- (吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基) 环己醇



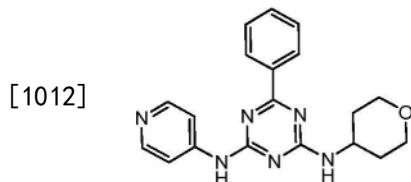
[1007] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.56-8.30 (m, 4H), 7.90 (d, J=5.5Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 3.85-4.1 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.46-1.35 (m, 4H)。LC-MS:m/z 363.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1008] 化合物257-N<sup>2</sup>- (1-环丙基乙基)-6-苯基-N<sup>4</sup>- (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



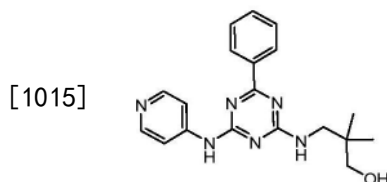
[1010]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.40-8.34 (m, 4H), 7.94-7.90 (d,  $J=16\text{Hz}$ , 3H), 7.53-7.45 (m, 3H), 4.59 (br. s., 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 1.36-1.35 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 1.05 (br. s., 1H), 0.59-0.47 (m, 3H), 0.3 (br. s., 1H)。LC-MS:  $m/z$  333.2 (M+H) $^+$ 。

[1011] 化合物258-6-苯基- $N^2$ - (吡啶-4-基)- $N^4$ - (四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



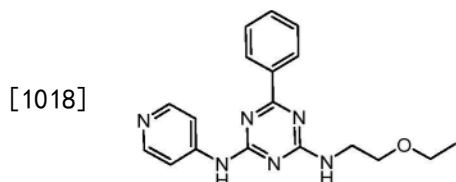
[1013]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  349.2 (M+H) $^+$ 。

[1014] 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



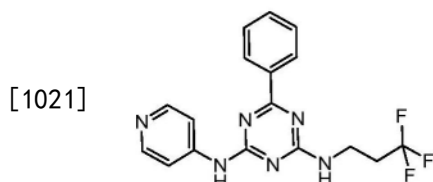
[1016]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  349.2 (M+H) $^+$ 。

[1017] 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



[1019]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.46-8.35 (m, 4H), 7.93-7.91 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 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,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS:  $m/z$  336.9 (M+H) $^+$ 。

[1020] 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

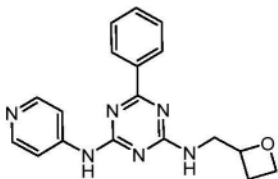


[1022]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35-8.47 (m, 4H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  361.0 (M+H) $^+$ 。

[1023] 化合物264- $N^2$ - (环氧丙烷-2-基甲基)-6-苯基- $N^4$ - (吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-

二胺

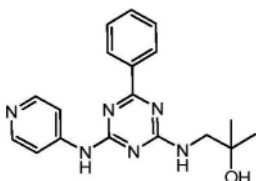
[1024]



[1025]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.47 (d,  $J=5.41\text{Hz}$ , 2H), 8.36 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (t,  $J=6.84\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J=6.84\text{Hz}$ , 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>。

[1026] 化合物265-2-甲基-1-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇

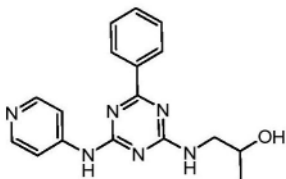
[1027]



[1028]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.51 (m, 2H), 8.36 (d,  $J=7.70\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (d,  $J=4.74\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (t,  $J=7.70\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (t,  $J=7.70\text{Hz}$ , 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>。

[1029] 化合物271-1-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇

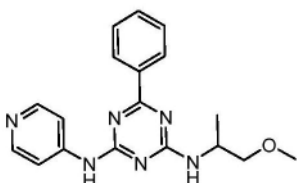
[1030]



[1031]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS:  $m/z$  323.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1032] 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

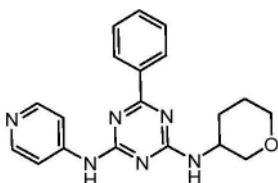
[1033]



[1034]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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,  $J=4.0\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS:  $m/z$  337.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1035] 化合物273-6-苯基-N<sup>2</sup>-(吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

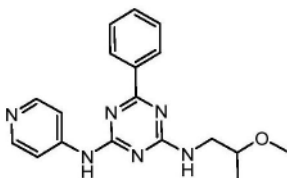
[1036]



[1037]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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) $^+$ 。

[1038] 化合物274- $\text{N}^2$ - (2-甲氧基丙基) -6-苯基- $\text{N}^4$ - (吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

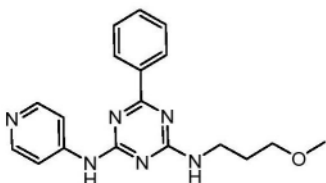
[1039]



[1040]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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,  $J=4.0\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS:  $m/z$  337.2 (M+H) $^+$ 。

[1041] 化合物275- $\text{N}^2$ - (3-甲氧基丙基) -6-苯基- $\text{N}^4$ - (吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

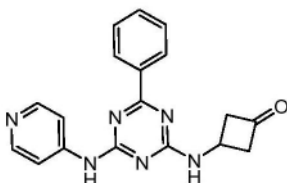
[1042]



[1043]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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) $^+$ 。

[1044] 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

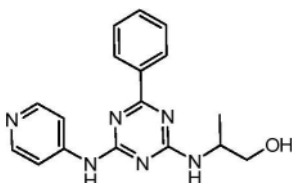
[1045]



[1046]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 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) $^+$ 。

[1047] 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

[1048]



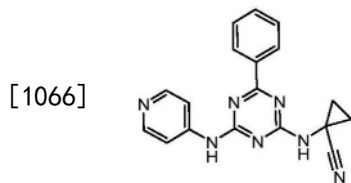
[1049]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 9.28-9.33 (m, 2H), 8.46-8.51 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 6.95-6.99 (m, 2H), 4.30-4.55 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 1.34 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H)。LC-MS:  $m/z$  323.0 (M+H) $^+$ 。

[1050] 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-



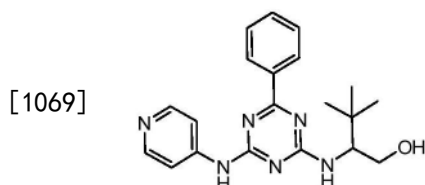
1H), 7.50 (t, J=6.74Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 2H)。LC-MS:m/z 344.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1065] 化合物285-1-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)环丙腈



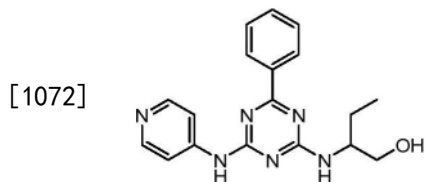
[1067] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 9.46-9.35 (m, 2H), 8.71-8.55 (m, 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (m, 2H)。LC-MS:m/z 330.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1068] 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



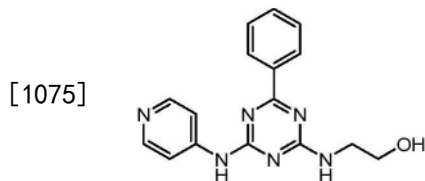
[1070] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 9.43 (m, 2H), 8.59 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 4.53-4.30 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)。LC-MS:m/z 365.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1071] 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



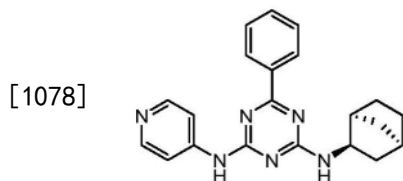
[1073] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.04 (m, 3H)。LC-MS:m/z 337.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1074] 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



[1076] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 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>。

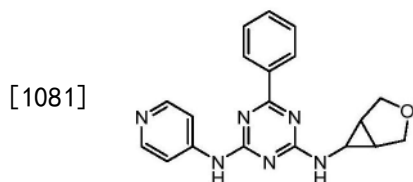
[1077] 化合物295-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[1079] <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-

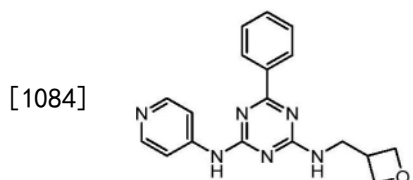
7.52 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 1H), 2.33-2.09 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.66-1.19 (m, 8H)。  
LC-MS:m/z 359.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1080] 化合物297-N<sup>2</sup>-(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



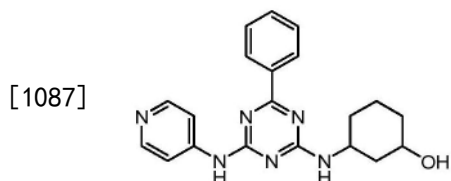
[1082] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.10 (br. s., 1H), 8.41-8.38 (m, 4H), 8.32-8.00 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 1.96 (m, 2H)。  
LC-MS:m/z 347.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1083] 化合物300-N<sup>2</sup>-(环氧丙烷-3-基甲基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



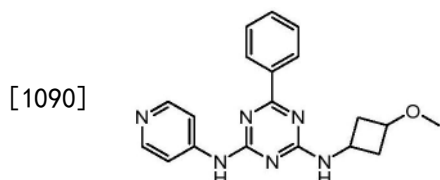
[1085] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.38-8.30 (m, 4H), 7.89 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 4.83 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.35 (m, 1H)。  
LC-MS:m/z 335.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1086] 化合物304-3-(4-苯基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)环己醇



[1088] <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>。

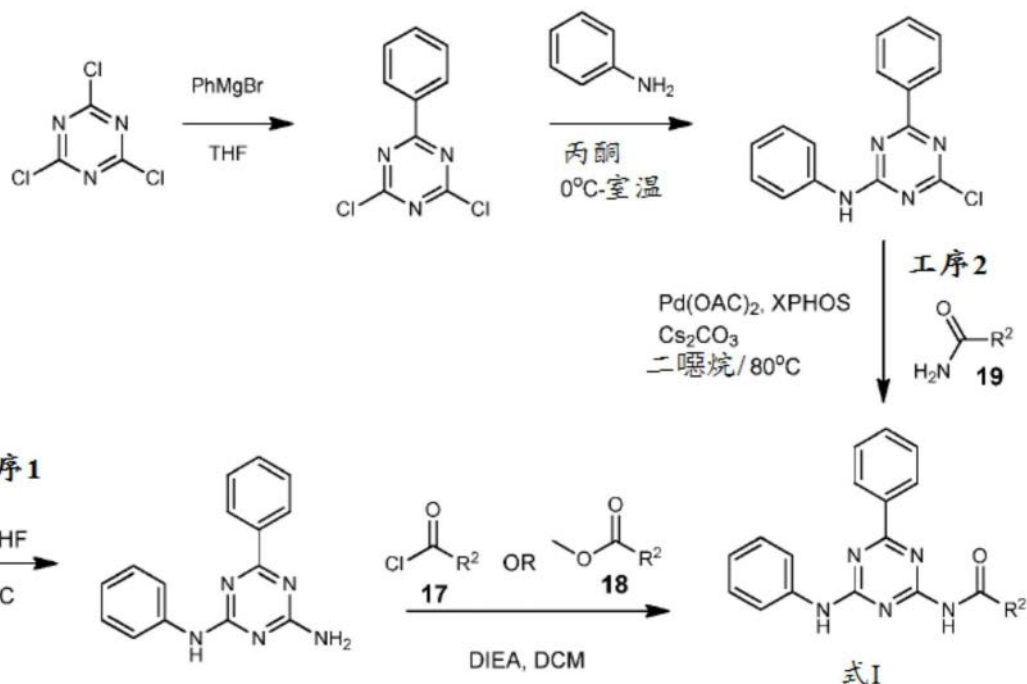
[1089] 化合物305-N<sup>2</sup>-(3-甲氧基环丁基)-6-苯基-N<sup>4</sup>-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[1091] <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>。

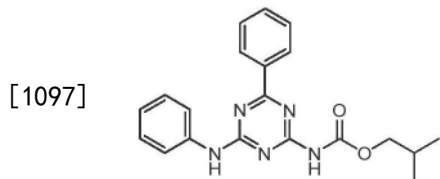
[1092] 实施例7. 式I的化合物的制备, 其中R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>与它们所附接的碳原子一起形成C(=O)。这个实施例的化合物通过如以下所提出的一般方案7, 工序1或2制备。

## [1093] 方案7



[1095] 实施例7,步骤3(工序1): $N^2,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备。将4-氯代- $N,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2-胺(4.0g,0.14mol)与 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40mL)于THF(12mL)中的混合物添加在密封管中。将反应混合物在80°C下搅拌16小时。将混合物用乙酸乙酯萃取(50mL $\times$ 3)。将有机层用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且浓缩以得到呈白色固体的 $N^2,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1096] 化合物179-4-苯基-6-(苯基-氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基甲酸异丁酯的制备(工序1,步骤4,试剂17)。在冰浴冷却下将吡啶(60mg,0.76mmol)逐滴添加至 $N^2,6$ -二苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(100mg,0.38mmol)于DCM(4mL)中的溶液。然后将混合物在0°C下搅拌15分钟,然后逐滴添加氯碳酸异丁酯(63mg,0.46mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并且通过标准方法纯化以得到4-苯基-6-(苯基-氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基甲酸异丁酯。

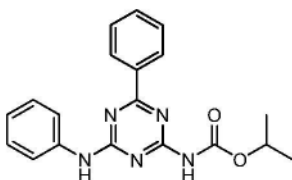


[1098]  $^1\text{H}$  NMR(甲醇- $d_4$ )  $\delta$ : 8.48(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.82(br.s., 2H), 7.55-7.46(m, 3H), 7.36(br.s., 2H), 7.07(br.s., 1H), 4.01(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.01(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  364.0(M+H) $^+$

[1099] 本发明的一方面的其它化合物是使用这个实施例的实施例7,工序1,步骤4和适当的氯化物17类似地制备。

[1100] 化合物160-4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基甲酸异丙酯

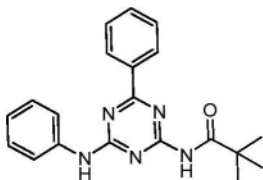
[1101]



[1102]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.48 (br. s., 1H), 10.12 (br. s., 1H), 8.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (br. s., 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.33 (br. s., 2H), 7.04 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.98 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 1.30 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H). LC-MS:  $m/z$  350.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1103] 化合物183-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)三甲基乙酰胺

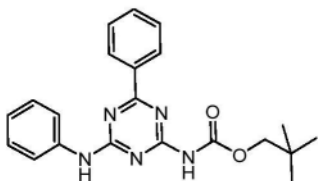
[1104]



[1105]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.14 (br. s., 1H), 9.95 (br. s., 1H), 8.40 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 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 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1106] 化合物208-4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基甲酸新戊酯

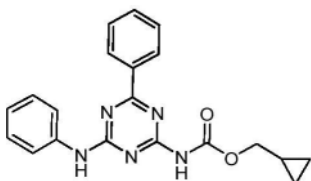
[1107]



[1108]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.57 (br. s., 1H), 10.12 (br. s., 1H), 8.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (br. s., 2H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 2H), 0.96 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  378.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1109] 化合物232-4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基甲酸环丙基甲酯

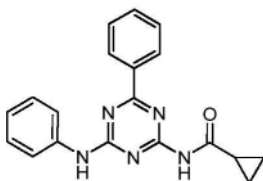
[1110]



[1111]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.46. (br. s., 1H), 10.12 (br. s., 1H), 8.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 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,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.56 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 0.35 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H). LC-MS:  $m/z$  362.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1112] 化合物233-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环丙烷甲酰胺

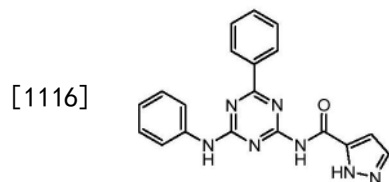
[1113]



[1114]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.89. (br. s., 1H), 10.13 (br. s., 1H), 8.37 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H),

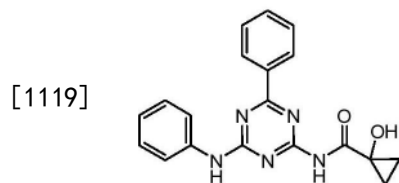
7.97 (br. s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.32 (br. s., 2H), 7.04 (t, J=6.8Hz, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 0.90-0.84 (m., 4H)。LC-MS:m/z 332.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1115] 化合物347-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺



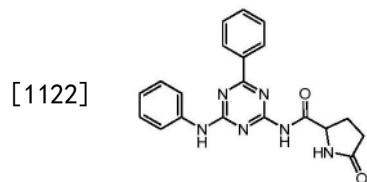
[1117] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.37 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.75 (br. s., 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.03 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.89 (s, 1H)。LC-MS:m/z 358.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1118] 化合物412-1-羟基-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环丙烷甲酰胺



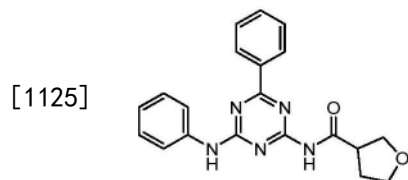
[1120] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.36 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.60-7.89 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.29 (br. s., 2H), 7.25 (br. s., 2H), 1.29 (q, J=4.8Hz, 2H), 1.06 (q, J=4.4Hz, 2H)。LC-MS:m/z 347.9 (M+H)<sup>+</sup>

[1121] 化合物413-5-氧代-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺



[1123] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.33 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.03 (t, J=6.9Hz, 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)<sup>+</sup>

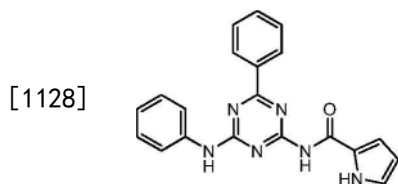
[1124] 化合物415-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)四氢呋喃-3-甲酰胺



[1126] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.24 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.55-7.37 (m, 6H), 7.25 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.13-4.06 (m, 3H), 3.96 (q, J=8.0Hz, 1H), 3.36 (q, J=7.26Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H)。LC-MS:m/z 362.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1127] 化合物414-1H-吡咯-2-甲酸(4-苯基-6-苯基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-酰胺的制备(工序1,步骤4,试剂18)。在0℃下向(4-氨基-6-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-基)-苯基-胺(210.6mg, 0.8mmol)于DCE(4mL)中的溶液添加Me<sub>3</sub>Al(1mL, 2.0mmol)。将混合物搅拌50分钟,

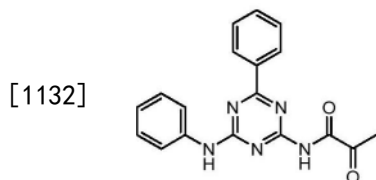
温至室温并且添加1H-吡咯-2-甲酸甲酯(50mg,0.4mmol)。将混合物在80℃下搅拌48小时。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(5mL)稀释并且用EtOAc(5mL×3)萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以得到粗残余物,将所述残余物通过标准方法进行纯化以得到1H-吡咯-2-甲酸(4-苯基-6-苯基-氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-酰胺。



[1129] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ:8.39(d,J=7.2Hz,1H),7.75(br.s.,2H),7.48-7.40(m,3H),7.29(t,J=7.2Hz,2H),7.07(d,J=2.8Hz,1H),6.99(s,2H),6.18(t,J=3.6Hz,1H)。LC-MS:m/z 357.0(M+H)<sup>+</sup>

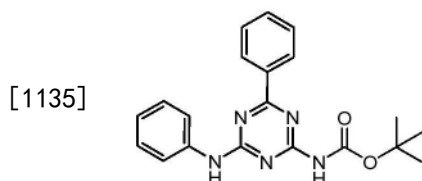
[1130] 本发明的一方面的其它化合物是使用这个实施例的实施例7,工序1,步骤4、三甲基铝以及适当的酯18类似地制备。

[1131] 2-氧代-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺



[1133] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:11.30(s,1H),10.34(s,1H),8.24(d,J=6.4Hz,2H),7.82(d,J=8.4Hz,2H),7.65-7.50(m,3H),7.38(br.s.,2H),7.11(t,J=7.2Hz,1H),2.39(br.s.,3H)。LC-MS:m/z 334.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1134] 化合物416-4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备实施例7,(工序2)。将4-氯代-N,6-二苯基-1,3,5-三嗪-2-胺(141mg,0.5mmol)、氨基甲酸叔丁酯(69.6mg,0.6mmol)、Pd(AcO)<sub>2</sub>(24mg,0.05mmol)、X-phos(67.3mg,0.1mmol)以及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(326mg,1mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫5分钟。然后将混合物加热至80℃持续2小时。过滤反应混合物。将滤液浓缩并且通过标准方法纯化以得到4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基甲酸叔丁酯。

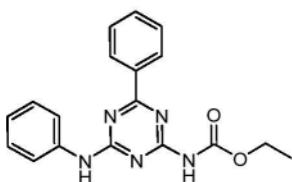


[1136] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ:10.24.(br.s.,1H),10.07(br.s.,1H),8.38(d,J=6.8Hz,2H),7.99(br.s.,2H),7.62-7.53(m,3H),7.31(br.s.,2H),7.04(t,J=6.8Hz,1H),1.51(s,9H)。LC-MS:m/z 364.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1137] 本发明的一方面的其它化合物是使用这个实施例的实施例7,工序2和适当的胺19类似地制备。

[1138] 化合物181-4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基甲酸乙酯

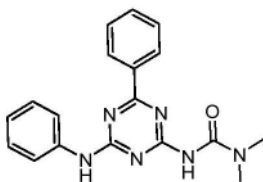
[1139]



[1140]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.58. (br. s., 1H), 10.12 (br. s., 1H), 8.37 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 8.05. (br. s., 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.32 (br. s., 2H), 7.04 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.27 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H). LC-MS:  $m/z$  336.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[1141] 化合物182-1, 1,1-二甲基-3-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)脲

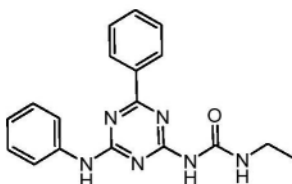
[1142]



[1143]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.59. (br. s., 1H), 9.35 (br. s., 1H), 8.34 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.86 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.02 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 2.97 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$  335.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1144] 化合物207-1-乙基-3-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)脲

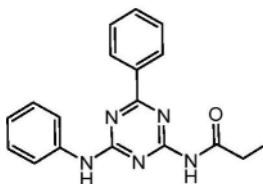
[1145]



[1146]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.10. (br. s., 1H), 9.84 (br. s., 1H), 8.30 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (br. s., 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.38 (br. s., 2H), 7.11 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.33 (br. s., 2H), 1.11 (br. s., 3H). LC-MS:  $m/z$  335.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1147] 化合物209-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺

[1148]

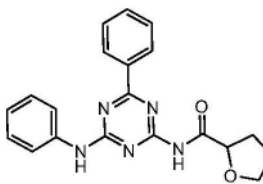


[1149]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.53. (br. s., 1H), 10.10 (br. s., 1H), 8.36 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 7.96 (br. s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 1.08 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H). LC-MS:  $m/z$  320.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1150] 化合物243-

[1151] N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)四氢呋喃-2-甲酰胺

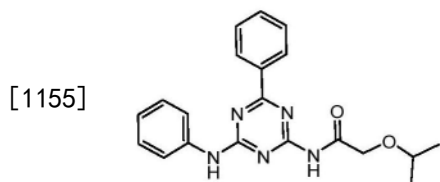
[1152]



[1153]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.21. (br. s., 2H), 8.38 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 8.00 (br. s., 2H),

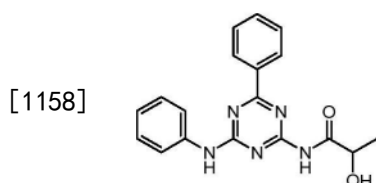
7.63-7.53 (m, 3H), 7.34 (br. s., 2H), 7.06 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 3.95-3.82 (m., 1H), 4.01-3.97 (m., 1H), 2.32-2.19 (m., 1H), 2.03-1.85 (m., 3H)。LC-MS:m/z 362.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1154] 化合物244-2-异丙氧基-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)乙酰胺



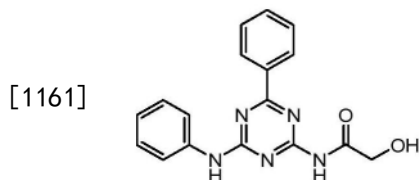
[1156] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.35. (br. s., 1H), 10.20 (br. s., 1H), 8.37 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.92 (br. s., 2H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.35 (br. s., 2H), 7.08 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.70-3.67 (m., 1H), 1.15 (d, J=6.0Hz, 6H)。LC-MS:m/z 364.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1157] 化合物324-2-羟基-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺



[1159] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.28. (br. s., 1H), 10.05. (br. s., 1H), 8.39 (d, J=7.2Hz, 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=6.8Hz, 3H)。LC-MS:m/z 335.9 (M+H)<sup>+</sup>

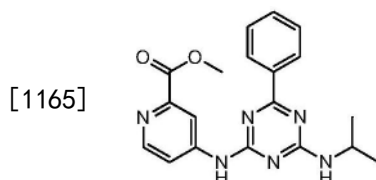
[1160] 化合物348-2-羟基-N-(4-苯基-6-(苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)乙酰胺



[1162] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 8.44 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.74 (br. s., 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.38 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.12 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.94 (s, 2H)。LC-MS:m/z 322.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1163] 根据实施例1,步骤3,工序C使用适当的试剂4制备的式I的另外化合物是如下:

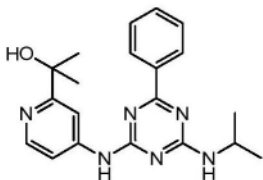
[1164] 化合物450-4-((4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶甲酸甲酯



[1166] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ: 9.08-8.74 (d, 1H), 8.49-8.43 (m, 3H), 8.13-7.83 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 6H)。LC-MS:m/z 365.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1167] 化合物451-2-(4-((4-(异丙基氨基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶-2-基)丙-2-醇

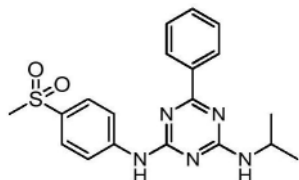
[1168]



[1169]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.48-8.23 (m, 4H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 4.48-4.28 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.30 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  365.2 (M+H) $^+$

[1170] 化合物452-N2-异丙基-N4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[1171]

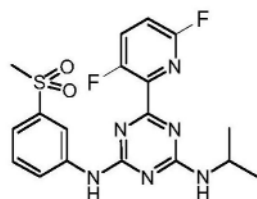


[1172]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.41-8.31 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 4H), 7.63-7.45 (m, 4H), 5.51-5.08 (m, 1H), 4.48-4.19 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.30 (d, 6H)。LC-MS:  $m/z$  384.2 (M+H) $^+$

[1173] 根据方案2使用适当的试剂制备的式I的另外化合物是如下:

[1174] 化合物453-6-(3,6-二氟代-吡啶-2-基)-N-异丙基-N'-(3-甲磺酰基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

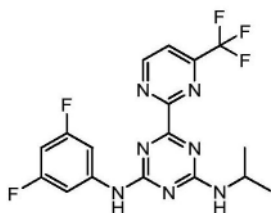
[1175]



[1176]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  421.2 (M+H) $^+$ 。

[1177] 化合物455-N-(3,5-二氟代-苯基)-N'-异丙基-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

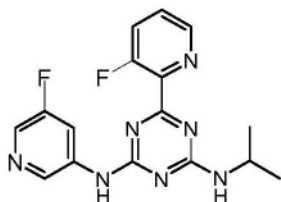
[1178]



[1179]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1180] 化合物456-N-(5-氟代-吡啶-3-基)-6-(3-氟代-吡啶-2-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

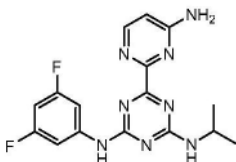
[1181]



[1182]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1183] 化合物458-6-(4-氨基-嘧啶-2-基)-N-(3,5-二氟代-苯基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

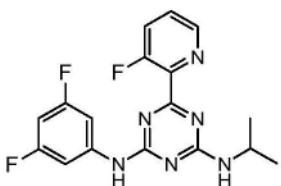
[1184]



[1185]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  (s, 1H), 7.50-7.52 (d, J=8.8Hz, 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) $^+$ 。

[1186] 化合物459-N-(3,5-二氟代-苯基)-6-(3-氟代-吡啶-2-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

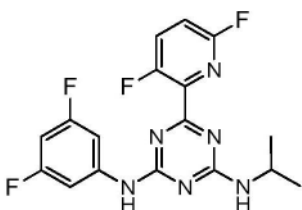
[1187]



[1188]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1189] 化合物460-N-(3,5-二氟代-苯基)-6-(3,6-二氟代-吡啶-2-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

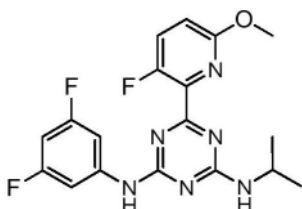
[1190]



[1191]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

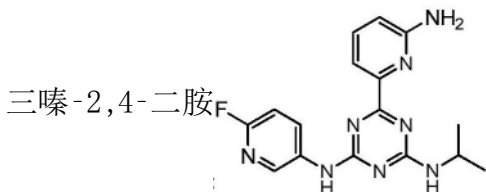
[1192] 化合物461-N-(3,5-二氟代-苯基)-6-(3-氟代-6-甲氧基-吡啶-2-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

[1193]



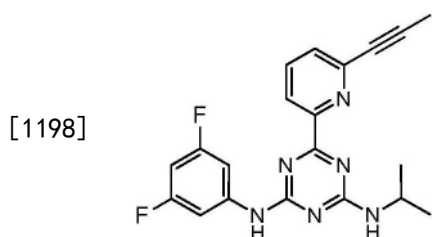
[1194]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 7.83-7.79 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 6H)。LC-MS:m/z 391.3 (M+H) $^+$ 。

[1195] 化合物462-6-(6-氨基-吡啶-2-基)-N-(6-氟代-吡啶-3-基)-N'-异丙基-[1,3,5]



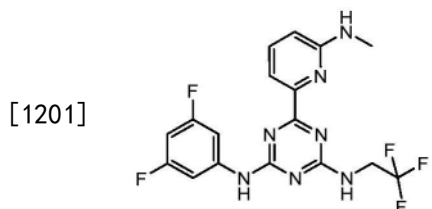
[1196]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.65-8.58 (m, 1H), 8.50-8.30 (m, 1H), 8.20-7.61 (m, 2H), 7.20-6.90 (m, 2H), 4.60-4.20 (m, 1H), 1.30 (d, 6H)。LC-MS:m/z 340.9 (M+H) $^+$ 。

[1197] 化合物463-N-(3,5-二氟代-苯基)-N'-异丙基-6-(6-丙-1-炔基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



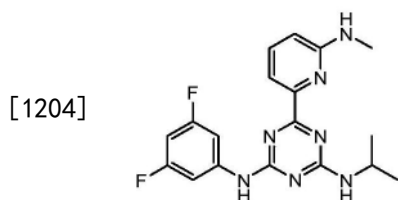
[1199]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.39-8.34 (m, 1H), 7.94-7.90 (t, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.50-4.24 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.34-1.29 (m, 6H)。LC-MS:m/z 380.9 (M+H) $^+$ 。

[1200] 化合物464-N-(3,5-二氟代-苯基)-N'-异丙基-6-(6-甲基氨基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



[1202]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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) $^+$ 。

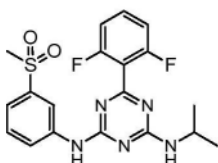
[1203] 化合物465-N-(3,5-二氟代-苯基)-6-(6-甲基氨基-吡啶-2-基)-N'- (2,2,2-三氟代-乙基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



[1205]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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) $^+$ 。

[1206] 化合物466-6-(2,6-二氟苯基)-N2-异丙基-N4-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[1207]

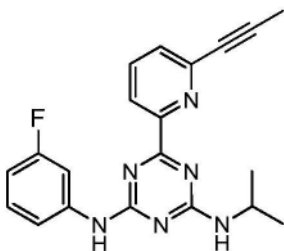


[1208]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ) :  $\delta$ 9.0-8.4 (m, 1.0H) , 8.05-7.75 (m, 1H) , 7.75-7.4 (m, 3H) , 7.15-7.05 (m, 2H) , 4.45-4.1 (m, 1H) , 3.15 (s, 3H) , 1.3 (d,  $J=6.4$ , 6H) 。

[1209] LC-MS: $m/z$  419.8 (M+H) $^+$ 。

[1210] 化合物467-N-(3-氟代-苯基)-N'-异丙基-6-(6-丙-1-炔基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

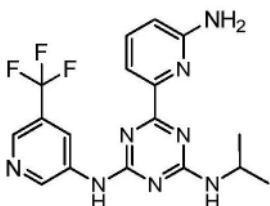
[1211]



[1212]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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) $^+$ 。

[1213] 化合物468-6-(6-氨基-吡啶-2-基)-N-异丙基-N'-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

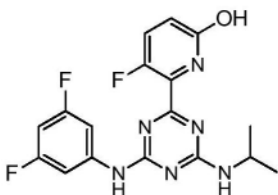
[1214]



[1215]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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,  $J=8.0\text{Hz}$ , 6H) 。LC-MS: $m/z$  391.3 (M+H) $^+$ 。

[1216] 化合物469-6-[4-(3,5-二氟代-苯基氨基)-6-异丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基]-5-氟代-吡啶-2-醇

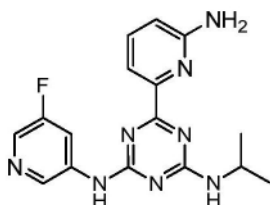
[1217]



[1218]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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) $^+$ 。

[1219] 化合物470-6-(6-氨基-吡啶-2-基)-N-(5-氟代-吡啶-3-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

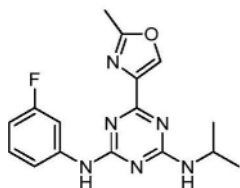
[1220]



[1221]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1222] 化合物471-N-(3-氟代-苯基)-N'-异丙基-6-(2-甲基-噁唑-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

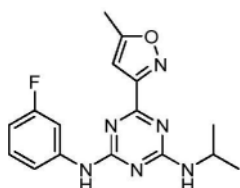
[1223]



[1224]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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, 3H), 1.29 (dd,  $J=13.2\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  329.2 (M+H) $^+$ 。

[1225] 化合物472-N-(3-氟代-苯基)-N'-异丙基-6-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

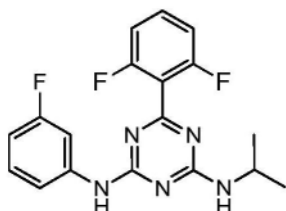
[1226]



[1227]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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, 3H), 1.29 (dd,  $J=10.8\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  329.3 (M+H) $^+$ 。

[1228] 化合物473-6-(2,6-二氟代-苯基)-N-(3-氟代-苯基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

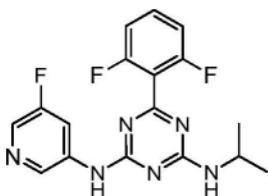
[1229]



[1230]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1231] 化合物474-6-(2,6-二氟代-苯基)-N-(5-氟代-吡啶-3-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

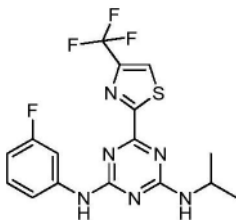
[1232]



[1233]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1234] 化合物475-N-(3-氟代-苯基)-N'-异丙基-6-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

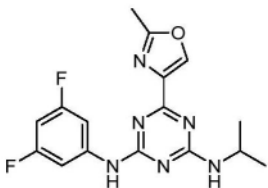
[1235]



[1236]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.6Hz, 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=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 399.0 (M+H) $^+$ 。

[1237] 化合物476-N-(3,5-二氟代-苯基)-N'-异丙基-6-(2-甲基-噁唑-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

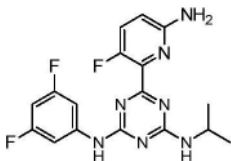
[1238]



[1239]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.67 (br, 1H), 7.42 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.28 (d, J=9.6Hz, 6H)。LC-MS:m/z 347.1 (M+H) $^+$ 。

[1240] 化合物477-6-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

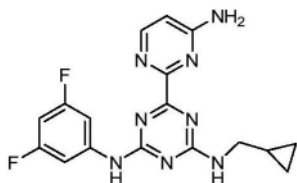
[1241]



[1242]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1243] 化合物478-6-(4-氨基-嘧啶-2-基)-N-环丙基甲基-N'- (3,5-二氟代-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

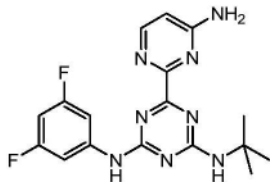
[1244]



[1245]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.26-8.25 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 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 (M+H) $^+$ 。

[1246] 化合物479-6-(4-氨基-嘧啶-2-基)-N-叔-丁基-N'-(3,5-二氟代-苯基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

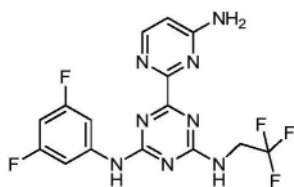
[1247]



[1248]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.28-8.26 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.47 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。LC-MS:  $m/z$  373.2 (M+H) $^+$ 。

[1249] 化合物480-6-(4-氨基-嘧啶-2-基)-N-(3,5-二氟代-苯基)-N'-(2,2,2-三氟代-乙基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

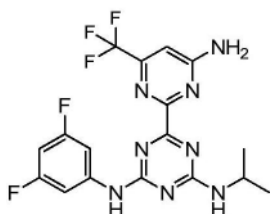
[1250]



[1251]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.29-8.26 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 6.67-6.59 (m, 2H), 4.44-4.20 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  399.2 (M+H) $^+$ 。

[1252] 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-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

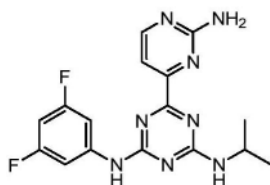
[1253]



[1254]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 7.53 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.98 (s, 1H), 6.63-6.55 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 1H), 1.34 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  427.1 (M+H) $^+$ 。

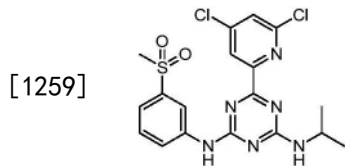
[1255] 化合物482-6-(2-氨基-嘧啶-4-基)-N-(3,5-二氟代-苯基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

[1256]



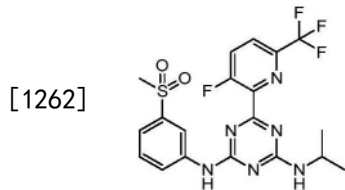
[1257]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.47-8.46 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 4.26-4.22 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  372.3 (M+H) $^+$ 。

[1258] 化合物483-6-(4,6-二氯吡啶-2-基)-N2-异丙基-N4-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



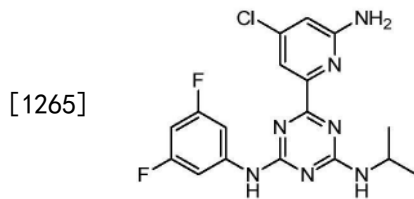
[1260]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.40 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34-8.18 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 4.23 (br, 1H), 3.18 (m, 3H), 1.20 (s, 6H)。LC-MS: $m/z$  475.0 (M+H) $^+$ 。

[1261] 化合物484-6-(3-氟代-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-异丙基-N<sup>4</sup>-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



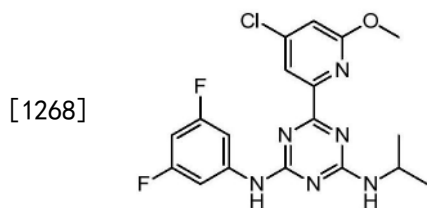
[1263]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.52 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.79 (br, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.11 (d, 3H), 1.31-1.21 (m, 6H)。LC-MS: $m/z$  471.1 (M+H) $^+$ 。

[1264] 化合物485-6-(6-氨基-4-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>4</sup>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[1266]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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 (M+H) $^+$ 。

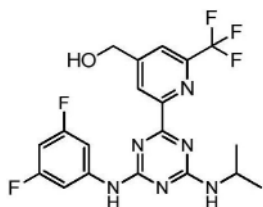
[1267] 化合物486-6-(4-氯代-6-甲氧基吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>4</sup>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[1269]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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 (M+H) $^+$ 。

[1270] 化合物487-(2-(4-((3,5-二氟苯基)氨基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇

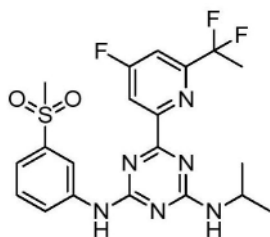
[1271]



[1272]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.52 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.47-4.22 (m, 1H), 1.33-1.31 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  441.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1273] 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-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

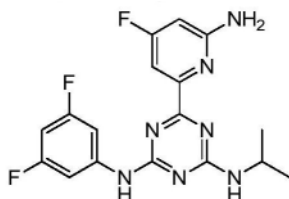
[1274]



[1275]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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)。

[1276] 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

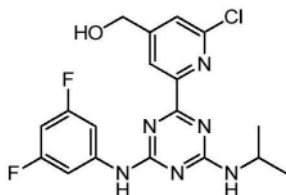
[1277]



[1278]  $^1\text{H}$  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)。

[1279] 化合物490-(2-氯代-6-(4-((3,5-二氟苯基)氨基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-4-基)甲醇

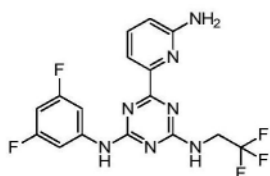
[1280]



[1281]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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)。LC-MS: $m/z$  407.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1282] 化合物491-6-(6-氨基吡啶-2-基)- $\text{N}^2$ -(3,5-二氟苯基)- $\text{N}^4$ -(2,2,2-三氟乙基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

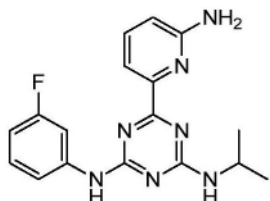
[1283]



[1284]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.10-8.07 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  398.2 (M+H) $^+$ 。

[1285] 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

[1286]

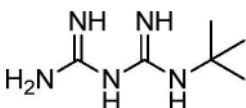


[1287]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.04-8.00 (m, 1H), 7.83 (br, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.51-4.25 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)。LC-MS: $m/z$  340.2 (M+H) $^+$ 。

[1288] 化合物493-6-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-N2-(叔-丁基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

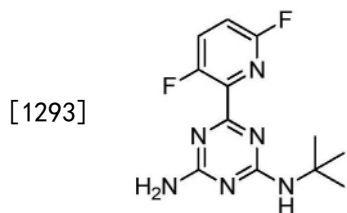
[1289] 步骤1:(E)-2-(叔-丁基)-1-(二氨基亚甲基)胍的制备。向1-苯基-2-氰基胍(10g, 0.119mol)于乙醇/水(176.5mL/70.6mL)中的混合物添加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (14.9g, 0.059mol), 接着添加2-甲基丙-2-胺(11.3g, 0.155mol)。将混合物加热至回流持续16小时。在25℃至30℃下向混合物添加水(137mL)和HCl水溶液(59.5mL于100mL的水中)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。然后添加 $\text{Na}_2\text{S}$ (47.6g于100mL的水中)并且搅拌另外30分钟。滤出不溶性CuS。将滤液冷却至10℃并且逐滴添加NaOH水溶液(27g NaOH于100mL水中)。将混合物用二氯甲烷萃取(100mL $\times$ 3)。将水层浓缩并且将残余物中添加二氯甲烷(200mL)并且将混合物搅拌1小时,并且过滤混合物。浓缩滤液以得到呈褐色固体的(E)-2-(叔-丁基)-1-(二氨基亚甲基)胍。

[1290]



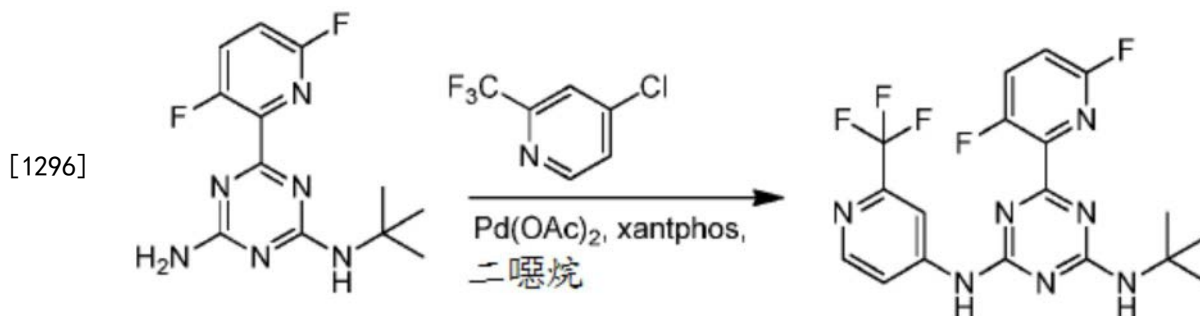
[1291]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32-1.37 (m, 9H)。

[1292] 步骤2:N2-(叔-丁基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备。将(E)-2-(叔-丁基)-1-(二氨基亚甲基)胍(1.2g, 7.6mmol)、3,6-二氟吡啶甲酸甲酯(1.3g, 7.6mol)以及MeONa(0.9g, 15.2mol)于MeOH(25mL)中的混合物在室温下搅拌5小时。TLC显示反应完成。将混合物倒入水(15mL)中,用EA(50mL)萃取三次。将合并的有机层干燥、浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以得到呈白色固体的N2-(叔-丁基)-6-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

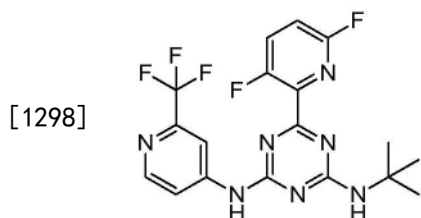


[1294]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.5 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 5.4 (B, 1H), 5.1-5.2 (br s, 2H), 4.4 (m, 9H)。

[1295] 步骤3:  $\text{N}^2$ - (叔-丁基) -6- (3,6-二氟吡啶-2-基) - $\text{N}^4$ - (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备

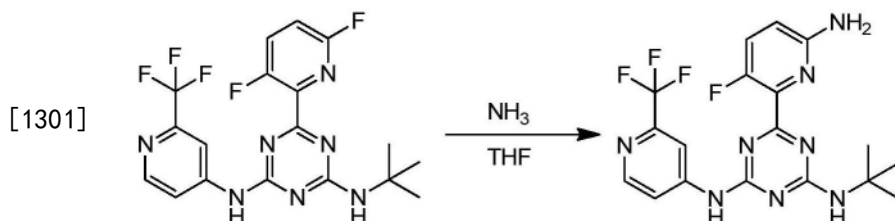


[1297] 在 $\text{N}^2$ 保护下向 $\text{N}^2$ - (叔-丁基) -6- (3,6-二氟吡啶-2-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (0.4g, 1.4mmol)、4-氯代-2- (三氟甲基) 吡啶 (0.31g, 1.7mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.7g, 2.1mmol) 以及 X-phos (0.048g, 0.07mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的混合物添加  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。将反应混合物加热至  $80^\circ\text{C}$  并且搅拌 2 小时。TLC 显示反应完成。将反应混合物添加水 (10mL) 中, 用 EA (100mL) 萃取三次。将合并的有机层干燥并且浓缩。将残余物通过标准方法进行纯化以得到  $\text{N}^2$ - (叔-丁基) -6- (3,6-二氟吡啶-2-基) - $\text{N}^4$ - (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺。



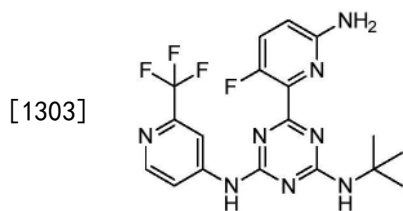
[1299]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.6-8.4 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 1.45 (m, 9H)。

[1300] 步骤4: 6- (6-氨基-3-氟吡啶-2-基) - $\text{N}^2$ - (叔-丁基) - $\text{N}^4$ - (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺-化合物494的制备



[1302] 向  $\text{N}^2$ - (叔-丁基) -6- (3,6-二氟吡啶-2-基) - $\text{N}^4$ - (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (300mg, 0.7mmol) 和  $\text{CuI}$  (134mg, 0.7mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液添加饱和  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$  (15mL) 溶液。将反应混合物在密封反应器中在  $130^\circ\text{C}$  下搅拌 10 小时。LCMS 显示反应

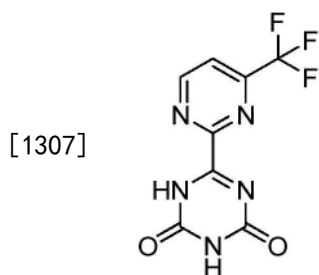
完成。将溶剂去除并且将残余物通过标准方法进行纯化以得到6-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-(叔-丁基)-N<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。



[1304] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ8.63 (m, 1H) , 8.45 (m, 1H) , 7.85 (m, 1H) , 7.5-7.4 (m, 1H) , 6.75 (m, 1H) , 1.5 (m, 9H) 。

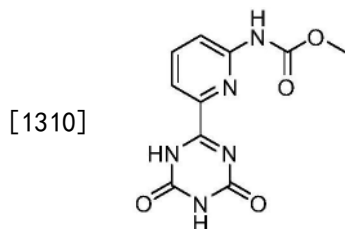
[1305] 根据方案3,步骤2中所概述的一般策略,制备以下中间体:

[1306] 6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮



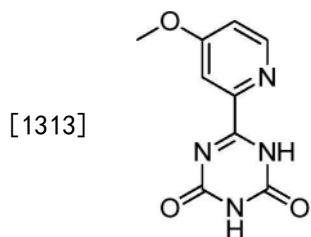
[1308] LCMS:m/z 260.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1309] 6-(4,6-二氧化-1,4,5,6-四氢-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



[1311] LCMS:m/z 264.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1312] 6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮

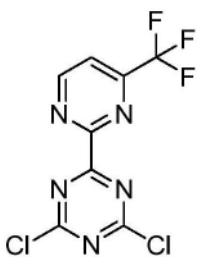


[1314] LCMS:m/z 221.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1315] 根据方案3,步骤3中所概述的一般策略,制备以下中间体:

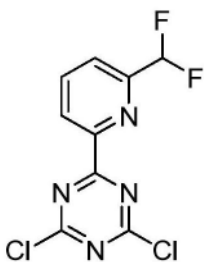
[1316] 2,4-二氯代-6-(4-(三氟甲基)-嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪。

[1317]

[1318] LCMS:m/z 296.0 (M+H)<sup>+</sup>.

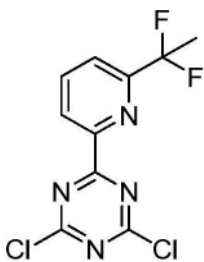
[1319] 2,4-二氯代-6-(6-二氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪

[1320]

[1321] LCMS:m/z 277.0 (M+H)<sup>+</sup>.

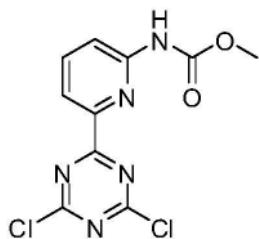
[1322] 2,4-二氯代-6-[6-(1,1-二氟乙基)-吡啶-2-基]-[1,3,5]三嗪

[1323]

[1324] LCMS:m/z 290.9 (M+H)<sup>+</sup>.

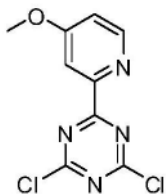
[1325] 6-(4,6-二氯代-1,3,5-三嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

[1326]

[1327] LCMS:m/z 300.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1328] 2,4-二氯代-6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪

[1329]

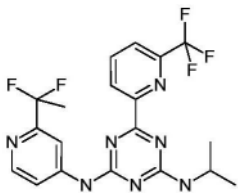
[1330] LCMS:m/z 257.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1331] 根据方案3,步骤4至5中所概述的一般策略,从适当的试剂和中间体制备以下化合物:

[1332] 化合物494-N-[2-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-4-基]-N'-异丙基-6-(6-三氟甲基-

吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

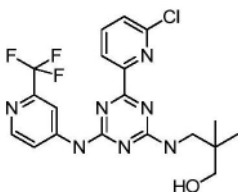
[1333]



[1334]  $^1\text{H NMR}$  (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,  $J=18.8\text{Hz}$ , 2H), 1.32 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  440.3 (M+H) $^+$ 。

[1335] 化合物495-3-[4-(6-氯代-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]-2,2-二甲基-丙-1-醇

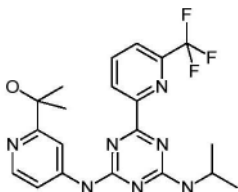
[1336]



[1337]  $^1\text{H NMR}$  (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.,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  454.3 (M+H) $^+$ 。

[1338] 化合物496-2-{4-[4-异丙基氨基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-基}-丙-2-醇

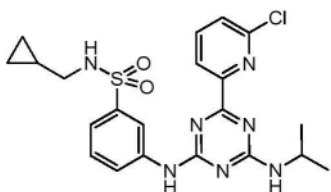
[1339]



[1340]  $^1\text{H NMR}$  (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.,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  434.3 (M+H) $^+$ 。

[1341] 化合物497-3-[4-(6-氯代-吡啶-2-基)-6-异丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-N-环丙基甲基-苯磺酰胺

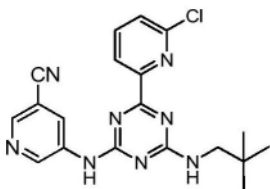
[1342]



[1343]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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.,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.36-1.28 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 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) $^+$ 。

[1344] 化合物498-5-[4-(6-氯代-吡啶-2-基)-6-(2,2-二甲基-丙基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-烟腈

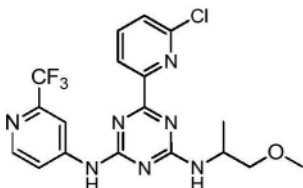
[1345]



[1346]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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, 9H)。LC-MS:m/z 395.2 (M+H) $^+$ 。

[1347] 化合物499-6-(6-氯代-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

[1348]

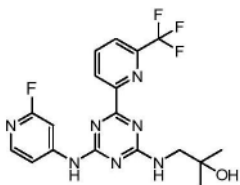


[1349]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.62-8.43 (m, 3H), 8.25-8.61 (m, 3H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.32-1.26 (s, 3H)。LC-MS:m/z 440.3 (M+H) $^+$ 。

[1350] 化合物500-1-[4-(2-氟代-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

[1351] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代t-BuONa外)产生标题化合物。

[1352]

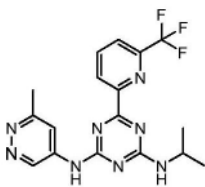


[1353]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.79-8.81 (d, J=8Hz, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.36 (s, 6H)。LC-MS:m/z 424.2 (M+H) $^+$ 。

[1354] 化合物501-N-异丙基-N'-(6-甲基-哒嗪-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

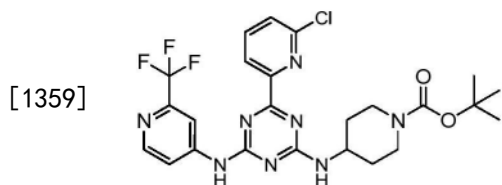
[1355] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代t-BuONa外)产生标题化合物。

[1356]



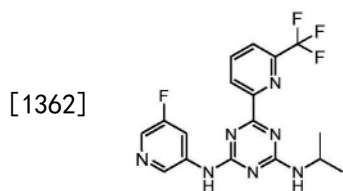
[1357]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 9.30-8.85 (m, 2H), 8.78-8.80 (d, J=8Hz, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.07-8.15 (m, 1H), 4.36-4.55 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.38-1.41 (m, 6H)。LC-MS:m/z 391.2 (M+H) $^+$ 。

[1358] 化合物502-4-[4-(6-氯代-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-甲酸叔丁酯



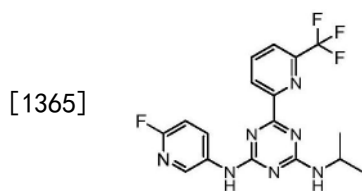
[1360]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.51-8.55 (m, 2H), 8.27 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.77 (t, J=8Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.28-7.33 (m., 1H), 5.65 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.95-4.11 (m, 3H), 2.88-2.93 (m., 2H), 2.02 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.41-1.51 (m, 11H)。LC-MS:m/z 552.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1361] 化合物503-N-(5-氟代-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



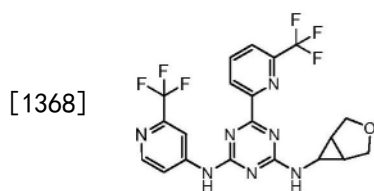
[1363]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.66-8.62 (m, 2H), 8.54 (br, 1H), 8.17 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 1.26 (d, J=4.2Hz, 6H)。LC-MS:m/z 394.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1364] N-(6-氟代-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



[1366]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.53-8.50 (m, 2H), 8.46-8.24 (m, 1H), 8.07 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 394.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1367] 化合物504-N-(3-氧杂-双环[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

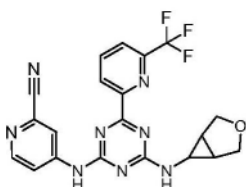


[1369]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.60 (dd, J=8.0Hz, 2.0, 1H) 8.53 (dd, J=5.6Hz, 1.6, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 1H), 4.10 (d, J=7.4Hz, 2H), 3.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.06 (s, 2H)。LC-MS:m/z 484.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1370] 化合物505-4-[4-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基氨基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-甲腈

[1371] 使用以上所描述的标准工序(除用Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>替代t-BuONa外)产生标题化合物。

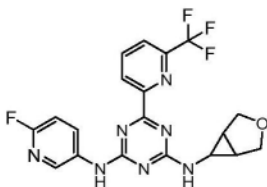
[1372]



[1373]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.51 (m, 3H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 4.12 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (s, 1H), 2.02 (s, 2H)。LC-MS:  $m/z$  441.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[1374] 化合物506-N-(6-氟代-吡啶-3-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

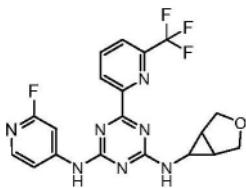
[1375]



[1376]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.61 (m, 2H), 8.38 (br, 1H), 8.16 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (dd,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2.4, 1H), 4.04 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.64 (s, 1H), 1.94 (s, 1H)。LC-MS:  $m/z$  433.9 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[1377] N-(2-氟代-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

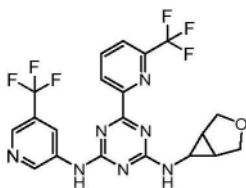
[1378]



[1379]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.68-8.66 (m, 1H), 8.24-7.97 (m, 4H), 7.50 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (s, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  433.9 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[1380] 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

[1381]

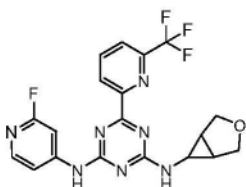


[1382]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.38 (br, 1H), 8.82-8.42 (m, 4H), 8.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.81 (s, 1H), 2.15 (s, 2H)。LC-MS:  $m/z$  484.3 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[1383] 化合物508-N-(2-氟代-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

[1384] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代 $t\text{-BuONa}$ 外)产生标题化合物。

[1385]

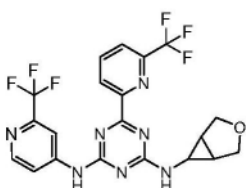


[1386]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.48-8.50 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.97-8.15 (m, 3H), 7.79-7.96 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 4.13-4.15 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.83-3.85 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 2.78 (s, 1H), 2.07-2.10 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H)。LC-MS: $m/z$  400.1 (M+H) $^+$ 。

[1387] 化合物509-N-(3-氧杂-双环[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

[1388] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代t-BuONa外)产生标题化合物。

[1389]

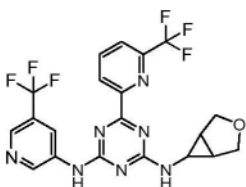


[1390]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.47-8.66 (m, 2H), 8.07-8.28 (m, 3H), 7.76-7.78 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.80-3.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.82 (s, 1H), 2.04-2.16 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  450.1 (M+H) $^+$ 。

[1391] 化合物510-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

[1392] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代t-BuONa外)产生标题化合物。

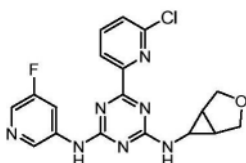
[1393]



[1394]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.05-9.20 (m, 1H), 8.36-8.45 (m, 3H), 7.96-7.97 (m, 1H), 7.57-7.60 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.04-4.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.75-3.77 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.78 (s, 1H), 1.94 (s, 2H)。LC-MS: $m/z$  450.1 (M+H) $^+$ 。

[1395] 化合物511-6-(6-氯代-吡啶-2-基)-N-(5-氟代-吡啶-3-基)-N'-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

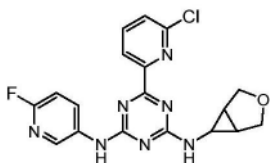
[1396]



[1397]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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, 2H)。LC-MS: $m/z$  400.2 (M+H) $^+$ 。

[1398] 化合物512-6-(6-氯代-吡啶-2-基)-N-(6-氟代-吡啶-3-基)-N'-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

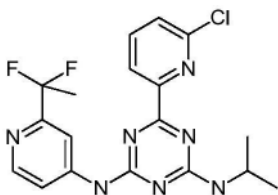
[1399]



[1400]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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, 2H)。LC-MS:m/z 400.2 (M+H) $^+$ 。

[1401] 化合物513-6-(6-氯代-吡啶-2-基)-N-[2-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-4-基]-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

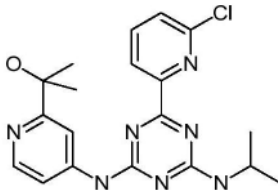
[1402]



[1403]  $^1\text{H NMR}$  (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=18.8Hz, 2H), 1.31 (t, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 406.3 (M+H) $^+$ 。

[1404] 化合物514-2-{4-[4-(6-氯代-吡啶-2-基)-6-异丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-基}-丙-2-醇

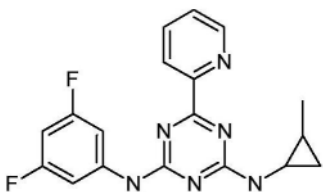
[1405]



[1406]  $^1\text{H NMR}$  (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=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 400.3 (M+H) $^+$ 。

[1407] 化合物515-N-(3,5-二氟代-苯基)-N'-(2-甲基-环丙基)-6-吡啶-2-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

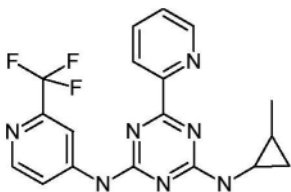
[1408]



[1409]  $^1\text{H NMR}$  (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, 1H)。LC-MS:m/z 455.2 (M+H) $^+$ 。

[1410] 化合物516-N-(2-甲基-环丙基)-6-吡啶-2-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

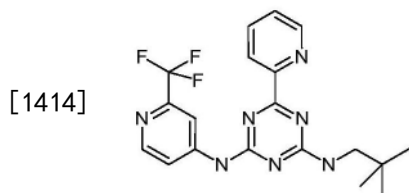
[1411]



[1412]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.73-7.98 (m, 6H), 7.61-7.58 (m, 1H), 2.79-2.54 (m, 1H), 1.20

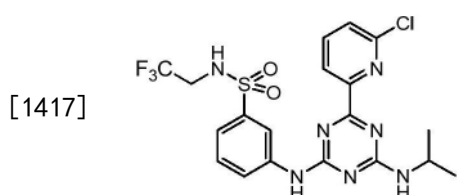
(d, J=6.0Hz, 3H), 0.85-0.81 (m., 1H), 0.71-0.67 (m, 2H)。LC-MS:m/z 388.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1413] 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



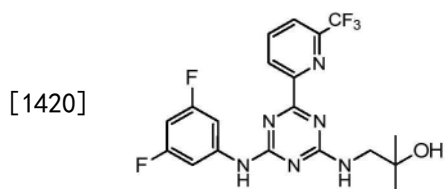
[1415] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.75-8.49 (m, 4H), 8.03-7.76 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 0.99 (s., 9H)。LC-MS:m/z 404.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1416] 化合物518-3-[4-(6-氯代-吡啶-2-基)-6-异丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-N-(2,2,2-三氟代-乙基)-苯磺酰胺



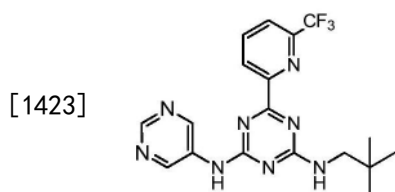
[1418] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.74 (s, 1H), 8.70-8.40 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.30-8.11 (m, 1H), 8.09-8.01 (m., 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 1.23-1.20 (d, J=12Hz, 6H)。LC-MS:m/z 501.8 (M+H)<sup>+</sup>。

[1419] 化合物520-1-[4-(3,5-二氟代-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



[1421] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.66-8.68 (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=20Hz, 2H), 1.29 (s, 6H)。LC-MS:m/z 441.2 (M+H)<sup>+</sup>。

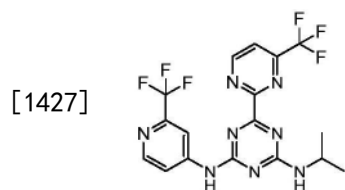
[1422] 化合物521-N-(2,2-二甲基-丙基)-N'-嘧啶-5-基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



[1424] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.28-9.31 (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, 9H)。LC-MS:m/z 405.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1425] 化合物522-N2-异丙基-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

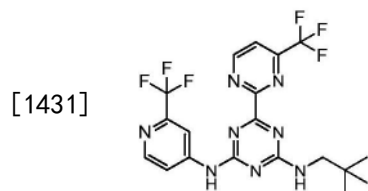
[1426] 使用以上所描述的标准工序(除用Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>替代t-BuONa外)得到标题化合物。



[1428] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ10.63-10.81-10.95 (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)<sup>+</sup>。

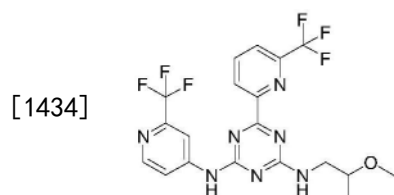
[1429] 化合物523-N2-新戊基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[1430] 使用以上所描述的标准工序(除用Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>替代t-BuONa外)产生标题化合物。



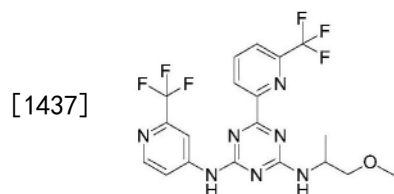
[1432] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ10.70-10.95 (m, 1H) , 9.23 (d, J=6.0Hz, 1H) , 8.86 (s, 1H) , 8.36-8.76 (m, 3H) , 7.64-7.66 (m, 1H) , 3.29-3.35 (m, 2H) , 0.90-1.0.95 (m, 9H) 。LC-MS:m/z 473.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1433] 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



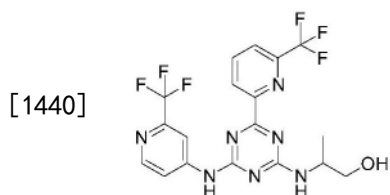
[1435] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.75-8.77 (m, 1H) , 8.66-8.67 (m, 1H) , 8.50-8.52 (m, 1H) , 8.36-8.38 (m, 1H) , 8.1.7-8.18 (m, 1H) , 7.91-7.92 (m, 1H) , 3.52-3.80 (m, 3H) , 3.45 (s, 3H) , 1.27-1.255 (d, J=6.0Hz, 2H) 。LC-MS:m/z 474.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1436] 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



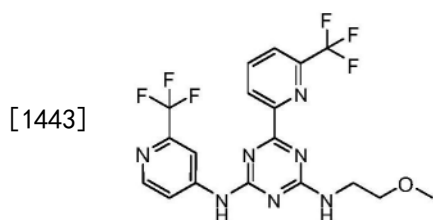
[1438] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.69-8.67 (m, 1H) , 8.61-8.29 (m, 2H) , 8.22-7.87 (m, 3H) , 4.62-4.37 (m, 1H) , 3.57-3.46 (m, 2H) , 3.31 (s, 3H) , 1.33-1.30 (m, 3H) 。LC-MS:m/z 473.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[1439] 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



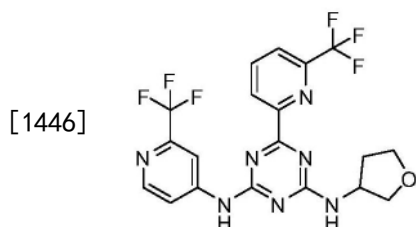
[1441]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.73-8.48 (m, 3H), 8.23-7.92 (m, 3H), 4.62-4.29 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 1.335-1.319 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  459.9 (M+H) $^+$ 。

[1442] 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



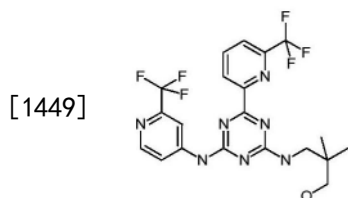
[1444]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.67-8.69 (m, 1H), 8.50-8.61 (m, 2H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  474.3 (M+H) $^+$ 。

[1445] 化合物529-N-(四氢-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



[1447]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

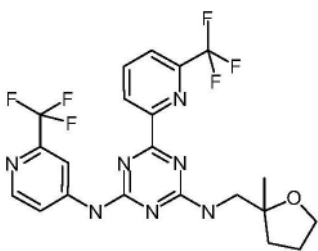
[1448] 化合物530-2,2-二甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丙-1-醇



[1450]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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, 6H)。LC-MS: $m/z$  488.3 (M+H) $^+$ 。

[1451] 化合物531-N-(2-甲基-四氢-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

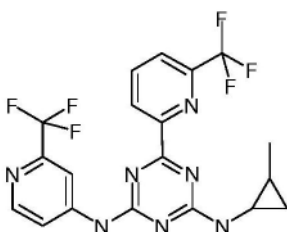
[1452]



[1453]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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)。LC-MS:m/z 500.3 (M+H) $^+$ 。

[1454] 化合物532-N-(2-甲基-环丙基)-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

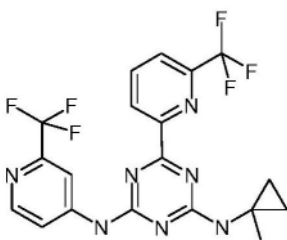
[1455]



[1456]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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)。LC-MS:m/z 456.2 (M+H) $^+$ 。

[1457] 化合物533-N-(1-甲基-环丙基)-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

[1458]

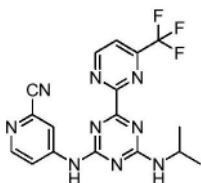


[1459]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.85-8.65 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.82 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H)。LC-MS:m/z 456.2 (M+H) $^+$ 。

[1460] 化合物534-4-[4-异丙基氨基-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-甲腈

[1461] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代t-BuONa外)产生标题化合物。

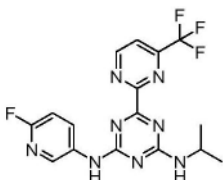
[1462]



[1463]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.33-9.31 (m, 1H), 8.65 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.47 (dd, J=7.2Hz, 5.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 1.32 (dd, J=12Hz, 6.0Hz, 6H)。LC-MS:m/z 402.2 (M+H) $^+$ 。

[1464] 化合物535-N-(6-氟代-吡啶-3-基)-N'-异丙基-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

[1465]

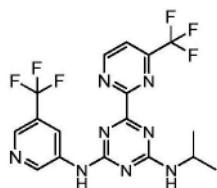


[1466]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.30 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.05 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 1.28 (dd,  $J=10.8\text{Hz}$ , 6.4Hz, 6H)。LC-MS: $m/z$  395.2 (M+H) $^+$ 。

[1467] 化合物536-N-异丙基-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

[1468] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代t-BuONa外)产生标题化合物。

[1469]

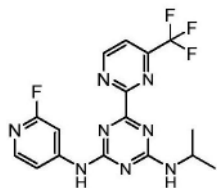


[1470]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.31-9.33 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.98-9.11 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06-8.07 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 4.26-4.63 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 6H)。LC-MS: $m/z$  445.3 (M+H) $^+$ 。

[1471] 化合物537-N-(2-氟代-吡啶-4-基)-N'-异丙基-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

[1472] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代t-BuONa外)产生标题化合物。

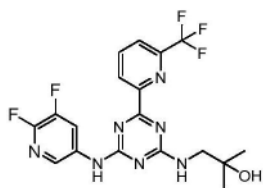
[1473]



[1474]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.41-9.42 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 7.59-7.82 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 1.32-1.41 (m, 6H)。LC-MS: $m/z$  395.2 (M+H) $^+$ 。

[1475] 化合物539-1-(4-(5,6-二氟吡啶-3-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

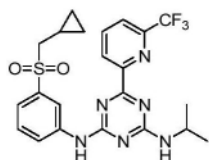
[1476]



[1477]  $^1\text{H}$  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) $^+$ 。

[1478] 化合物540-1-[4-(6-氟代-5-甲基-吡啶-3-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

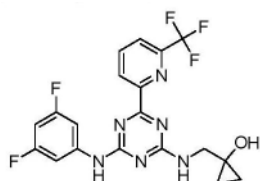
[1479]



[1480]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.94 (s, 1H), 8.78 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.86 (m, 3H), 4.41-4.48 (m, 1H), 3.20 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.37 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 0.98-1.06 (m, 1H), 0.53-0.57 (m, 2H), 0.17-0.21 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  493.1 (M+H) $^+$ 。

[1481] 化合物541-1- { [4- (3,5-二氟代-苯基氨基) -6- (6-三氟甲基-吡啶-2-基) - [1,3,5]三嗪-2-基氨基] -甲基} -环丙醇

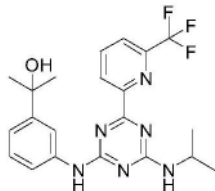
[1482]



[1483]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.628-8.543 (m, 1H), 8.336-8.281 (m, 1H), 8.107-8.088 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.788-7.767 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 1.30 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.842-6.797 (m, 1H), 5.503-5.428 (d,  $J=30\text{Hz}$ , 1H), 3.629-3.567 (m, 2H), 0.666-0.584 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  439.0 (M+H) $^+$ 。

[1484] 化合物542-2- {3- [4- 异丙基氨基-6- (6-三氟甲基-吡啶-2-基) - [1,3,5]三嗪-2-基氨基] -苯基} -丙-2-醇

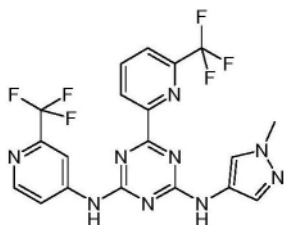
[1485]



[1486]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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,  $J=33.2\text{Hz}$ , 3H), 1.288-1.188 (d,  $J=40\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  433.1 (M+H) $^+$ 。

[1487] 化合物543-N- (1-甲基-1H-吡啶-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

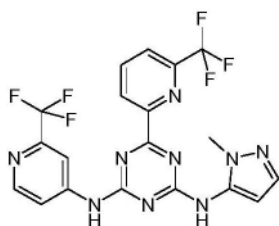
[1488]



[1489]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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) $^+$ 。

[1490] 化合物544-N- (2-甲基-2H-吡啶-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

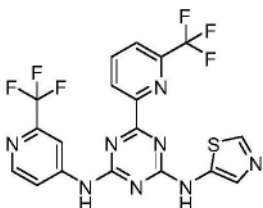
[1491]



[1492]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.32 (m, 4H), 8.25-8.00 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.83 (s, 3H)。LC-MS:m/z 482.3 (M+H) $^+$ 。

[1493] 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

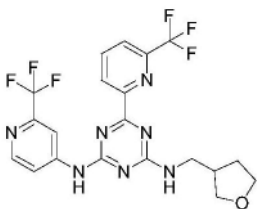
[1494]



[1495]  $^1\text{H}$  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) $^+$ 。

[1496] 化合物547-N-(四氢-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

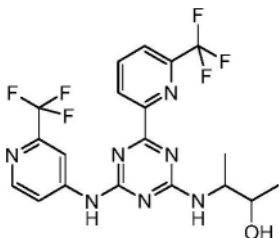
[1497]



[1498]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.78-8.76 (d, J=8Hz 1H), 8.70-8.68 (d, J=5.6Hz 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) $^+$ 。

[1499] 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

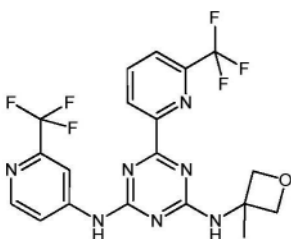
[1500]



[1501]  $^1\text{H}$  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) $^+$

[1502] 化合物549-N-(3-甲基-环氧丙烷-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

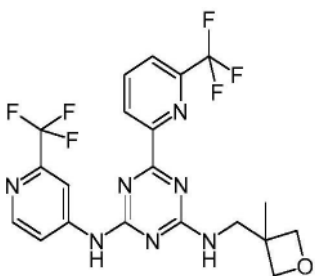
[1503]



[1504]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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, 3H)。LC-MS:m/z 472.3 (M+H) $^+$

[1505] 化合物550-N-(3-甲基-环氧丙烷-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

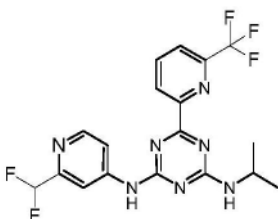
[1506]



[1507]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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, 3H)。LC-MS:m/z 486.3 (M+H) $^+$

[1508] 化合物551-N-(2-二氟甲基-吡啶-4-基)-N'-异丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

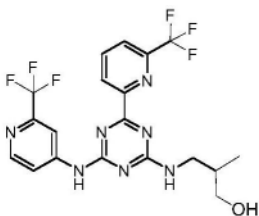
[1509]



[1510]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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=8Hz, 6H)。LC-MS:m/z 426.2 (M+H) $^+$

[1511] 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

[1512]

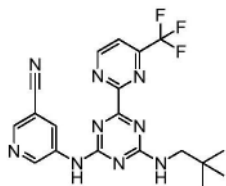


[1513]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.69 (m, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.28-7.96 (m, 3H), 4.64-3.29 (m, 4H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.04-0.998 (m, 3H)。LC-MS:m/z 474.2 (M+H) $^+$

[1514] 化合物554-5-[4-(2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-烟腈

[1515] 使用以上所描述的标准工序(除用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 替代t-BuONa外)产生标题化合物。

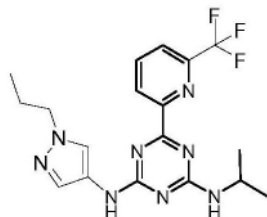
[1516]



[1517]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1518] 化合物555-N-异丙基-N'-(1-丙基-1H-吡啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

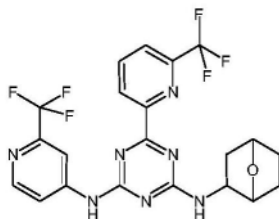
[1519]



[1520]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$

[1521] 化合物556-N-(7-氧杂-双环[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

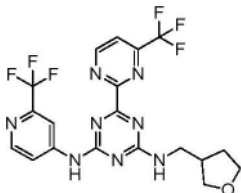
[1522]



[1523]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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, 2H), 1.78-1.23 (m, 4H)。LC-MS:m/z 498.2 (M+H) $^+$

[1524] 化合物557-N $^2$ -((四氢呋喃-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

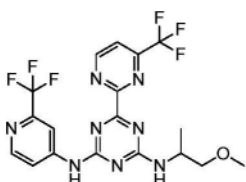
[1525]



[1526]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  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) $^+$ 。

[1527] 化合物558-N $^2$ -(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

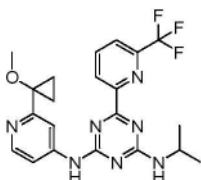
[1528]



[1529]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9.31 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 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) $^+$ 。

[1530] 化合物559-N-异丙基-N'-[2-(1-甲氧基-环丙基)-吡啶-4-基]-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

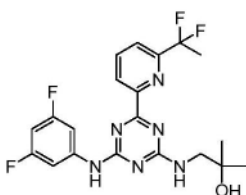
[1531]



[1532]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.71 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.18-8.31 (m, 3H), 7.93-7.98 (m, 1.3H), 7.58-7.59 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 0.7H), 4.34-4.62 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.33-1.34 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 1.23-1.28 (m, 4H)。LC-MS: $m/z$  446.2 (M+H) $^+$

[1533] 化合物560-1-[4-[6-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-2-基]-6-(3,5-二氟代-苯基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇

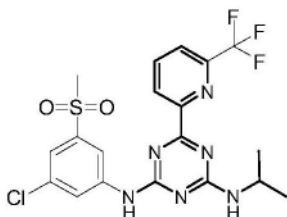
[1534]



[1535]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.65-8.88 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.30-8.35 (d,  $J=20\text{Hz}$ , 1H), 8.10-8.12 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 3.58-3.64 (d,  $J=24\text{Hz}$ , 1H), 2.13-2.25 (m, 3H), 1.35-1.37 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  437.1 (M+H) $^+$

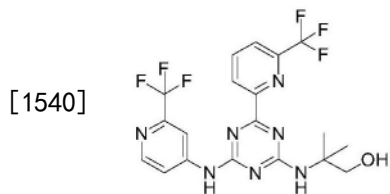
[1536] 化合物561-N-(3-氯代-5-甲磺酰基-苯基)-N'-异丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

[1537]



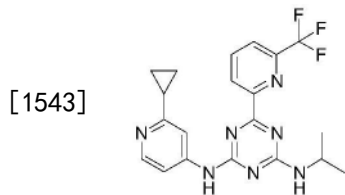
[1538]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.70-8.67 (m, 2H), 8.24-8.17 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.58-7.55 (s., 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.33-1.31 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  487.2 (M+H) $^+$

[1539] 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



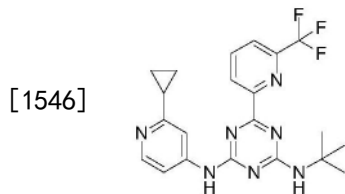
[1541]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.70-8.68 (d,  $J=8\text{Hz}$  1H), 8.64-7.88 (m, 5H), 8.53-8.52 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.523-1.496 (d,  $J=10.8\text{Hz}$  6H)。LC-MS: $m/z$  474.3 (M+H) $^+$ 。

[1542] 化合物563-N-(2-环丙基-吡啶-4-基)-N'-异丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



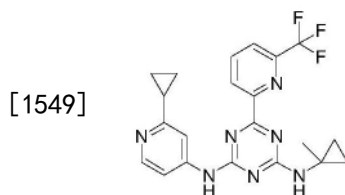
[1544]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.78-8.76 (m, 1H), 8.48-8.35 (m, 2H), 8.17-8.06 (m, 3H), 4.39-4.36 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 8H), 1.21-1.19 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  416.1 (M+H) $^+$ 。

[1545] 化合物564-N-叔丁基-N'- (2-环丙基-吡啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



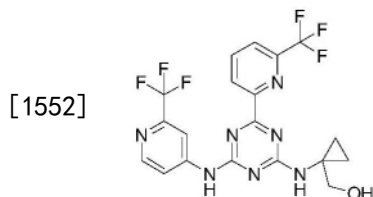
[1547]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.68-8.66 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.98-7.64 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.11-1.01 (m, 4H)。LC-MS: $m/z$  430.1 (M+H) $^+$ 。

[1548] 化合物565-N-(2-环丙基-吡啶-4-基)-N'- (1-甲基-环丙基)-6-(6-三氟代甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



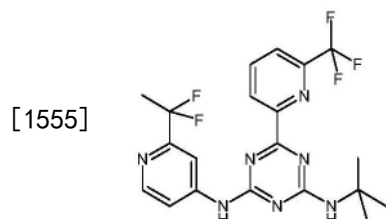
[1550]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.69-8.67 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.01-7.86 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  428.1 (M+H) $^+$ 。

[1551] 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]-环丙基}-甲醇



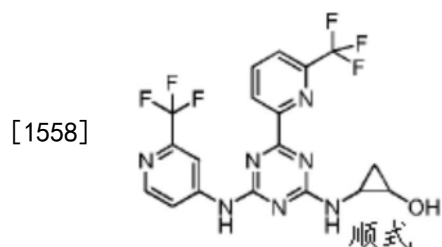
[1553]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.74-8.69 (m, 2H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.25-7.58 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.02-0.95 (m, 4H)。LC-MS:m/z 494.2 (M+H) $^+$ 。

[1554] 化合物567-N-叔-丁基-N'-[2-(1,1-二氟代-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



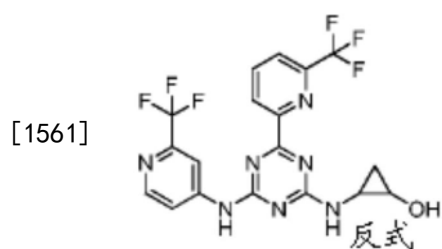
[1556]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.72-8.44 (m, 3H), 8.25-7.77 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.58 (s, 9H)。LC-MS:m/z 454.1 (M+H) $^+$ 。

[1557] 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]-环丙醇



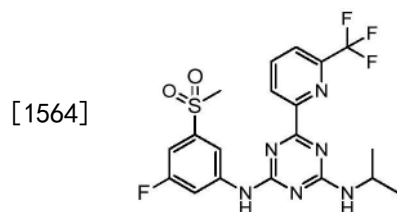
[1559]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.31-8.90 (m, 3H), 8.15-8.30 (m, 2H), 7.93-8.05 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 1.10-1.25 (m, 1H), 0.89-0.99 (m, 1H)。LC-MS:m/z 458.2 (M+H) $^+$ 。

[1560] 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]-环丙醇



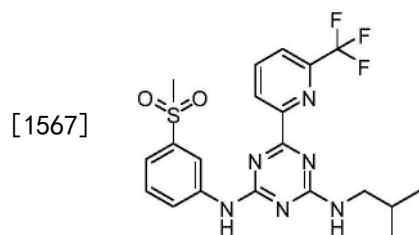
[1562]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.35-8.90 (m, 3H), 8.13-8.34 (m, 2H), 7.97-8.05 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 2.72-3.01 (m, 1H), 1.08-1.25 (m, 1H), 0.90-0.99 (m, 1H)。LC-MS:m/z 458.2 (M+H) $^+$ 。

[1563] 化合物570-N2-(3-氟代-5-(甲基磺酰基)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



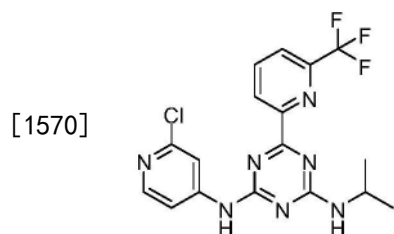
[1565]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.70-8.62 (m, 2H), 8.21-7.84 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.31 (dd, 6H)。LC-MS:m/z 470.0 (M+H) $^+$ 。

[1566] 化合物571-N2-异丁基-N4-(3-(甲基磺酰基)苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



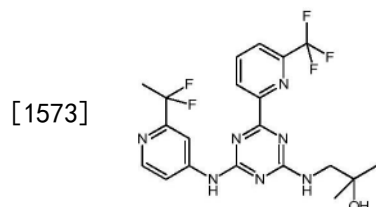
[1568]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 8.7-8.9 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.6-7.86 (m, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.0-1.1 (d, J=16Hz, 6H)。LC-MS:m/z 467.1 (M+H) $^+$ 。

[1569] 化合物572-N2-(2-氯吡啶-4-基)-N4-异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



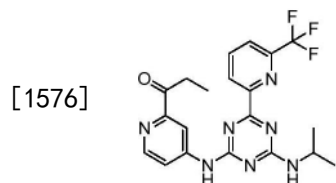
[1571]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.2-10.5 (m, 1.0H), 8.85-8.65 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.25-8.45 (m, 3H), 8.1 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 4.1-4.4 (m, 1H), 1.2 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 410.1 (M+H) $^+$ 。

[1572] 化合物573-1-[4-[2-(1,1-二氟代-乙基)-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



[1574]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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, 6H)。LC-MS:m/z 492.1 (M+Na) $^+$ 。

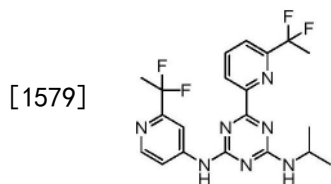
[1575] 化合物574-1-{4-[4-异丙基氨基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-基}-丙-1-酮



[1577]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.69 (s, 0.7H), 8.63-8.64 (d, J=8Hz, 1H), 8.38-8.40 (dd,  $J_1=5.2\text{Hz}$ ,  $J_2=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13-8.18 (q, J=8Hz, 1H), 7.78-8.03 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H),

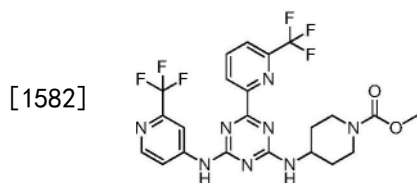
3.12-3.16 (m, 2H), 1.25-1.29 (m, 6H), 1.11-1.14 (m, 3H)。LC-MS:m/z 375.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1578] 化合物576-6-[6-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-2-基]-N-[2-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-4-基]-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



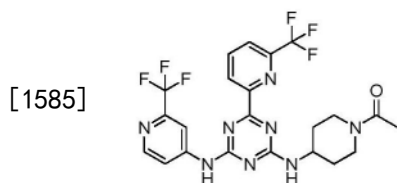
[1580] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.78-8.80 (d, J=6Hz, 1H), 8.69-8.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.26-8.53 (m, 1H), 8.05-8.19 (m, 2H), 4.39-4.60 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 6H), 1.40-1.46 (m, 6H)。LC-MS:m/z 436.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1581] 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



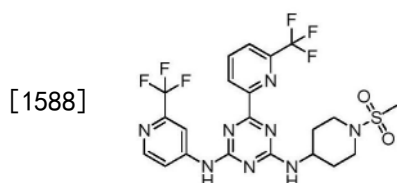
[1583] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.30-8.78 (m, 3H), 7.82-8.29 (m, 3H), 4.10-4.39 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.99-3.18 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H)。LC-MS:m/z 543.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1584] 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



[1586] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.62-8.87 (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>。

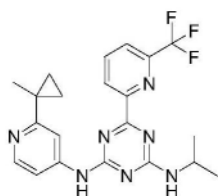
[1587] 化合物580-N-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



[1589] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.67-8.93 (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=10.4Hz, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H), 1.77-1.98 (m, 2H)。LC-MS:m/z 563.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1590] 化合物581-N-异丙基-N'-[2-(1-甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

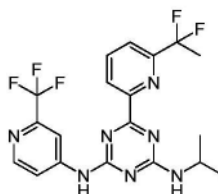
[1591]



[1592]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.73-8.69 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 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)。LC-MS: $m/z$  430.1 (M+H) $^+$ 。

[1593] 化合物582-6-[6-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-2-基]-N-异丙基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

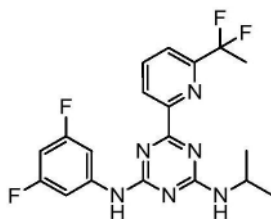
[1594]



[1595]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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,  $J=13.2\text{Hz}$ , 3H), 1.35 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  440.1 (M+H) $^+$ 。

[1596] 化合物583-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

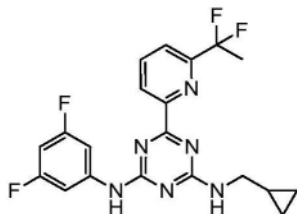
[1597]



[1598]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.53 (t, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.33-1.29 (m, 6H)。LC-MS: $m/z$  407.2 (M+H) $^+$ 。

[1599] 化合物584-N2-(环丙基甲基)-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

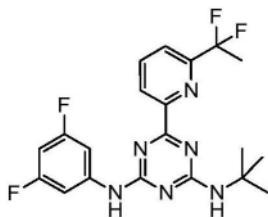
[1600]



[1601]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.51 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 3.42-3.36 (1H), 2.10 (t, 3H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  419.2 (M+H) $^+$ 。

[1602] 化合物585-N2-(叔-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

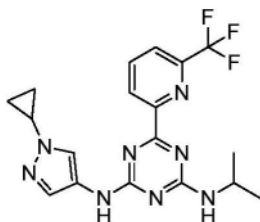
[1603]



[1604]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.85-8.49 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 2.10 (t, 3H), 1.53 (s, 9H)。LC-MS:m/z 421.1 (M+H) $^+$ 。

[1605] 化合物586-1-(4-((4-((环丙基甲基)氨基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈

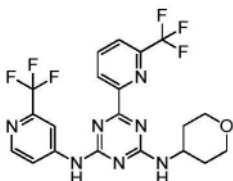
[1606]



[1607]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.62 (d, 1H), 8.16-7.56 (m, 4H), 4.47-4.23 (m, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 1.34-1.04 (m, 10H)。LC-MS:m/z 405.2 (M+H) $^+$ 。

[1608] 化合物587-N2-(四氢-2H-吡喃-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

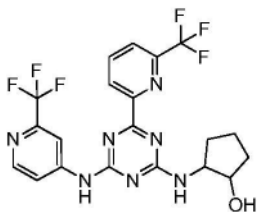
[1609]



[1610]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.7-8.25 (m, 3H), 8.25-7.7 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.65-3.5 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 2H)。LC-MS:m/z 486.3 (M+H) $^+$ 。

[1611] 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)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)环戊醇

[1612]



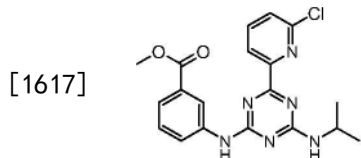
[1613]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.85-8.6 (m, 2.0H), 8.5-8.0 (m, 4H), 4.4-4.15 (m, 2H), 2.4-1.6 (m, 6H)。LC-MS:m/z 486.0 (M+H) $^+$ 。

[1614] 3-[4-(6-氯代-吡啶-2-基)-6-异丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-N-环丙基-苯甲酰胺的制备

[1615] 步骤1:3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基-氨基)苯甲酸甲酯的制备

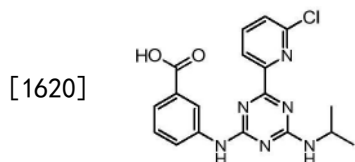
[1616] 向4-氯代-6-(6-氯吡啶-2-基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺(134mg, 0.47mmol)于甲苯(4mL)中的溶液添加3-氨基苯甲酸甲酯(85.6mg, 0.57mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (306.9mg,

0.94mmol)、BINAP (29.33mg, 0.047mmol) 以及  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (43.13mg, 0.047mmol)。将混合物用氮吹扫三次并且在  $110^\circ\text{C}$  下在 M.W. 辐射下搅拌 40 分钟。TLC (PE:EA=1:1) 显示反应完成。将混合物分配在  $\text{H}_2\text{O}$  (150mL) 与 EA (50mL) 之间。将有机层分离, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过 combi flash 进行纯化以得到呈黄色固体的 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基) 苯甲酸甲酯。



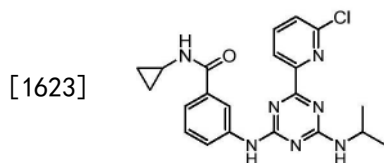
[1618] 步骤2: 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基) 苯甲酸的制备

[1619] 向 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基) 苯甲酸甲酯 (112mg, 0.28mmol) 于 MeOH (2mL) 中的溶液添加 NaOH (0.28mL, 3N)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。TLC (PE:EA=1:1) 显示反应完成。在真空中浓缩混合物。将残余物用 1N HCl 酸化至 pH = 6 并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL\*3) 萃取。浓缩合并的萃取物以得到呈黄色固体的 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基) 苯甲酸。



[1621] 步骤3: 3-[4-(6-氯代-吡啶-2-基)-6-异丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-N-环丙基-苯甲酰胺

[1622] 向 3-(4-(6-氯吡啶-2-基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基) 苯甲酸 (104mg, 0.27mmol) 于 DMF (4mL) 中的溶液添加 HATU (205mg, 0.54mmol)、NMM (81.93mg, 0.81mmol)。将混合物用氮吹扫并且在室温下搅拌过夜。LCMS 显示反应完成。将混合物倒入盐水 (150mL) 中并且用 EA (50mL\*2) 萃取。将合并的萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过标准方法进行纯化以得到标题化合物。

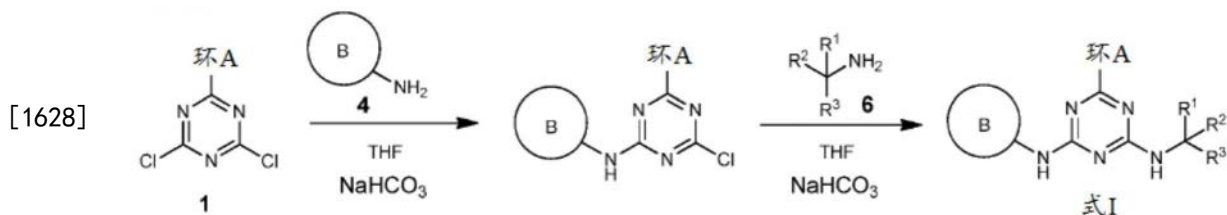


[1624]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.57-8.40 (m, 2H), 8.01 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 1.32 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  424.2 (M+H) $^+$ 。

[1625] 实施例 8. 式 I 的化合物的制备, 其中环 A 为取代的芳基或杂芳基。

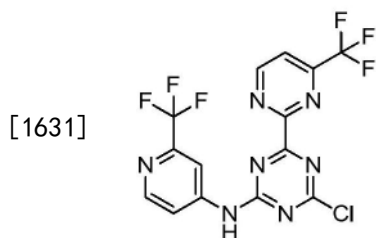
[1626] 这个实施例的化合物通过以下所提出的方案 8 中的一般方法进行制备。

[1627] 方案 8



[1629] 2-甲基-1-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丙-2-醇的制备

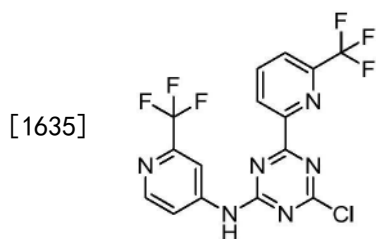
[1630] 实施例8,步骤1:4-氯代-6-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-胺的制备。向2,4-二氯-6-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,3,5-三嗪(1)(981mg,3.31mmol)于THF(80mL)中的溶液添加2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(4)(590mg,3.64mmol)和NaHCO<sub>3</sub>(556mg,6.6mmol)。将混合物在回流下搅拌18小时。将混合物浓缩并且倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到残余物,将所述残余物,通过SiO<sub>2</sub>色谱法进行纯化以得到呈黄色固体的4-氯代-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(0.45g,32%)。



[1632] LCMS:m/z 422.2 (M+H)<sup>+</sup>

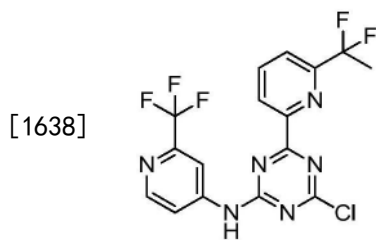
[1633] 根据实施例8,步骤1类似地制备以下中间体:

[1634] 4-氯代-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



[1636] LCMS:m/z 421.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1637] 4-氯代-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



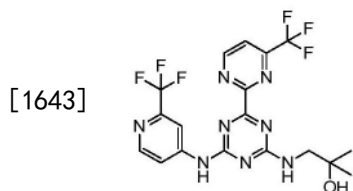
[1639] LCMS:m/z 416.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1640] 实施例8,步骤2:2-甲基-1-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-6-(4-三氟甲基-嘧

啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丙-2-醇

[1641] 向[4-氯代-6-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-胺(90mg,0.21mmol)于无水THF(2mL)中的溶液添加1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(28.5mg,0.32mmol)。将混合物在环境温度下搅拌4小时。在浓缩之后,将残余物通过标准方法进行纯化以得到2-甲基-1-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-6-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丙-2-醇。

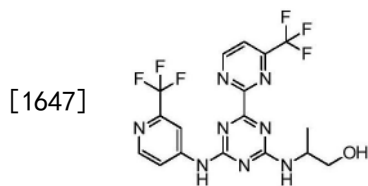
[1642] 化合物589-2-甲基-1-((4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-6-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)丙-2-醇



[1644]  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$ 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) $^+$ 。

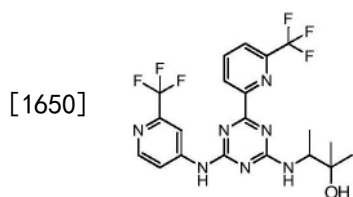
[1645] 以与方案8,步骤1和2中类似的合成顺序使用适当的试剂和合成中间体制备以下化合物:

[1646] 化合物590-2-((4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-6-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)丙-1-醇



[1648]  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$ 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) $^+$ 。

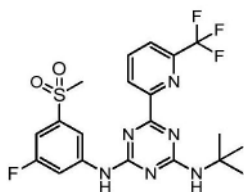
[1649] 化合物591-2-甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-丁-2-醇



[1651]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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, 3H)。LC-MS:m/z 488.0 (M+H) $^+$ 。

[1652] 化合物592-N-叔-丁基-N'-(3-氟代-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

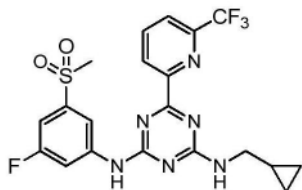
[1653]



[1654]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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 (M+H) $^+$ 。

[1655] 化合物593-N-环丙基甲基-N'-(3-氟代-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

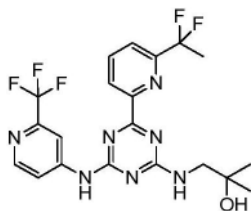
[1656]



[1657]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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 (M+H) $^+$ 。

[1658] 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)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇

[1659]



[1660]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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 (M+H) $^+$ 。

[1661] 化合物595-N2-(环丙基甲基)-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

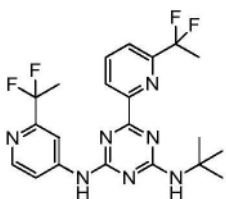
[1662]



[1663]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.66-8.28 (m, 3H), 8.22-7.85 (m, 3H), 3.42 (dd, 2H), 2.11 (t, 3H), 1.21 (br, 1H), 0.59-0.55 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H)。LC-MS:m/z 452.2 (M+H) $^+$ 。

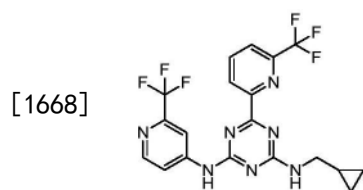
[1664] 化合物596-N2-(叔-丁基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[1665]



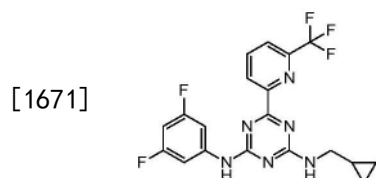
[1666]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.55-8.41 (m, 3H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 2.14-1.93 (m, 6H), 1.56 (s, 9H)。LC-MS:m/z 450.2 (M+H) $^+$ 。

[1667] 化合物597-N2-(环丙基甲基)-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



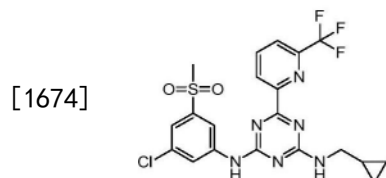
[1669]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.73 (d, 2H), 8.55-8.38 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (br, 1H), 3.53-3.41 (dd, 2H), 1.21 (br, 1H), 0.64-0.58 (m, 2H), 0.46-0.33 (m, 2H)。LC-MS:m/z 456.2 (M+H) $^+$ 。

[1670] 化合物598-N2-(环丙基甲基)-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



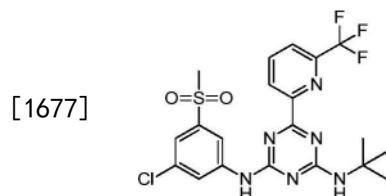
[1672]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.68-8.65 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 1H), 0.57-0.55 (m, 2H), 0.34-0.33 (m, 2H)。LC-MS:m/z 423.2 (M+H) $^+$ 。

[1673] 化合物599-N2-(3-氯-5-(甲基磺酰基)苯基)-N4-(环丙基甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



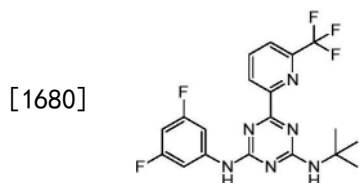
[1675]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.73-8.71 (m, 2H), 8.24-8.20 (t, J=8Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, J=8Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.58-0.55 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H)。LC-MS:m/z 499.2 (M+H) $^+$ 。

[1676] 化合物600-N2-(叔-丁基)-N4-(3-氯代-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



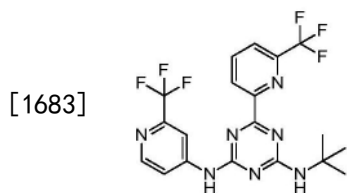
[1678]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.68-8.66 (m, 2H), 8.43-8.28 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 7.94-7.92 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。LC-MS:m/z 501.2 (M+H) $^+$ 。

[1679] 化合物601-N2-(叔-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



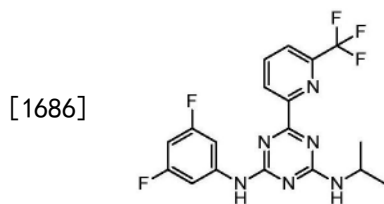
[1681]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.64-8.62 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。LC-MS:m/z 425.5 (M+H) $^+$ 。

[1682] 化合物602-N2-(叔-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



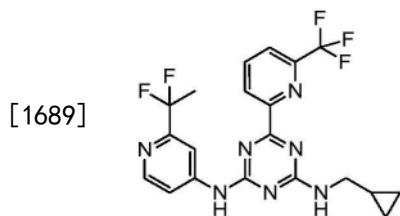
[1684]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.67-8.64 (m, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 1.55 (s, 9H)。LC-MS:m/z 458.2 (M+H) $^+$ 。

[1685] 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



[1687]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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) $^+$ 。

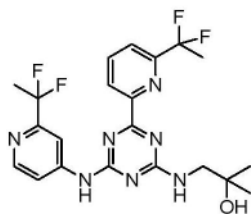
[1688] 化合物604-N2-(环丙基甲基)-N4-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[1690]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.68 (d, 1H), 8.50-8.18 (m, 3H), 8.02-7.73 (m, 2H), 3.42 (dd, 2H), 2.01 (t, 2H), 1.24-1.16 (m, 1H), 0.58-0.55 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 2H)。LC-MS:m/z 452.1 (M+H) $^+$ 。

[1691] 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)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇

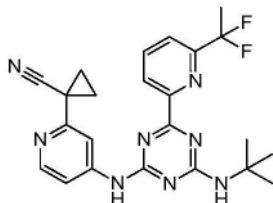
[1692]



[1693]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.58-8.13 (m, 3H), 8.11-7.76 (m, 3H), 3.60 (d, 2H), 2.17-1.93 (m, 6H), 1.28 (d, 6H)。LC-MS:m/z 466.1 (M+H) $^+$ 。

[1694] 化合物606-1-(4-((4-(叔-丁基氨基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈

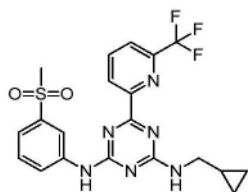
[1695]



[1696]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.71-8.5 (m, 1H), 8.4-8.2 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 2.15-2.06 (t, J=18Hz, 3H), 1.78-1.74 (d, J=16Hz, 4H), 1.55 (s, 9H)。LC-MS:m/z 450.2 (M+H) $^+$ 。

[1697] 化合物607-N2-(环丙基甲基)-N4-(3-(甲基磺酰基)苯基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

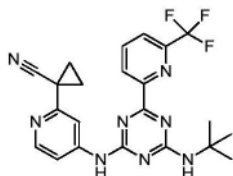
[1698]



[1699]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1700] 化合物608-1-(4-((4-(叔-丁基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈

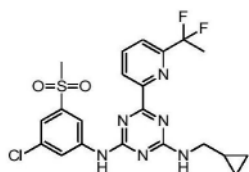
[1701]



[1702]  $^1\text{H NMR}$  (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), 1.8-1.70 (d, 4H), 1.59-1.54 (m, 6H)。LC-MS:m/z 455.1 (M+H) $^+$ 。

[1703] 化合物609-N2-(3-氯代-5-(甲基磺酰基)苯基)-N4-(环丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

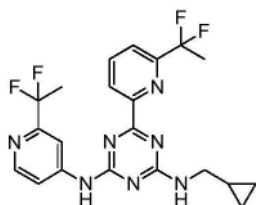
[1704]



[1705]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.06-8.04 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.84-7.82 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.13-2.03 (t,  $J=19.2\text{Hz}$ , 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 (M+H) $^+$ 。

[1706] 化合物610-N2-(环丙基甲基)-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

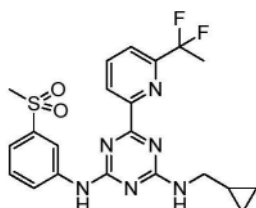
[1707]



[1708]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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 (M+H) $^+$ 。

[1709] 化合物611-N2-(环丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

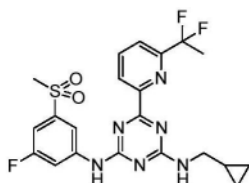
[1710]



[1711]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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 (M+H) $^+$ 。

[1712] 化合物612-N2-(环丙基甲基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(3-氟代-5-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

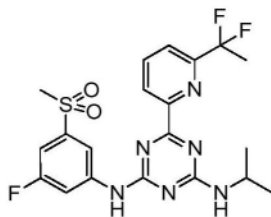
[1713]



[1714]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.58-8.13 (m, 2H), 8.12-7.86 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.19 (d, 3H), 2.13 (t, 3H), 1.24-1.18 (m, 1H), 0.59-0.56 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 2H)。LC-MS: $m/z$  479.2 (M+H) $^+$ 。

[1715] 化合物613-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N2-(3-氟代-5-(甲基磺酰基)苯基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

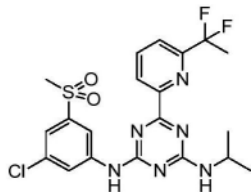
[1716]



[1717]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.57 (d, 2H), 8.13-7.86 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.19 (d, 3H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.35-1.32 (m, 6H)。LC-MS:m/z 467.2 (M+H) $^+$ 。

[1718] 化合物614-N2-(3-氟代-5-(甲基磺酰基)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

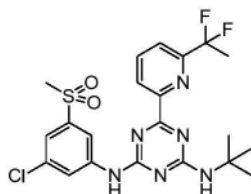
[1719]



[1720]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.73-8.33 (m, 2H), 8.11 (t, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.48-4.28 (m, 1H), 3.20 (d, 3H), 2.13 (t, 3H), 1.34 (t, 6H)。LC-MS:m/z 488.2 (M+H) $^+$ 。

[1721] 化合物615-N2-(叔-丁基)-N4-(3-氯代-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

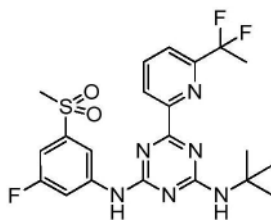
[1722]



[1723]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.57-8.56 (m, 1H), 8.43-8.25 (m, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.11 (t, 3H), 1.56 (s, 9H)。LC-MS:m/z 497.2 (M+H) $^+$ 。

[1724] 化合物616-N2-(叔-丁基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-N4-(3-氟代-5-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

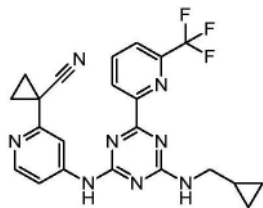
[1725]



[1726]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.59-8.42, 8.13-8.05 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.57 (s, 9H)。LC-MS:m/z 481.2 (M+H) $^+$ 。

[1727] 化合物617-1-(4-((4-((环丙基甲基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈

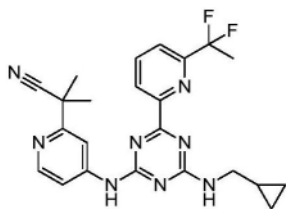
[1728]



[1729]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1730] 化合物618- (4-((4-((环丙基甲基)氨基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈

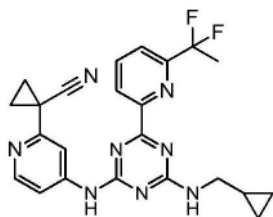
[1731]



[1732]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1733] 化合物619-1- (4-((4-((环丙基甲基)氨基)-6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈

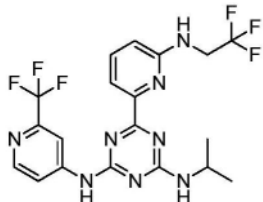
[1734]



[1735]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1736] N2-异丙基-6-(6-(2,2,2-三氟乙基氨基)吡啶-2-基)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[1737]



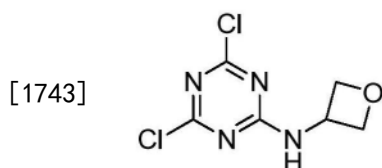
[1738]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_4$ )  $\delta$ 10.6-10.2 (m, 1H), 8.7-8.4 (m, 2H), 8.4-7.8 (m, 2H), 7.8-7.5 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.5-4.0 (m, 3H), 1.2 (d, J=4.8Hz, 1H)。LC-MS:m/z 473.2 (M+H) $^+$ 。

[1739] 根据方案4中所示的一般工序制备以下化合物:

[1740] 根据实施例4,步骤1,使用适当的试剂制备的以下中间体:

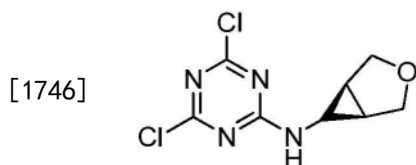
[1741] (4,6-二氯代-[1,3,5]三嗪-2-基)-环氧丙烷-3-基-胺的制备

[1742] 使用以上所描述的标准工序产生标题化合物,其直接用于下一步骤。



[1744] (4,6-二氯代-[1,3,5]三嗪-2-基)-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-胺的制备

[1745] 使用以上所描述的标准工序,除添加DIPEA(1当量)之外以得到呈白色固体的(4,6-二氯代-[1,3,5]三嗪-2-基)-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-胺。

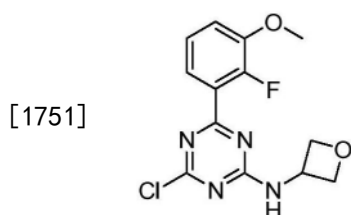


[1747] LCMS:m/z 247.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1748] 根据实施例4,步骤2制备以下中间体:

[1749] 4-氯代-6-(2-氟代-3-甲氧基苯基)-N-(环氧丙烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺的制备

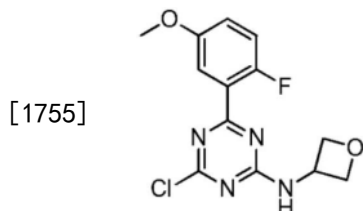
[1750] 使用以上所描述的标准工序产生标题化合物。



[1752] LCMS:m/z 311.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1753] 步骤2至9:4-氯代-6-(2-氟代-5-甲氧基苯基)-N-(环氧丙烷-3-基)-1,3,5-三嗪-2-胺的制备

[1754] 使用以上所描述的标准工序产生标题化合物。

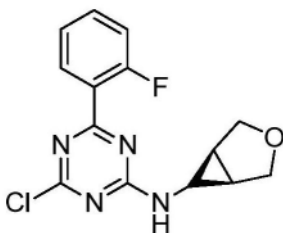


[1756] LCMS:m/z 311.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1757] N-((1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-4-氯代-6-(2-氟苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺的制备

[1758] 使用以上所描述的标准工序产生标题化合物

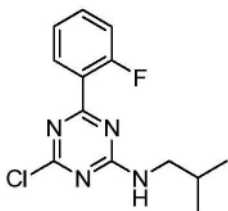
[1759]

[1760] LCMS:m/z 306.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[1761] 4-氯代-6-(2-氟苯基)-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺的制备

[1762] 使用所描述的标准工序产生标题化合物

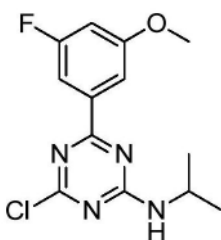
[1763]

[1764] LCMS:m/z 281.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1765] 4-氯代-6-(6-氟代-5-甲氧基苯基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺的制备。

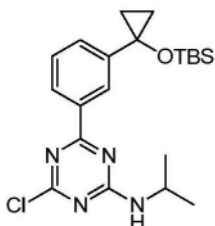
[1766] 使用以上所描述的标准工序产生呈白色固体的标题化合物。

[1767]

[1768] LCMS:m/z 297.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1769] 4-(3-(1-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丙基)苯基)-6-氯代-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺的制备。使用以上所描述的标准工序产生呈无色油状物的标题化合物。

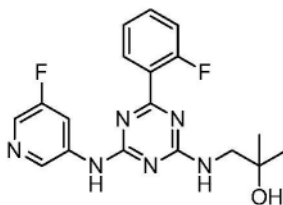
[1770]



[1771] 使用实施例4,步骤3(工序C),利用适当的中间体和试剂合成以下化合物:

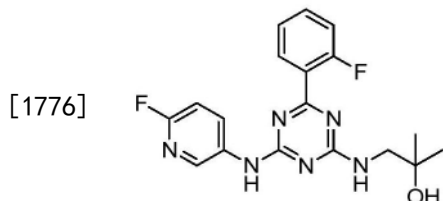
[1772] 化合物621-1-(4-(2-氟苯基)-6-(5-氟吡啶-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇

[1773]

[1774] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.68-9.01 (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>。

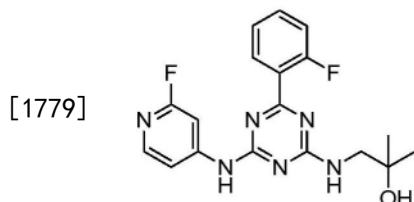
[1775] 化合物622-1-(4-(2-氟苯基)-6-(6-氟吡啶-3-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



[1777] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.08-8.15 (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)。

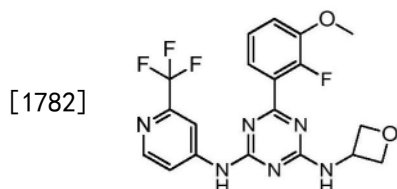
LC-MS:m/z 373.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1778] 化合物623-1-(4-(2-氟苯基)-6-(2-氟吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



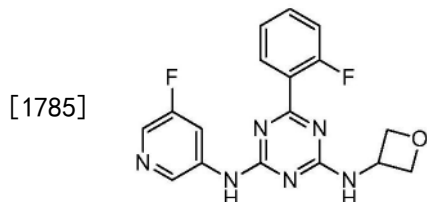
[1780] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.27-8.55 (m, 1H), 8.25-8.27 (m, 2H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 3.51-3.53 (m, 2H), 1.28 (m, 6H)。LC-MS:m/z 373.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1781] 化合物624-6-(2-氟代-3-甲氧基-苯基)-N-环氧丙烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



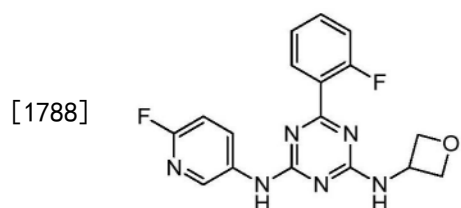
[1783] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.53-10.43 (m, 1H), 8.89-7.92 (m, 4H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.25 (t, J=8.25Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.61 (t, J=6.18Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。LC-MS:m/z 437.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1784] 化合物625-6-(2-氟代-苯基)-N-(5-氟代-吡啶-3-基)-N'-环氧丙烷-3-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



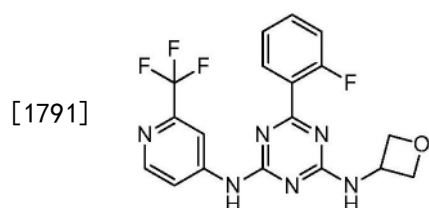
[1786] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.17-10.12 (m, 1H), 8.77-7.98 (m, 5H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.81-4.80 (m, 2H), 4.62-4.61 (m, 2H)。LC-MS:m/z 357.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1787] 化合物626-6-(2-氟代-苯基)-N-(6-氟代-吡啶-3-基)-N'-环氧丙烷-3-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



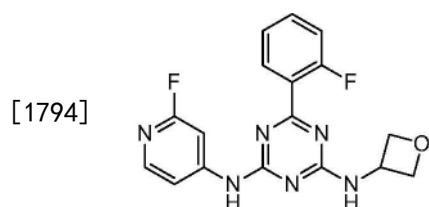
[1789]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.06-9.59 (m, 1H), 8.71-8.29 (m, 3H), 8.07-7.95 (m, 1H), 7.61-7.56 (m., 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.16-7.15 (m, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H)。LC-MS:m/z 357.1 (M+H) $^+$ 。

[1790] 化合物627-6-(2-氟代-苯基)-N-环氧丙烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



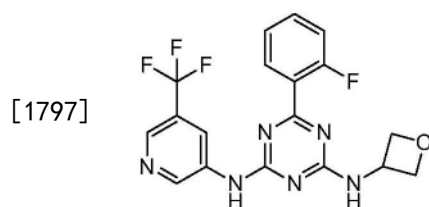
[1792]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.56-8.47 (m, 2H), 8.17-7.89 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.31-7.21 (m., 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 2H), 4.80-4.73 (m, 2H)。LC-MS:m/z 407.2 (M+H) $^+$ 。

[1793] 化合物628-6-(2-氟代-苯基)-N-(2-氟代-吡啶-4-基)-N'-环氧丙烷-3-基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



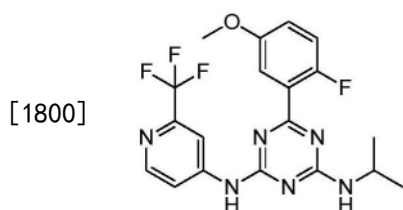
[1795]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.45-10.39 (m, 1H), 8.86-8.68 (m, 1H), 8.08-7.69 (m, 5H), 7.37-7.33 (m., 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H)。LC-MS:m/z 357.1 (M+H) $^+$ 。

[1796] 化合物629-6-(2-氟代-苯基)-N-环氧丙烷-3-基-N'-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺



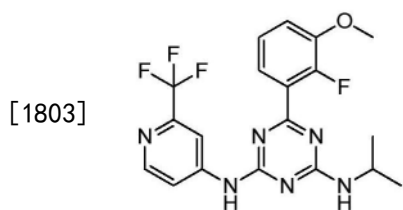
[1798]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.34-10.20 (m, 1H), 9.25-8.50 (m, 3H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.77-7.72 (m., 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.79-4.56 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 2H)。LC-MS:m/z 407.3 (M+H) $^+$ 。

[1799] 化合物630-6-(2-氟代-5-甲氧基-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



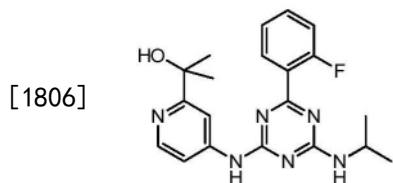
[1801]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.70-7.82 (m, 3H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.317-1.279 (d,  $J=15.2\text{MHz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  422.9 (M+H) $^+$ 。

[1802] 化合物631-6-(2-氟代-3-甲氧基-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



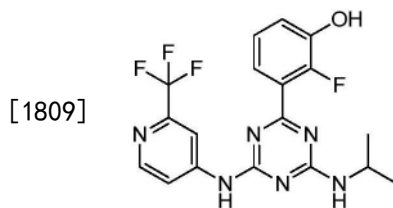
[1804]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.65-7.83 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.315-1.272 (d,  $J=17.2\text{MHz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  423.0 (M+H) $^+$ 。

[1805] 化合物632-2-(4-((4-(2-氟代苯基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)吡啶-2-基)丙-2-醇



[1807]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.30-8.08 (m, 3H), 7.70-7.51 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.24-7.19 (dd, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.32-1.28 (m, 6H)。LC-MS: $m/z$  383.3 (M+H) $^+$ 。

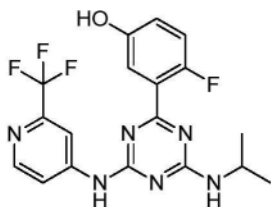
[1808] 化合物633-2-氟代-3-[4-异丙基氨基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚



[1810]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.70-8.68 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  409.3 (M+H) $^+$ 。

[1811] 化合物634-4-氟代-3-[4-异丙基氨基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚

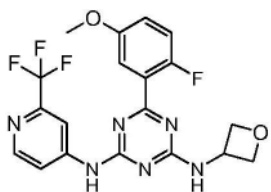
[1812]



[1813]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.70-8.68 (d,  $J=5.6\text{MHz}$ , 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,  $J=6.4\text{MHz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$  409.1 (M+H) $^+$ 。

[1814] 化合物635-6-(2-氟代-5-甲氧基-苯基)-N-环氧丙烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

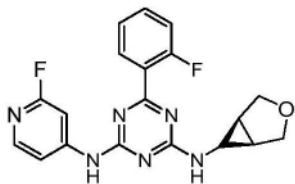
[1815]



[1816]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.73-10.63 (m, 1H), 9.11-8.11 (m, 4H), 7.82-7.69 (m, 1H), 7.47 (t,  $J=9.62\text{Hz}$ , 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) $^+$ 。

[1817] 化合物636-6-(2-氟代-苯基)-N-(2-氟代-吡啶-4-基)-N'-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

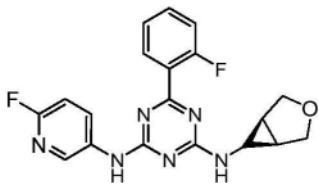
[1818]



[1819]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1820] 化合物637-6-(2-氟代-苯基)-N-(6-氟代-吡啶-3-基)-N'-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

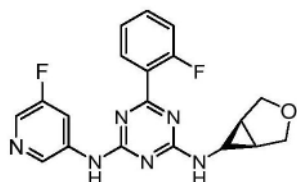
[1821]



[1822]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1823] 化合物638-6-(2-氟代-苯基)-N-(5-氟代-吡啶-3-基)-N'-(3-氧杂-双环[3.1.0]己-6-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

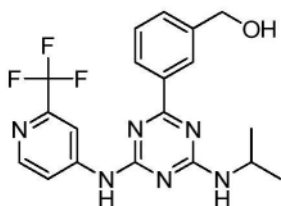
[1824]



[1825]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  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 (M+H) $^+$ 。

[1826] 化合物639- {3-[4-异丙基氨基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯基}-甲醇

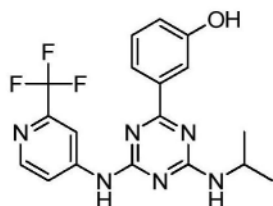
[1827]



[1828]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.37-8.41 (m, 3H), 8.31-8.28 (m, 2H), 7.53-7.53 (d, J=6Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 4.685 (s, 2H), 4.52-4.18 (m, 1H), 1.31-1.30 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 405.1 (M+H) $^+$ 。

[1829] 化合物640- {3-[4-异丙基氨基-6-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-苯酚

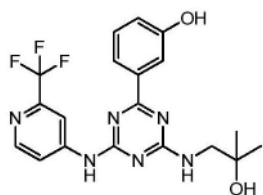
[1830]



[1831]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.679-8.245 (m, 2H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.32-7.282 (m, 1H), 7.00-6.98 (d, J=8Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 6H)。LC-MS:m/z 391.2 (M+H) $^+$ 。

[1832] 化合物641-3-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚

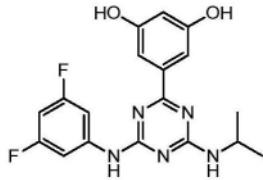
[1833]



[1834]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.70 (m, 1H), 8.68-8.38 (m, 1H), 8.28-7.96 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 1.36 (d, 6H)。LC-MS:m/z 421.2 (M+H) $^+$ 。

[1835] 化合物642-5-(4-((3,5-二氟苯基)氨基)-6-(异丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯-1,3-二醇

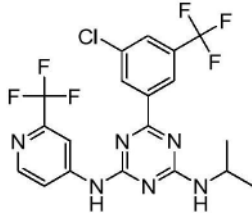
[1836]



[1837]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 7.51-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.52-6.41 (m, 2H), 4.23-4.21 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 6H)。LC-MS:m/z 374.1 (M+H) $^+$ 。

[1838] 化合物644-6-(3-氯代-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

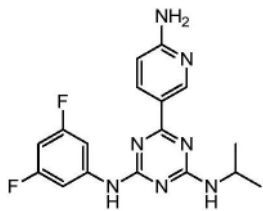
[1839]



[1840]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 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/z477.1 (M+H) $^+$ 。

[1841] 化合物645-6-(6-氨基吡啶-3-基)-N2-(3,5-二氟苯基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

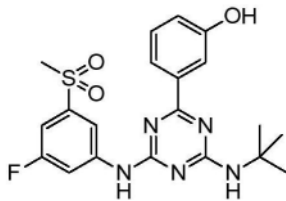
[1842]



[1843]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.80 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.52-7.29 (m, 5H), 6.78-6.50 (m, 3H), 4.29-4.11 (m, 1H), 1.20 (d, 6H)。LC-MS:m/z358.2 (M+H) $^+$ 。

[1844] 化合物646-3-(4-(叔-丁基氨基)-6-((3-氟代-5-(甲基磺酰基)苯基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚

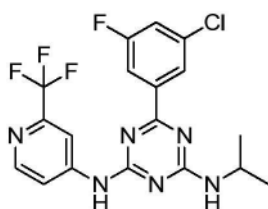
[1845]



[1846]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.37-7.74 (m, 4H), 7.25 (br, 2H), 6.92 (br, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。LC-MS:m/z 432.0 (M+H) $^+$ 。

[1847] 化合物647-6-(3-氯代-5-氟苯基)-N2-异丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

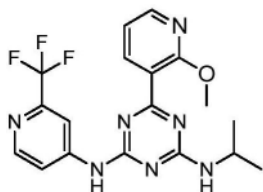
[1848]



[1849]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  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 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[1850] 化合物648-N<sup>2</sup>-异丙基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N<sup>4</sup>-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[1851]

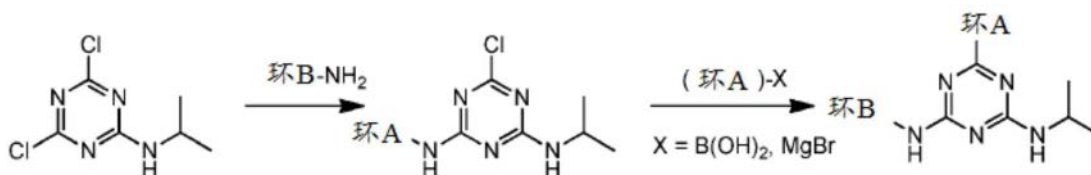


[1852]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.27 (m, 3H), 8.23-7.88 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  406.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[1853] 实施例9. 式I的化合物的制备, 其中环A为取代的芳基或杂芳基。这个实施例的化合物通过以下所提出的方案9中的一般方法进行制备。

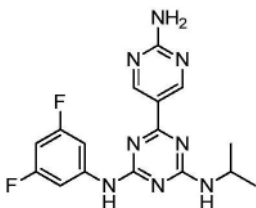
[1854] 方案9

[1855]



[1856] 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>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[1857]



[1858] 实施例9, 步骤1:

[1859] 6-氯代-N<sup>2</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>4</sup>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备

[1860] 向4,6-二氯代-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 (1g, 4.83mmol) 于THF (10mL) 中的溶液添加3,5-二氟苯胺 (0.62g, 4.83mmol)、 $^t\text{BuONa}$  (0.93g, 9.66mol) 以及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.35g, 0.48mmol)。将混合物在80°C下在N<sub>2</sub>保护下搅拌2小时。将反应通过水淬灭并且通过EtOAc萃取。将有机层干燥, 浓缩并且纯化以得到呈白色固体的6-氯代-N<sup>2</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>4</sup>-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[1861] 实施例9, 步骤2:

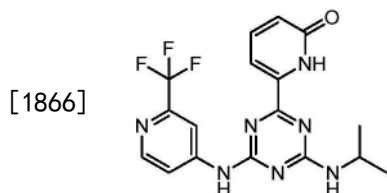
[1862] 向5-氯代-N<sup>1</sup>-(3,5-二氟苯基)-N<sup>3</sup>-异丙基苯-1,3-二胺 (50mg, 0.17mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-胺 (37mg, 0.17mmol) 以及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(108mg, 0.34mmol) 于二噁烷/水 (0.8mL/0.16mL) 中的混合物添加  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (19mg, 0.017mmol)。将混合物加热至 80°C 持续 2 小时。将混合物浓缩并且通过标准方法纯化以得到 6-(2-氨基嘧啶-5-基)-N2-(3,5-二氟代-苯基)-N4-异丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[1863]  $^1\text{H}$  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,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS:  $m/z$  359.2 (M+H) $^+$ 。

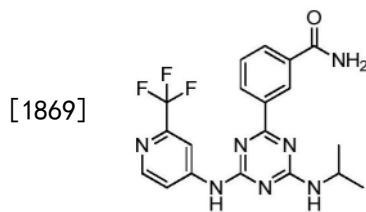
[1864] 根据实施例 8, 方法 B, 使用适当的中间体和试剂制备以下化合物。

[1865] 化合物 650-6-(4-(异丙基氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮



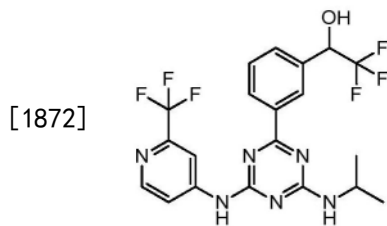
[1867]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.70-8.25 (m, 2H), 8.15-8.06 (m, 1H), 7.81-7.50 (m, 1H), 6.89 (br, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  392.1 (M+H) $^+$ 。

[1868] 化合物 651-6-(4-(异丙基氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶酰胺



[1870]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.56 (br, 1H), 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) $^+$ 。

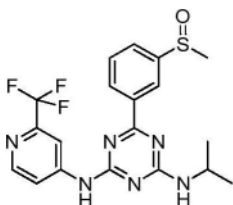
[1871] 化合物 652-2,2,2-三氟代-1-(3-(4-(异丙基氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)乙醇



[1873]  $^1\text{H}$  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) $^+$ 。

[1874] 化合物 653-N-异丙基-6-(3-甲亚磺酰基-苯基)-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

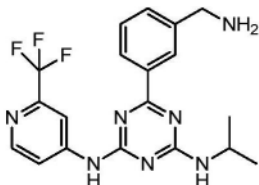
[1875]



[1876]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1877] 化合物654-6- (3- (氨基甲基) 苯基) -N2-异丙基-N4- (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

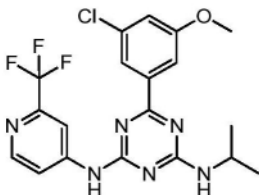
[1878]



[1879]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1880] 化合物655-6- (3-氯代-5-甲氧基苯基) -N2-异丙基-N4- (2- (三氟甲基) 吡啶-4-基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺

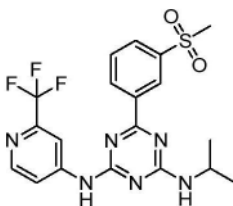
[1881]



[1882]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1883] 化合物657-N-异丙基-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

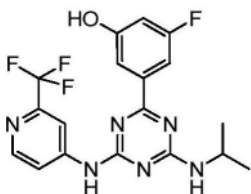
[1884]



[1885]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1886] 化合物658-3-氟代-5- [4-异丙基氨基-6- (2-三氟甲基-吡啶-4-基氨基) -[1,3,5]三嗪-2-基] -苯酚

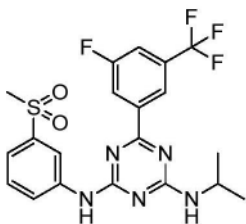
[1887]



[1888]  $^1\text{H NMR}$  (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,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (s, 1H), 1.36-1.34 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  409.1 (M+H) $^+$ 。

[1889] 化合物660-6-(3-氟代-5-(三氟甲基)苯基)-N2-异丙基-N4-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

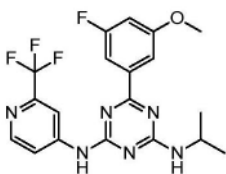
[1890]



[1891]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

[1892] 化合物662-6-(3-氟代-5-甲氧基苯基)-N2-异丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

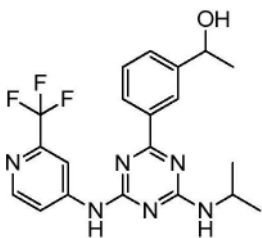
[1893]



[1894]  $^1\text{H NMR}$  (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) $^+$ 。

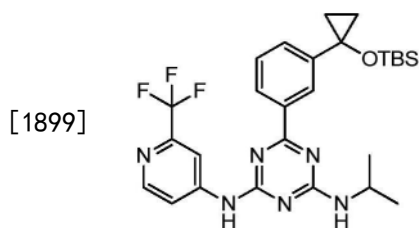
[1895] 化合物663-1-(3-(4-(异丙基氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)乙醇

[1896]

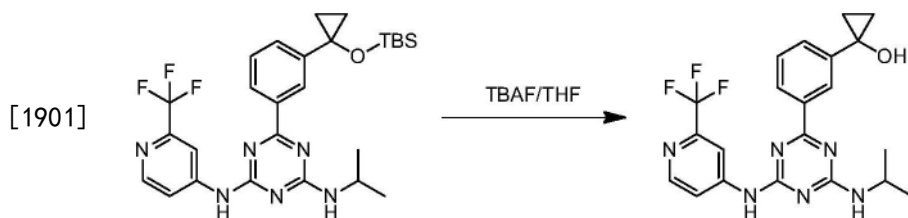


[1897]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.74-8.29 (m, 4H), 8.28-7.80 (m, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 4.48-4.26 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.31 (d, 6H)。LC-MS: $m/z$  419.2 (M+H) $^+$ 。

[1898] 6-(3-(1-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丙基)苯基)-N2-异丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

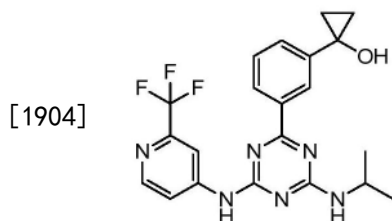


[1900] LCMS:  $m/z$  545.3 (M+H)<sup>+</sup>.



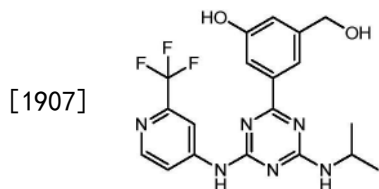
[1902] 在室温下向6-(3-(1-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丙基)苯基)-N2-异丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(510mg, 0.936mmol)于无水THF(15mL)中的溶液添加TBAF(490mg, 1.872mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物分配在EtOAc与水之间。将有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,然后浓缩。将粗产物通过标准方法进行纯化以得到1-(3-(4-(异丙基氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)环丙醇。

[1903] 化合物664-1-(3-(4-(异丙基氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)环丙醇



[1905] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.67-8.46(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=8.0Hz, 6H), 1.23-1.22(m, 2H), 1.09-1.06(m, 2H)。LC-MS:  $m/z$  431.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1906] 化合物665-3-(羟甲基)-5-(4-(异丙基氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯酚

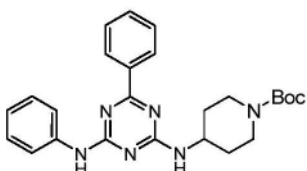


[1908] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ10.40-10.24(m, 1H), 9.56(s, 1H), 8.68-8.26(m, 2H), 7.93-7.59(m, 3H), 6.94(s, 1H), 5.23-5.20(m, 1H), 4.50-4.49(d, J=5.6, 2H), 4.20-4.12(m, 1H) 1.26-1.23(m, 6H)。LC-MS:  $m/z$  421.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1909] 根据方案5,使用适当的中间体和试剂制备以下化合物:

[1910] 化合物667-4-(4-苯基-6-苯基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

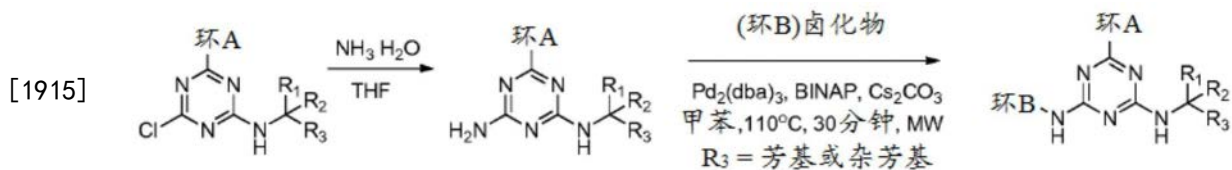
[1911]



[1912]  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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=12Hz, 2H), 1.37-1.42 (m, 11H)。LC-MS: m/z 447.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1913] 实例10: 经由三嗪-胺交叉偶合的N-芳基化制备式1的化合物

[1914] 方案10

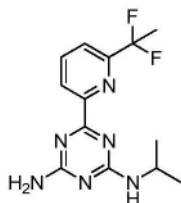


[1916] 实施例10, 步骤1: N2-异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备。向4-氯代-N-异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(300mg, 0.94mmol)于THF(5mL)中的溶液添加NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O(8mL)。将混合物在80°C下搅拌过夜。TLC(PE:EA=1:1)显示反应完成。将混合物用H<sub>2</sub>O和乙酸乙酯洗涤。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩以得到呈黄色固体的N2-异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺, 其不经进一步纯化使用。LC-MS: m/z 299.8 (M+H)<sup>+</sup>。

[1917] 使用实施例10, 步骤1中的工序制备以下中间体:

[1918] 6-[6-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-2-基]-N-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

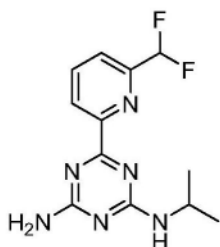
[1919]



[1920] LC-MS: m/z 295.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1921] 6-(6-二氟甲基-吡啶-2-基)-N-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

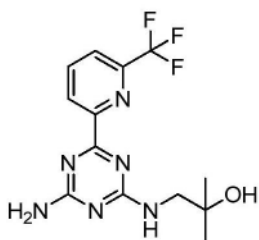
[1922]



[1923] LC-MS: m/z 281.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1924] 1-(4-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

[1925]

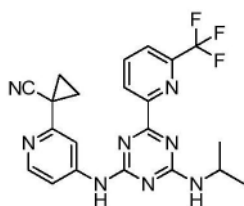
[1926] LC-MS:m/z 329.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[1927] 步骤2: 1-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈的制备。在N<sub>2</sub>下向N2-异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(120mg, 0.4mmol)于无水甲苯(5mL)中的溶液添加1-(4-氯代-吡啶-2-基)环丙烷甲腈(89mg, 0.48mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(262mg, 0.8mmol)、BINAP(24.9mg, 0.04mmol)、以及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(36.6mg, 0.04mmol)。将混合物在110℃下在M.W.辐射下搅拌30分钟。将混合物通过水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 浓缩并且通过标准方法纯化以得到1-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(6-(三氟甲基)-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)环丙烷甲腈。

[1928] 使用实施例10, 步骤2中的工序从适当的中间体制备以下化合物:

[1929] 化合物669-1-{4-[4-异丙基氨基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-基}-环丙烷甲腈

[1930]

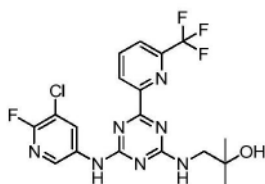


[1931] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.79-8.78 (m, 2H), 8.27 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.20 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.36 (dd, J=3.6Hz, 2.0Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.31 (d, J=4.0Hz, 6H)。LC-MS:m/z 441.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1932] 化合物670-1-[4-(5-氯代-6-氟代-吡啶-3-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

[1933] 使用所描述的标准工序, 除了用X-Phos代替BINAP和用t-BuONa代替Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>代替之外, 以得到670。

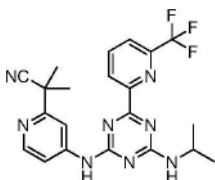
[1934]



[1935] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.82-8.63 (m, 2H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.22 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 1.30 (d, J=4.0Hz, 6H)。LC-MS:m/z 458.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1936] 化合物671-2-{4-[4-异丙基氨基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-基}-2-甲基-丙腈

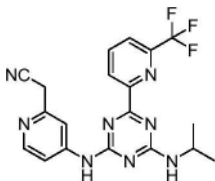
[1937]



[1938]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.77-8.73 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (dd,  $J=3.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.34 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  443.2 (M+H) $^+$ 。

[1939] 化合物672- {4-[4-异丙基氨基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-基}-乙腈

[1940]

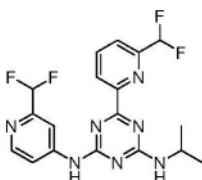


[1941]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  10.41 (s, 1H), 8.62 (dd,  $J=9.6\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (dd,  $J=8.4\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$ , 2H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.97-7.67 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 1.25 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  415.3 (M+H) $^+$ 。

[1942] 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'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

[1943] 使用实施例10步骤2中所描述的标准工序,除了用t-BuONa代替 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 之外产生673。

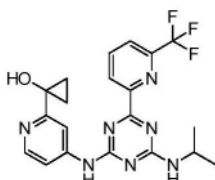
[1944]



[1945]  $^1\text{H NMR}$  (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,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。LC-MS: $m/z$  408.2 (M+H) $^+$ 。

[1946] 化合物674-1- {4-[4-异丙基氨基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-基}-环丙醇

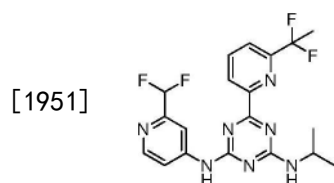
[1947]



[1948]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.64 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 7.86-7.88 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.62 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 1.76-1.23 (m, 8H), 1.10-1.12 (q,  $J=4\text{Hz}$ , 2H)。LC-MS: $m/z$  432.2 (M+H) $^+$ 。

[1949] 化合物675-6-[6-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-2-基]-N-(2-二氟甲基-吡啶-4-基)-N'-异丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

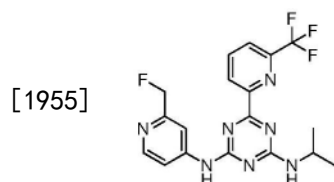
[1950] 使用实施例10步骤2中所描述的标准工序,除了用t-BuONa代替Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>之外产生675。



[1952] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.58-8.46 (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=7.2Hz, 6H)。LC-MS:m/z 422.2 (M+H)<sup>+</sup>。

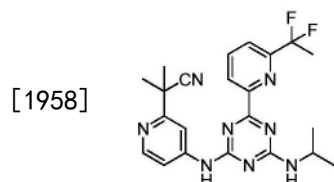
[1953] 化合物676-N-(2-氟甲基-吡啶-4-基)-N'-异丙基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺

[1954] 使用实施例10步骤2中所描述的标准工序,除了用t-BuONa代替Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>之外产生676。



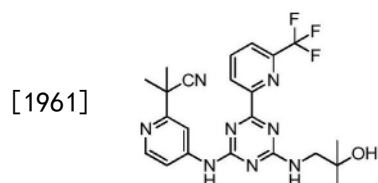
[1956] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.72-8.70 (m, 1H), 8.40-7.98 (m, 5H), 5.55 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.52-4.33 (m, 1H), 1.34 (d, J=8.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z 408.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1957] 化合物677-2-(4-{4-[6-(1,1-二氟代-乙基)-吡啶-2-基]-6-异丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-吡啶-2-基)-2-甲基-丙腈



[1959] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.61 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.11 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 2.12 (t, J=19.2Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS:m/z439.2 (M+H)<sup>+</sup>。

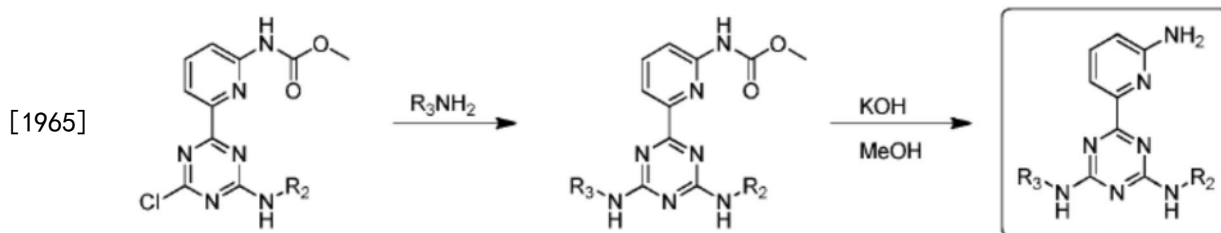
[1960] 化合物678-2-{4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基氨基)-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基]-吡啶-2-基}-2-甲基-丙腈



[1962] <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.80-8.78 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.22 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J=3.6Hz, 2.0Hz, 1H), 3.63 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.31 (d, J=6.0Hz, 6H)。LC-MS:m/z 473.2 (M+H)<sup>+</sup>。

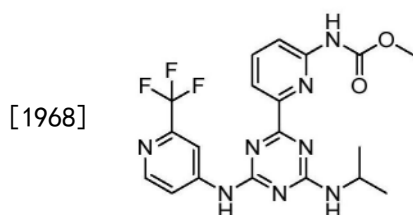
[1963] 实施例11:式I的化合物的制备,其中环A为6-氨基吡啶基。

[1964] 方案11



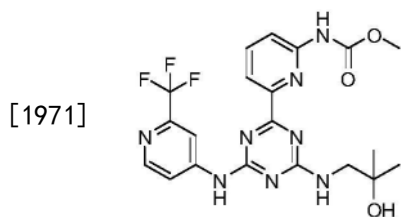
[1966] 实施例11,步骤1:以下中间体的制备与方案3,步骤4中的工序类似,使用适当的起始材料和中间体:

[1967] 化合物679-6-(4-(异丙基氨基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



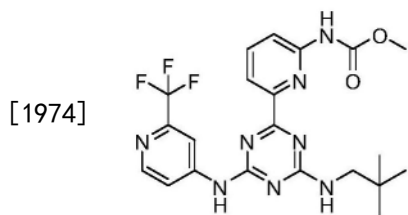
[1969] LCMS:m/z449.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1970] 化合物680-6-(4-(2-羟基-2-甲基-丙基氨基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基-氨基甲酸甲酯



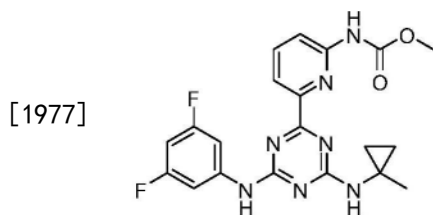
[1972] LCMS:m/z 479.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1973] 化合物681-6-(4-(新戊基氨基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



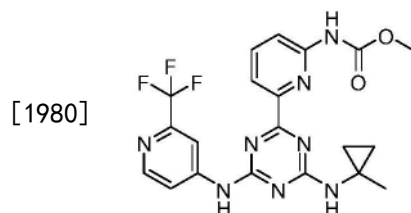
[1975] LCMS:m/z 477.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1976] 化合物682-6-(4-(3,5-二氟苯基氨基)-6-(1-甲基环丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



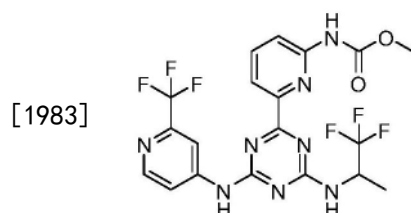
[1978] LCMS:m/z 428.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1979] 6-(4-(1-甲基环丙基氨基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



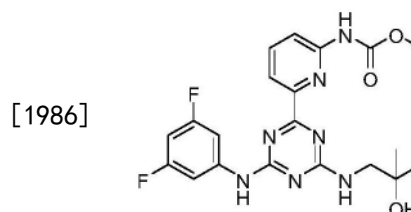
[1981] LCMS:m/z 461.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1982] 化合物683-6-(4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-6-(1,1,1-三氟代-丙-2-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



[1984] LCMS:m/z 503.2 (M+H)<sup>+</sup>。

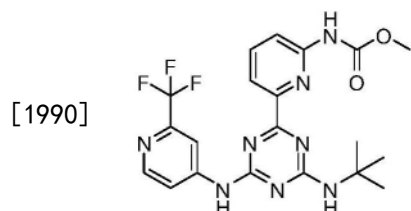
[1985] 化合物684-6-(4-(3,5-二氟苯基氨基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基-氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



[1987] LCMS:m/z 446.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1988] 6-(4-(叔-丁基氨基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯的制备

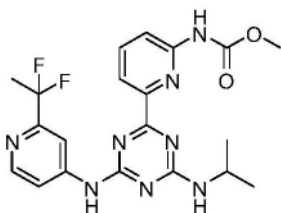
[1989] 使用以上所述的标准工序以得到化合物685-6-(4-(叔-丁基氨基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯



[1991] LCMS:m/z 463.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1992] 化合物686-6-(4-(2-(1,1-二氟乙基)吡啶-4-基氨基)-6-(异丙基-氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

[1993]

[1994] LCMS:m/z 445.1 (M+H)<sup>+</sup>.

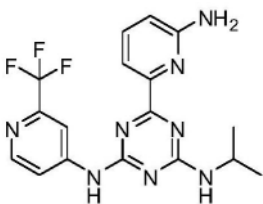
[1995] 实施例11,步骤2:6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-异丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺的制备。

[1996] 向6-(6-氯代-吡啶-2-基)-N-环氧丙烷-3-基-N'-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺(170mg,0.38mmol)于甲醇(6mL)中的溶液添加5小粒KOH。将混合物加热至80℃持续12小时。TLC(乙酸乙酯)显示反应完成。将混合物pH调节至7并且过滤,将滤液浓缩并且通过标准方法进行纯化以得到6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-异丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

[1997] 根据实施例11,步骤2中所提出的工序,使用适当的起始材料和试剂制备以下化合物:

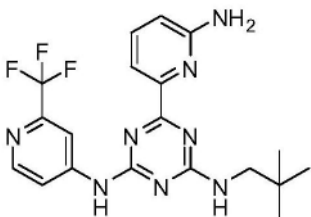
[1998] 化合物687-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-异丙基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[1999]

[2000] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>):δ8.5-8.65(m,1.5H),7.8-8.3(m,3.5H),7.2(m,1H),4.2-4.6(m,1H),1.25-1.4(m,6H)。LC-MS:m/z 391.3 (M+H)<sup>+</sup>。

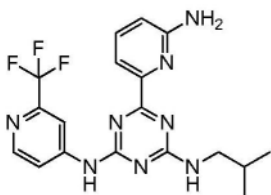
[2001] 化合物689-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-新戊基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[2002]

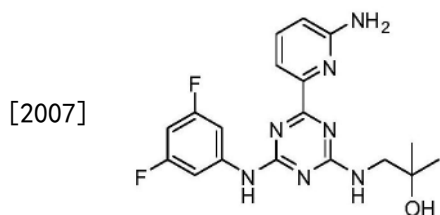
[2003] <sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>):δ8.75(m,1H),8.1-8.6(m,2H),7.6-7.8(m,2H),6.85(m,1H),3.4-3.5(m,2H),1.0(s,9H)。LC-MS:m/z 419.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[2004] 化合物690-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-异丁基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[2005]

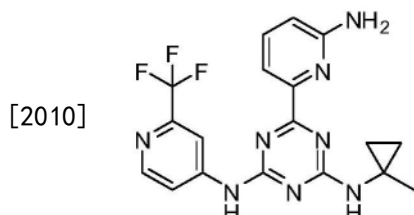


[2006] 化合物691-1-(4-(6-氨基吡啶-2-基)-6-(3,5-二氟苯基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



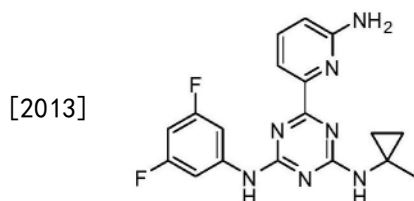
[2008]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 8.6-7.6 (m, 3H), 7.55-6.5 (m, 3H), 3.5-3.7 (m, 2H), 1.1-1.4 (m, 6H)。LC-MS:m/z 338.2 (M+H) $^+$ 。

[2009] 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



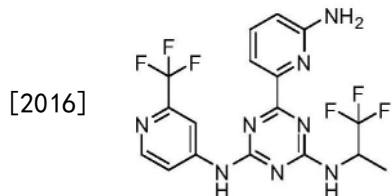
[2011]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 8.88 (m, 1H), 8.5 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.75-0.95 (m, 4H)。LC-MS:m/z 403.2 (M+H) $^+$ 。

[2012] 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



[2014]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 7.5-7.58 (m, 4H), 6.5-6.8 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 0.75-0.95 (m, 4H)。LC-MS:m/z 370.2 (M+H) $^+$ 。

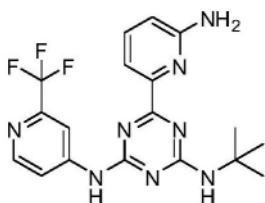
[2015] 化合物694-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-N4-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[2017]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 78.63-7.75 (m, 4H), 7.6 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.5-5.0 (m, 1H), 1.48 (m, 3H)。LC-MS:m/z 445.2 (M+H) $^+$ 。

[2018] 化合物695-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-叔-丁基-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

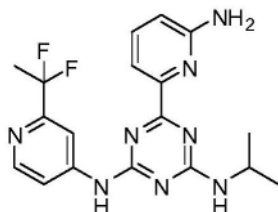
[2019]



[2020]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 8.55-8.65 (m, 2H), 7.9-8.25 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 1.55 (m, 9H)。LC-MS: $m/z$  405.2 (M+H) $^+$ 。

[2021] 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

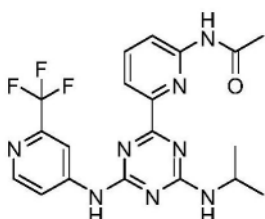
[2022]



[2023]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 8.55-8.2 (m, 2H), 8.0-7.55 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 4.55-4.2 (m, 1H), 2.0 (t, 3H), 1.3 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: $m/z$ 387.3 (M+H) $^+$ 。

[2024] 化合物697-N-(6-(4-(异丙基氨基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

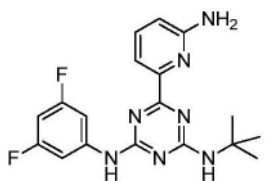
[2025]



[2026]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 8.7-8.5 (m, 2H), 8.3-7.8 (m, 4H), 4.5-4.2 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.25-1.35 (m, 6H)。LC-MS: $m/z$  433.2 (M+H) $^+$ 。

[2027] 化合物698-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(叔-丁基)-N4-(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

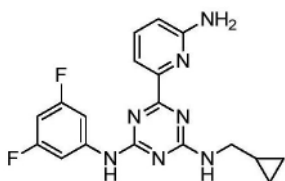
[2028]



[2029]  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$ 7.68-7.48 (m, 4H), 6.73-6.55 (m, 2H), 1.58 (s, 9H)。LC-MS: $m/z$  372.2 (M+H) $^+$ 。

[2030] 化合物699-6-(6-氨基吡啶-2-基)-N2-(环丙基甲基)-N4-(3,5-二氟苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[2031]



[2032]  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ): 8.71-7.50 (m, 4H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.18-1.72 (m, 1H), 0.56-0.54 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H)。LC-MS:m/z 370.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[2033] 实施例12. 酶测定和细胞测定。

[2034] 酶测定。将化合物通过辅助因子消减测定针对IDH2 R172K抑制活性进行测定。将化合物与酶预孵育, 然后通过添加NADPH和 $\alpha$ -KG开始反应, 并且允许在之前被证明相对于消耗辅助因子和底物二者的时间为线性的条件下进行60分钟。将反应通过添加第二酶心肌黄酶和相应的底物刃天青终止。心肌黄酶将刃天青还原成高荧光的试卤灵, 其中伴随NADPH氧化成NADP, 二者都通过消减可供使用的辅助因子池停止IDH2反应并且有助于通过容易检测的荧光团的定量产生来量化在特定时间段之后剩余的辅助因子的量。

[2035] 具体地说, 将1 $\mu$ l的100x化合物稀释系列放置到384孔板中的12孔中的每个中, 接着添加含有1.25 $\mu$ g/ml IDH2 R172K的40 $\mu$ l缓冲液(50mM磷酸钾( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ), pH 7.5; 150mM NaCl; 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 10%甘油, 0.05%牛血清白蛋白, 2mM  $\beta$ -巯基乙醇)。然后将测试化合物在室温下与酶孵育一小时; 之后以添加10 $\mu$ l的于以上所描述的缓冲液中的含有50 $\mu$ M NADPH和6.3mM  $\alpha$ -KG的底物混合物开始IDH2反应。在室温下孵育另外一小时之后, 停止反应并且通过经由添加25 $\mu$ l终止混合物(36 $\mu$ g/ml心肌黄酶和60 $\mu$ M刃天青; 于缓冲液中)使刃天青转化成试卤灵来测量剩余的NADPH。在孵育一分钟之后, 在板阅读器上在Ex544/Em590下对板进行读数。

[2036] 为了在与以上类似的测定形式中确定化合物针对IDH2 R140Q的抑制效力, 进行类似的工序, 除了最终测试浓度是0.25 $\mu$ g/ml IDH2 R140Q蛋白, 4 $\mu$ M NADPH以及1.6mM $\alpha$ -KG。

[2037] 为了在高通量筛选形式中确定化合物针对IDH2 R140Q的抑制效力, 进行类似的工序, 除了在预孵育步骤中使用0.25 $\mu$ g/ml IDH2 R140Q蛋白, 并且反应是以添加4 $\mu$ M NADPH和8 $\mu$ M  $\alpha$ -KG开始。

[2038] 基于U87MG pLVX-IDH2 R140Q-新细胞的测定。将U87MG pLVX-IDH2 R140Q-新细胞在T125烧瓶中生长于含有10%FBS、1x青霉素/链霉素以及500 $\mu$ g/mL G418的DMEM中。将它们通过胰蛋白酶收获并且以在具有10%FBS的DMEM中100 $\mu$ l/孔5000个细胞/孔的密度接种到96孔白色底板中。没有细胞接种在柱1和12中。将细胞在37 $^\circ\text{C}$ 下在5% $\text{CO}_2$ 中孵育过夜。第二天将化合物以2x浓度进行制备并且将100 $\mu$ l添加至各细胞孔。DMSO的最终浓度是0.2%并且将DMSO对照孔接种在G行中。然后将板放置在孵育箱中持续48小时。在48小时, 从各孔去除100 $\mu$ l培养基并且通过LC-MS针对2-HG浓度进行分析。将细胞板放回孵育箱中持续另外24小时。在化合物添加之后72小时, 将10mL/板Promega细胞滴度Glo试剂融化并且进行混合。将细胞板从孵育箱中去除并且使其平衡至室温。然后将100 $\mu$ l试剂添加至各孔培养基中。然后将细胞板放置在定轨振荡器上持续10分钟并且然后允许在室温下静置20分钟。然后在500ms的积分时间的情况下将板针对荧光进行读数以确定化合物对生长抑制的作用。

[2039] 如以上所描述的或与其类似的R140Q酶测定、基于R140Q细胞的测定以及R172K酶测定中本发明的一方面的各种化合物的数据在以下表2中呈现。对于每个测定来说, 指示为“A”的值表示小于100nM的IC<sub>50</sub>; 指示为“B”的值表示在100nM与1 $\mu$ M之间的IC<sub>50</sub>; 指示为“C”的值表示大于1 $\mu$ M至10 $\mu$ M的IC<sub>50</sub>; 指示为“D”的值表示大于10 $\mu$ M的IC<sub>50</sub>; 指示为“无拟合”的值是无活性的并且空白值表示化合物是无活性的或未在所述具体测定中进行测试。

[2040] 表2.化合物的酶和细胞活性。

化合物 编号	酶			化合物 编号	酶		
	R140Q	细胞 R140Q	酶 R172K		R140Q	细胞 R140Q	酶 R172K
100	A	A	A	155	B	无拟合	D
103	B	C	C	156	B	B	C
108	B			158	A	B	B
109	B	C	C	159	B	B	C
110	A	A	B	160	A	B	B
111	A	A	A	162	B	C	C
112	A	B	B	165	B		C
113	A	A	B	167	A	A	B
114	B	C	C	168	A	A	B
115	A	B	B	169	A	B	B
116	B		C	170	B	C	B
117	B		C	172	A	B	B
118	A	B	B	173	A	A	A
119	B	C	D	174	A	A	B
120	A	A	B	175	A	A	B
121	A	A	A	176	A	B	B
122	B	C	C	177	A	A	B
123	A	B	B	178	A	A	A
126	A	A	B	179	A	A	A
128	B	C	C	181	A	A	B
129	A	B	C	182	B		
130	A	A	B	183	A	A	B
132	A	A	B	184	A	B	C
133	B		D	185	A	B	B
135	B	C	D	186	A	A	B
137	B		C	187	A	A	B
139	A	B	C	188	A	A	B
140	A	B	C	189	A	B	C
141	A	B	B	190	A	A	B
143	A	B	B	191	A	A	B
145	B	C	D	193	A	A	B
146	A	A	B	194	A	A	A
147	B	B	C	195	A	A	B
148	B	B	C	196	A	A	B
149	A	A	A	197	A	A	B
150	B	B	C	198	A	A	B
151	B	B	B	199	A	A	A
154	A	B	C	200	A	A	B

[2041]

化合物 编号	酶 R140Q	细胞 R140Q	酶 R172K	化合物 编号	酶 R140Q	细胞 R140Q	酶 R172K
201	A	B	C	244	B	C	B
202	A	A	A	245	A	B	B
203	A	B	C	246	B	A	B
204	A	B	C	247	A	A	A
205	A	A	B	248	A	B	C
206	A	B	B	249	A	B	B
207	B			250	A	B	B
208	A	B	B	251	B		
209	A	B	B	252	B		C
210	A	A	B	253	A	A	B
211	A	B	B	254	A	B	B
212	A	A	B	255	A	A	B
213	A	A	B	256	C		
214	A	B	B	257	A	B	B
215	A	B	C	258	C		
216	A	B	B	259	B	B	D
217	A		C	260	A	A	A
218	A	B	C	261	A	A	B
219	A	A	B	262	B	B	C
220	A	A	B	263	A	B	C
[2042] 221	B	B	C	264	C		
222	B			265	B	C	
223	A	A	A	266	A	B	C
224	A	B	B	267	A	B	C
225	A	B	C	268	A	B	B
226	A	B	B	269	A	A	B
227	A	A	B	270	A	B	B
228	A	B	B	271	无拟合		
229	A	A	A	272	B	B	
230	B	B	B	273	D		
231	B			274	D		
232	A	B	B	275	B	B	
233	A	A	B	276	B		
234	无拟合			277	A	B	
235	B	B	C	278	无拟合		
236	B	B	C	279	D		
237	B	B	C	280	D		
238	B	B	C	281	A	B	
239	A	A	B	282	无拟合		
240	A	B	C	283	无拟合		
241	A	B	C	284	B	B	
242	B	B	C	285	C		
243	B		C	286	D		

化合物 编号	酶 R140Q	细胞 R140Q	酶 R172K	化合物 编号	酶 R140Q	细胞 R140Q	酶 R172K
287	B			331	B	A	
288	A	A		332	D	无拟合	
289	A	B		334	B	A	A
290	B	A		335	B	A	A
291	无拟合	无拟合		336	B	A	B
292	无拟合	无拟合		337	B	B	C
293	A	A		340	A	A	A
294	无拟合	无拟合		341	A	A	B
295	A	A		342	B	C	C
296	B	A		343	B	B	
297	A	A		344	B	A	A
298	A	A		345	B	B	B
299	A	B		346	A	B	
300	B	B		347	B		
301	B	A		348	D		
302	A	B		350	B	B	C
303	C	无拟合		351	A	B	
304	C	无拟合		352	A	A	
305	D	无拟合		353	B	A	
306	B	A		354	B	A	
[2043]	308	A	B	355	B	A	
	309	A	A	356	B	A	
	310	B	A	358	B	A	B
	311	B	B	359	B	B	
	312	B	C	360	B	B	
	313	A	A	361	B	B	
	314	C	无拟合	362	B	B	
	315	A	A	363	B	A	
	316	B	B	364	C	B	
	317	A	A	365	C		
	318	A	A	366	B	A	
	319	B	A	367	B	A	
	320	A	A	368	C	A	
	321	A	A	369	A	A	
	322	B	A	370	A	A	
	323	B	A	371	A	A	
	324	B	C	372	A	A	A
	325	A	A	374	A	A	A
	326	B	A	376	B	A	
	327	B	B	377	B	A	
	328	A	A	378	B	A	
	329	A	A	379	B	A	
	330	B	A	380	B	B	

化合物 编号	酶 R140Q	细胞 R140Q	酶 R172K	化合物 编号	酶 R140Q	细胞 R140Q	酶 R172K
381	B	A		459	A	A	A
382	B	A		460	A	A	A
383	B	A		461	A	A	A
384	B	A		462	B	B	B
385	C	B		463	B	A	A
386	B	A	A	464	B	A	A
387	A	A		465	B	A	A
388	C	B		466	B	A	B
389	C	A		467	B	B	B
390	C	B		468	B	A	A
391	B	A		469	A	A	A
392	B	A		470	B	A	B
393	B	A		471	B	A	B
394	A	A		472	A	A	B
395	B	A		473	A	A	A
396	B	A		474	B	A	A
397	B	B		475	A	A	A
398	A	A		476	A	A	B
399	B	A		477	B	A	A
400	B	A		478	B	A	A
[2044] 401	B	A		479	B	A	B
402	B	A		480	B	A	B
403	B	A		481	B	A	A
404	B	A		482	B	A	A
405	C	B		483	B	B	C
406	B	A		484	B	A	B
407	B	B		485	B	A	B
408	B	A		486		B	B
409	B	A	B	491	B	A	A
410	D	B		492	B	A	A
411	C	A		493		A	A
412	C			495	B	A	A
413	D			496	B	A	A
414	B	B		497	B	A	B
415	D			498	B	B	C
416	A	A	B	499	B	A	A
450	B	A		500	B	A	A
451	B	A		501	B	B	C
452	B	C	D	502	B	B	C
454	B	B	C	503	C	A	A
455	B	A	A	504	B	A	A
456	B	A	B	505	B	A	B
458	B	A	B	508	B	A	B

化合物 编号	酶			化合物 编号	酶		
	R140Q	细胞 R140Q	R172K		R140Q	细胞 R140Q	R172K
509	B	A	B	559	B	A	A
510	B	A	A	560	B	A	A
511	B	A	B	561	B	A	A
512	B	A	B	562	B	A	A
513	C	A	B	563	B	A	A
514	B	A	A	564	B	A	A
516	B	A	A	565	B	A	A
517	B	A	A	567	B	A	A
518	B	A	A	568	B	A	B
519	B	A	B	569	B	B	B
521	B	A	A	570	B	A	A
522	B	A	B	571	B	A	B
523	B	A	A	572	B	A	B
524	B	A	A	574	B	A	A
526	B	A	A	576	B	A	B
527	B	A	A	577	C	A	B
528	B	A	B	581	B	A	A
529	B	A	A	582	B	A	A
530	B	A	B	583	B	A	A
531	B	A	A	584	B	A	A
[2045] 532	B	A	A	585	B	A	A
533	B	A	A	587	B	A	A
534	B	A	A	588	B	A	B
535	B	A	B	592	B	A	B
536	C	A	B	593	B	A	A
537	B	A	A	594	B	A	B
538	C	A	B	595	B	A	A
540	B	A	B	596	B	A	A
541	B	A	B	597	B	A	A
542	B	A	A	598	B	A	A
543	B	A	B	599	B	A	A
544	B	A	B	600	B	A	A
545	B	A	B	601	B	A	A
546	B	A	B	602	B	A	A
547	B	A	A	603	B	A	A
548	B	A	B	604	B	A	A
549	B	A	A	605	B	A	B
550	B	A	A	606	B	A	A
551	B	A	A	607	B	A	B
552	B	A	B	608	B	A	A
554	B	A	B	609	B	A	A
555	B	A	C	610	B	A	A
556	B	A	A	611	B	A	B

化合物 编号	酶			化合物 编号	酶		
	R140Q	细胞 R140Q	R172K		R140Q	细胞 R140Q	R172K
612	B	A	A	650	B	B	C
613	B	A	A	651	B	A	B
614	B	A	A	652	B	B	B
615	B	A	B	653	B	A	B
616	B	A	A	654	B	A	D
617	B	A	A	655	B	B	B
618	B	A	A	657	B	A	B
619	B	A	A	658	B	A	A
621	B	B	C	660	B	C	
622	B	B	B	662		B	C
623	B	B	C	663		A	A
624	B	A	B	665		A	A
625	A	A	B	667	B	B	B
626	B	B	C	669	B	A	A
627	A	A	A	670	B	A	B
628	A	A	B	671	B	A	A
[2046] 629	A	A	A	672	B	A	B
630	A	A	A	673	B	A	A
631	A	A	A	674	B	A	B
632	B	A	B	675	B	A	A
633	B	A	A	676	B	A	A
634	B	A	A	677	B	A	A
635	B	B	B	678	C	A	B
636	A	A	B	679	B	B	D
637	B	A	B	687	B	A	A
638	B	A	B	689	B	A	A
639	B	A	A	690	B	A	A
640	A	A	A	691	B	A	B
641	B	A	A	692	B	A	A
642	B	A	A	693	B	A	A
644	B		C	694	B	A	A
645	B	A	B	695	B	A	A
646	B	A	A	696	B	A	B
647	B	A	B	697	B	B	C
648	B	A	B	698	B	A	A
649	A	B	B	699	B	A	A

[2047] 在一些实施方案中,本发明的一方面提供一种选自以下化合物编号中的任一个的化合物: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以及699。在这个实施方案的更具体的方面，本发明提供一种选自以下化合物编号中的任一个的化合物：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以及696。

[2048] 在一些实施方案中，本发明的一方面提供一种选自以下化合物编号中的任一个的化合物：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、以及416。在这个实施方案的更具体的方面，本发明提供一种选自以下化合物编号中的任一个的化合物：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、以及416。

[2049] 虽然已经以此方式描述了几个实施方案的几个方面，但应理解本领域的技术人员将容易地想到各种改变、修改和改进。这类改变、修改和改进意图是本公开的一部分，并且意图在本发明的精神和范围内。因此，前述说明仅作为举例。