

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 94194465.4

C07D239 / 42
C07D239 / 48 C07D251 / 18
C07D251 / 44 C07D401 / 12
C07D473 / 40 C07D471 / 04
C07D473 / 34 C07D487 / 04
A61K 31 / 505

[43]公开日 1997年2月12日

[11] 公开号 CN 1142817A

[22]申请日 94.10.6

[30]优先权

[32]93.10.12 [33]US[31]08 / 134,209

[32]94.8.26 [33]US[31]08 / 297,274

[32]94.9.29 [33]US[31]08 / 315,660

[86]国际申请 PCT / US94 / 11050 94.10.6

[87]国际公布 WO95 / 10506 英 95.4.20

[85]进入国家阶段日期 96.6.12

[71]申请人 杜邦麦克制药有限公司

地址 美国特拉华州

[72]发明人 P·E·艾德里希 A·G·阿万尼蒂斯

R·S·芝士曼 R·J·乔瓦特

T·E·克里托斯 P·J·吉利冈

D·E·克里戈里迪斯 C·N·霍治

P·J·克伦尼斯基 E·L·施科菲德

S·W·谭 Z·R·瓦泽曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

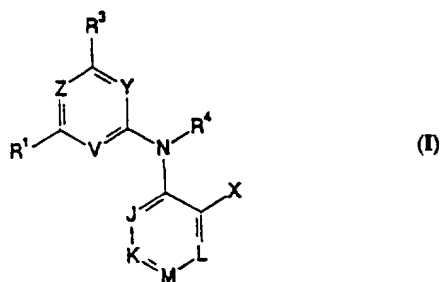
代理人 吴玉和 谭明胜

权利要求书 54 页 说明书 218 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 1N-烷基-N-芳基嘧啶胺及其衍生物

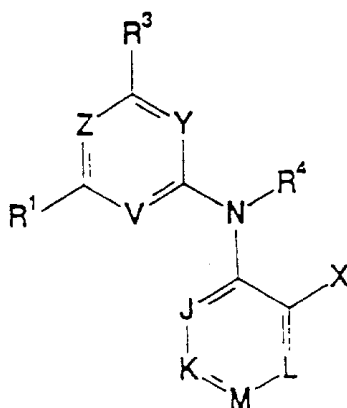
[57]摘要

本发明提供新的化合物及其药用组合物,以及用它们治疗情感性疾病,焦虑症,抑郁症,创伤后应激性障碍,进食障碍,核上性麻痹,肠激惹综合症,免疫抑制,阿尔海茨默氏综合症,胃肠道疾病,神经性厌食症,药物及酒精戒断症状,药物成瘾,炎症疾病或生育障碍等疾病的方法。本发明提供的新化合物为式(I)所示的化合物,其中R¹,R³,R⁴,R⁵,Z,Y,V,X,X',J,K,L和M如本文所定义。



权利要求书

1. 含有式 (I) 化合物或其可药用的盐或前药的组合物,



(I)

其中 Y 是 CR^{3a}, N 或 CR^{2g},

当 Y 是 CR^{3a} 或 N 时:

R¹ 在每一种情况下独立地选自 C₁ - C₄ 烷基, C₂ - C₄ 烯基, C₂ - C₄ 炔基, 卤素, C₁ - C₂ 卤代烷基, NR⁶ R⁷、OR⁸ 和 S(O)_nR⁸ ;

R³ 是 C₁ - C₄ 烷基, 芳基, C₃ - C₆ 环烷基, C₁ - C₂ 卤代烷基, 卤素, 硝基, NR⁶ R⁷, OR⁸, S(O)_nR⁸, C(=O)R⁹, C(=O)NR⁶ R⁷, C(=S)NR⁶ R⁷, -(CHR¹⁶)_kNR⁶ R⁷, (CH₂)_kOR⁸, C(=O)NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂ R¹², -C(OH)(R²⁵)(R^{25a}), -(CH₂)_pS(O)_n-烷基, -(CHR¹⁶)R²⁵, 当 R²⁵ 不是含有 -NH- 的环的 -C(CN)(R²⁵)(R¹⁶), -C(=O)R²⁵, -CH(CO₂ R¹⁶)₂, NR¹⁰C(=O)CH(R¹¹)NR¹⁰R¹², NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂ R¹²; 取代的 C₁

-C₄ 烷基, 取代的 C₂ - C₄ 烯基, 取代的 C₂ - C₄ 炔基, 取代的 C₁ - C₄ 烷氧基, 芳基 - (取代的 C₁ - C₄) 烷基, 芳基 - (取代的 C₁ - C₄) 烷氧基, 取代的 C₃ - C₆ 环烷基, 氨基 - (取代的 C₁ - C₄) 烷基, 取代的 C₁ - C₄ 烷基氨基, 其中 R²⁷ 的取代可以存在任何带有取代基的碳上; 2-吡啶基, 咪唑基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 呋喃基, 5-甲基-2-呋喃基, 2,5-二甲基-3-呋喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 氮杂环丁烷基, 苯基, 1H-吡啶基, 2-吡咯烷酮基, 2H, 6H-1,5,2-二噻嗪基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4-哌啶酮基, 4aH-咪唑基, 4H-喹啉基, 6H-1,2,5-噻二嗪基, 吡啶基, 吡辛因基, 吡庚因基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 咪唑基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 呋喃基, 咪唑烷基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 吡啶基, 异苯并呋喃基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噁唑基, 吗啉基, 1,5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噁唑烷基, 噁唑基, 菲啶基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 吩氧硫杂环己二烯基 (phenoxathiinyl), 吩噻嗪基, 2,3-二氮杂萘基, 哌嗪基, 哌啶基, 嘧啶基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡啶烷基, 吡啶啉基, 吡啶基, 吡嗪基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 奎宁环基, β-咪唑基, 四氢呋喃基, 四氢异喹啉基, 四氢喹啉基, 四唑基, 噻蒎基, 噻唑基, 噻吩基 (thiophenyl), 三嗪基, 咕吨基; 或者均可被 0-3 个选自氧代和 C₁ - C₄ 烷基的基团取代的 1-四氢喹啉基和 2-

四氢异喹啉基；

J, K和L在每一种情况下独立地选自N, CH和CX¹；

M是CR⁵或N；

V是CR^{1a}或N；

Z是CR²或N；

R^{1a}, R²和R^{3a}在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, 卤甲基, C₁-C₃烷基和氰基；

R⁴是(CH₂)_mOR¹⁶, C₁-C₄烷基, 烯丙基, 炔丙基, (CH₂)_mR¹³, 或-(CH₂)_mOC(O)R¹⁶；

X是卤素, 芳基, 杂芳基, S(O)₂R⁸, SR⁸, 卤甲基, -(CH₂)_pOR⁸, 氰基, -(CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R⁸, C₁-C₆烷基, C₄-C₁₀环烷基烷基, C₁-C₁₀烯基, C₂-C₁₀炔基, C₁-C₁₀烷氧基, 芳基-(C₂-C₁₀)-烷基, C₃-C₆环烷基, 芳基-(C₁-C₁₀)-烷氧基, 硝基, (C₁-C₁₀)-烷硫基 (thio-(C₁-C₁₀)-alkyl), -C(=NOR¹⁶)-C₁-C₄-烷基, -C(=NOR¹⁶)H, 或-C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 这里R¹⁸的取代可以存在于任何带有取代基的碳上；

X'在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, 芳基, 杂芳基, S(O)_nR⁸, 卤甲基, -(CHR¹⁶)_pOR⁸, 氰基, -(CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵, C(=O)R⁸, C₁-C₆烷基, C₂-C₁₀烯基, C₂-C₁₀炔基, C₁-C₁₀烷氧基, 芳基-(C₁-C₁₀)-烷基, C₃-C₆环烷基, 芳基-(C₁-C₁₀)-烷氧基, 硝基, (C₁-C₁₀)-烷硫基, -C(=NOR¹⁶)-C₁-C₄-烷基, -C(=NOR¹⁶)H, 和-C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 这里R¹⁸的取代可以存在于任何带有取代基的碳上；

R^5 是卤素, $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$ 烷基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_3 卤烷基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} 炔基, 芳基- (C_2-C_{10}) -烷基, 芳基- (C_1-C_{10}) -烷氧基, 氰基, C_3-C_6 环烷氧基, 硝基, 氨基- (C_2-C_{10}) -烷基, (C_2-C_{10}) -烷硫基 (thio- (C_2-C_{10}) -alkyl), $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 这里 R^{18} 的取代可以存在于任何带有取代基的碳上;

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_{10} 环烷基, C_1-C_6 烷氧基, (C_4-C_{12}) -环烷基烷基, $-(CH_2)_kR^{13}$, $(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_1-C_6$ 烷基)-芳基, 杂芳基, $-S(O)_2$ -芳基或 $-(C_1-C_6$ 烷基)-杂芳基或芳基, 而这里的芳基或杂芳基可被 1-3 个选自氢, 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1-C_6$ 烷基), $NH(C_1-C_6$ 烷基), $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$, 硝基, 羧基, $CO_2(C_1-C_6$ 烷基), 氰基, 和 $S(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基) 的基团任选取代; 或者可结合在一起形成被 0-3 个 R^{17} 任选取代的 $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$; 或者, 当考虑到共同连接的氮时, 可结合在一起形成一个杂环, 所述杂环在碳上被 1-3 个选自氢, C_1-C_6 烷基, 羟基, 或 C_1-C_6 烷氧基的基团取代;

A 是 CH_2 , O, NR^{25} , $C(=O)$, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$, $C(H)(NR^{14}R^{15})$, $C(H)(OR^{20})$, $C(H)(C(=O)R^{21})$, 或 $N(S(O)_nR^{21})$;

R^8 在每一种情况下独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, $-(C_4-$

C_{12})环烷基烷基, $(CH_2)_t R^{22}$, $C_3 - C_{10}$ 环烷基, $-NR^6 R^7$, 芳基, 杂芳基, $-NR^{16} (CH_2)_n NR^6 R^7$, $-(CH_2)_k R^{25}$, 及 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基, 所述 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基都可被 1 - 3 个选自氢, 卤素, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $N(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2$, 硝基, 羧基, $CO_2(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, 氰基和 $S(O)_z(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 的基团任选取代;

R^9 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , 羟基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_3 - C_6$ 环烷基, $C_2 - C_4$ 烯基, 被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基和被 0 - 3 个 R^{18} 取代的 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ -芳基;

R^{10} , R^{16} , R^{23} 和 R^{24} 在每一种情况下独立地选自氢或 $C_1 - C_4$ 烷基;

R^{11} 是被 0 - 3 个选自下列基团取代的 $C_1 - C_4$ 烷基, 所述取代基选自: 氧代, 氨基, 巯基, 羟基, 胍基, 对羟基苯基, 咪唑基, 苯基, 吡啶基, 二氢吡啶基;

或者, 当和邻近的 R^{10} 连在一起时, 是 $(CH_2)_t$;

R^{12} 是氢或者是氮的合适的胺保护基或者羧基的合适的羧酸保护基;

R^{13} 在每种情况下独立地选自 CN , OR^{19} , SR^{19} 和 $C_3 - C_6$ 环烷基;

R^{14} 和 R^{15} 在每种情况下独立地选自氢, $C_4 - C_{10}$ 环烷基-烷基和 R^{19} ;

R^{17} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , $C_1 - C_4$ 烷氧基, 卤素, OR^{23} , SR^{23} , $NR^{23}R^{24}$, 和 $(C_1 - C_6)$ 烷基 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基;

R^{18} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , 羟基, 卤素, $C_1 - C_2$ 卤烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C(=O)R^{24}$, 和氰基;

宁环基, β -咪啉基, 四氢咪喃基, 四唑基, 噻蒾基, 噻唑基, 噻吩基, 三嗪基, 咕吨基, 以及均可被 0-3 个选自氧代和 C_1 - C_4 烷基的基团取代的 1-四氢咪啉基或 2-四氢异咪啉基;
 R^{25a} 可被 0-3 个 R^{17} 任选取代, 在每种情况下独立地选自 H 和 R^{25} ;

R^{27} 在每一种情况下独立地选自 C_1 - C_3 烷基, C_2 - C_4 烯基, C_2 - C_4 炔基, C_2 - C_4 烷氧基, 芳基, 硝基, 氰基, 卤素, 芳氧基, 和任选通过 O 连接的杂环;

R^{31} 在每一种情况下独立地选自 C_1 - C_4 烷基, C_3 - C_7 环烷基, C_4 - C_{10} 环烷基-烷基, 和芳基-(C_1 - C_4)-烷基;

k, m 和 r 在每一种情况下独立地选自 1-4;

n 在每一种情况下独立地选自 0-2;

p, q 和 z 在每一种情况下独立地选自 0-3;

t 和 w 在每一种情况下独立地选自 1-6;

条件是当 J 是 CX' , K 和 L 都是 CH, 并且 M 是 CR^5 时, 则

(A) 当 V 和 Y 是 N, Z 是 CH, R^1 和 R^3 是甲基,

(1) 并且 R^4 是甲基时, 则

(a) 当 X 是 OH, X' 是 H 时, R^5 不能是甲基;

(b) 当 X 和 X' 是 $-OCH_3$ 时, R^5 不能是 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$;

(c) 当 X 和 X' 是 $-OCH_2CH_3$ 时, R^5 不能是 $-N(CH_3)_2$;

(2) 并且 R^4 是乙基时, 则

(a) 当 X 和 X' 是 $-OCH_3$ 时, R^5 不能是甲胺;

(b) 当 X 是 Br, X' 是 OH 时, R^5 不能是 OH;

- (c) 当 X 是 $-\text{SCH}_3$, X' 是 H 时, R^5 不能是 $-\text{CH}_2\text{OH}$, 或 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- (B) 当 V 和 Y 是 N , Z 是 CH, R^4 是乙基, R^5 是异丙基, X 是 Br, X' 是 H, 并且
- (1) R^1 是 CH_3 时, 则
- (a) R^3 不能是 OH, 1-哌嗪基, $-\text{CH}_2-1$ -哌啶基, $-\text{CH}_2-(\text{N}-4$ -甲基-1-哌嗪基), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -苯基, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{O}-(4$ -吡啶基), $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, 2-吡啶基, $-\text{CH}_2\text{O}-(4$ -羧苯基), $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(2$ -溴-4-异丙基苯基);
- (2) R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 时, 则 R^3 不能是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (C) 当 V、Y 和 Z 是 N, R^4 是乙基, 并且
- (1) R^5 是异丙基, X 是溴, X' 是 H 时, 则
- (a) 当 R^1 是 CH_3 时, R^3 不能是 OH 或 $-\text{OCH}_2\text{CN}$;
- (b) 当 R^1 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 时, R^3 不能是 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- (2) R^5 是 $-\text{OCH}_3$, X 是 $-\text{OCH}_3$, X' 是 H 时, 则 R^3 和 R^1 不能都是氯;

进一步条件是, 当 J, K 和 L 都是 CH, M 是 CR^5 时, 则

- (D) V, Y 和 Z 至少一个必须是 N ;
- (E) 当 V 是 CR^{1a} 时, Z 和 Y 不能都是 N ;
- (F) 当 Y 是 CR^{3a} 时, Z 和 V 不能都是 N ;
- (G) 当 Z 是 CR^2 时, V 和 Y 必须都是 N ;

(H) 只有当V和Y都是N或当V是 CR^{1a} 而Y是 CR^{3a} 时，Z能是N；

(I) 当V和Y是N，Z是 CR^2 ， R^2 是H或者 $C_1 - C_3$ 烷基， R^4 是 $C_1 - C_3$ 烷基时， R^3 不能是2-吡啶基，吲哚基，二氢吲哚基，咪唑基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-甲基-3-吡啶基，4-甲基-3-吡啶基，呋喃基，5-甲基-2-呋喃基，2,5-二甲基-3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，2-吩噻嗪基或4-吡嗪基；

(J) 当V和Y是N；Z是 CR^2 ； R^2 是H或 $C_1 - C_3$ 烷基； R^4 是 $C_1 - C_4$ 烷基； R^5 ，X和/或X'是OH，卤素， CF_3 ， $C_1 - C_4$ 烷基， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C_1 - C_4$ 烷硫基，氰基，氨基，氨基甲酰基，或 $C_1 - C_4$ 链烷酰基； R^1 是 $C_1 - C_4$ 烷基时，则 R^3 不能是-NH（取代的苯基）或-N（ $C_1 - C_4$ 烷基）（取代的苯基）；

并且其中，当Y是 CR^{2g} 时：

J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , 和 R^{27} 如上述定义， R^{25a} 除是上述定义内容外，还可以是 $C_1 - C_4$ 烷基，但是

V是N；

R^1 是 $C_1 - C_2$ 烷基， $C_2 - C_4$ 烯基， $C_2 - C_4$ 炔基， $C_2 - C_4$ 烷氧基，卤素，氨基，甲氨基，二甲氨基，氮甲基或N-甲基氨基；

R^2 在每一种情况下独立地选自氢，卤素， $C_1 - C_3$ 烷基，硝基，

氨基和 $-\text{CO}_2 \text{R}^{10}$;

R^4 和 R^{29} 连接形成一个五元环, 当 R^{29} 是 $-\text{C}(\text{R}^{30})=$ 或者 $-\text{N}=\text{}$ 时, R^4 是 $-\text{C}(\text{R}^{28})=$ 或者 $-\text{N}=\text{}$; 当 R^{29} 是 $-\text{CH}(\text{R}^{30})-\text{}$ 时, R^4 是 $-\text{CH}(\text{R}^{28})-\text{}$;

X 是 Cl , Br , I , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, OR^8 , 卤甲基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, 氰基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 炔基, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷氧基, 芳基- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, 芳基- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-烷氧基, 硝基, ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-烷硫基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$, 或者 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 这里 R^{18} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

X' 是氢, Cl , Br , I , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, 卤甲基, 氰基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 炔基, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷氧基, 芳基- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, 芳基- ($\text{C}_2 - \text{C}_{10}$)-烷氧基, 硝基, ($\text{C}_2 - \text{C}_{10}$)-烷硫基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8 \text{R}^{15}$, 这里 R^{18} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

R^5 是卤素, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 卤烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -炔基, 芳基- ($\text{C}_2 - \text{C}_{10}$)-烷基, 芳基- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-烷氧基, 氰基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷氧基, 硝基, 氨基- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-烷基, ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-烷硫基, $\text{SO}_n(\text{R}^8)$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8 \text{R}^{15}$,

这里 R^{18} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上；

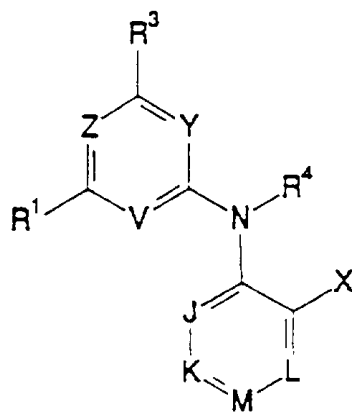
- R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_3 - C_{10}$ 环烷基， $-(CH_2)_k R^{13}$ ， $-(C_4 - C_{12})$ -环烷基烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基， $-(C_1 - C_6$ 烷基)-芳基，杂芳基，芳基， $-S(O)_2$ -芳基及 $-(C_1 - C_6$ 烷基)-杂芳基或芳基，而这里的芳基或杂芳基基团可被 1 - 3 个选自氢，卤素， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，氨基， $NHC(=O)(C_1 - C_6$ 烷基)， $NH(C_1 - C_6$ 烷基)， $N(C_1 - C_6$ 烷基) $_2$ ，硝基，羧基， $CO_2(C_1 - C_6$ 烷基)，和氰基的基团任选取代；或者 R^6 和 R^7 可连在一起形成被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代的 $-(CH_2)_q A(CH_2)_r-$ ；或者，当考虑到共同连接的氮时，可连在一起形成一个杂环，所述杂环在碳上被 1 - 3 个选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基，羟基，或 $C_1 - C_6$ 烷氧基的基团所取代；
- R^8 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基， $-(C_4 - C_{12})$ 环烷基烷基， $(CH_2)_t R^{22}$ ， $C_3 - C_{10}$ 环烷基， $-(C_1 - C_6$ 烷基)-芳基，杂芳基， $-NR^{16}$ ， $-N(CH_2)_n NR^6 R^7$ ， $-(CH_2)_k R^{25}$ ， $-(C_1 - C_6$ 烷基)-杂芳基或芳基，其中 $-(C_1 - C_6$ 烷基)-杂芳基或芳基可被 1 - 3 个选自氢，卤素， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，氨基， $NHC(=O)(C_1 - C_6$ 烷基)， $NH(C_1 - C_6$ 烷基)， $N(C_1 - C_6$ 烷基) $_2$ ，硝基，羧基， $CO_2(C_1 - C_6$ 烷基) 和氰基的基团任选取代；
- R^9 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ，羟基， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C_3 - C_6$ 环烷基， $C_2 - C_4$ 烯基以及被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基；
- R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基， C_3

$-C_6$ 环烷基, $(CH_2)_tR^{22}$ 和被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基;
 R^{17} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , $C_1 - C_4$ 烷氧基, 卤素,
 OR^{23} , SR^{23} , 和 $NR^{23}R^{24}$;
 R^{20} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} 和 $C(=O)R^{31}$;
 R^{22} 在每一种情况下独立地选自 氰基, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_3
 $-C_6$ 环烷基, $-S(O)_nR^{31}$ 和 $-C(=O)R^{25}$;
 R^{26} 是氢或卤素;
 R^{28} 是 $C_1 - C_2$ 烷基, $C_2 - C_4$ 烯基, $C_2 - C_4$ 炔基, 氢,
 $C_1 - C_2$ 烷氧基, 卤素或 $C_2 - C_4$ 烷基氨基;
 R^{29} 和 R^4 一起形成一个五元环, 并且
 当 R^4 是 $-CH(R^{28})-$ 时, R^{29} 是 $-CH(R^{30})-$,
 当 R^4 是 $-C(R^{28})=$ 或 $-N=$ 时, R^{29} 是 $-C(R^{30})=$ 或 $-N-$;
 R^{30} 是氢, 氰基, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 卤素, C_1
 $-C_2$ 烯基, 硝基, 酰氨基, 羧基或氨基;
 R^{31} 是 $C_1 - C_4$ 烷基, $C_3 - C_7$ 环烷基或芳基 $-(C_1 - C_4)$ 烷
 基;
 条件是当 J, K 和 L 都是 CH, M 是 CR^5 , Z 是 CH, R^3 是 CH_3 , R^{28}
 是 H, R^5 是异丙基, X 是 Br, X' 是 H, R^1 是 CH_3 时, 则
 R^{30} 不能是 H, $-CO_2H$ 或 $-CH_2NH_2$;
 进一步的条件是当 J, K 和 L 都是 CH, M 是 CR^5 , Z 是 N, 并且
 (A) R^{29} 是 $-C(R^{30})=$ 时, 则 R^{28} 或 R^{30} 之一是氢;
 (B) R^{29} 是 N 时, 则 R^3 不是卤素, NH_2 , NO_2 , CF_3 ,
 CO_2H , CO_2- 烷基, 烷基, 酰基, 烷氧基, OH 或
 $-(CH_2)_mO$ 烷基;
 (C) R^{29} 是 N 时, 如果 X 或 X' 是溴或甲基, R^5 是硝基,

则 R^{28} 不是甲基；或者

(D) R^{29} 是 N， R^1 是 CH_3 ， R^3 是氨基时，则 R^5 不是卤素或甲基。

2. 含有式 (I) 化合物或其可药用的盐或前盐的组合物，



(I)

其中 Y 是 CR^{3a} 或 N，

R^1 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_4$ 烷基， $C_2 - C_4$ 烯基， $C_2 - C_4$ 炔基，卤素， $C_1 - C_2$ 卤代烷基， $NR^6 R^7$ 、 OR^8 和 $S(O)_n R^8$ ；

R^3 是 $C_1 - C_4$ 烷基，芳基， $C_3 - C_6$ 环烷基， $C_1 - C_2$ 卤代烷基，卤素，硝基， $NR^6 R^7$ ， OR^8 ， $S(O)_n R^8$ ， $C(=O)R^9$ ， $C(=O)NR^6 R^7$ ， $C(=S)NR^6 R^7$ ， $-(CHR^{16})_k NR^6 R^7$ ， $(CH_2)_k OR^8$ ， $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2 R^{12}$ ， $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ ， $-(CH_2)_p S(O)_n -$ 烷基， $-(CHR^{16})R^{25}$ ，当 R^{25} 不是含有 $-NH-$ 的环的 $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ ， $-C(=O)R^{25}$ ， $-CH(CO_2 R^{16})_2$ ， $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$ ， $NR^{10}CH(R^{11})CO_2 R^{12}$ ；取代的 $C_1 - C_4$ 烷基，取代的 $C_2 - C_4$ 烯基，取代的 $C_2 - C_4$ 炔基，取代的 $C_1 - C_4$ 烷氧基，

芳基 - (取代的 $C_1 - C_4$) 烷基, 芳基 - (取代的 $C_1 - C_4$) 烷氧基, 取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基, 氨基 - (取代的 $C_1 - C_4$) 烷基, 取代的 $C_1 - C_4$ 烷基氨基, 其中 R^{27} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上; 2 - 吡啶基, 咪唑基, 3 - 吡啶基, 4 - 吡啶基, 2 - 甲基 - 3 - 吡啶基, 4 - 甲基 - 3 - 吡啶基, 呋喃基, 5 - 甲基 - 2 - 呋喃基, 2, 5 - 二甲基 - 3 - 呋喃基, 2 - 噻吩基, 3 - 噻吩基, 5 - 甲基 - 2 - 噻吩基, 2 - 吩噻嗪基, 4 - 吡嗪基, 氮杂环丁烷基, 苯基, 1 H - 吡唑基, 2 - 吡咯烷酮基, 2 H, 6 H - 1, 5, 2 - 二噻嗪基, 2 H - 吡咯基, 3 H - 吡啶基, 4 - 哌啶酮基, 4 aH - 咪唑基, 4 H - 噻嗪基, 6 H - 1, 2, 5 - 噻二嗪基, 吡啶基, 吡辛因基, 吡庚因基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 咪唑基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 呋喃基, 咪唑烷基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 吡啶基, 异苯并呋喃基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噁唑基, 吗啉基, 1, 5 - 二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噁唑烷基, 噁唑基, 菲啶基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 吩氧硫杂环己二烯基, 吩噻嗪基, 2, 3 - 二氮杂萘基, 哌嗪基, 哌啶基, 喋啶基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡啶烷基, 吡啶啉基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 奎宁环基, β - 咪唑基, 四氢呋喃基, 四氢异喹啉基, 四氢喹啉基, 四唑基, 噻蒎基, 噻唑基, 噻吩基 (thiophenyl), 三嗪基, 咕吨基; 或者均可被 0 - 3 个选自氧代和 $C_1 - C_4$ 烷基的基团取代的 1 - 四氢喹啉基和 2 - 四氢异喹啉基;

J, K 和 L 在每一种情况下独立地选自 N, CH 和 CX^1 ;

M 是 CR^5 或 N ;

V 是 CR^{1a} 或 N ;

Z 是 CR^2 或 N ;

R^{1a} , R^2 和 R^{3a} 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, 卤甲基,
 $C_1 - C_3$ 烷基和氰基 ;

R^4 是 $(CH_2)_mOR^{16}$, $C_1 - C_4$ 烷基, 烯丙基, 炔丙基,
 $(CH_2)_mR^{13}$, 或 $-(CH_2)_mOC(O)R^{16}$;

X 是卤素, 芳基, 杂芳基, $S(O)_2R^8$, SR^8 , 卤甲基, $-(CH_2)_pOR^8$,
氰基, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基,
 $C_4 - C_{10}$ 环烷基烷基, $C_1 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, C_1
 $- C_{10}$ 烷氧基, 芳基 $-(C_2 - C_{10})-$ 烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基,
芳基 $-(C_1 - C_{10})-$ 烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})-$ 烷硫基,
 $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4 -$ 烷基, $-C(=NOR^{16})H$, 或
 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在于任何带有取代基
的碳上 ;

X' 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, 芳基, 杂芳基, $S(O)_nR^8$,
卤甲基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, 氰基, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$,
 $C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔
基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基 $-(C_1 - C_{10})-$ 烷基, $C_3 - C_6$
环烷基, 芳基 $-(C_1 - C_{10})-$ 烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})-$
烷硫基, $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4 -$ 烷基, $-C(=NOR^{16})H$,
和 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在于任何带有取代
基的碳上 ;

R^5 是卤素, $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4 -$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷基,
 $C_1 - C_3$ 卤烷基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$,

$-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C_3 - C_6$ 环烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基,
 $C_2 - C_{10}$ 炔基, 芳基- $(C_2 - C_{10})$ -烷基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -
 烷氧基, 氰基, $C_3 - C_6$ 环烷氧基, 硝基, 氨基-
 $(C_2 - C_{10})$ -烷基, $(C_2 - C_{10})$ -烷硫基, $SO_n(R^8)$,
 $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 这里 R^{16} 的取
 代可以存在于任何带有取代基的碳上;

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_{10}$
 环烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $(C_4 - C_{12})$ -环烷基烷基,
 $-(CH_2)_kR^{13}$, $(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ -芳基, 杂
 芳基, $-S(O)_2$ -芳基或 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ -杂芳基或芳基,
 而这里的芳基或杂芳基可被 1-3 个选自氢, 卤素, $C_1 - C_6$
 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$,
 $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $N(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2$, 硝基, 羧基,
 $CO_2(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, 氰基, 和 $S(O)_2-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$
 的基团任选取代; 或者可结合在一起形成被 0-3 个 R^{17}
 任选取代的 $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$; 或者, 当考虑到共同连接的
 氮时, 可结合在一起形成一个杂环, 所述杂环在碳上被 1-3 个
 选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 羟基, 或 $C_1 - C_6$ 烷氧基的基团取
 代;

A 是 CH_2 , O , NR^{25} , $C(=O)$, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$,
 $C(H)(NR^{14}R^{15})$, $C(H)(OR^{20})$, $C(H)(C(=O)R^{21})$, 或 $N(S(O)_nR^{21})$;

R^8 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $-(C_4 - C_{12})$
 环烷基烷基, $(CH_2)_tR^{22}$, $C_3 - C_{10}$ 环烷基, $-NR^6R^7$,
 芳基, 杂芳基, $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$, $-(CH_2)_kR^{25}$, 及
 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基, 所述 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$

芳基都可被 1 - 3 个选自氢, 卤素, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $N(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2$, 硝基, 羧基, $CO_2(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, 氰基和 $S(O)_z(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 的基团任选取代;

R^9 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , 羟基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_3 - C_6$ 环烷基, $C_2 - C_4$ 烯基, 被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基和被 0 - 3 个 R^{18} 取代的 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})-$ 芳基;

R^{10} , R^{16} , R^{23} 和 R^{24} 在每一种情况下独立地选自氢或 $C_1 - C_4$ 烷基;

R^{11} 是被 0 - 3 个选自下列基团取代的 $C_1 - C_4$ 烷基, 所述取代基选自: 氧代, 氨基, 巯基, 羟基, 胍基, 对羟基苯基, 咪唑基, 苯基, 吡啶基, 二氢吡啶基;

或者, 当和邻近的 R^{10} 连在一起时, 是 $(CH_2)_t$;

R^{12} 是氢或者是氮的合适的胺保护基或者羧基的合适的羧酸保护基;

R^{13} 在每种情况下独立地选自 CN , OR^{19} , SR^{19} 和 $C_3 - C_6$ 环烷基;

R^{14} 和 R^{15} 在每种情况下独立地选自氢, $C_4 - C_{10}$ 环烷基-烷基和 R^{19} ;

R^{17} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , $C_1 - C_4$ 烷氧基, 卤素, OR^{23} , SR^{23} , $NR^{23}R^{24}$, 和 $(C_1 - C_6)$ 烷基 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基;

R^{18} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , 羟基, 卤素, $C_1 - C_2$ 卤烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C(=O)R^{24}$, 和氰基;

R^{19} 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, $(CH_2)_wR^{22}$, 和被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基;

- C₄ 烷基的基团取代的 1 - 四氢喹啉基或 2 - 四氢异喹啉基；
- R^{25a} 可被 0 - 3 个 R¹⁷ 任选取代，在每种情况下独立地选自 H 和 R²⁵；
- R²⁷ 在每一种情况下独立地选自 C₁ - C₃ 烷基，C₂ - C₄ 烯基，C₂ - C₄ 炔基，C₂ - C₄ 烷氧基，芳基，硝基，氰基，卤素，芳氧基，和任选通过 O 连接的杂环；
- R³¹ 在每一种情况下独立地选自 C₁ - C₄ 烷基，C₃ - C₇ 环烷基，C₄ - C₁₀ 环烷基 - 烷基，和芳基 - (C₁ - C₄) - 烷基；
- k, m 和 r 在每一种情况下独立地选自 1 - 4；
- n 在每一种情况下独立地选自 0 - 2；
- p, q 和 z 在每一种情况下独立地选自 0 - 3；
- t 和 w 在每一种情况下独立地选自 1 - 6；
- 条件是当 J 是 CX'，K 和 L 都是 CH，并且 M 是 CR⁵ 时，则
- (A) 当 V 和 Y 是 N，Z 是 CH，R¹ 和 R³ 是甲基，
- (1) 并且 R⁴ 是甲基时，则
- (a) 当 X 是 OH，X' 是 H 时，R⁵ 不能是甲基；
- (b) 当 X 和 X' 是 -OCH₃ 时，R⁵ 不能是 -NHCH₃ 或 -N(CH₃)₂；
- (c) 当 X 和 X' 是 -OCH₂CH₃ 时，R⁵ 不能是 -N(CH₃)₂；
- (2) 并且 R⁴ 是乙基时，则
- (a) 当 X 和 X' 是 -OCH₃ 时，R⁵ 不能是甲胺；
- (b) 当 X 是 Br，X' 是 OH 时，R⁵ 不能是 OH；
- (c) 当 X 是 -SCH₃，X' 是 H 时，R⁵ 不能是 -CH₂OH，或 CH₂N(CH₃)₂；

(B) 当V和Y是N, Z是CH, R^4 是乙基, R^5 是异丙基, X是Br, X' 是H, 并且

(1) R^1 是 CH_3 时, 则

(a) R^3 不能是OH, 1-哌嗪基, $-CH_2-1$ -哌啶基, $-CH_2-(N-4$ -甲基-1-哌嗪基), $-C(O)NH$ -苯基, $-CO_2H$, $-CH_2O-(4$ -吡啶基), $-C(O)-NH_2$, 2-吡啶基, $-CH_2O-(4$ -羧苯基), $-N(CH_2CH_3)(2$ -溴-4-异丙基苯基);

(2) R^1 是 $-CH_2CH_2CH_3$ 时, 则 R^3 不能是
 $-CH_2CH_2CH_3$;

(C) 当V、Y和Z是N, R^4 是乙基, 并且

(1) R^5 是异丙基, X是溴, X' 是H时, 则

(a) 当 R^1 是 CH_3 时, R^3 不能是OH 或 $-OCH_2CN$;

(b) 当 R^1 是 $-N(CH_3)_2$ 时, R^3 不能是
 $-N(CH_3)_2$;

(2) R^5 是 $-OCH_3$, X是 $-OCH_3$, X' 是H时, 则 R^3 和 R^1 不能都是氯;

进一步条件是, 当J, K和L都是CH, M是 CR^5 时, 则

(D) V, Y和Z至少一个必须是N;

(E) 当V是 CR^{1a} 时, Z和Y不能都是N;

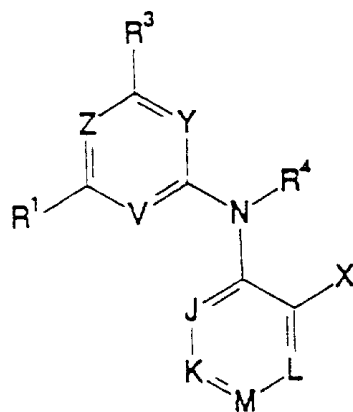
(F) 当Y是 CR^{3a} 时, Z和V不能都是N;

(G) 当Z是 CR^2 时, V和Y必须都是N;

(H) 只有当V和Y都是N或当V是 CR^{1a} 而Y是 CR^{3a} 时, Z能是N;

- (I) 当V和Y是N，Z是CR²，R²是H或者C₁-C₃烷基，R⁴是C₁-C₃烷基时，R³不能是2-吡啶基，吲哚基，二氢吲哚基，咪唑基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-甲基-3-吡啶基，4-甲基-3-吡啶基，呋喃基，5-甲基-2-呋喃基，2,5-二甲基-3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，2-吩噻嗪基或4-吡嗪基；
- (J) 当V和Y是N；Z是CR²；R²是H或C₁-C₃烷基；R⁴是C₁-C₄烷基；R⁵，X和/或X'是OH，卤素，CF₃，C₁-C₄烷基，C₁-C₄烷氧基，C₁-C₄烷硫基，氰基，氨基，氨基甲酰基，或C₁-C₄链烷酰基；R¹是C₁-C₄烷基时，则R³不能是-NH(取代的苯基)或-N(C₁-C₄烷基)(取代的苯基)。

3. 含有式(I)化合物或其可药用盐或前药的组合物



(I)

其中Y是CR²，

R¹是C₁-C₂烷基，C₂-C₄烯基，C₂-C₄炔基，C₂-C₄烷氧基，卤素，氨基，甲氨基，二甲氨基，氮甲基或N-甲

基氨基甲基；

R^3 是 $C_1 - C_4$ 烷基，芳基， $C_1 - C_2$ 卤代烷基，卤素，硝基， $NR^6 R^7$ ， OR^8 ， $S(O)_n R^8$ ， $C(=O)R^9$ ， $C(=O)NR^6 R^7$ ， $C(=S)NR^6 R^7$ ， $(CHR^{16})_k NR^6 R^7$ ， $(CH_2)_k OR^8$ ， $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2 R^{12}$ ， $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ ， $-(CH_2)_p S(O)_n -$ 烷基， $-(CHR^{16})R^{25}$ ，当 R^{25} 不是含 $-NH-$ 环的 $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ ， $-C(=O)R^{25}$ ， $-CH(CO_2 R^{16})_2$ ， $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$ ， $NR^{10}CH(R^{11})CO_2 R^{12}$ ，取代的 $C_1 - C_4$ 烷基，取代的 $C_2 - C_4$ 烯基，取代的 $C_2 - C_4$ 炔基， $C_3 - C_6$ 环烷基，取代的 $C_1 - C_4$ 烷氧基，芳基-（取代的 $C_1 - C_4$ ）烷基，芳基-（取代的 $C_1 - C_4$ ）烷氧基，取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基，氨基-（取代的 $C_1 - C_4$ ）烷基，取代的 $C_1 - C_4$ 烷氨基，此处 R^{27} 的取代可存在任何含取代基的碳上；2-吡啶基，吡啶基，二氢吡啶基，咪唑基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-甲基-3-吡啶基，4-甲基-3-吡啶基，咪喃基，5-甲基-2-咪喃基，2,5-二甲基-3-咪喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，2-吩噻嗪基，4-吡嗪基，氮杂环丁烷基，苯基，1H-吡唑基，2-吡咯烷酮基，2H，6H-1,5,2-二噻嗪基，2H-吡咯基，3H-吡啶基，4-哌啶酮基，4aH-咪唑基，4H-噻嗪基，6H-1,2,5-噻二嗪基，吡啶基，吡啶因基，吡辛因基，苯并咪喃基，苯并噻吩基，咪唑基，苯并二氢吡喃基，苯并吡喃基，肉桂基，十氢喹啉基，咪喃基，咪唑烷基，中氮茛基，异苯并咪喃基，异苯并二氢吡喃基，异二氢氮杂茛基，异氮杂茛基，异喹啉基，苯并咪唑基，异噻唑基，异噁唑基，吗啉基，1,5-二氮杂茛基，

八氢异喹啉基，噁唑烷基，噁唑基，菲啶基，菲咯啉基，吩吡嗪基，吩嗪基，吩氧硫杂环己二烯基，吩噁嗪基，2,3-二氮杂萘基，哌嗪基，哌啶基，喋啶基，嘌呤基，吡喃基，吡唑烷基，吡唑啉基，哒嗪基，噻啶基，吡咯烷基，吡咯啉基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，奎宁环基， β -咪啉基，四氢咪喃基，四唑基，噻蒎基，噻唑基，噻吩基 (thiophenyl)，三嗪基，咕吨基；均可被 0 - 3 个选自氧代和 $C_1 - C_4$ 烷基基团取代的 1 - 四氢喹啉基或 2 - 四氢异喹啉基；

J, K 和 L 在每一种情况下独立地选自 N, CH 和 CX'；

M 是 CR^5 或 N；

V 是 N；

Z 是 CR^2 或 N；

R^2 在每一种情况下独立地选自氢，卤素， $C_1 - C_3$ 烷基，硝基，氨基和 $-CO_2R^{10}$ ；

R^4 和 R^{29} 结合在一起形成一个五元环，当 R^{29} 是 $-C(R^{30})=$ 或 $-N=$ 时， R^4 是 $-C(R^{28})=$ 或 $-N=$ ；或当 R^{29} 是 $-CH(R^{30})-$ 时， R^4 是 $-CH(R^{28})-$ ；

X 是 Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , 卤代甲基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, 氰基, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基, $-C(=NOR^{16})-C_1 - C_4$ -烷基, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 此处 R^{18} 的取代可存在任何含取代基的碳上；

X' 是氢, Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, 卤代甲基, 氰基, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, 芳基- $(C_2 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_2 - C_{10})$ -烷硫基, $-C(=NOR^{16})-C_1 - C_4$ -烷基, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $C(=O)NR^8R^{15}$, 此处 R^{18} 的取代可存在任何含取代基的碳上;

R^5 是卤素, $-C(=NOR^{16})-C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_3$ 卤代烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C_3 - C_6$ 环烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, 芳基- $(C_2 - C_{10})$ -烷基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 氰基, $C_3 - C_6$ 环烷氧基, 硝基, 氨基- $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$, 或 $C(=O)NR^8R^{15}$, 此处 R^{18} 的取代可存在任何含取代基的碳上;

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_{10}$ 环烷基, $-(CH_2)_kR^{13}$, $(C_4 - C_{12})$ -环烷基烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ -芳基, 杂芳基, $-S(O)_z$ -芳基或 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ -杂芳基或芳基, 此处芳基或杂芳基基团可被 1 - 3 个选自氢, 卤素, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2$, 硝基, 羧基, $CO_2(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, 和氰基中的基团任选取代, 或被连起来组成可被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代的 $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$, 或者考虑到共同连接的氮时, 能联起来组成一个杂环, 所述杂环上的碳可被 1 - 3 个选

自氢， $C_1 - C_6$ 烷基，羟基，和 $C_1 - C_6$ 烷氧基中的基团取代；

A 是 CH_2 ，O， NR^{25} ， $C(=O)$ ， $S(O)_n$ ， $N(C(=O)R^{17})$ ， $N(R^{19})$ ， $C(H)(NR^{14}R^{15})$ ， $C(H)(OR^{20})$ ， $C(H)(C(=O)R^{21})$ ，或 $N(S(O)_nR^{21})$ ；

R^8 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基， $-(C_4 - C_{12})$ 环烷基烷基， $(CH_2)_tR^{22}$ ， $C_3 - C_{10}$ 环烷基， $-NR^{16}$ ， $-N(CH_2)_nNR^6R^7$ ； $-(CH_2)_kR^{25}$ ， $(CH_2)_t$ 杂芳基和 $(CH_2)_t$ 芳基，后二者都可被 1 - 3 个选自氢，卤素， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，氨基， $NHC(=O)(C_1 - C_6$ 烷基)， $NH(C_1 - C_6$ 烷基)， $N(C_1 - C_6$ 烷基) $_2$ ，硝基，羧基， $CO_2(C_1 - C_6$ 烷基) 和 氰基中的基团任选取代；

R^9 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ，羟基， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C_3 - C_6$ 环烷基， $C_2 - C_4$ 链烯基或被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基；

R^{10} ， R^{16} ， R^{23} ， R^{24} 在每一种情况下独立地选自氢或 $C_1 - C_4$ 烷基；

R^{11} 是 $C_1 - C_4$ 烷基，它被 0 - 3 个在每一种情况下独立地选自下述的基团取代：氧代，氨基，巯基，羟基，胍基，对羟基苯基，咪唑基，苯基，吡啶基，二氢吡啶基；或当和相邻的 R^{10} 相联接时，是 $(CH_2)_t$ ；

R^{12} 是氢或是氮的合适的胺保护基或是羧基的合适的羧酸保护基；

R^{13} 在每一种情况下独立地选自 CN ， OR^{19} ， SR^{19} ， $NR^{23}R^{24}$ 和 $C_3 - C_6$ 环烷基；

R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢和 R^{19} ；

R^{17} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ， $C_1 - C_4$ 烷氧基，卤素，

OR^{23} , SR^{23} 和 $NR^{23}R^{24}$;

R^{18} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , 羟基, 卤素, $C_1 - C_2$ 卤代烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C(=O)R^{24}$ 和氰基;

R^{19} 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, $(CH_2)_wR^{22}$, 和被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基;

R^{20} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} 和 $C(=O)R^{31}$;

R^{21} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , $C_1 - C_4$ 烷氧基, $NR^{23}R^{24}$ 和羟基;

R^{22} 在每一种情况下独立地选自氰基, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, $C_3 - C_6$ 环烷基, $-S(O)_nR^{31}$ 和 $-C(=O)R^{25}$;

R^{25} 可被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代, 在每一种情况下独立地选自下列基团: 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 咪唑基, 5-甲基-2-咪唑基, 2,5-二甲基-3-咪唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 氮杂环丁烷基, 1H-吡啶基, 2-吡咯烷酮基, 2H, 6H-1,5,2-二噻嗪基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4-哌啶酮基, 4aH-咪唑基, 4H-噻嗪基, 6H-1,2,5-噻二嗪基, 吡啶基, 吡啶基, 吡啶基, 苯并咪唑基, 苯并噻吩基, 咪唑基, 苯并二氢吡啶基, 苯并吡啶基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 咪唑基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 吡啶基, 异苯并咪唑基, 异苯并二氢吡啶基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噻唑基, 吗啉基, 1,5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噻唑烷基, 噻唑基, 菲啶基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 吩噻嗪基, 吩氧硫杂环己二烯基, 吩噻嗪基, 2,3-二氮杂萘基, 哌嗪基, 哌啶基, 喋啶基, 嘌呤基, 吡喃基,

吡啶烷基，哒嗪基，吡啶基，嘧啶基，吡咯烷基，吡咯啉基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹喔啉基，奎宁环基， β -咪啉基，四氢咪喃基，四唑基，噻蒎基，噻唑基，噻吩基(thiophenyl)，三嗪基，咕吨基，均可被0-3个选自氧代和 C_1-C_4 烷基中的基团取代的1-四氢喹啉基或2-四氢异喹啉基；

R^{25a} 可被0-3个 R^{17} 任选取代，在每一种情况下独立地选自基团 R^{10} 和 R^{25} ；

R^{26} 是氢或卤素；

R^{27} 在每一种情况下独立地选自 C_1-C_3 烷基， C_2-C_4 烯基， C_2-C_4 炔基， C_2-C_4 烷氧基，芳基，硝基，氰基，卤素，芳氧基，以及任选通过O相连的杂环；

R^{28} 是 C_1-C_2 烷基， C_2-C_4 链烯基， C_2-C_4 炔基，H， C_1-C_2 烷氧基，卤素或 C_2-C_4 烷氨基；

R^{29} 和 R^4 相连接组成一个五元环，并且

当 R^4 是 $-\text{CH}(R^{28})-$ 时， R^{29} 是 $-\text{CH}(R^{30})-$ ，

当 R^4 是 $-\text{C}(R^{28})=$ 或 $-\text{N}=\text{C}$ 时， R^{29} 是 $-\text{C}(R^{30})=$ 或 $-\text{N}=\text{C}$ ；

R^{30} 是氢，氰基， C_1-C_2 烷基， C_1-C_2 烷氧基，卤素， C_1-C_2 烯基，硝基，或氨基；

R^{31} 是 C_1-C_4 烷基， C_3-C_7 环烷基，或芳基- (C_1-C_4) 烷基；

k, m 和 r 在每一种情况下独立地选自1-4；

n 在每一种情况下独立地选自0-2；

p 和 q 在每一种情况下独立地选自0-3；

t 和 w 在每一种情况下独立地选自1-6；

条件是当 J, K 和 L 都是CH, M是 CR^5 , Z是CH, R^3 是 CH_3 , R^{28}

是H，R⁵是异丙基，X是Br，X'是H，以及R¹是CH₃时，
则R³⁰不能是H，-CO₂H或-CH₂NH₂；

进一步条件是当J，K和L都是CH，M是CR⁵，Z是N，而且

(A) R²⁹是-C(R³⁰)=时，则R²⁸或R³⁰之一是氢；

(B) R²⁹是N时，则R³不是卤素，NH₂，NO₂，CF₃，
CO₂H，CO₂-烷基，烷基，酰基，烷氧基，OH或
-(CH₂)_mO烷基；

(C) R²⁹是N时，如果X或X'是溴或甲基以及R⁵是硝基，
则R²⁸不是甲基；

(D) R²⁹是N，R¹是CH₃及R³是氨基时，则R⁵不是卤
素或甲基。

4. 权利要求2的组合物，其中

R³是C₁-C₄烷基，芳基，卤素，C₁-C₂卤烷基，硝基，
NR⁶R⁷，OR⁸，SR⁸，C(=O)R⁹，C(=O)NR⁶R⁷，
C(=S)NR⁶R⁷，(CH₂)_kNR⁶R⁷，(CH₂)_kOR⁸，
C(=O)NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂R¹²，-(CHR¹⁶)_pOR⁸，
-C(OH)(R²⁵)(R^{25a})，-(CH₂)_pS(O)_n-烷基，在R²⁵不是含
-NH-的环时的-C(CN)(R²⁵)(R¹⁶)，-C(=O)R²⁵，
-CH(CO₂R¹⁶)₂，NR¹⁰C(=O)CH(R¹¹)NR¹⁰R¹²；取代的C₁-C₄
烷基，取代的C₂-C₄烯基，取代的C₂-C₄炔基，C₃-
C₆环烷基，取代的C₁-C₄烷氧基，芳基-(取代的C₁-
C₄)烷基，芳基-(取代的C₁-C₄)烷氧基，取代的C₃-
C₆环烷基，氨基-(取代的C₁-C₄)烷基，取代的C₁-
C₄烷基氨基，这里R²⁷的取代可以存在任何带有取代基的
碳上；2-吡啶基，二氢吡啶基，吡啶基，吡啶基，咪唑基，3

- 吡啶基, 4-吡啶基, 咪喃基, 2, 5-二甲基-3-咪喃基,
 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 氮杂环丁烷
 基, 2-吡咯烷酮基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4-哌啶
 酮基, 4aH-咪唑基, 4H-喹啉基, 吡辛因基, 吡庚因基, 苯
 并咪喃基, 苯并噻吩基, 咪唑基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基,
 肉碱基, 十氢喹啉基, 咪唑基, 咪唑烷基, 二氢吡啶基, 中氮茛
 基, 吡啶基, 异苯并咪喃基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛
 基, 异氮杂茛基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噻唑
 基, 吗啉基, 1, 5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噁唑烷基,
 噁唑基, 2, 3-二氮杂萘基, 哌嗪基, 哌啶基, 嘧啶基, 嘌呤基,
 吡喃基, 吡啶烷基, 吡啶啉基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡咯
 烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 奎宁
 环基, β -咪唑基, 四氢咪喃基, 四氢异喹啉基, 四氢喹啉基,
 四唑基, 噻唑基, 三嗪基, 或者是均可以被 0-3 个选自氧代和
 $C_1 - C_4$ 烷基的基团取代的 1-四氢喹啉基或 2-四氢异喹啉
 基;

J, K 和 L 在每一种情况下独立地选自 CH 和 CX' ;

M 是 CR^5 ;

R^{1a} , R^2 和 R^{3a} 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, 甲基或氰
 基;

X 是卤素, 芳基, 杂芳基, $S(O)_2 R^8$, SR^8 , 卤甲基,

$(CH_2)_p OR^8$, 氰基, $-(CHR^{16})_p NR^{14} R^{15}$, $C(=O)R^8$,

$C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 -$
 C_{10} 烷氧基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基,
 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基,

$-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1-\text{C}_4$ - 烷基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$ 或
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 这里 R^{18} 的取代可以存在任何带有取代基的
碳上;

X' 是氢, 卤素, 芳基, 杂芳基, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, 卤甲基,
 $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^8$, 氰基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, C_1-
 C_6 烷基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} 炔基, C_1-C_{10} 烷氧
基, 芳基- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基-
 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷硫基,
 $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1-\text{C}_4$ - 烷基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$ 或
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 这里 R^{18} 的取代可以存在任何带有取代基的
碳上;

R^5 是卤素, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1-\text{C}_4$ - 烷基, C_1-C_6 烷基,
 C_1-C_3 卤烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$,
 $-(\text{CHR}^{16})_p\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_3-C_6 环烷
基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} - 炔基, 芳基- $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$
-烷基, 芳基- $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ -烷氧基, 氰基, C_3-C_6 环烷
氧基, 硝基, 氨基- $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ -烷基, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ -烷硫
基, $\text{SO}_n(\text{R}^8)$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,
这里 R^{18} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-
 C_{10} 环烷基, 环烷基烷基, $-(\text{CH}_2)_k\text{R}^{13}$, C_1-C_6 烷氧基,
 $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基)-芳基, 芳基, 杂芳基,
 $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基)-杂芳基或芳基, 这里的芳基或杂芳基基团
可被 1-3 个选自氢, 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧
基, $\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基), $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基), $\text{N}(\text{C}_1$

-C₆ 烷基)₂，羧基，CO₂ (C₁ - C₆ 烷基)，氰基的基团任
选取代；或者 R⁶ 和 R⁷ 可以连接形成被 0 - 3 个 R¹⁷ 任选取代
的 -(CH₂)_qA(CH₂)_r-；或者，当考虑其共同连接的氮时，可
以一起连接形成一个杂环，所述杂环在碳上被 1 - 3 个选自氢，
C₁ - C₆ 烷基，(C₁ - C₆) 烷基 (C₁ - C₄) 烷氧基和
C₁ - C₆ 烷氧基的基团取代；

R⁸ 在每一种情况下独立地选自氢，C₁ - C₆ 烷基，-(C₄ -
C₁₂)环烷基烷基，(CH₂)_tR²²，C₃ - C₁₀ 环烷基，NR⁶·R⁷，
芳基，杂芳基，-NR¹⁶(CH₂)_nNR⁶·R⁷，-(CH₂)_kR²⁵，以及
(CH₂)_t杂芳基或(CH₂)_t芳基，所述(CH₂)_t杂芳基或(CH₂)_t
芳基均可以被 1 - 3 个选自氢，卤素，C₁ - C₆ 烷基，C₁ -
C₆ 烷氧基，NHC(=O)(C₁ - C₆ 烷基)，NH(C₁ - C₆ 烷基)，
N(C₁ - C₆ 烷基)₂，羧基和CO₂ (C₁ - C₆ 烷基) 的基团任
选取代；

R¹⁰ 是氢；

R¹³ 在每一种情况下独立地选自 OR¹⁹，SR¹⁹ 和 C₃ - C₆ 环烷基；

R¹⁴ 和 R¹⁵ 在每一种情况下独立地选自氢，C₁ - C₆ 烷基，C₃ -
C₆ 环烷基和 C₄ - C₁₀ 环烷基 - 烷基；

R¹⁷ 在每一种情况下独立地选自氢，C₁ - C₄ 烷基，C₁ - C₄ 烷
氧基和 (C₁ - C₆) 烷基 (C₁ - C₄) 烷氧基；

R¹⁹ 在每一种情况下独立地选自 C₁ - C₆ 烷基，C₃ - C₆ 环烷基
和被 0 - 3 个 R¹⁸ 取代的芳基；

R²² 在每一种情况下独立地选自氰基，OR²⁴，SR²⁴，NR²³R²⁴，C₃
- C₆ 环烷基，-S(O)_nR³¹ 和 -C(=O)R²⁵；

R²⁵可以被0-3个R¹⁷任选取代，在每一种情况下独立地选自下列的基团：苯基，吡啶基，咪唑基，2-甲基-3-吡啶基，4-甲基-3-吡啶基，呋喃基，5-甲基-2-呋喃基，2,5-二甲基-3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，2-吩噻嗪基，4-吡嗪基，1H-吡啶基，2-吡咯烷酮基，2H-吡咯基，3H-吡啶基，4-哌啶酮基，4aH-咪唑基，4H-喹啉基，吡啶基，苯并呋喃基，咪唑基，苯并二氢吡喃基，苯并吡喃基，肉碱基，十氢喹啉基，呋喃基，二氢吡啶基，中氮茛基，吡啶基，异苯并呋喃基，异苯并二氢吡喃基，异二氢氮杂茛基，异氮杂茛基，异喹啉基（苯并咪唑基），异噻唑基，异噁唑基，吗啉基，1,5-二氮杂萘基，八氢异喹啉基，噁唑烷基，噁唑基，哌嗪基，哌啶基，喋啶基，嘌呤基，吡喃基，吡啶烷基，吡嗪基，吡啶基，嘧啶基，吡咯烷基，吡咯基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，奎宁环基，β-咔啉基，四氢呋喃基，四唑基，噻唑基，三嗪基，以及均可被0-3个选自氧代和C₁-C₄烷基中的基团取代的1-四氢喹啉基或2-四氢异喹啉基：

R^{25a}可以被0-3个R¹⁷任选取代，在每一种情况下独立地选自下列的基团：H，苯基，吡啶基，咪唑基，2-甲基-3-吡啶基，4-甲基-3-吡啶基，呋喃基，5-甲基-2-呋喃基，2,5-二甲基-3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，4-吡嗪基，1H-吡啶基，2-吡咯烷酮基，2H-吡咯基，3H-吡啶基，4-哌啶酮基，4aH-咪唑基，4H-喹啉基，吡啶基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，咪唑基，苯并二氢吡喃基，苯并吡喃基，肉碱基，十氢喹啉基，呋喃基，

二氢吡啶基，中氮茛基，吡啶基，异苯并咪唑基，异苯并二氢吡啶基，异二氢氮杂茛基，异氮杂茛基，异喹啉基（苯并咪唑基），异噻唑基，异噁唑基，吗啉基，1,5-二氮杂萘基，八氢异喹啉基，噁唑烷基，噁唑基，哌嗪基，哌啶基，嘧啶基，嘌呤基，吡喃基，吡啶烷基，哒嗪基，吡啶基，嘧啶基，吡咯烷基，吡咯啉基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹喔啉基，奎宁环基， β -咪唑基，四氢咪唑基，四唑基，噻唑基，噻吩基（thiophenyl），三嗪基，以及均可被0-3个选自氧代和C₁-C₄烷基中的基团取代的1-四氢喹啉基或2-四氢异喹啉基；
t 在每一种情况下独立地选自1-3；并且
w 是1-3。

5. 权利要求2的组合物，其中

R¹ 在每一种情况下独立地选自C₁-C₂烷基，C₁-C₂卤烷基，NR⁶ R⁷ 和OR⁸；

R³ 在每一种情况下独立地选自下列的基团：是C₁-C₄烷基，C₁-C₂卤烷基，NR⁶ R⁷，OR⁸，C(=O)R⁹，C(=O)NR⁶ R⁷，(CH₂)_kNR⁶ R⁷，(CH₂)_kOR⁸，当R²⁵不是带有-NH-的环的-C(CN)(R²⁵)(R¹⁶)，-C(OH)(R²⁵)(R^{25a})，-(CH₂)_pS(O)_n-烷基，-C(=O)R²⁵，-CH(CO₂ R¹⁶)₂，2-吡啶基，二氢吡啶基，吡啶基，咪唑基，咪唑基，3-吡啶基，4-吡啶基，咪唑基，2,5-二甲基-3-咪唑基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，1H-吡啶基，2H-吡咯基，3H-吡啶基，4-哌啶酮基，4H-喹啉基，苯并咪唑基，咪唑基，苯并咪唑基，肉碱基，十氢喹啉基，咪唑基，咪唑烷基，二氢吡啶基，中氮茛基，吡啶基，异苯并咪唑基，异二氢氮杂茛基，异

氮杂茛基，异喹啉基（苯并咪唑基），异噻唑基，异噁唑基，吗啉基，1,5-二氮杂萘基，八氢异喹啉基，噁唑烷基，噁唑基，哌嗪基，哌啶基，噻啶基，噻吩基，吡喃基，吡啶烷基，吡啶基，吡唑基，哒嗪基，嘧啶基，吡咯烷基，吡咯基，喹啉基，喹基，喹喔啉基，奎宁环基， β -咪啉基，四氢咪喃基，四氢异喹啉基，四氢喹啉基，四唑基，噻唑基，三嗪基，以及均可被0-3个选自氧代和 C_1-C_4 烷基中的基团取代的1-四氢喹啉基或2-四氢异喹啉基；

R^{1a} , R^2 和 R^{3a} 在每一种情况下独立地选自氢，甲基和氟基；

X是Cl, Br, I, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_mOR^{16}$ 或 $(CHR^{16})NR^{14}R^{15}$ ；

X' 是氢，Cl, Br, I, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_mOR^{16}$ 或

$(CHR^{16})NR^{14}R^{15}$ ；

R^5 是卤素， C_1-C_6 烷基， C_1-C_3 卤烷基， C_1-C_6 烷氧基， $(CHR^{16})_pOR^8$, $(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$ 或 C_3-C_6 环烷基；

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自 C_1-C_6 烷基，

$(CHR^{16})_pOR^8$, C_1-C_6 烷氧基和 $-(CH_2)_kR^{13}$ ；或者 R^6 和

R^7 可以连接形成被 $-CH_2OCH_3$ 任选取代的

$-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$ ；

A是 CH_2 , O, $S(O)_n$, $N(C(=O)R^{17})$, $N(R^{19})$, $C(H)(OR^{20})$, NR^{25} 或 $C(=O)$ ；

R^8 在每一种情况下独立地选自氢， C_1-C_6 烷基， C_3-C_6 环烷基， $(CH_2)_tR^{22}$, $-NR^6R^7$, $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$,

和 $-(CH_2)_kR^{25}$ ；

R^9 是 C_1-C_4 烷基；

R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢， C_1-C_2 烷基， C_3-

C₆ 环烷基和 C₄ - C₆ 环烷基 - 烷基；

R¹⁶ 是氢；

R¹⁹ 是 C₁ - C₃ 烷基；

R²⁰ 在每一种情况下独立地选自氢，C₁ - C₂ 烷基和 C₂ - C₃ 烯基；

R²² 在每一种情况下独立地选自 OR²⁴，-S(O)_nR¹⁹ 和 -C(=O)R²⁵；

R²³ 和 R²⁴ 在每一种情况下独立地选自氢和 C₁ - C₂ 烷基；

R²⁵ 可以被 0 - 3 个 R¹⁷ 任选取代，在每一种情况下独立地选自下列的基团：苯基，吡啶基，咪唑基，2-甲基-3-吡啶基，4-甲基-3-吡啶基，呋喃基，5-甲基-2-呋喃基，2,5-二甲基-3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，2-吩噻嗪基，4-吡嗪基，1H-吡啶基，2-吡咯烷酮基，2H-吡咯基，3H-吡啶基，4-哌啶酮基，4aH-咪唑基，4H-喹啉基，吡辛因基，肉碱基，十氢喹啉基，呋喃基，二氢吡啶基，中氮茛基，吡啶基，异二氢氮杂茛基，异氮杂茛基，异喹啉基（苯并咪唑基），异噻唑基，异噁唑基，吗啉基，1,5-二氮杂萘基，八氢异喹啉基，噁唑烷基，噁唑基，哌嗪基，哌啶基，嘌呤基，嘌呤基，吡喃基，吡啶烷基，吡嗪基，吡啶基，嘧啶基，吡咯烷基，吡咯啉基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，奎宁环基，四氢呋喃基，四唑基，噻唑基，三嗪基，以及均可被 0 - 3 个选自氧代和 C₁ - C₄ 烷基中的基团取代的 1-四氢喹啉基或 2-四氢异喹啉基；

R^{25a} 可以被 0 - 3 个 R¹⁷ 任选取代，在每一种情况下独立地选自下列的基团：H，苯基，吡啶基，咪唑基，2-甲基-3-吡啶基，4-甲基-3-吡啶基，呋喃基，5-甲基-2-呋喃基，2,5

-二甲基-3-咪喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 1H-吡啶基, 2-吡咯烷酮基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4H-喹啉基, 吡辛因基, 肉啉基, 十氢喹啉基, 咪喃基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 吡啶基, 异苯并咪喃基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噁唑基, 吗啉基, 1,5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噁唑烷基, 噁唑基, 哌嗪基, 哌啶基, 吡喃基, 吡啶烷基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, β -咔啉基, 四氢咪喃基, 四唑基, 噻唑基, 三嗪基, 以及均可被0-3个选自氧代和C₁-C₄烷基中的基团取代的1-四氢喹啉基或2-四氢异喹啉基;

k 是 1 - 3 ;

p 和 q 是 0 - 2 ;

r 是 1 - 2 。

6. 权利要求 3 的组合物, 其中

Z 是 CR² ;

R¹ 是 C₁ - C₂ 烷基, C₂ - C₄ 烯基, C₂ - C₄ 炔基, 氨基, 氯, 或甲氨基;

R² 是氢;

R³ 是 C₁ - C₄ 烷基, 芳基, 卤素, 硝基, NR⁶ R⁷, OR⁸, SR⁸, C(=O)R⁹, C(=O)NR⁶ R⁷, (CH₂)_kNR⁶ R⁷, (CH₂)_kOR⁸, -C(OH)(R²⁵)(R^{25a}), -(CH₂)_pS(O)_n-烷基, -C(=O)R²⁵, -CH(CO₂R¹⁶)₂; 取代的 C₁ - C₄ 烷基, 取代的 C₂ - C₄ 烯基, 取代的 C₂ - C₄ 炔基, C₃ - C₆ 环烷基, 取代的 C₁

-C₄ 烷氧基, 芳基-(取代的 C₁-C₄) 烷基, 芳基-(取代的 C₁-C₄) 烷氧基, 取代的 C₃-C₆ 环烷基, 氨基-(取代的 C₁-C₄) 烷基, 取代的 C₁-C₄ 烷基氨基, 或者是氮连接的哌啶基, 哌嗪基, 吗啉代, 硫吗啉代, 咪唑基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 这里 R²⁷ 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

J, K 和 L 在每一种情况下独立地选自 CH 和 CX' ;

M 是 CR⁵ ;

R⁴ 和 R²⁹ 连接形成一个五元环并且 R⁴ 是 -CH= ;

X 是 Br, I, S(O)_nR⁸, OR⁸, NR¹⁴R¹⁵, R¹⁸ 取代的烷基, 或者氨基-(C₁-C₂) 烷基;

X' 是氢, Br, I, S(O)_nR⁸, OR⁸, NR¹⁴R¹⁵, R¹⁸ 取代的烷基, 或者氨基-(C₁-C₂) 烷基;

R⁵ 在每一种情况下独立地选自卤素, -C(=NOR¹⁶)-C₁-C₄-烷基, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, -(CHR¹⁶)_pOR⁸, -NR¹⁴R¹⁵, -(CHR¹⁶)_pS(O)_nR⁸, -(CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵, C₃-C₆ 环烷基, C(=O)R⁸ 和 C(=O)NR⁸R¹⁵ ;

R⁶ 和 R⁷ 在每一种情况下独立地选自氢, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, -(CH₂)_kR¹³, (C₃-C₆) 环烷基-(C₁-C₆) 烷基, -(C₁-C₆ 烷基)-芳基, 杂芳基, -(C₁-C₆ 烷基)-杂芳基或芳基, 这里的芳基或杂芳基基团可被 1-3 个选自氢, C₁-C₂ 烷基, C₁-C₂ 烷氧基, 氨基, NHC(=O)(C₁-C₂ 烷基), NH(C₁-C₂ 烷基), 和 N(C₁-C₂ 烷基)₂ 中的基团任选取代; 或者 R⁶ 和 R⁷ 可以连接形成被 0-2 个 R¹⁷ 任选取代的 -(CH₂)_qA(CH₂)_r- ; 或者, 当考

考虑到其共同连接的氮时，可以连接形成一个杂环，所述杂环在碳上被 1 - 2 个选自氢， $C_1 - C_3$ 烷基，羟基或 $C_1 - C_3$ 烷氧基的基团取代；

A 是 CH_2 ，O， NR^{25} ， $C(=O)$ 或 $S(O)_n$ ；

R^8 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基， $-(C_4 - C_{12})$ 环烷基烷基， $(CH_2)_t R^{22}$ ， $C_3 - C_{10}$ 环烷基， $-NR^6 R^7$ ，芳基， $-NR^{16} (CH_2)_n NR^6 R^7$ ， $-(CH_2)_k R^{25}$ ，以及 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基，所述 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基可以被 1 - 3 个选自氢， $C_1 - C_2$ 烷基， $C_1 - C_2$ 烷氧基，氨基， $NHC(=O)(C_1 - C_2)$ 烷基， $NH(C_1 - C_2)$ 烷基， $N(C_1 - C_2)$ 烷基) 的基团任选取代； R^9 是羟基， $C_1 - C_4$ 烷基， $C_1 - C_4$ 烷氧基以及被 0 - 2 个 R^{18} 取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基；

R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_2$ 烷基， $(CH_2)_t R^{22}$ 以及被 0 - 2 个 R^{18} 取代的芳基；

R^{16} 在每一种情况下独立地选自氢和 $C_1 - C_2$ 烷基；

R^{17} 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_2$ 烷基， $C_1 - C_2$ 烷氧基，卤素和 $NR^{23}R^{24}$ ；

R^{18} 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_2$ 烷基， $C_1 - C_2$ 烷氧基，卤素和 $NR^{23}R^{24}$ ；

R^{22} 在每一种情况下独立地选自 OR^{24} ， SR^{24} ， $NR^{23}R^{24}$ ，和 $-C(=O)R^{25}$ ；

R^{23} 和 R^{24} 在每一种情况下独立地选自氢和 $C_1 - C_2$ 烷基；

R^{25} 可以被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代，在每一种情况下独立地选自下列的基团：苯基，吡啶基，咪唑基，2 - 甲基 - 3 - 吡啶基，4 - 甲基 - 3 - 吡啶基，呋喃基，5 - 甲基 - 2 - 呋喃基，2, 5 - 二

甲基-3-咪喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 1H-吡啶基, 2-吡咯烷酮基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4-哌啶酮基, 4aH-咪唑基, 4H-喹啉基, 吡辛因基, 苯并咪喃基, 咪唑基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 咪唑基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 吡啶基, 异苯并咪喃基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噻唑基, 吗啉基, 1,5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噁唑烷基, 噁唑基, 哌嗪基, 哌啶基, 喋啶基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡啶烷基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 奎宁环基, β -咪唑基, 四氢咪喃基, 四唑基, 噻唑基, 三嗪基, 以及均可被0-3个选自氧代和 C_1-C_4 烷基的基团取代的1-四氢喹啉基或2-四氢异喹啉基;

R^{25a} 在每一种情况下独立地选自H和 C_1-C_4 烷基;

R^{29} 和 R^4 连接形成一个五元环并且 R^{29} 是 $-C(R^{30})=$;

R^{30} 是氢, 氟基, C_1-C_2 烷基或卤素;

k是1-3;

p是0-2;

q和r是2;

t和w在每一种情况下独立地选自1-2。

7. 权利要求3的组合物, 其中

R^1 是甲基;

R^3 是 C_1-C_2 烷基, NR^6 , R^7 , OR^8 , SR^8 , 被 R^{27} 取代的 C_1-C_2 烷基或芳基, 卤素, 或是氮连接的哌啶基, 哌嗪基, 吗啉

代，硫吗啉代，咪唑基；或是 2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，这里 R^{27} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上；

X 是 Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$ 或被 R^5 取代的烷基；

X' 是氢, Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , $NR^{14}R^{15}$ 或被 R^5 取代的烷基；

R^5 是卤素, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基或 $-NR^{14}R^{15}$ ；

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢和 $C_1 - C_2$ 烷基；或者，当考虑到其共同连接的氮时，可以连接形成哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉；

R^8 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_2$ 烷基以及被 1-2 个选自氢, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基, $NHC(=O)(C_1 - C_2$ 烷基), $NH(C_1 - C_2$ 烷基) 和 $N(C_1 - C_2$ 烷基) $_2$ 的基团任选取代的芳基；

R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢和 $C_1 - C_2$ 烷基；

R^{30} 是氢或氰基。

8. 权利要求 1 的组合物，含有选自下述的化合物：

N - (2, 4-二甲氧苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2-溴苯基) - N - 烯丙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2-溴 - 4 - (1-甲基乙基)苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2-溴苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2-溴 - 4 - 甲基苯基) - N - 甲基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2, 4-二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧

啉胺；

N - (2, 4-二溴苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - 乙基苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - 叔丁基苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - 叔丁基苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - 三氟甲基苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - 三氟甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2, 4, 6-三甲氧苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2, 4, 6-三甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基)苯基) - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基)苯基) - N - 烯丙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - 正丁基苯基) - N - 烯丙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - 正丁基苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 啉胺；

N - (2 - 溴 - 4 - 正丁基苯基) - N - 丙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - 环己基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二乙基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - 正丁基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二乙基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (4 - 甲酰 - 哌嗪子基 (piperazino)) - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 烯丙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - 三氟甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - 甲氧乙基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (2 - 噻吩基) - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - N - 氰基甲基 - 4,

6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-环丙基甲基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-炔丙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-硫代吗啉代-6-甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-碘-4-甲氧乙基苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-碘-4-甲氧甲基苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-碘-4-甲氧乙基苯基)-N-乙基-4-吗啉代-6-甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-碘-4-甲氧甲基苯基)-N-乙基-4-吗啉代-6-甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-甲硫基-4-甲氧甲基苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-二甲氨基-4-甲氧甲基苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-甲硫基-4-甲氧甲基苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-甲硫基-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-二甲氨基-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N - (2, 4 - 二甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - 甲硫甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - 硫代吗啉代 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 4 - 二碘苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 4 - 二碘苯基) - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (N - 甲基 - 2 - 羟基乙氨基) - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 6 - 二甲氧基 - 4 - 甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

4, 6 - 二甲基 - 2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基氨基) 吡啶 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 2, 4 - 二甲氧基 - 6 - 嘧啶胺 ;

2, 6 - 二甲基 - 4 - (N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) 氨基) 吡啶 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 6 -

甲基-4-(4-吗啉基羰基)-2-嘧啶胺；
 N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-6-
 甲基-4-(吗啉基甲基)-2-嘧啶胺；
 N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-6-
 甲基-4-(1-哌啶基羰基)-2-嘧啶胺；
 2-((2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)乙氨基)-6-
 甲基-4-嘧啶甲酸甲酯；
 2-((2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)乙氨基)-N-
 环己基-6-甲基-4-嘧啶甲酰胺；
 N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-6-
 甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基羰基)-2-嘧啶胺；
 N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4,6-
 -二甲基-1,3,5-三嗪-2-胺；
 N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-
 甲基-6-(4-吗啉基)-1,3,5-三嗪-2-胺；
 N-乙基-N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-4-甲
 基-6-(4-硫代吗啉基)-1,3,5-三嗪-2-胺；
 N-乙基-N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-4-
 甲基-6-(4-吗啉基)-1,3,5-三嗪-2-胺；
 N-乙基-N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-4-
 甲基-6-(1-哌啶基)-1,3,5-三嗪-2-胺；
 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-4,6-二甲基-7-吡啶；
 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氰基-4,6-二甲基-
 7-吡啶；
 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氰基-4-苯基-6-

甲基-7-吡啶啉；

1-(2-溴-4-异丙基苯基)-4-苯基-6-甲基-7-吡啶啉；

1-(2-溴-4,6-二甲氧苯基)-3-氰基-4,6-二甲基-7-吡啶啉；

1-(2-溴-4,6-二甲氧苯基)-4,6-二甲基-7-吡啶啉；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-N,N-二乙氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-咪唑啉子基(imidazolino)-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺；

N-(2-溴-4,6-二甲氧苯基)-N-乙基-4-吗啉代-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺；

N-(2-溴-4,6-二甲氧苯基)-N-乙基-4-N,N-二甲氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺；

N-(2,4,6-三甲氧苯基)-N-乙基-4-吗啉代-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-N,N-二甲氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-噻唑烷子基(thiozolidino)-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺；

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 苄氧基 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 苯氧基 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - (4 - (哌嗪酸乙酯 (ethylpiperinoate))) - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - (4 - (哌嗪酸 (piperizinic acid))) - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - { 3 - (2 - 丙二酸二乙酯基) } - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - (1 - 氰基 - 1 - 苯基甲基) - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 1 - 甲基乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - 二甲基羟基甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二氯 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (甲硫基 (thiomethyl)) - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (甲基亚磺酰基) - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (甲基磺酰基) - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - 苄氧基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - 二甲基羟甲基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二氯 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 烯丙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 氯 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 (S) - (N - 甲基 - 2 ' - 吡咯烷子基 (pyrrolidino) 甲氧基) - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - 4 - 硫代吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲亚磺酰基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 噻唑烷子基 (thiazolidino) - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - 甲氧甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶氨基) - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 4 - (1 - 甲基乙基) - 1, 5 - 苯并硫氮杂萘 (benzothiazepine) ;

N - (2 - 甲磺酰基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 乙硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 乙硫基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲磺酰基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 溴 - 2 - 甲硫苯基(methylthiophenyl);) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 乙基 - 2 - 甲硫苯基) - N - (1 - 甲基乙基) - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 乙基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (N - 乙酰基 - N - 甲基氨基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 乙酯基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 甲氧基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 氰基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 乙酰基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基

- 2 - 嘧啶胺；

N - (4 - 丙酰基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基

- 2 - 嘧啶胺；

N - (4 - (1 - 甲氧乙基) - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 -

4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - { 4 - (N - 甲基氨基) - 2 - 甲硫苯基 } - N - 乙基 - 4, 6

- 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (4 - (N, N - 二甲基氨基) - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基

- 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - 甲

酰基 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - 羟

基乙氧基甲基 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2 - 溴 - 6 - 羟基 - 4 - 甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 -

二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (3 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基

- 2 - 嘧啶胺；

N - (2, 3 - 二溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二

甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - 乙氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基

- 2 - 嘧啶胺；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氟基 - 4, 6 - 二甲基 -

7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氟基 - 6 - 甲基 - 4 -

苯基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 甲基 - 4 - 苯基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - 3 - 氟基 - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 氯 - 3 - 氟基 - 4 - 甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 氯 - 4 - 甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 氯 - 3 - 氟基 - 6 - 甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 氯 - 6 - 甲基 - 7 - 吡啶；

N - (2 - 溴 - 6 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (3 - 溴 - 5 - 甲基 - 2 - 吡啶基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (6 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2 - 溴 - 6 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (4 - 吗啉基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - { N - (2 - 咪唑甲基) - N - 甲基氨基 } 羧基 - 6 - 甲基嘧啶胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
{ (4, 4 - 亚乙二氧基哌啶子基) 羰基 } - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(4 - 氧代哌啶子基) 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(4 - 氧代哌啶子基) 甲基 - 6 - 甲基嘧啶胺 , 盐酸盐 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(1 - 咪唑基) 甲基 - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
{ 3 - (甲氧苯基) 甲氧甲基 } - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(2 - 噻唑基) 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(2 - 咪唑基) 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(5 - 吡啶羰基) - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(4 - 氟苯基) 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - 羧
基 - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - 乙
酰基 - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(羟基 - 3 - 吡啶基甲基) - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
{ 4 - (甲氧苯基) - 3 - 吡啶基羟甲基 } - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(3 - 吡啶基) - 6 - 甲基嘧啶胺 , 盐酸盐 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
(1 - 氨基乙基) - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 -
{ 2 - (4 - 四唑基) - 1 - 甲基乙基 } - 6 - 甲基嘧啶胺 ;

2 - (N - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } 氨基) - 4 - 甲
酯基 - 6 - 甲基嘧啶 ;

2 - (N - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - N - 乙基氨基)
- 4 - 甲酯基 - 6 - 甲基嘧啶 ;

9 - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - 2 - 甲基 - 6 - 吗啉代
嘌呤 ;

9 - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - 2 - 甲基 - 6 - 吗啉代
- 8 - 氮杂嘌呤 ;

1 - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - 6 - 甲基 - 4 - 吗啉代
- 5, 7 - 二氮杂吡啶 ;

2 - (N - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - N - 乙基氨基)
- 4 - 吗啉代羰基 - 6 - 甲基嘧啶 ; 以及

2 - (N - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - N - 乙基氨基)
- 4 - (吗啉代甲基) - 6 - 甲基嘧啶。

9. 一种治疗需要所述治疗的哺乳动物情感性疾病, 焦虑症, 抑
郁症, 创伤后应激反应的失调, 进食障碍, 核上性麻痹, 肠激惹综合
征, 免疫抑制, 阿尔海茨默氏综合征, 胃肠道疾病, 神经性厌食症,

药物和酒精的戒断症状，药物成瘾，炎症疾病或生育障碍的方法，包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的含有权利要求 1 - 8 中任一权项之组成 (composition) 的化合物。

10. 药物组合物，含有可药用载体和治疗有效量的权利要求 1 - 8 中任一权项之组成 (composition) 的化合物。

说明书

1 N-烷基-N-芳基嘧啶胺及其衍生物

本发明背景

本发明的领域

本发明涉及新的化合物，化合物及其药物组合物，以及使用它们治疗精神、神经疾患，包括严重抑郁、与焦虑有关的疾病，创伤后应激障碍，核上性麻痹，进食紊乱，肠激惹综合征，免疫抑制，阿尔海默氏综合征，胃肠道疾病及神经性厌食症，药物及酒精戒断症状，药物成瘾，炎症疾病及生育问题的方法。

相关领域的描述：

促肾上腺皮质激素释放因子（此处简称为CRF），是一个含四十一个氨基酸的多肽，它是调节鸦片黑皮质素前体（POMC）衍生肽从垂体前叶腺体分泌的一个基本生理调节子（J. Rivier et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80: 4851 (1983); W. Vale et al., Science 213: 1394 (1981)）。其除了在垂体腺体中起内分泌方面的作用以外，对CRF的免疫组织化学定位证明，这一激素在下丘脑外的中枢神经系统中广泛分布，并且产生广泛的与大脑中的神经递质或神经调节子作用相当的自律性的，电生理的及行为效应。（W. Vale et al., Rec. Prog. Horm. Res. 39: 245 (1983); G. F. Koob, Persp. Behav. Med. 2: 39 (1985); E. B. De Souza et al., J. Neurosci, 5: 3189 (1985)）。也有证据表明：CRF在免疫系统的

反应与生理、心理及免疫性的刺激之间的整合过程中起重要作用 (J. E. Blalock, *Physiological Reviews* 69: 1 (1989); J. E. Morley, *Life Sci.* 41: 527 (1987))。

临床的数据表明, CRF 参与了包括抑郁, 与焦虑有关的疾病及进食障碍在内的心理及精神疾病。并且已提出了CRF 在阿尔海茨默氏综合征、帕金森氏综合征、亨廷顿舞蹈病, 进行性核上性麻痹及肌萎缩性侧索硬化症的病因学和病理生理学中作用的假说, 因为这些疾病与中枢神经系统中CRF 神经元的机能障碍有关。(参见E. B. De Souza, *Hosp. Practice* 23: 59 (1988))。

在情感性疾病或严重的抑郁症中, 未服药的个体的脑脊液 (CSF) 中CRF 的浓度大幅度升高。(C. B. Nemeroff et al., *Science* 226: 1342 (1984); C. M. Banki et al., *Am. J. Psychiatry* 144: 873 (1987); R. P. France et al., *Biol. Psychiatry* 28: 86 (1988); M. Arato et al., *Biol. Psychiatry* 25: 355 (1989))。并且, 自杀患者的额面皮层上的CRF 受体的密度显著降低, 这与CRF 的过度分泌相对应 (C. B. Nemeroff et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 45: 577 (1988))。另外, 从抑郁病患者可观察到: 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 对CRF (静脉注射) 的反应迟钝。(P. W. Gold et al., *Am J. Psychiatry* 141: 619 (1984); F. Holsboer et al., *Psychoneuroendocrinology* 9: 147 (1984); P. W. Gold et al., *New Eng. J. Med.* 314: 1129 (1986))。在大鼠及非人类灵长目动物上做的临床前研究为“CRF 的过度分泌参与人类抑郁症状的产生”这一假说提供了进一步的支持。(R. M. Sapolsky, *Arch. Gen. Psychiatry* 46: 1047 (1989))。有初步证据表明: 三环类抗抑郁药可以改变CRF 的水平, 从而调节大脑中CRF 受体的数目

(Grigoriadis et al., Neuropsychopharmacology 2: 53 (1989))。

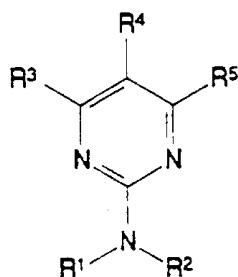
在对与焦虑相关的疾病的病因学研究中也支持了对CRF作用的假说。CRF可在动物体中产生促焦虑效应，在一系列的行为焦虑模型中已证明了苯并二氮杂革/非苯并二氮杂革类抗焦虑药与CRF之间有相互作用。(D. R. Britton et al., Life Sci, 31: 363 (1982); C. W. Berridge and A. J. Dunn Regul. Peptides 16: 83(1986))。在一系列行为模型中应用假设的CRF受体拮抗剂 α -螺旋羊CRF(9-41)的初步研究证明此拮抗剂可产生在性质上类似于苯并二氮杂革的“类抗焦虑”效应。(C. W. Berridge and A. J. Dunn Horm. Behav. 21: 393 (1987); Brain Research Reviews 15: 71 (1990))。神经化学，内分泌和受体结合的研究均证明CRF与苯并二氮杂革抗焦虑药之间有相互作用，这一发现为CRF在这些疾病中的参与提供了进一步的证据。氟氮革(利眠宁)在大鼠的争斗试验(K. T. Britton et al., Psychopharmacology 86: 170 (1985); K. T. Britton et al., Psychopharmacology 94: 306 (1988))及声音刺激试验(N. R. Swerdlow et al., Psychopharmacology 88: 147 (1986))中均减弱了CRF的促焦虑生成作用。在自发争斗试验中不单独产生行为作用的苯并二氮杂革受体拮抗剂(Ro15-1788)以剂量依赖的方式逆转CRF的作用，而苯并二氮杂革反转激动剂(FG7142)可增强CRF的作用(K. T. Britton et al., Psychopharmacology 94: 306 (1988))。

通常的抗焦虑药及抗抑郁药产生治疗作用的机制及作用部位还未被阐明。只是假想：它们参与了对这些疾病中观察到的CRF过度分泌的抑制。特别令人感兴趣的一点是：通过一系列行为模型对CRF受体拮抗剂(α -helical CRF₉₋₄₁)作用的初步研究表明：CRF拮抗剂

可产生性质上与苯并二氮杂萘相似的“类抗焦虑”作用。（参见G. F. Koob and K. T. Britton, In: Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide E. B. De Souza and C. B. Nemeroff eds., CRC Press p.221 (1990)）。

为研究这些特异的细胞表面受体蛋白，化合物必须能以由特定受体的药理作用特征所显示的特异的方式与CRF受体相作用。对于这一点，已有证据表明本发明的可减轻与应激有关的疾病的生理反应的CRF拮抗剂化合物及其组合物对于治疗抑郁及与焦虑有关的疾病具有潜在的疗效。上面所提到的所有参考文章均并入本文作为参考。

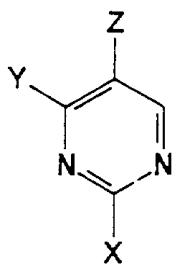
美国专利Nos. 4, 788, 195 和4, 876, 252 讲述了具有化学通式(A)的化合物的合成：



(A)

讲述了这些化合物可用于治疗哺乳动物的哮喘，过敏性疾病，炎症及糖尿病。

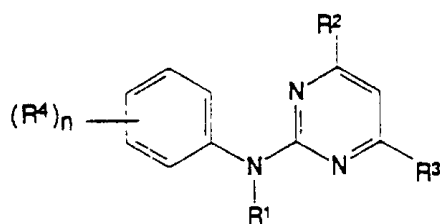
PCT 申请WO 89/01938 描述了具有化学式(B)的化合物的合成及应用：



(B)

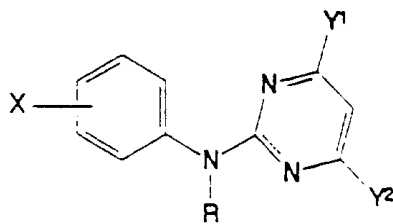
这些化合物可用于治疗神经性疾病，对于再生及修复神经细胞及改善、重建学习和记忆力有作用。

美国专利No. 4, 783, 459 描述了具有下列通式 (C) 的化合物的应用及合成：



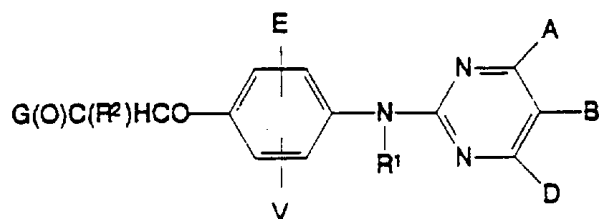
这些化合物具有杀真菌剂的作用，特别是对于植物的真菌疾病。

美国专利No. 4, 992, 438 中公开了具有下列分子式的化合物的应用及合成：



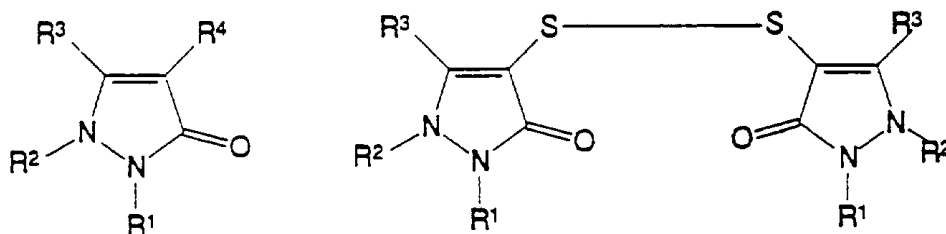
这些化合物的作用是作为具有广泛抗植物致病真菌活性的杀真菌剂而被描述。

欧洲专利申请0 013 143 A2 中公开了具有下列通式的化合物的应用合成：

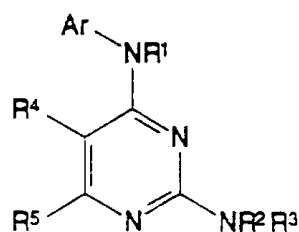


描述了此类化合物用作芽前和芽后除草剂。

美国专利No. 5, 063, 245 中描述了利用具有下列通式的化合物而产生对CRF 的拮抗作用的方法。

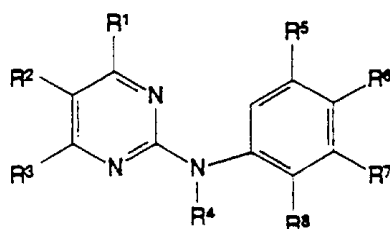


PCT 申请WO 91/18887 中描述具有下列通式的化合物：



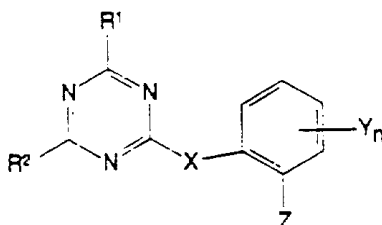
其中 R² 是含有一至四个碳的烷基，R³ 是取代苯基，所述化合物对抑制胃酸的分泌有用。

欧洲专利申请EP 0588762 A1 公开了具有下列通式的化合物：



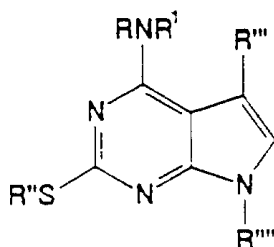
其中 R⁴ 是含 C₁ - C₃ 烷基，该类化合物可用作蛋白激酶 C 的抑制剂及抗癌药。这一申请还一般性地公开了应用该化合物治疗艾滋病、动物粥样硬化，心血管及中枢神经系统的疾病。

欧洲专利申请EP 336494 A2 中公开了具有下列通式的化合物：



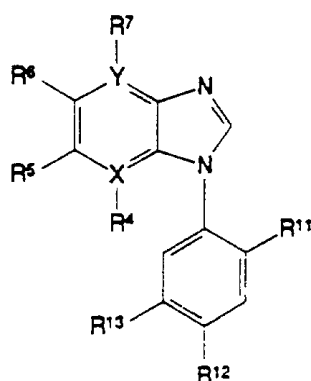
其中 X 是 N - R⁴，R⁴ 为取代或未取代的烷基，该类化合物可用作除草剂。

美国专利3, 988, 338 中公开了具有下列通式的化合物：



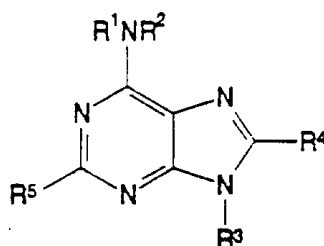
其中 R'''' 可以是任选取代的苯基，该类化合物具有抗细胞激肽活性。

欧洲专利申请EP 0563001 A1 中公开了具有下列通式的化合物：



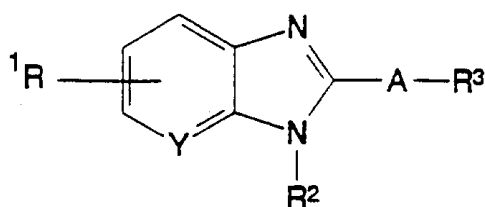
该类化合物据称对于精神病、抑郁及惊厥的治疗有用。

欧洲专利申请EP 0155911 A1 中公开了具有下列通式的化合物：



其中 R³ 是取代的苯基，该化合物可用作除草剂。

澳大利亚专利AU 8425873 A 中包含具有下列通式的化合物：



其中 R² 可为取代的苯基，该类化合物可作为抗溃疡药。

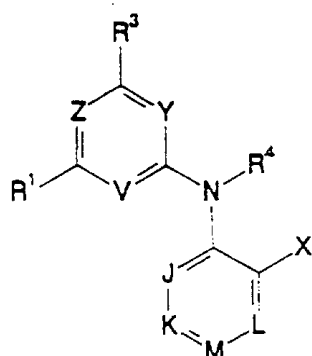
Eswaran et al. Org. Prep. Proced. Int. 24(1): 71-3,
(1992) 中公开了作为合成中间物的5, 7-二氮吡啶类化合物的应用。
El-Bayouki et al, J. Heterocycl. Chem. 22(3): 853-6,
(1985) 中包括作为合成中间物的5, 7-二氮异吡啶类化合物的应用。

本发明的化合物及方法提供了能抑制大脑中CRF 对其受体蛋白的作用的特异性高亲和力化合物的合成方法。这些化合物可用于治疗一系列神经变性、神经精神病和与应激有关的疾病，例如：肠激惹综合征，免疫抑制，阿尔海茨默氏综合征，胃肠道疾病，神经性厌食症，药物及酒精戒断症状，药物成瘾，炎症疾病及生育问题。本发明还提供适于这些方法的化合物及药物组合物。阅读下面的描述可使本领域的技术人员更清楚该发明的优点。

本发明的概述

本发明涉及N-烷基-N-芳基-嘧啶胺类化合物及其衍生物、组合物，其使用方法及合成。这些化合物与CRF 受体相互作用并有拮抗活性，因此它们对于神经性及精神性疾病，包括：重症抑郁，与焦虑有关的疾病，创伤后的应激障碍及进食异常，核上性麻痹，肠激惹综合征，免疫抑制，阿尔海茨默氏综合征，胃肠道疾病，神经性厌食症，药物及酒精戒断后所出现的症状，药物成瘾，炎症疾病，生育疾病，有治疗作用。

本发明的新化合物包括如下结构式的化合物：



(I)

及其可药用的盐或前药，结构式中 Y 是 CR^{3a} ，N 或 CR^{29} 。

当 Y 是 CR^{3a} 或 N 时：

R^1 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_4$ 烷基， $C_2 - C_4$ 烯基， $C_2 - C_4$ 炔基，卤素， $C_1 - C_2$ 卤代烷基， $NR^6 R^7$ 、 OR^8 和 $S(O)_n R^8$ ；

R^3 是 $C_1 - C_4$ 烷基，芳基， $C_3 - C_6$ 环烷基， $C_1 - C_2$ 卤代烷基，卤素，硝基， $NR^6 R^7$ ， OR^8 ， $S(O)_n R^8$ ， $C(=O)R^9$ ， $C(=O)NR^6 R^7$ ， $C(=S)NR^6 R^7$ ， $-(CHR^{16})_k NR^6 R^7$ ， $(CH_2)_k OR^8$ ， $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2 R^{12}$ ， $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ ， $-(CH_2)_p S(O)_n$ -烷基， $-(CHR^{16}) R^{25}$ ，当 R^{25} 不是含有 $-NH-$ 的环的 $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ ， $-C(=O)R^{25}$ ， $-CH(CO_2 R^{16})_2$ ， $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$ ， $NR^{10}CH(R^{11})CO_2 R^{12}$ ；取代的 $C_1 - C_4$ 烷基，取代的 $C_2 - C_4$ 烯基，取代的 $C_2 - C_4$ 炔基，取代的 $C_1 - C_4$ 烷氧基，芳基-（取代的 $C_1 - C_4$ ）烷基，芳基-（取代的 $C_1 - C_4$ ）烷氧基，取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基，氨基-（取代的 $C_1 - C_4$ ）烷基，取代的 $C_1 - C_4$ 烷基氨基，其中 R^{27} 的取代可以存在

任何带有取代基的碳上； 2 - 吡啶基，咪唑基， 3 - 吡啶基， 4 - 吡啶基， 2 - 甲基 - 3 - 吡啶基， 4 - 甲基 - 3 - 吡啶基， 咪喃基， 5 - 甲基 - 2 - 咪喃基， 2, 5 - 二甲基 - 3 - 咪喃基， 2 - 噻吩基， 3 - 噻吩基， 5 - 甲基 - 2 - 噻吩基， 2 - 吩噻嗪基， 4 - 吡嗪基， 氮杂环丁烷基， 苯基， 1 H - 吲唑基， 2 - 吡咯烷酮基， 2 H， 6 H - 1, 5, 2 - 二噻嗪基， 2 H - 吡咯基， 3 H - 吲哚基， 4 - 哌啶酮基， 4 aH - 咔唑基， 4 H - 喹啉基， 6 H - 1, 2, 5 - 噻二嗪基， 吡啶基， 吡辛因基， 吡庚因基， 苯并咪喃基， 苯并噻吩基， 咔唑基， 苯并二氢吡喃基， 苯并吡喃基， 肉碱基， 十氢喹啉基， 咪唑基， 咪唑烷基， 二氢吲哚基， 中氮茛菪基， 吲哚基， 异苯并咪喃基， 异苯并二氢吡喃基， 异二氢氮杂茛菪基， 异氮杂茛菪基， 异喹啉基， 苯并咪唑基， 异噻唑基， 异噁唑基， 吗啉基， 1, 5 - 二氮杂萘基， 八氢异喹啉基， 噁唑烷基， 噁唑基， 菲啶基， 菲咯啉基， 吩噻基， 吩氧硫杂环己二烯基

(phenoxathiinyl)，吩噁噻基， 2, 3 - 二氮杂萘基， 哌嗪基， 哌啶基， 喋啶基， 喋呤基， 吡喃基， 吡唑烷基， 吡唑啉基， 吡唑基， 哒嗪基， 噻啶基， 吡咯烷基， 吡咯啉基， 吡咯基， 噻唑啉基， 噻唑基， 噻啉基， 噻啉基， 奎宁环基， β - 咔啉基， 四氢咪喃基， 四氢异喹啉基， 四氢喹啉基， 四唑基， 噻蒎基， 噻唑基， 噻吩基

(thiophenyl)，三嗪基， 咕吨基；或者均可被 0 - 3 个选自氧代和 $C_1 - C_4$ 烷基的基团取代的 1 - 四氢喹啉基和 2 - 四氢异喹啉基：

J, K 和 L 在每一种情况下独立地选自 N, CH 和 CX^1 ；

M 是 CR^5 或 N；

V 是 CR^{1a} 或 N；

Z 是 CR^2 或 N ;

R^{1a} , R^2 和 R^{3a} 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, 卤甲基, $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基和氰基;

R^4 是 $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{16}$, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基, 烯丙基, 炔丙基, $(\text{CH}_2)_m\text{R}^{13}$, 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$;

X 是卤素, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, SR^8 , 卤甲基, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^8$, $-\text{OR}^8$, 氰基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_4 - \text{C}_{10}$ 环烷基-烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 炔基, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ -烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷硫基 (thio- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -alkyl), $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$, 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在于带有取代基的任何碳上;

X' 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, 卤甲基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, 氰基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 炔基, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷硫基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$, 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在于任何带有取代基的碳上;

R^5 是卤素, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 卤烷基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 炔基, 芳基- $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ -烷基, 芳基-

(C₁ - C₁₀)-烷氧基, 氟基, C₃ - C₆ 环烷氧基, 硝基, 氨基 - (C₂ - C₁₀)-烷基, (C₂ - C₁₀)-烷硫基 (thio-(C₂ - C₁₀)-alkyl), SO_n(R⁸), C(=O)R⁸, -C(=NOR¹⁶)H 或 -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 这里 R¹⁸ 的取代可以存在于任何带有取代基的碳上:

R⁶ 和 R⁷ 在每一种情况下独立地选自氢, C₁ - C₆ 烷基, C₃ - C₁₀ 环烷基, C₁ - C₆ 烷氧基, (C₄ - C₁₂)-环烷基烷基, -(CH₂)_kR¹³, (CHR¹⁶)_pOR⁸, -(C₁ - C₆ 烷基)-芳基, 杂芳基, 芳基, -S(O)₂-芳基或-(C₁ - C₆ 烷基)-杂芳基或芳基, 而这里的芳基或杂芳基可被 1 - 3 个选自氢、卤素, C₁ - C₆ 烷基, C₁ - C₆ 烷氧基, 氨基, NHC(=O)(C₁ - C₆ 烷基), NH(C₁ - C₆ 烷基), N(C₁ - C₆ 烷基)₂, 硝基, 羧基, CO₂(C₁ - C₆ 烷基), 氟基, 和 S(O)₂-(C₁ - C₆ - 烷基) 的基团任选取代; 或者可结合在一起形成被 0 - 3 个 R¹⁷ 任选取代的 -(CH₂)_qA(CH₂)_r-; 或者, 当考虑到共同连接的氮时, 可结合在一起形成一个杂环, 所述杂环在碳上被 1 - 3 个选自氢, C₁ - C₆ 烷基, 羟基, 或 C₁ - C₆ 烷氧基的基团取代;

A 是 CH₂, O, NR²⁵, C(=O), S(O)_n, N(C(=O)R¹⁷), N(R¹⁹),

C(H)(NR¹⁴R¹⁵), C(H)(OR²⁰), C(H)(C(=O)R²¹), 或 N(S(O)_nR²¹);

R⁸ 在每一种情况下独立地选自氢, C₁ - C₆ 烷基, -(C₄ - C₁₂)环烷基烷基, (CH₂)_tR²², C₃ - C₁₀ 环烷基, -NR⁶R⁷, 芳基, -NR¹⁸(CH₂)_nNR⁶R⁷, -(CH₂)_kR²⁵, 及 (CH₂)_t 杂芳基或 (CH₂)_t 芳基, (CH₂)_t 杂芳基或 (CH₂)_t 芳基都可被 1 - 3 个选自氢, 卤素, C₁ - C₆ 烷基, C₁ - C₆ 烷氧基, 氨基,

NHC(=O)(C₁ - C₆ 烷基), NH(C₁ - C₆ 烷基), N(C₁ - C₆ 烷基)₂, 硝基, 羧基, CO₂(C₁ - C₆ 烷基), 氰基和 S(O)₂(C₁ - C₆ - 烷基) 的基团取代;

R⁹ 在每一种情况下独立地选自 R¹⁰, 羟基, C₁ - C₄ 烷氧基, C₃ - C₆ 环烷基, C₂ - C₄ 烯基, 被 0-3 个 R¹⁸ 取代的芳基和被 0-3 个 R¹⁸ 取代的 -(C₁ - C₆ 烷基)-芳基;

R¹⁰, R¹⁶, R²³ 和 R²⁴ 在每一种情况下独立地选自氢或 C₁ - C₄ 烷基;

R¹¹ 是被 0 - 3 个选自下列基团取代的 C₁ - C₄ 烷基, 所述取代基选自:

氧代, 氨基, 巯基, 羟基, 胍基, 对羟基苯基, 咪唑基, 苯基, 吡啶基, 二氢吡啶基;

或者, 当和邻近的 R¹⁰ 连在一起时, 是 (CH₂)_t;

R¹² 是氢或者是氮的合适的胺保护基或者羧基的合适的羧酸保护基;

R¹³ 在每种情况下独立地选自 CN, OR¹⁹, SR¹⁹ 和 C₃ - C₆ 环烷基;

R¹⁴ 和 R¹⁵ 在每种情况下独立地选自氢, C₄ - C₁₀ 环烷基-烷基和 R¹⁹;

R¹⁷ 在每一种情况下独立地选自 R¹⁰, C₁ - C₄ 烷氧基, 卤素, OR²³, SR²³, NR²³R²⁴, 和 (C₁ - C₆) 烷基 (C₁ - C₄) 烷氧基;

R¹⁸ 在每一种情况下独立地选自 R¹⁰, 羟基, 卤素, C₁ - C₂ 卤烷基, C₁ - C₄ 烷氧基, C(=O)R²⁴, 和氰基;

R¹⁹ 在每一种情况下独立地选自 C₁ - C₆ 烷基, C₃ - C₆ 环烷基, (CH₂)_wR²², 和被 0 - 3 个 R¹⁸ 取代的芳基;

R²⁰ 在每一种情况下独立地选自 R¹⁰, C(=O)R³¹, 和 C₂ - C₄ 烯

基；

R^{21} 在每种情况下独立地选自 R^{10} , $C_1 - C_4$ 烷氧基, $NR^{23}R^{24}$ 和羟基；

R^{22} 在每一种情况下独立地选自氰基, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, $-S(O)_nR^{31}$ 和 $-C(=O)R^{25}$ ；

R^{25} 可被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代, 在每一种情况下独立地选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 呋喃基, 5-甲基-2-呋喃基, 2,5-二甲基-3-呋喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 氮杂环丁烷基, 1H-吡唑基, 2-吡咯烷酮基, 2H, 6H-1,5,2-二噻嗪基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4-哌啶酮基, 4aH-咪唑基, 4H-喹啉基, 6H-1,2,5-噻二嗪基, 吡啶基, 吡辛因基, 吡庚因基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 咪唑基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 呋喃基, 二氢吡啶基, 中氮茛菪基, 吡啶基, 异苯并呋喃基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛菪基, 异氮杂茛菪基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噻唑基, 吗啉基, 1,5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噻唑烷基, 噻唑基, 菲啶基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 吩噻嗪基, 吩氧硫杂环己二烯基, 吩噻嗪基, 2,3-二氮杂萘基, 哌嗪基, 哌啶基, 喋啶基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡啶烷基, 哒嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹喔啉基, 奎宁环基, β -咪唑基, 四氢呋喃基, 四唑基, 噻萘基, 噻唑基, 噻吩基, 三嗪基, 咕吨基, 以及均可被 0 - 3 个选自氧代和 $C_1 - C_4$ 烷基的基团取代的 1-四氢喹啉基或 2-四氢异喹啉基；

R^{25a} 可被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代, 在每种情况下独立地选自 H 和 R^{25} ;

R^{27} 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_3$ 烷基, $C_2 - C_4$ 烯基, $C_2 - C_4$ 炔基, $C_2 - C_4$ 烷氧基, 芳基, 硝基, 氰基, 卤素, 芳氧基, 和任选通过 O 连接的杂环;

R^{31} 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_4$ 烷基, $C_3 - C_7$ 环烷基, $C_4 - C_{10}$ 环烷基-烷基, 和芳基- $(C_1 - C_4)$ -烷基;

k, m 和 r 在每一种情况下独立地选自 1 - 4;

n 在每一种情况下独立地选自 0 - 2;

p, q 和 z 在每一种情况下独立地选自 0 - 3;

t 和 w 在每一种情况下独立地选自 1 - 6; 条件是当 J 是 CX' , K 和 L 都是 CH, 并且 M 是 CR^5 时, 则

(A) 当 V 和 Y 是 N, Z 是 CH, R^1 和 R^3 是甲基,

(1) 并且 R^4 是甲基时, 则

(a) 当 X 是 OH, X' 是 H 时, R^5 不能是甲基;

(b) 当 X 和 X' 是 $-OCH_3$ 时, R^5 不能是 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$;

(c) 当 X 和 X' 是 $-OCH_2CH_3$ 时, R^5 不能是 $-N(CH_3)_2$;

(2) 并且 R^4 是乙基时, 则

(a) 当 X 和 X' 是 $-OCH_3$ 时, R^5 不能是甲胺;

(b) 当 X 是 Br, X' 是 OH 时, R^5 不能是 OH;

(c) 当 X 是 $-SCH_3$, X' 是 H 时, R^5 不能是 $-CH_2OH$, 或 $CH_2N(CH_3)_2$;

(B) 当 V 和 Y 是 N, Z 是 CH, R^4 是乙基, R^5 是异丙基, X

是Br, X' 是H, 并且

(1) R^1 是 CH_3 时, 则

(a) R^3 不能是OH, 1-哌嗪基, $-CH_2-$ 1-哌啶基, $-CH_2-$ (N-4-甲基-1-哌嗪基), $-C(O)NH-$ 苯基, $-CO_2H$, $-CH_2O-$ (4-吡啶基), $-C(O)-NH_2$, 2-吡啶基, $-CH_2O-$ (4-羧苯基), $-N(CH_2CH_3)$ (2-溴-4-异丙基苯基);

(2) R^1 是 $-CH_2CH_2CH_3$ 时, 则 R^3 不能是
 $-CH_2CH_2CH_3$;

(C) 当V、Y和Z是N, R^4 是乙基, 并且

(1) R^5 是异丙基, X是溴, X' 是H时, 则

(a) 当 R^1 是 CH_3 时, R^3 不能是OH 或 $-OCH_2CN$;

(b) 当 R^1 是 $-N(CH_3)_2$ 时, R^3 不能是
 $-N(CH_3)_2$;

(2) R^5 是 $-OCH_3$, X是 $-OCH_3$, X' 是H时, 则 R^3
和 R^1 不能都是氯;

进一步条件是, 当J, K和L都是CH, M是 CR^5 时, 则

(D) V, Y和Z至少一个必须是N;

(E) 当V是 CR^{1a} 时, Z和Y不能都是N;

(F) 当Y是 CR^{3a} 时, Z和V不能都是N;

(G) 当Z是 CR^2 时, V和Y必须都是N;

(H) 只有当V和Y都是N或当V是 CR^{1a} 而Y是 CR^{3a} 时, Z能
是N;

(I) 当V和Y是N, Z是 CR^2 , R^2 是H或者 C_1-C_3 烷基,

R^4 是 $C_1 - C_3$ 烷基时, R^3 不能是 2-吡啶基, 吡啶基, 二氢吡啶基, 咪唑基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 咪唑基, 5-甲基-2-咪唑基, 2,5-二甲基-3-咪唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基或 4-吡嗪基;

(J) 当 V 和 Y 是 N; Z 是 CR^2 ; R^2 是 H 或 $C_1 - C_3$ 烷基; R^4 是 $C_1 - C_4$ 烷基; R^5 , X 和 / 或 X' 是 OH, 卤素, CF_3 , $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_1 - C_4$ 烷硫基, 氰基, 氨基, 氨基甲酰基, 或 $C_1 - C_4$ 链烷酰基; R^1 是 $C_1 - C_4$ 烷基时, 则 R^3 不能是 $-NH$ (取代的苯基) 或 $-N$ ($C_1 - C_4$ 烷基) (取代的苯基);

并且其中, 当 Y 是 CR^{29} 时;

J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , 和 R^{27} 如上述定义, R^{25a} 除是上述定义内容外, 还可以是 $C_1 - C_4$ 烷基, 但是

V 是 N;

R^1 是 $C_1 - C_2$ 烷基, $C_2 - C_4$ 烯基, $C_2 - C_4$ 炔基, $C_2 - C_4$ 烷氧基, 卤素, 氨基, 甲氨基, 二甲氨基, 氮甲基或 N-甲基氨基;

R^2 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, $C_1 - C_3$ 烷基, 硝基, 氨基和 $-CO_2 R^{10}$;

R^4 和 R^{29} 连接形成一个五元环, 当 R^{29} 是 $-C(R^{30})=$ 或者 $-N=$ 时, R^4 是 $-C(R^{28})=$ 或者 $-N=$; 当 R^{29} 是 $-CH(R^{30})-$ 时,

R^4 是 $-\text{CH}(R^{2a})-$;

X 是 Cl , Br , I , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, OR^8 , 卤甲基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, 氰基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 炔基, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷硫基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$, 或者 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

X' 是氢, Cl , Br , I , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, 卤甲基, 氰基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 炔基, $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, 芳基- $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ -烷硫基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

R^5 是卤素, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 卤烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{OR}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-(\text{CHR}^{16})_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ 烯基, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -炔基, 芳基- $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ -烷基, 芳基- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷氧基, 氰基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷氧基, 硝基, 氨基- $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷基, $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ -烷硫基, $\text{SO}_n(\text{R}^8)$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{16})\text{H}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_k\text{R}^{13}$, $-(\text{C}_4 - \text{C}_{12})$ -环烷基烷基,

$C_1 - C_6$ 烷氧基, $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) - \text{芳基}$, 杂芳基, 芳基, $-S(O)_2 - \text{芳基}$ 及 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) - \text{杂芳基}$ 或芳基, 而这里的芳基或杂芳基基团可被 1 - 3 个选自氢, 卤素, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $N(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2$, 硝基, 羧基, $CO_2(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, 和氰基的基团任选取代; 或者 R^6 和 R^7 可连在一起形成被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代的 $-(CH_2)_q A(CH_2)_r -$; 或者, 当考虑到共同连接的氮时, 可连在一起形成一个杂环, 所述杂环在碳上被 1 - 3 个选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 羟基, 或 $C_1 - C_6$ 烷氧基的基团所取代;

R^8 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $-(C_4 - C_{12})$ 环烷基烷基, $(CH_2)_t R^{22}$, $C_3 - C_{10}$ 环烷基, $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) - \text{芳基}$, 杂芳基, $-NR^{16}$, $-N(CH_2)_n NR^6 R^7$, $-(CH_2)_k R^{25}$, $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) - \text{杂芳基}$ 或芳基, 其中 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) - \text{杂芳基}$ 或芳基可被 1 - 3 个选自氢, 卤素, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, $N(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2$, 硝基, 羧基, $CO_2(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 和氰基的基团任选取代;

R^9 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , 羟基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_3 - C_6$ 环烷基, $C_2 - C_4$ 烯基以及被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基;

R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_5$ 环烷基; $(CH_2)_t R^{22}$ 和被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基;

R^{17} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} , $C_1 - C_4$ 烷氧基, 卤素,

OR^{23} , SR^{23} , 和 $NR^{23}R^{24}$;

R^{20} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} 和 $C(=O)R^{31}$;

R^{22} 在每一种情况下独立地选自 氰基, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, C_3 - C_6 环烷基, $-S(O)_nR^{31}$ 和 $-C(=O)R^{25}$;

R^{26} 是氢或卤素;

R^{28} 是 $C_1 - C_2$ 烷基, $C_2 - C_4$ 烯基, $C_2 - C_4$ 炔基, 氢, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 卤素或 $C_2 - C_4$ 烷基氨基;

R^{29} 和 R^4 一起形成一个五元环, 并且

当 R^4 是 $-CH(R^{28})-$ 时, R^{24} 是 $-CH(R^{30})-$,

当 R^4 是 $-C(R^{28})=$ 或 $-N=$ 时, R^{29} 是 $-C(R^{30})=$ 或 $-N-$;

R^{30} 是氢, 氰基, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 卤素, $C_1 - C_2$ 烯基, 硝基, 酰氨基, 羧基或氨基;

R^{31} 是 $C_1 - C_4$ 烷基, $C_3 - C_7$ 环烷基或芳基 - ($C_1 - C_4$) 烷基;

条件是当 J, K 和 L 都是 CH, M 是 CR^5 , Z 是 CH, R^3 是 CH_3 , R^{28} 是 H, R^5 是异丙基, X 是 Br, X' 是 H, R^1 是 CH_3 时, 则 R^{30} 不能是 H, $-CO_2H$ 或 $-CH_2NH_2$;

进一步的条件是当 J, K 和 L 都是 CH, M 是 CR^5 , Z 是 N, 并且

(A) R^{29} 是 $-C(R^{30})=$ 时, 则 R^{28} 或 R^{30} 之一是氢;

(B) R^{29} 是 N 时, 则 R^3 不是卤素, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2- 烷基, 烷基, 酰基, 烷氧基, OH 或 $-(CH_2)_mO$ 烷基;

(C) R^{29} 是 N 时, 如果 X 或 X' 是溴或甲基, R^5 是硝基, 则 R^{28} 不是甲基; 或者

(D) R^{29} 是 N, R^1 是 CH_3 , R^3 是氨基时, 则 R^5 不是卤

素或甲基；

本发明的优选化合物是下列式 I 化合物，其中

Y 是 CR^{3a} 或 N；

R^3 是 $C_1 - C_4$ 烷基，芳基，卤素， $C_1 - C_2$ 卤烷基，硝基， $NR^6 R^7$ ， OR^8 ， SR^8 ， $C(=O)R^9$ ， $C(=O)NR^6 R^7$ ， $C(=S)NR^6 R^7$ ， $(CH_2)_k NR^6 R^7$ ， $(CH_2)_k OR^8$ ， $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2 R^{12}$ ， $-(CHR^{16})_p OR^8$ ， $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ ， $-(CH_2)_p S(O)_n -$ 烷基，在 R^{25} 不是含 $-NH-$ 的环时的 $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ ， $-C(=O)R^{25}$ ， $-CH(CO_2 R^{16})_2$ ， $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$ ；取代的 $C_1 - C_4$ 烷基，取代的 $C_2 - C_4$ 烯基，取代的 $C_2 - C_4$ 炔基， $C_3 - C_6$ 环烷基，取代的 $C_1 - C_4$ 烷氧基，芳基 - (取代的 $C_1 - C_4$) 烷基，芳基 - (取代的 $C_1 - C_4$) 烷氧基，取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基，氨基 - (取代的 $C_1 - C_4$) 烷基，取代的 $C_1 - C_4$ 烷基氨基，这里 R^{27} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上；2-吡啶基，二氢吡啶基，吡啶基，吡啶基，咪唑基，3-吡啶基，4-吡啶基，咪唑基，2,5-二甲基-3-咪唑基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，氮杂环丁烷基，2-吡咯烷酮基，2H-吡咯基，3H-吡啶基，4-哌啶酮基，4aH-咪唑基，4H-噻吩基，吡辛因基，吡庚因基，苯并咪唑基，苯并噻吩基，咪唑基，苯并二氢咪唑基，苯并咪唑基，肉碱基，十氢肉碱基，咪唑基，咪唑烷基，二氢吡啶基，中氮茛基，吡啶基，异苯并咪唑基，异苯并二氢咪唑基，异二氢氮杂茛基，异氮杂茛基，异噻吩基，苯并咪唑基，异噻吩基，异噻吩基，吗啉基，1,5-二氮杂萘基，八氢异噻吩基，噻吩烷基，

噁唑基, 2, 3-二氮杂萘基, 哌嗪基, 哌啶基, 噁啶基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡啶烷基, 吡啶啉基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 奎宁环基, β -咔啉基, 四氢呋喃基, 四氢异喹啉基, 四氢喹啉基, 四唑基, 噻唑基, 三嗪基, 或者是均可以被 0 - 3 个选自氧代和 $C_1 - C_4$ 烷基的基团取代的 1 - 四氢喹啉基或 2 - 四氢异喹啉基;

J, K 和 L 在每一种情况下独立地选自 CH 和 CX' ;

M 是 CR^5 ;

R^{1a} , R^2 和 R^{3a} 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, 甲基或氟基;

X 是卤素, $S(O)_2 R^8$, SR^8 , 卤甲基, $(CH_2)_p OR^8$, 氟基, $-(CHR^{16})_p NR^{14} R^{15}$, $C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基 - $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, 芳基 - $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基, $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4$ -烷基, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $-C(=O)NR^{14} R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

X' 是氢, 卤素, $S(O)_n R^8$, 卤甲基, $(CH_2)_p OR^8$, 氟基, $-(CHR^{16})_p NR^{14} R^{15}$, $C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基 - $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, 芳基 - $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基, $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4$ -烷基, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $-C(=O)NR^{14} R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

R^5 是卤素, $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$ 烷基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_3 卤烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} 炔基, 芳基- (C_2-C_{10}) 烷基, 芳基- (C_2-C_{10}) 烷氧基, 氰基, C_3-C_6 环烷氧基, 硝基, 氨基- (C_2-C_{10}) 烷基, (C_2-C_{10}) 烷硫基, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $C(=O)NR^{14}R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_{10} 环烷基, 环烷基烷基, $-(CH_2)_kR^{13}$, C_1-C_6 烷氧基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ -芳基, 芳基, 杂芳基, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ -杂芳基或芳基, 这里的芳基或杂芳基基团可被 1-3 个选自氢, 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $NHC(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$, 羧基, $CO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 氰基的基团任选取代; 或者 R^6 和 R^7 可以连接形成被 0-3 个 R^{17} 任选取代的 $-(CH_2)_qA(CH_2)_r-$; 或者, 当考虑其共同连接的氮时, 可以一起连接形成一个杂环, 所述杂环在碳上被 1-3 个选自氢, C_1-C_6 烷基, (C_1-C_6) 烷基 (C_1-C_4) 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基的基团取代;

R^8 在每一种情况下独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, $-(C_4-C_{12})$ 环烷基烷基, $(CH_2)_tR^{22}$, C_3-C_{10} 环烷基, $-NR^6R^7$, 芳基, $-NR^{16}(CH_2)_nNR^6R^7$, $-(CH_2)_kR^{25}$, 以及 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基, 所述 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基均可以被 1-3 个选自氢, 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,

$\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ 烷基})$, $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ 烷基})$, $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ 烷基})_2$, 羧基和 $\text{CO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ 烷基})$ 的基团任选取代;

R^{10} 是氢;

R^{13} 在每一种情况下独立地选自 OR^{19} , SR^{19} 和 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基;

R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基和 $\text{C}_4 - \text{C}_{10}$ 环烷基-烷基;

R^{17} 在每一种情况下独立地选自氢, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基和 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷基 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷氧基;

R^{19} 在每一种情况下独立地选自 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基和被0-3个 R^{18} 取代的芳基;

R^{22} 在每一种情况下独立地选自氰基, OR^{24} , SR^{24} , $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{31}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$ 的基因中任选;

R^{25} 可以被0-3个 R^{17} 任选取代, 在每一种情况下独立地选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 呋喃基, 5-甲基-2-呋喃基, 2,5-二甲基-3-呋喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 1H-吲唑基, 2-吡咯烷酮基, 2H-吡咯基, 3H-吲哚基, 4-哌啶酮基, 4aH-咪唑基, 4H-喹啉基, 吡啶基, 苯并咪唑基, 咪唑基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 呋喃基, 二氢吲哚基, 中氮茛基, 吲哚基, 异苯并咪唑基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基(苯并咪唑基), 异噻唑基, 异噁唑基, 吗啉基, 1,5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噁唑烷基, 噁唑基, 哌嗪基, 哌啶基, 噻啶基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡啶烷基, 吡嗪基, 吡啶基, 噻啶基, 吡咯烷基, 吡咯啉

基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，奎宁环基， β -
咪啉基，四氢咪啉基，四唑基，噻唑基，三嗪基，以及均可被 0
- 3 个选自氧代和 $C_1 - C_4$ 烷基中的基团取代的 1 - 四氢喹啉
基或 2 - 四氢异喹啉基；

R^{25a} 可以被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代，在每一种情况下独立地选自下
列的基团：H，苯基，吡啶基，咪啶基，2 - 甲基 - 3 - 吡啶基，
4 - 甲基 - 3 - 吡啶基，咪啶基，5 - 甲基 - 2 - 咪啶基，2, 5
- 二甲基 - 3 - 咪啶基，2 - 噻吩基，3 - 噻吩基，5 - 甲基 -
2 - 噻吩基，4 - 吡嗪基，1 H - 吡啶基，2 - 吡咯烷酮基，
2 H - 吡咯基，3 H - 吡啶基，4 - 哌啶酮基，4 aH - 咪啶基，
4 H - 喹啉基，吡辛因基，苯并咪啶基，苯并噻吩基，咪啶基，
苯并二氢咪啶基，苯并咪啶基，肉碱基，十氢喹啉基，咪啶基，
二氢吡啶基，中氮茛基，吡啶基，异苯并咪啶基，异苯并二氢咪
啶基，异二氢氮杂茛基，异氮杂茛基，异喹啉基（苯并咪啶
基），异噻唑基，异噻唑基，吗啉基，1, 5 - 二氮杂萘基，八
氢异喹啉基，噻唑烷基，噻唑基，哌嗪基，哌啶基，噻唑基，噻
啉基，咪啶基，咪啶烷基，吡嗪基，吡啶基，噻唑基，吡咯烷基，
吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，奎宁环基， β -
咪啉基，四氢咪啶基，四唑基，噻唑基，噻吩基
(thiophenyl)，三嗪基，以及均可被 0 - 3 个选自氧代和 C_1
- C_4 烷基中的基团取代的 1 - 四氢喹啉基或 2 - 四氢异喹啉基；

t 在每一种情况下独立地选自 1 - 3；并且

w 是 1 - 3。

本发明的其它优选化合物是下式 I 化合物，其中
Y 是 CR^{24} ；

Z 是 CR^2 ;

R^1 是甲基, 氨基, 氯或甲氨基;

R^2 是氢;

R^3 是 $C_1 - C_4$ 烷基, 芳基, 卤素, 硝基, $NR^6 R^7$, OR^8 , SR^8 , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6 R^7$, $(CH_2)_k NR^6 R^7$, $(CH_2)_k OR^8$, $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_p S(O)_n$ -烷基, $-C(=O)R^{25}$, $-CH(CO_2 R^{16})_2$; 取代的 $C_1 - C_4$ 烷基, 取代的 $C_2 - C_4$ 烯基, 取代的 $C_2 - C_4$ 炔基, $C_3 - C_6$ 环烷基, 取代的 $C_1 - C_4$ 烷氧基, 芳基-(取代的 $C_1 - C_4$) 烷基, 芳基-(取代的 $C_1 - C_4$) 烷氧基, 取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基, 氨基-(取代的 $C_1 - C_4$) 烷基, 取代的 $C_1 - C_4$ 烷基氨基, 或者是氮连接的哌啶基, 哌嗪基, 吗啉代, 硫吗啉代, 咪唑基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 这里 R^{27} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

J, K 和 L 在每一种情况下独立地选自 CH 和 CX' ;

M 是 CR^5 ;

R^4 和 R^{29} 连接形成一个五元环并且 R^4 是 $-CH=$;

X 是 Br, I, $S(O)_n R^8$, OR^8 , $NR^{14} R^{15}$, R^{18} 取代的烷基或者氨基-($C_1 - C_2$) 烷基;

X' 是氢, Br, I, $S(O)_n R^8$, OR^8 , $NR^{14} R^{15}$, R^{18} 取代的烷基或者氨基-($C_1 - C_2$) 烷基;

R^5 在每一种情况下独立地选自卤素, $-C(=NOR^{16})-C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $-(CHR^{16})_p OR^8$, $-NR^{14} R^{15}$, $-(CHR^{16})_p S(O)_n R^8$, $-(CHR^{16})_p NR^{14} R^{15}$, $C_3 - C_6$ 环烷基, $C(=O)R^8$ 和 $C(=O)NR^8 R^{15}$;

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, $-(CH_2)_k R^{13}$, $(C_3 - C_6)$ 环烷基 $-(C_1 - C_6)$ 烷基, $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) - \text{芳基}$, 杂芳基, $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) - \text{杂芳基}$ 或芳基, 这里的芳基或杂芳基基团可被 1 - 3 个选自氢, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1 - C_2 \text{ 烷基})$, $NH(C_1 - C_2 \text{ 烷基})$, 和 $N(C_1 - C_2 \text{ 烷基})_2$ 中的基团任选取代; 或者 R^6 和 R^7 可以连接形成被 0 - 2 个 R^{17} 任选取代的 $-(CH_2)_q A(CH_2)_r -$; 或者, 当考虑到其共同连接的氮时, 可以连接形成一个杂环, 所述杂环在碳上被 1 - 2 个选自氢, $C_1 - C_3$ 烷基, 羟基或 $C_1 - C_3$ 烷氧基的基团取代;

A 是 CH_2 , O, NR^{25} , $C(=O)$ 或 $S(O)_n$;

R^8 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $-(C_4 - C_{12})$ 环烷基, $(CH_2)_t R^{22}$, $C_3 - C_{10}$ 环烷基, $-NR^6 R^7$, 芳基, $-NR^{16}(CH_2)_n NR^6 R^7$, $-(CH_2)_k R^{25}$, 以及 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基, 所述 $(CH_2)_t$ 杂芳基或 $(CH_2)_t$ 芳基可以被 1 - 3 个选自氢, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 氨基, $NHC(=O)(C_1 - C_2 \text{ 烷基})$, $NH(C_1 - C_2 \text{ 烷基})$, $N(C_1 - C_2 \text{ 烷基})_2$ 的基团任选取代; R^9 是羟基, $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基以及被 0 - 2 个 R^{18} 取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基;

R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_2$ 烷基,

$(CH_2)_t R^{22}$ 以及被 0 - 2 个 R^{18} 取代的芳基;

R^{16} 在每一种情况下独立地选自氢和 $C_1 - C_2$ 烷基;

R^{17} 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 卤素和 $NR^{23}R^{24}$;

R^{18} 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 卤素和 $NR^{23}R^{24}$;

R^{22} 在每一种情况下独立地选自 OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, 和 $-C(=O)R^{25}$;

R^{23} 和 R^{24} 在每一种情况下独立地选自氢和 $C_1 - C_2$ 烷基;

R^{25} 可以被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代, 在每一种情况下独立地选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 咪唑基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 呋喃基, 5-甲基-2-呋喃基, 2,5-二甲基-3-呋喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 1H-吡啶基, 2-吡咯烷酮基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4-哌啶酮基, 4aH-咪唑基, 4H-喹啉基, 吡辛因基, 苯并呋喃基, 咪唑基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 呋喃基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 吡啶基, 异苯并呋喃基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噻唑基, 吗啉基, 1,5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噁唑烷基, 噁唑基, 哌嗪基, 哌啶基, 嘧啶基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡啶基, 吡啶烷基, 吡嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡咯烷基, 吡咯基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 奎宁环基, β -咪唑基, 四氢呋喃基, 四唑基, 噻唑基, 三嗪基, 以及均可被 0 - 3 个选自氧代和 $C_1 - C_4$ 烷基的基团取代的 1-四氢喹啉基或 2-四氢异喹啉基;

R^{25a} 在每一种情况下独立地选自H和 $C_1 - C_4$ 烷基;

R^{29} 和 R^4 连接形成一个五元环并且 R^{29} 是 $-C(R^{30})=$;

R^{30} 是氢, 氟基, $C_1 - C_2$ 烷基或卤素;

k 是 1 - 3 ;

p 是 0 - 2 ;

q 和 r 是 2 ;

t 和 w 在每一种情况下独立地选自 1 - 2 ;

本发明更优选的化合物是下列式 I 化合物, 其中当 Y 是 CR^{3a} 或 N 时:

R^1 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 卤烷基, $NR^6 R^7$ 和 OR^8 ;

R^3 在每一种情况下独立地选自下列的基团: 是 $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_2$ 卤烷基, $NR^6 R^7$, OR^8 , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^6 R^7$, $(CH_2)_k NR^6 R^7$, $(CH_2)_k OR^8$, 当 R^{25} 不是带有 $-NH-$ 的环的 $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$, $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$, $-(CH_2)_p S(O)_n -$ 烷基, $-C(=O)R^{25}$, $-CH(CO_2 R^{16})_2$, 2-吡啶基, 二氢吡啶基, 吡啶基, 吡啶基, 咪唑基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 咪唑基, 2, 5-二甲基-3-咪唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 1H-吡啶基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4-哌啶酮基, 4H-喹啉基, 苯并咪唑基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 咪唑基, 咪唑烷基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 吡啶基, 异苯并咪唑基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基(苯并咪唑基), 异噻唑基, 异噻唑基, 吗啉基, 1, 5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噁唑烷基, 噁唑基, 哌嗪基, 哌啶基, 噁唑基, 噁唑基, 吡喃基, 吡啶烷基, 吡啶基, 吡啶基, 吡啶基, 咪唑基, 咪唑基, 咪唑基, 吡咯烷基, 吡咯基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 奎宁环基, β -咪唑基, 四氢咪唑基, 四氢异喹啉基, 四氢喹啉基, 四唑基, 噻唑基, 三唑基,

以及均可被 0 - 3 个选自氧代和 C₁ - C₄ 烷基中的基团取代的
 1 - 四氢喹啉基或 2 - 四氢异喹啉基；

R^{1a}, R² 和 R^{3a} 在每一种情况下独立地选自氢, 甲基和氟基；

X 是 Cl, Br, I, OR⁸, NR¹⁴R¹⁵, (CH₂)_mOR¹⁶ 或 -(CHR¹⁶)NR¹⁴R¹⁵；

X' 是氢, Cl, Br, I, OR⁸, NR¹⁴R¹⁵, (CH₂)_mOR¹⁶ 或
 -(CHR¹⁶)NR¹⁴R¹⁵；

R⁵ 是卤素, C₁ - C₆ 烷基, C₁ - C₃ 卤烷基, C₁ - C₆ 烷氧基,
 -(CHR¹⁶)_pOR⁸, -(CHR¹⁶)_pNR¹⁴R¹⁵ 或 C₃ - C₆ 环烷基；

R⁶ 和 R⁷ 在每一种情况下独立地选自 C₁ - C₆ 烷基,
 -(CHR¹⁶)_pOR⁸, C₁ - C₆ 烷氧基和 -(CH₂)_kR¹³；或者 R⁶
 和 R⁷ 可以连接形成被 -CH₂OCH₃ 任选取代的
 -(CH₂)_dA(CH₂)_r-；

A 是 CH₂, O, S(O)_n, N(C(=O)R¹⁷), N(R¹⁹), C(H)(OR²⁰), NR²⁵
 或 C(=O)；

R⁸ 在每一种情况下独立地选自氢, C₁ - C₆ 烷基, C₃ - C₆ 环
 烷基, (CH₂)_tR²², -NR⁶R⁷, -NR¹⁶(CH₂)_nNR⁶R⁷,
 和 -(CH₂)_kR²⁵；

R⁹ 是 C₁ - C₄ 烷基；

R¹⁴ 和 R¹⁵ 在每一种情况下独立地选自氢, C₁ - C₂ 烷基, C₃ -
 C₆ 环烷基和 C₄ - C₆ 环烷基-烷基；

R¹⁶ 是氢；

R¹⁹ 是 C₁ - C₃ 烷基；

R²⁰ 在每一种情况下独立地选自氢, C₁ - C₂ 烷基和 C₂ - C₃ 烯
 基；

R²² 在每一种情况下独立地选自 OR²⁴, -S(O)_nR¹⁹ 和 -C(=O)R²⁵；

R²³ 和 R²⁴ 在每一种情况下独立地选自氢和 C₁ - C₂ 烷基；

R²⁵ 可以被 0 - 3 个 R¹⁷ 任选取代，在每一种情况下独立地选自下列的基团：苯基，吡啶基，咪唑基，2 - 甲基 - 3 - 吡啶基，4 - 甲基 - 3 - 吡啶基，呋喃基，5 - 甲基 - 2 - 呋喃基，2, 5 - 二甲基 - 3 - 呋喃基，2 - 噻吩基，3 - 噻吩基，5 - 甲基 - 2 - 噻吩基，2 - 吩噻嗪基，4 - 吡嗪基，1H - 吡啶基，2 - 吡咯烷酮基，2H - 吡咯基，3H - 吡啶基，4 - 哌啶酮基，4aH - 喹啉基，4H - 喹啉基，吡啶基，肉碱基，十氢喹啉基，呋喃基，二氢吡啶基，中氮茛基，吡啶基，异二氢氮杂茛基，异氮杂茛基，异喹啉基（苯并咪唑基），异噻唑基，异噁唑基，吗啉基，1, 5 - 二氮杂萘基，八氢异喹啉基，噁唑烷基，噁唑基，哌嗪基，哌啶基，嘧啶基，嘌呤基，吡喃基，吡啶烷基，哒嗪基，吡啶基，嘧啶基，吡咯烷基，吡咯基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，奎宁环基，四氢呋喃基，四唑基，噻唑基，三嗪基，以及均可被 0 - 3 个选自氧代和 C₁ - C₄ 烷基中的基团取代的 1 - 四氢喹啉基或 2 - 四氢异喹啉基；

R^{25a} 可以被 0 - 3 个 R¹⁷ 任选取代，在每一种情况下独立地选自下列的基团：H，苯基，吡啶基，咪唑基，2 - 甲基 - 3 - 吡啶基，4 - 甲基 - 3 - 吡啶基，呋喃基，5 - 甲基 - 2 - 呋喃基，2, 5 - 二甲基 - 3 - 呋喃基，2 - 噻吩基，3 - 噻吩基，5 - 甲基 - 2 - 噻吩基，2 - 吩噻嗪基，4 - 吡嗪基，1H - 吡啶基，2 - 吡咯烷酮基，2H - 吡咯基，3H - 吡啶基，4H - 喹啉基，吡啶基，肉碱基，十氢喹啉基，呋喃基，二氢吡啶基，中氮茛基，吡啶基，异苯并呋喃基，异二氢氮杂茛基，异氮杂茛基，异喹啉基，苯并咪唑基，异噻唑基，异噁唑基，吗啉基，1, 5 - 二氮杂

萘基，八氢异喹啉基，噁唑烷基，噁唑基，哌嗪基，哌啶基，吡喃基，吡啶烷基，哒嗪基，吡啶基，嘧啶基，吡咯烷基，吡咯啉基，吡咯基，喹唑啉基，喹啉基，喹喔啉基， β -吡啉基，四氢呋喃基，四唑基，噻唑基，三嗪基，以及均可被0-3个选自氧代和 C_1-C_4 烷基中的基团取代的1-四氢喹啉基或2-四氢异喹啉基；

k 是 1 - 3 ；

p 和 q 是 0 - 2 ；

r 是 1 - 2 。

本发明的其它更优选的化合物是下列式 I 化合物，其中，当 Y 是 CR^{29} 时：

R^1 是甲基；

R^3 是 C_1-C_2 烷基， NR^6R^7 ， OR^8 ， SR^8 ，被 R^{27} 取代的 C_1-C_2 烷基或芳基，卤素，或是氮连接的哌啶基，哌嗪基，吗啉代，硫吗啉代，咪唑基；或是 2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，这里 R^{27} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上；

X 是 Br，I， $S(O)_nR^9$ ， OR^9 ， $NR^{14}R^{15}$ 或被 R^5 取代的烷基；

X' 是氢，Br，I， $S(O)_nR^9$ ， OR^9 ， $NR^{14}R^{15}$ 或被 R^5 取代的烷基；

R^5 是卤素， C_1-C_2 烷基， C_1-C_2 烷氧基或 $-NR^{14}R^{15}$ ；

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢和 C_1-C_2 烷基；或者，当考虑到其共同连接的氮时，可以连接形成哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉；

R^8 在每一种情况下独立地选自氢， C_1-C_2 烷基以及被 1-2 个选自氢， C_1-C_2 烷基， C_1-C_2 烷氧基， $NHC(=O)(C_1$

-C₂ 烷基), NH(C₁ - C₂ 烷基) 和 N(C₁ - C₂ 烷基)₂ 的基团任选取代的芳基:

R¹⁴ 和 R¹⁵ 在每一种情况下独立地选自氢和 C₁ - C₂ 烷基;

R³⁰ 是氢或氟基。

下列化合物是特别优选的:

N - (2, 4-二甲氧苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴苯基) - N - 烯丙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 甲基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴 - 4 - 甲基苯基) - N - 甲基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2, 4-二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2, 4-二溴苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴 - 4 - 乙基苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴 - 4 - 叔丁基苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴 - 4 - 叔丁基苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴 - 4 - 三氟甲基苯基) - N - 甲基 - 4, 6-二甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 溴 - 4 - 三氟甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 4, 6 - 三甲氧苯基) - N - 甲基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 4, 6 - 三甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 烯丙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - 正丁基苯基) - N - 烯丙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - 正丁基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - 正丁基苯基) - N - 丙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - 环己基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二乙基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - 正丁基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二乙基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -

(4-甲酰哌嗪子基(piperazino)) - 6-甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-溴 - 4 - (1-甲基乙基)苯基) - N - 烯丙基 - 4, 6-二甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-碘 - 4 - (1-甲基乙基)苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-溴 - 4 - (1-甲基乙基)苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6-三氟甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-溴 - 4 - 甲氧乙基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-碘 - 4 - (1-甲基乙基)苯基 - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6-甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-溴 - 4 - (1-甲基乙基)苯基 - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (2-噻吩基) - 2-嘧啶胺;

N - (2-溴 - 4 - (1-甲基乙基)苯基 - N - 氟基甲基 - 4, 6-二甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-溴 - 4 - (1-甲基乙基)苯基 - N - 环丙基甲基 - 4, 6-二甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-溴 - 4 - (1-甲基乙基)苯基) - N - 炔丙基 - 4, 6-二甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-碘 - 4 - (1-甲基乙基)苯基) - N - 乙基 - 4 - 硫代吗啉代 - 6-甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-碘 - 4 - 甲氧乙基苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2-碘 - 4 - 甲氧甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6-二甲基 - 2-嘧啶胺;

N - (2 - 碘 - 4 - 甲氧乙基苯基) - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - 甲氧甲基苯基) - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - 甲氧甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 二甲氨基 - 4 - 甲氧甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - 甲氧甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 二甲氨基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 4 - 二甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - 甲硫甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - 硫代吗啉代 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 4 - 二碘苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 4 - 二碘苯基) - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 - 甲基 -

2-嘧啶胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-甲基-6-(N-甲基-2-羟基乙氨基)-2-嘧啶胺；

N-(2,6-二甲氧基-4-甲基苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(4-碘苯基)-N-甲基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-碘苯基)-N-甲基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

N-(2-三氟甲基苯基)-N-甲基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺；

4,6-二甲基-2-(N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-甲基氨基)吡啶；

4,6-二甲基-2-(N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基氨基)吡啶；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-2,4-二甲氧基-6-嘧啶胺；

2,6-二甲基-4-(N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)氨基)吡啶；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-6-甲基-4-(4-吗啉基糠基)-2-嘧啶胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-6-甲基-4-(吗啉基甲基)-2-嘧啶胺；

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-6-甲基-4-(1-哌啶基糠基)-2-嘧啶胺；

2 - ((2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) 乙氨基) - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶甲酸甲酯 ;

2 - ((2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) 乙氨基) - N - 环己基 - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶甲酰胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 6 - 甲基 - 4 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基羧基) - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (4 - 吗啉基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - 乙基 - N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - 4 - 甲基 - 6 - (4 - 硫代吗啉基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - 乙基 - N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - 4 - 甲基 - 6 - (4 - 吗啉基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - 乙基 - N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - 4 - 甲基 - 6 - (1 - 哌啶基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶啉 ;

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氰基 - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶啉 ;

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 苯基 - 6 - 甲基 - 7 - 吡啶啉 ;

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 苯基 - 6 - 甲基 - 7 - 吡啶啉 ;

1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - 3 - 氰基 - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶啉 ;

1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶
噪 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
N, N - 二乙氨基 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6
- 二氯 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6
- 二甲氧基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
咪唑啉子基 (imidazolino) - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 -
6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - N, N - 二
甲氨基 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2, 4, 6 - 三甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - 吗啉代 - 6 -
甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
N, N - 二甲氨基 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
噻唑烷子基 (thiozolidino) - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
苄氧基 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
苯氧基 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺 ;

N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - (4 - (哌

嗪酸乙酯(ethylpiperinoate))) - 6-甲基-1, 3, 5-三嗪-2-胺;
 N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - (4 -
 (哌嗪酸 (piperizinic acid))) - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺;
 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
 { 3 - (2 - 丙二酸二乙酯基) } - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺;
 N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4 - (1 - 氟
 基 - 1 - 苯基甲基) - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺;
 N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 1 - 甲基乙基 - 4 -
 吗啉代 - 6 - 甲基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺;
 N - (2 - 碘 - 4 - 二甲基羟基甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 -
 二氯 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺;
 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
 甲基 - 6 - (甲硫基 (thiomethy)) - 2 - 嘧啶胺;
 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
 甲基 - 6 - (甲硫基 (thiomethy)) - 2 - 嘧啶胺, S - 二氧化物;
 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
 甲基 - 6 - (甲硫基 (thiomethy)) - 2 - 嘧啶胺, S - 氧化物;
 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
 甲基 - 6 - 苄氧基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺;
 N - (2 - 碘 - 4 - 二甲基羟基甲基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二氯 -
 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺;
 N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 烯丙基 - 4
 - 吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺;
 N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
 氯 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 (S) - (N - 甲基 - 2 ' - 吡咯烷子基 (pyrrolidino) 甲氧基) - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - 4 - 硫代吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲亚磺酰基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 噻唑烷子基 (thiazolidino) - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 碘 - 4 - 甲氧甲基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶氨基) - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 4 - (1 - 甲基乙基) - 1, 5 - 苯并硫氮杂草 (benzothiazepine) ;

N - (2 - 甲磺酰基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 乙硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 乙硫基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲磺酰基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 溴 - 2 - 甲硫苯基(methylthiophenyl)) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 乙基 - 2 - 甲硫苯基) - N - (1 - 甲基乙基) - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 乙基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (N - 乙酰基 - N - 甲基氨基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 乙酯基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 甲氧基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 氰基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 乙酰基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - 丙酰基 - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - (1 - 甲氧乙基) - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - { 4 - (N - 甲基氨基) - 2 - 甲硫苯基 } - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - (4 - (N, N - 二甲基氨基) - 2 - 甲硫苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 ;

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - 甲

酰基 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - 羟基乙氧基甲基 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2 - 溴 - 6 - 羟基 - 4 - 甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (3 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2, 3 - 二溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - 乙氧苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氰基 - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氰基 - 6 - 甲基 - 4 - 苯基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 甲基 - 4 - 苯基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - 3 - 氰基 - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 氯 - 3 - 氰基 - 4 - 甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 氯 - 4 - 甲基 - 7 - 吡

吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 氯 - 3 - 氰基 - 6 - 甲基 - 7 - 吡啶；

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 氯 - 6 - 甲基 - 7 - 吡啶；

N - (2 - 溴 - 6 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (3 - 溴 - 5 - 甲基 - 2 - 吡啶基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (6 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺；

N - (2 - 溴 - 6 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (4 - 吗啉基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - { N - (2 - 咪唑甲基) - N - 甲基氨基 } 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - { (4, 4 - 亚乙二氧基哌啶子基) 羰基 } - 6 - 甲基嘧啶胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - (4 - 氧代哌啶子基) 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - (4 - 氧代哌啶子基) 甲基 - 6 - 甲基嘧啶胺，盐酸盐；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - (1 - 咪唑基) 甲基 - 6 - 甲基嘧啶胺；

N - { 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 } - N - 乙基 - 4 - { 3 - (甲氧基) 甲氧基 } - 6 - 甲基嘧啶胺；

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $(2 - \text{噻唑基}) \text{羧基} - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $(2 - \text{咪唑基}) \text{羧基} - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $(5 - \text{吡咯羧基}) - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $(4 - \text{氟苯基}) \text{羧基} - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 - \text{羧}$
 $\text{基} - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 - \text{乙}$
 $\text{酰基} - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $(\text{羟基} - 3 - \text{吡啶基甲基}) - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $\{ 4 - (\text{甲氧苯基}) - 3 - \text{吡啶基羟甲基} \} - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $(3 - \text{吡唑基}) - 6 - \text{甲基嘧啶胺, 盐酸盐} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $(1 - \text{氨基乙基}) - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (1 - \text{甲基乙基}) \text{苯基} \} - N - \text{乙基} - 4 -$
 $\{ 2 - (4 - \text{四唑基}) - 1 - \text{甲基乙基} \} - 6 - \text{甲基嘧啶胺} ;$

$2 - (N - \{ 2 - \text{溴} - 4 - (2 - \text{丙基}) \text{苯基} \} \text{氨基}) - 4 - \text{甲}$
 $\text{酯基} - 6 - \text{甲基嘧啶} ;$

2 - (N - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - N - 乙基氨基)
- 4 - 甲酯基 - 6 - 甲基嘧啶 ;

2 - (N - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - N - 乙基氨基)
- 4 - 吗啉代羰基 - 6 - 甲基嘧啶 ;

9 - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - 2 - 甲基 - 6 - 吗啉代
嘌呤 ;

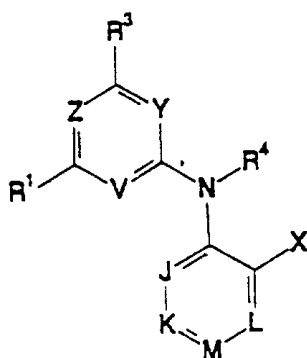
9 - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - 2 - 甲基 - 6 - 吗啉代
- 8 - 氮杂嘌呤 ;

1 - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - 2 - 甲基 - 6 - 吗啉代
- 5, 7 - 二氮杂吡啶 ; 以及

2 - (N - { 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基 } - N - 乙基氨基)
- 4 - (吗啉代甲基) - 6 - 甲基嘧啶。

上述化合物及其相应的盐具有对促肾上腺皮质激素释放因子受体的拮抗活性，可用于治疗哺乳动物的情感疾病，焦虑，抑郁，肠激惹综合征，免疫抑制，阿尔海茨默氏综合征，胃肠道疾病，神经性厌食症，药物及酒精戒断症状，药物成瘾，炎症疾病或生育问题。

进一步包括在本发明内的是治疗需要所述治疗的哺乳动物的情感疾病，焦虑，抑郁，肠激惹综合征，免疫抑制，阿尔海茨默氏综合征，胃肠道疾病，神经性厌食症，药物及酒精戒断症状，药物成瘾，炎症疾病或生育问题的方法，所述方法包括给哺乳动物施用治疗有效量的下列式 (I) 化合物：



(I)

或者其可药用的盐或前药，其中Y是CR^{3a}，N或CR²⁹；

当Y是CR^{3a}或N时：

R¹ 在每一种情况下独立地选自 C₁ - C₄ 烷基，卤素，C₁ - C₂ 卤烷基，NR⁶ R⁷，OR⁸ 和S(O)_nR⁸；

R³ 是 C₁ - C₄ 烷基，芳基，C₃ - C₆ 环烷基，C₁ - C₂ 卤代烷基，卤素，硝基，NR⁶ R⁷，OR⁸，S(O)_nR⁸，C(=O)R⁹，C(=O)NR⁶ R⁷，C(=S)NR⁶ R⁷，-(CHR¹⁶)_kNR⁶ R⁷，

(CH₂)_kOR⁸，C(=O)NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂R¹²，-C(OH)(R²⁵)(R^{25a})，

-(CH₂)_pS(O)_n-烷基，-(CHR¹⁶)(R²⁵)，当R²⁵不是含有

-NH-的环的-C(CN)(R²⁵)(R¹⁶)，-C(=O)R²⁵，

-CH(CO₂R¹⁶)₂，NR¹⁰C(=O)CH(R¹¹)NR¹⁰R¹²，

NR¹⁰CH(R¹¹)CO₂R¹²；取代的 C₁ - C₄ 烷基，取代的 C₂ -

C₄ 烯基，取代的 C₂ - C₄ 炔基，取代的 C₁ - C₄ 烷氧基，

芳基 - (取代的 C₁ - C₄) 烷基，芳基 - (取代的 C₁ - C₄)

烷氧基，取代的 C₃ - C₆ 环烷基，氨基 - (取代的 C₁ - C₄)

烷基，取代的 C₁ - C₄ 烷基氨基，其中 R²⁷ 的取代可以存在

任何带有取代基的碳上；2-吡啶基，咪唑基，3-吡啶基，4

- 吡啶基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 咪喃基, 5-甲基-2-咪喃基, 2,5-二甲基-3-咪喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 氮杂环丁烷基, 苯基, 1H-吡唑基, 2-吡咯烷酮基, 2H, 6H-1,5,2-二噻嗪基, 2H-吡咯基, 3H-吡啶基, 4-哌啶酮基, 4aH-咪唑基, 4H-喹啉基, 6H-1,2,5-噻二嗪基, 吡啶基, 吡辛因基, 吡庚因基, 苯并咪喃基, 苯并噻吩基, 咪唑基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 肉碱基, 十氢喹啉基, 咪唑基, 咪唑烷基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 吡啶基, 异苯并咪喃基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢氮杂茛基, 异氮杂茛基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 异噻唑基, 异噻唑基, 吗啉基, 1,5-二氮杂萘基, 八氢异喹啉基, 噻唑烷基, 噻唑基, 菲啶基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 吩氧硫杂环己二烯基

(phenoxathiinyl), 吩噻嗪基, 2,3-二氮杂萘基, 哌嗪基, 哌啶基, 噻啶基, 噻啉基, 吡喃基, 吡啶烷基, 吡啶啉基, 吡啶基, 哒嗪基, 噻啶基, 吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 奎宁环基, β -咪唑基, 四氢咪喃基, 四氢异喹啉基, 四氢喹啉基, 四唑基, 噻萘基, 噻唑基, 噻吩基

(thiophenyl), 三嗪基, 咕吨基; 或者均可被 0-3 个选自氧代和 C₁-C₄ 烷基的基团取代的 1-四氢喹啉基和 2-四氢异喹啉基;

J, K 和 L 在每一种情况下独立地选自 N, CH 和 CX¹;

M 是 CR² 或 N;

V 是 CR^{1a} 或 N;

Z 是 CR² 或 N;

R^{1a} , R^2 和 R^{3a} 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, 卤甲基,
 $C_1 - C_3$ 烷基和氰基;

R^4 是 $(CH_2)_mOR^{16}$, $C_1 - C_4$ 烷基, 烯丙基, 炔丙基,
 $(CH_2)_mR^{13}$, 或 $-(CH_2)_mOC(O)R^{16}$;

X 是卤素, $S(O)_2R^8$, SR^8 , 卤甲基, $-(CH_2)_pOR^8$, $-OR^8$, 氰基,
 $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_4 - C_{10}$ 环烷基-烷基,
 $C_1 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(C_2 - C_{10})$ -烷基,
 $C_3 - C_6$ 环烷基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基
(thio- $(C_1 - C_{10})$ -alkyl), $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4$ -烷基,
 $-C(=NOR^{16})H$, 或 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在于带有取代基的任何碳上;

X' 在每一种情况下独立地选自氢, 卤素, $S(O)_nR^8$, 卤甲基,
 $-(CHR^{16})_pOR^8$, 氰基, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基,
 $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷基,
 $C_3 - C_6$ 环烷基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基,
 $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4$ -烷基, $-C(=NOR^{16})H$, 和
 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在于任何带有取代基的碳上;

R^5 是卤素, $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_6$ 烷基,
 $C_1 - C_3$ 卤烷基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$,
 $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C_3 - C_6$ 环烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基,
芳基- $(C_2 - C_{10})$ -烷基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 氰基, $C_3 - C_6$ 环烷氧基, 硝基, 氨

基 - (C₂ - C₁₀) - 烷基, (C₂ - C₁₀) - 烷硫基 (thio-(C₂ - C₁₀) - alkyl), SO_n(R⁸), C(=O)R⁸, -C(=NOR¹⁶)H 或 -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 这里 R¹⁸ 的取代可以存在于任何带有取代基的碳上;

R⁶ 和 R⁷ 在每一种情况下独立地选自氢, C₁ - C₆ 烷基, C₃ - C₁₀ 环烷基, C₁ - C₆ 烷氧基, (C₄ - C₁₂) - 环烷基烷基, -(CH₂)_kR¹³, (CHR¹⁶)_pOR⁸, -(C₁ - C₆ 烷基) - 芳基, 杂芳基, 芳基, -S(O)₂ - 芳基或 -(C₁ - C₆ 烷基) - 杂芳基或芳基, 而这里的芳基或杂芳基可被 1 - 3 个选自氢、卤素, C₁ - C₆ 烷基, C₁ - C₆ 烷氧基, 氨基, NHC(=O)(C₁ - C₆ 烷基), NH(C₁ - C₆ 烷基), N(C₁ - C₆ 烷基)₂, 硝基, 羧基, CO₂(C₁ - C₆ 烷基), 氰基, 和 S(O)₂ - (C₁ - C₆ - 烷基) 的基团任选取代; 或者可结合在一起形成被 0 - 3 个 R¹⁷ 任选取代的 -(CH₂)_qA(CH₂)_r-; 或者, 当考虑到共同连接的氮时, 可结合在一起形成一个杂环, 所述杂环在碳上被 1 - 3 个选自氢, C₁ - C₆ 烷基, 羟基, 或 C₁ - C₆ 烷氧基的基团取代;

A 是 CH₂, O, NR²⁵, C(=O), S(O)_n, N(C(=O)R¹⁷), N(R¹⁹), C(H)(NR¹⁴R¹⁵), C(H)(OR²⁰), C(H)(C(=O)R²¹), 或 N(S(O)_nR²¹);

R⁸ 在每一种情况下独立地选自氢, C₁ - C₆ 烷基, -(C₄ - C₁₂) 环烷基烷基, (CH₂)_tR²², C₃ - C₁₀ 环烷基, -NR⁶R⁷, 芳基, -NR¹⁶(CH₂)_nNR⁶R⁷, -(CH₂)_kR²⁵, 及 (CH₂)_t 杂芳基或 (CH₂)_t 芳基, (CH₂)_t 杂芳基或 (CH₂)_t 芳基都可被 1 - 3 个选自氢, 卤素, C₁ - C₆ 烷基, C₁ - C₆ 烷氧基, 氨基, NHC(=O)(C₁ - C₆ 烷基), NH(C₁ - C₆ 烷基), N(C₁ -

- C_6 烷基)₂，硝基，羧基， CO_2 ($C_1 - C_6$ 烷基)，氰基和 $S(O)_2$ ($C_1 - C_6$ - 烷基) 的基团取代；
- R^9 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ，羟基， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C_3 - C_6$ 环烷基， $C_2 - C_4$ 烯基，被 0-3 个 R^{18} 取代的芳基和被 0-3 个 R^{18} 取代的 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ -芳基；
- R^{10} ， R^{16} ， R^{23} 和 R^{24} 在每一种情况下独立地选自氢或 $C_1 - C_4$ 烷基；
- R^{11} 是被 0 - 3 个选自下列基团取代的 $C_1 - C_4$ 烷基，所述取代基选自：
- 氧代，氨基，巯基，羟基，胍基，对羟基苯基，咪唑基，苯基，吡啶基，二氢吡啶基；
- 或者，当和邻近的 R^{10} 连在一起时，是 $(CH_2)_t$ ；
- R^{12} 是氢或者是氮的合适的胺保护基或者羧基的合适的羧酸保护基；
- R^{13} 在每种情况下独立地选自 CN ， OR^{19} ， SR^{19} 和 $C_3 - C_6$ 环烷基；
- R^{14} 和 R^{15} 在每种情况下独立地选自氢， $C_4 - C_{10}$ 环烷基-烷基和 R^{19} ；
- R^{17} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ， $C_1 - C_4$ 烷氧基，卤素， OR^{23} ， SR^{23} ， $NR^{23}R^{24}$ ，和 $(C_1 - C_6)$ 烷基 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基；
- R^{18} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ，羟基，卤素， $C_1 - C_2$ 卤烷基， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C(=O)R^{24}$ ，和氰基；
- R^{19} 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_3 - C_6$ 环烷基， $(CH_2)_w R^{22}$ ，和被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基；
- R^{20} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ， $C(=O)R^{31}$ ，和 $C_2 - C_4$ 烯基；

R^{26} ;

R^{27} 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_3$ 烷基, $C_2 - C_4$ 烯基, $C_2 - C_4$ 炔基, $C_2 - C_4$ 烷氧基, 芳基, 硝基, 氰基, 卤素, 芳氧基, 和任选通过 O 连接的杂环;

R^{31} 在每一种情况下独立地选自 $C_1 - C_4$ 烷基, $C_3 - C_7$ 环烷基, $C_4 - C_{10}$ 环烷基-烷基, 和芳基- $(C_1 - C_4)$ -烷基;

k, m 和 r 在每一种情况下独立地选自 1 - 4;

n 在每一种情况下独立地选自 0 - 2;

p, q 和 z 在每一种情况下独立地选自 0 - 3;

t 和 w 在每一种情况下独立地选自 1 - 6; 条件是当 J 是 CX' , K 和 L 都是 CH, 并且 M 是 CR^5 时, 则

(A) 当 V 和 Y 是 N, Z 是 CH, R^1 和 R^3 是甲基,

(1) 并且 R^4 是甲基时, 则

(a) 当 X 是 OH, X' 是 H 时, R^5 不能是甲基;

(b) 当 X 和 X' 是 $-OCH_3$ 时, R^5 不能是 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$;

(c) 当 X 和 X' 是 $-OCH_2CH_3$ 时, R^5 不能是 $-N(CH_3)_2$;

(2) 并且 R^4 是乙基时, 则

(a) 当 X 和 X' 是 $-OCH_3$ 时, R^5 不能是甲胺;

(b) 当 X 是 Br, X' 是 OH 时, R^5 不能是 OH;

(c) 当 X 是 $-SCH_3$, X' 是 H 时, R^5 不能是 $-CH_2OH$, 或 $CH_2N(CH_3)_2$;

(B) 当 V 和 Y 是 N, Z 是 CH, R^4 是乙基, R^5 是异丙基, X 是 Br, X' 是 H, 并且

(1) R^1 是 CH_3 时, 则

(a) R^3 不能是 OH , 1-哌嗪基, $-CH_2-$ 1-哌啶基, $-CH_2-$ (N-4-甲基-1-哌嗪基), $-C(O)NH-$ 苯基, $-CO_2H$, $-CH_2O-$ (4-吡啶基), $-C(O)-NH_2$, 2-吡啶基, $-CH_2O-$ (4-羧苯基), $-N(CH_2CH_3)$ (2-溴-4-异丙基苯基);

(2) R^1 是 $-CH_2CH_2CH_3$ 时, 则 R^3 不能是 $-CH_2CH_2CH_3$;

(C) 当 V 、 Y 和 Z 是 N , R^4 是乙基, 并且

(1) R^5 是异丙基, X 是溴, X' 是 H 时, 则

(a) 当 R^1 是 CH_3 时, R^3 不能是 OH 或 $-OCH_2CN$;

(b) 当 R^1 是 $-N(CH_3)_2$ 时, R^3 不能是 $-N(CH_3)_2$;

(2) R^5 是 $-OCH_3$, X 是 $-OCH_3$, X' 是 H 时, 则 R^3 和 R^1 不能都是氯;

进一步条件是, 当 J , K 和 L 都是 CH , M 是 CR^5 时, 则

(D) V , Y 和 Z 至少一个必须是 N ;

(E) 当 V 是 CR^{1a} 时, Z 和 Y 不能都是 N ;

(F) 当 Y 是 CR^{3a} 时, Z 和 V 不能都是 N ;

(G) 当 Z 是 CR^2 时, V 和 Y 必须都是 N ;

(H) 只有当 V 和 Y 都是 N 或当 V 是 CR^{1a} 而 Y 是 CR^{3a} 时, Z 能是 N ;

(I) 当 V 和 Y 是 N , Z 是 CR^2 , R^2 是 H 或者 C_1-C_3 烷基, R^4 是 C_1-C_3 烷基时, R^3 不能是 2-吡啶基, 吡啶

基，二氢吡啶基，咪唑基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-甲基-3-吡啶基，4-甲基-3-吡啶基，呋喃基，5-甲基-2-呋喃基，2,5-二甲基-3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，5-甲基-2-噻吩基，2-吩噻嗪基或4-吡嗪基；

(J) 当V和Y是N；Z是 CR^{20} ； R^{20} 是H或 C_1-C_3 烷基； R^4 是 C_1-C_4 烷基； R^5 ，X和/或X'是OH，卤素， CF_3 ， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 烷硫基，氰基，氨基，氨基甲酰基，或 C_1-C_4 链烷酰基； R^1 是 C_1-C_4 烷基时，则 R^3 不能是-NH(取代的苯基)或-N(C_1-C_4 烷基)(取代的苯基)；

并且其中，当Y是 CR^{20} 时；

J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , 和 R^{27} 如上述定义， R^{25a} 除是上述定义内容外，还可以是 C_1-C_4 烷基，但是

V是N；

R^1 是 C_1-C_2 烷基， C_2-C_4 烯基， C_2-C_4 炔基， C_2-C_4 烷氧基，卤素，氨基，甲氨基，二甲氨基，氮甲基或N-甲基氨基；

R^2 在每一种情况下独立地选自氢，卤素， C_1-C_3 烷基，硝基，氨基和 $-CO_2R^{10}$ ；

R^4 和 R^{20} 连接形成一个五元环，当 R^{20} 是 $-C(R^{30})=$ 或者 $-N=$ 时， R^4 是 $-C(R^{28})=$ 或者 $-N=$ ；当 R^{20} 是 $-CH(R^{30})-$ 时， R^4 是 $-CH(R^{28})-$ ；

X 是 Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, OR^8 , 卤甲基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, 氰基, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基, $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4$ -烷基, $-C(=NOR^{16})H$, 或者 $C(=O)NR^{14}R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

X' 是氢, Cl, Br, I, $S(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pOR^8$, 卤甲基, 氰基, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C(=O)R^8$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ 炔基, $C_1 - C_{10}$ 烷氧基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $C_3 - C_6$ 环烷基, 芳基- $(C_2 - C_{10})$ -烷氧基, 硝基, $(C_2 - C_{10})$ -烷硫基, $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4$ -烷基, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $C(=O)NR^8R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

R^5 是卤素, $-C(=NOR^{16}) - C_1 - C_4$ -烷基, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_3$ 卤烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $-(CHR^{16})_pOR^8$, $-(CHR^{16})_pS(O)_nR^8$, $-(CHR^{16})_pNR^{14}R^{15}$, $C_3 - C_6$ 环烷基, $C_2 - C_{10}$ 烯基, $C_2 - C_{10}$ -炔基, 芳基- $(C_2 - C_{10})$ -烷基, 芳基- $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基, 氰基, $C_3 - C_6$ 环烷氧基, 硝基, 氨基- $(C_1 - C_{10})$ -烷基, $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基, $SO_n(R^8)$, $C(=O)R^8$, $-C(=NOR^{16})H$ 或 $C(=O)NR^8R^{15}$, 这里 R^{16} 的取代可以存在任何带有取代基的碳上;

R^6 和 R^7 在每一种情况下独立地选自氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_{10}$ 环烷基, $-(CH_2)_kR^{13}$, $-(C_4 - C_{12})$ -环烷基烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $-(C_1 - C_6$ 烷基)-芳基, 杂芳基, 芳基,

- $-S(O)_2$ - 芳基及 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ - 杂芳基或芳基，而这里的芳基或杂芳基基团可被 1 - 3 个选自氢，卤素， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，氨基， $NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ ， $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ ， $N(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2$ ，硝基，羧基， $CO_2(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ ，和氰基的基团任选取代；或者 R^6 和 R^7 可连在一起形成被 0 - 3 个 R^{17} 任选取代的 $-(CH_2)_q A(CH_2)_r -$ ；或者，当考虑到共同连接的氮时，可连在一起形成一个杂环，所述杂环在碳上被 1 - 3 个选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基，羟基，或 $C_1 - C_6$ 烷氧基的基团所取代；
- R^8 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基， $-(C_4 - C_{12})$ 环烷基烷基， $(CH_2)_t R^{22}$ ， $C_3 - C_{10}$ 环烷基， $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ - 芳基，杂芳基， $-NR^{16}$ ， $-N(CH_2)_n NR^6 R^7$ ， $-(CH_2)_k R^{25}$ ， $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ - 杂芳基或芳基，其中 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ - 杂芳基或芳基可被 1 - 3 个选自氢，卤素， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，氨基， $NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ ， $NH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ ， $N(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2$ ，硝基，羧基， $CO_2(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 和氰基的基团任选取代；
- R^9 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ，羟基， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C_3 - C_6$ 环烷基， $C_2 - C_4$ 烯基以及被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基；
- R^{14} 和 R^{15} 在每一种情况下独立地选自氢， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_3 - C_6$ 环烷基； $(CH_2)_t R^{22}$ 和被 0 - 3 个 R^{18} 取代的芳基；
- R^{17} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} ， $C_1 - C_4$ 烷氧基，卤素， OR^{23} ， SR^{23} ，和 $NR^{23}R^{24}$ ；

R^{20} 在每一种情况下独立地选自 R^{10} 和 $C(=O)R^{31}$;

R^{22} 在每一种情况下独立地选自 氰基, OR^{24} , SR^{24} , $NR^{23}R^{24}$, $C_3 - C_6$ 环烷基, $-S(O)_nR^{31}$ 和 $-C(=O)R^{25}$;

R^{26} 是氢或卤素;

R^{28} 是 $C_1 - C_2$ 烷基, $C_2 - C_4$ 烯基, $C_2 - C_4$ 炔基, 氢, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 卤素或 $C_2 - C_4$ 烷基氨基;

R^{29} 和 R^4 一起形成一个五元环, 并且

当 R^4 是 $-CH(R^{28})-$ 时, R^{24} 是 $-CH(R^{30})-$,

当 R^4 是 $-C(R^{28})=$ 或 $-N=$ 时, R^{29} 是 $-C(R^{30})=$ 或 $-N-$;

R^{30} 是氢, 氰基, $C_1 - C_2$ 烷基, $C_1 - C_2$ 烷氧基, 卤素, $C_1 - C_2$ 烯基, 硝基, 酰氨基, 羧基或氨基;

R^{31} 是 $C_1 - C_4$ 烷基, $C_3 - C_7$ 环烷基或芳基 $-(C_1 - C_4)$ 烷基;

条件是当 J , K 和 L 都是 CH , M 是 CR^5 , Z 是 CH , R^3 是 CH_3 , R^{28} 是 H , R^5 是异丙基, X 是 Br , X' 是 H , R^1 是 CH_3 时, 则 R^{30} 不能是 H , $-CO_2H$ 或 $-CH_2NH_2$;

进一步的条件是当 J , K 和 L 都是 CH , M 是 CR^5 , Z 是 N , 并且

(A) R^{29} 是 $-C(R^{30})=$ 时, 则 R^{28} 或 R^{30} 之一是氢;

(B) R^{29} 是 N 时, 则 R^3 不是卤素, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2- 烷基, 烷基, 酰基, 烷氧基, OH 或 $-(CH_2)_mO$ 烷基;

(C) R^{29} 是 N 时, 如果 X 或 X' 是溴或甲基, R^5 是硝基, 则 R^{28} 不是甲基; 或者

(D) R^{29} 是 N , R^1 是 CH_3 , R^3 是氨基时, 则 R^5 不是卤素或甲基;

此外本发明还包括一种药物组合物，其中含有药物适用的载体和治疗有效剂量的上述任何一种化合物。

本发明提供的化合物（特别是本发明的标记化合物）也可在测定一个潜在药物结合CRF受体的能力中作为标准和试剂。这些将可在包括本发明的一种化合物的商品试剂盒中提供。

优选实施方案的详细描述

在本发明中已经揭示了所提供化合物可作为促肾上腺皮质激素释放因子的拮抗剂和用于情感性疾病，焦虑或抑郁症的治疗。

本发明还提供了治疗情感性疾病，焦虑或抑郁症的方法，该方法包括给患者施用一种治疗有效量的如上所述式（I）的化合物。所谓治疗有效量是指对拮抗患者CRF的不正常水平或治疗患者情感性疾病，焦虑或抑郁症的症状有效的本发明化合物的用量。

本文所述化合物可以有不对称中心。所有手性的，非对映的和外消旋的形式都包括在本发明中。许多烯键，C=N双键和其它类似键的几何异构体也可存在本发明所述的化合物中。所有上述稳定异构体都考虑在本发明范围内。可以看出本发明的某些化合物含有一个不对称取代的碳原子，可以以光学活性或外消旋的形式分离。如何制备光学活性形式的技术是本领域熟知的，例如通过外消旋体的拆分或通过从光学活性的起始原料的合成。此外还认识到本发明化合物存在顺式和反式几何异构体，它们可以作为异构体混和物或作为分离的异构体得到。除了特别指出的特殊的立体化学或异构体外，一个结构的所有手性的，非对映的和外消旋的形式及其所有的几何异构形式都是预料中的，都包括在本发明范围内。

当任何可变因素（例如， R^1 到 R^{10} ， m ， n ， A ， w ， Z 等等）不只一次出现在任何基团中或在结构式（I）中及这里的任何其它结

构式中时，每一次出现它的定义是独立于其它每次出现时的定义。例如，在一 $\text{NR}^a \text{R}^b$ 中，每一个取代基可以从所限定的可能的 R^a 和 R^b 基团的清单中独立地选择。此外只有当结合可产生稳定化合物时，取代基和/或可变基团的结合才是允许的。

本发明所用术语“烷基”是指包括支链和直链的具有指定碳原子数目的饱和脂肪族烃基。“烯基”是指包括直链或者支链结构的，在链上任何稳定的位置上可以存在一个或多个不饱和碳-碳键的烃链，例如乙烯基、丙烯基，等等。“炔基”是指包括直链或者支链结构的，在链上任何稳定的位置上可以存在一个或多个碳-碳三键的烃链，例如乙炔基、丙炔基，等等。“卤烷基”是指包括支链和直链的、被一个或多个卤素取代的具有指定碳原子数目的饱和脂肪族烃基。“烷氧基”表示一个有指定碳原子数目的通过氧桥相连的烷基；“环烷基”是指饱和的环烃基，包括单环、双环或多环体系，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、等等。这里所用的“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

这里所用的“芳基”或“芳香基”是指苯基、联苯基或萘基。

“杂芳基”是指可任意含有从O、N和S中所选的1到3个杂原子的，包括未取代的，单取代的或二取代的5-，6-或10-元单环或双环芳香环，它们被期望是有活性的。包括在杂芳基定义中的有下列基团，但并不限于此：2-，3-或4-吡啶基，2-或3-咪唑基，2-或3-苯并咪唑基，2-或3-噻吩基，2-或3-苯并[b]噻吩基，2-，3-或4-喹啉基，1-，3-或4-异喹啉基，2-或3-吡咯基，1-或2-或3-吡啶基，2-，4-或5-噁唑基，2-苯并噁唑基，2-或4-或5-咪唑基，1-或2-苯并咪唑基，2-或4-或5-噻唑基，2-苯并噻唑基，3-

或 4 - 或 5 - 异噁唑基, 3 - 或 4 - 或 5 - 吡唑基, 3 - 或 4 - 或 5 - 异噻唑基, 3 - 或 4 - 吡嗪基, 2 - 或 4 - 或 5 - 嘧啶基, 2 - 吡嗪基, 2 - 三嗪基, 3 - 或 4 - 肉啉基, 1 - (2, 3-二氮杂萘基), 2 - 或 4 - 喹啉基, 及 2 - 喹喔啉基环。特别优选的是 2 -, 3 - 或 4 - 吡啶基, 2 - 或 3-咪唑基, 2 - 或 3 - 噻吩基, 2 -, 3 - 或 4 - 噻啉基, 1 -, 3 - 或 4 - 异噻啉基。

本发明所用术语“碳环”或“碳环基”是指任何稳定的 3 - 到 7 - 元单环或双环或者 7 - 到 14 - 元双环或三环或者至多 26 - 元的多环的碳环, 其中任何一个可以是饱和的, 部分不饱和的或芳香的。这样的碳环的例子包括环丙基、环戊基、环己基、苯基、联苯基、萘基、2, 3-二氢化茛基, 金刚烷基或四氢化萘基(四氢化萘), 但不限于这些。

本发明所用术语“杂环”是指稳定的 5 - 到 7 - 元单环或双环或者 7 - 到 10 - 元双环的饱和或者不饱和的杂环, 它们由碳原子和 1 到 4 个从 N、O 和 S 中独立地选取的杂原子组成, 在这里氮和硫杂原子可任选进行氧化, 氮可任选进行季铵化; 并且包括上面定义的杂环与一个苯环稠合形成的双环基。杂环可在任何能产生稳定结构的杂原子或碳原子上和它的侧链基相连。如果产生的化合物是稳定的, 则所描述的杂环可以在碳原子或氮原子上被取代。这样的杂环的例子包括但不限于吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吲哚基、二氢吲哚基、喹啉基、异喹啉基或苯并咪唑基、哌啶基、4 - 哌啶酮基、吡咯烷基、2 - 吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢咪唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基或八氢异喹啉基、吡辛因基、三嗪基、6H-1, 2, 5-噻二嗪基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、噻吩基(thiophenyl)、噻

葱基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并吡喃基、咕吨基、吩氧硫杂环己二烯基、2H-吡咯基、吡咯、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茛基、异吲哚、3H-吲哚基、吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、肉啉基、喋啶基、4aH-咔唑基、咔唑基、 β -咔啉基、菲啶基、吡啶基、吡嗪基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋咱基、吩噁嗪基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、二氢吲哚基、异二氢氮杂茛基、奎宁环基、吗啉基或噁唑烷基。此外还包括含有如上所述杂环的稠环和螺环化合物。

本发明所用术语“取代的”意思是假如没有原子超出其正常价，并且取代产生一个稳定的化合物时，指定部位的一个或多个氢被从指定基团中选出的基团代替。当取代基是氧代（即，=O）时，则组成部分的一个原子上的两个氢被取代。

“稳定化合物”或“稳定结构”在本发明中是指化合物要足够稳定，在其从反应混合物中分离得到可用的纯度并制成有效的治疗剂过程中免于分解。

本发明所用的术语“合适的氨基酸保护基”是指已知的在有机合成领域中用于胺基或羧酸基团保护的任基团。这样的氨基保护基包括在Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York (1991) 和 "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1981) 中所列的那些，这些内容在此作为参考文献收录。任何本领域内已知的氨基保护基都可以使用。氨基保护基的

例子包括下列，但并不限于这些：1) 酰基类，例如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对甲苯磺酰基；2) 芳香族的氨基甲酸酯类，例如苄氧羰基 (Cbz) 和取代的苄氧羰基类，1-(对-联苯基)-1-甲基乙氧羰基和 9-芴基甲氧羰基 (Fmoc)；3) 脂肪族的氨基甲酸酯类，例如叔丁氧羰基 (Boc)、乙氧羰基、二异丙基甲氧羰基和烯丙氧羰基；4) 环烷基氨基甲酸酯类，例如环戊氧羰基和金刚烷氧羰基；5) 烷基类，例如三苯甲基和苄基；6) 三烷基甲硅烷类，例如三甲基甲硅烷；以及 7) 含硫醇类，例如苯基硫代羰基和二硫代琥珀酰基。

本发明所用术语“氨基酸”是指含有一个碱性的氨基和一个酸性的羧基的有机化合物。包括在其中的有天然氨基酸，修饰的和特殊的氨基酸，还有已知生物学上以游离或结合形式存在但通常不存在于蛋白质中的氨基酸。包括在其中的修饰的和特殊的氨基酸是诸如在象 Roberts and Vellaccio (1983) *The Peptides*, 5: 342-429 中所提到的那些，该文献有关内容在此以参考文献收编。在本发明实际中能应用的修饰的或特殊的氨基酸包括，但不限于：D-氨基酸类、羧基赖氨酸、4-羧基脯氨酸、N-Cbz 保护的氨基酸、鸟氨酸、2,4-二氨基丁酸、高精氨酸、正亮氨酸、N-甲基氨基丁酸、萘氨基丙酸、苯基甘氨酸、 β -苯基脯氨酸、叔亮氨酸、4-氨基环己基氨基丙酸、N-甲基正亮氨酸、3,4-脱氢脯氨酸、N,N-二甲基氨基甘氨酸、N-甲基氨基甘氨酸、4-氨基哌啶-4-羧酸、6-氨基己酸、反-4-(氨基)-环己烷羧酸、2-, 3-, 和 4-(氨基)-苯甲酸、1-氨基环戊烷羧酸、1-氨基环丙烷羧酸和 2-苄基-5-氨基戊酸。

本发明所用术语“氨基酸残基”是指存在于肽中的氨基酸 (同上)

面的定义)的部分。

本发明所用“肽”一词是指由通过肽键连接的两个或多个氨基酸(与上面定义同)组成的化合物。“肽”一词还包括含有肽和非肽组分的化合物,例如假肽或肽模拟基或其它非氨基酸组分。即含有肽又含有非肽组分的这样一个化合物还可以称之为“肽类似物”。

“肽键”一词是指由一个氨基酸的羧基和第二个氨基酸的氨基之间失去一分子水生成的共价酰胺键。

本发明所用“可药用的盐类”指的是所公开化合物的衍生物,其中式(I)的母体化合物通过制成其酸性或碱性盐类进行结构改造。可药用的盐类的例子包括,但不限于,碱性残基例如胺类的无机或有机酸盐类;酸性残基例如羧酸的碱金属或有机盐类;等等。

“前药”被认为是当给受体哺乳动物施用这样的前药时,在体内能释放出式(I)的活性母体药的任何以共价键合的载体。式(I)化合物的前药是通过修饰化合物中的功能基制得,在例行操作中或体内,修饰基被去除变成母体化合物。前药包括式(I)化合物中的羟基、胺或巯基被键合到一些基团上,当给哺乳动物施药时,这些基团离去,分别生成游离的羟基、氨基或巯基。前药的例子包括,但不限于式(I)化合物中的醇和胺官能团的乙酸酯(乙酰胺)、甲酸酯(甲酰胺)和苯甲酸酯(苯甲酰胺)衍生物,等等。

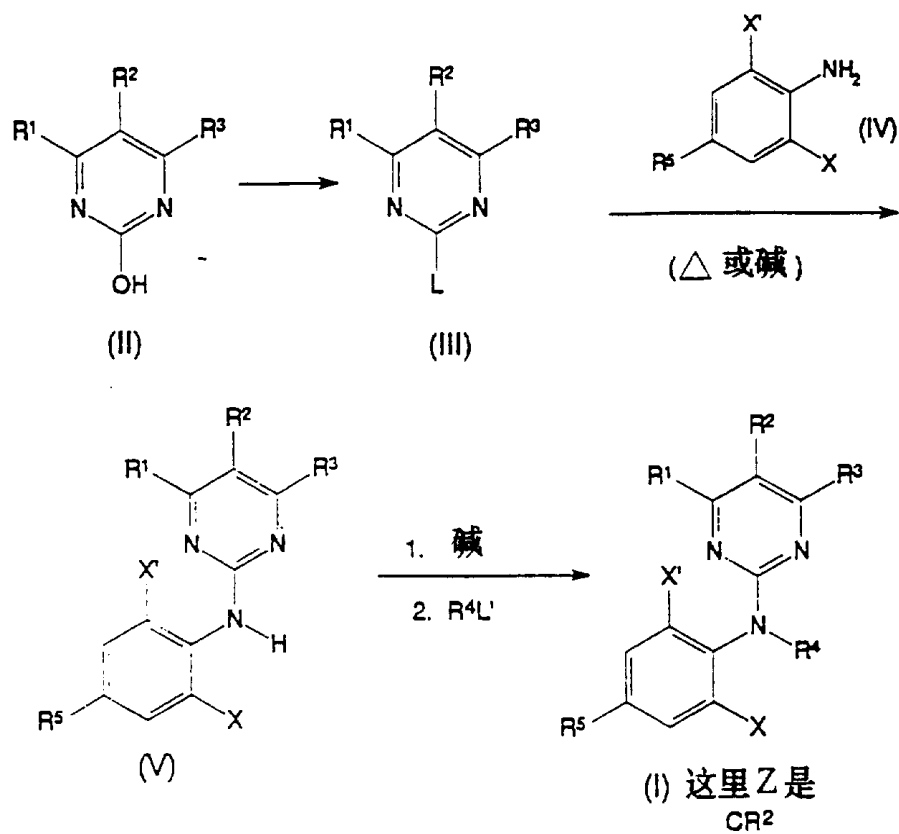
本发明化合物的可药用的盐类可以由这些化合物的游离酸或碱形式和化学计量的合适的碱或酸在水中、有机溶剂中或两者的混合溶剂中反应制得;通常,优选非水介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) p. 1418 中列有适用盐类的表,这本书的内容在此以参考文献收编。

合 成

本发明新的取代的-2-嘧啶胺类化合物，取代的三嗪类化合物，取代的吡啶类化合物和取代的苯胺类化合物可以由下面概括的一般反应路线之一（反应路线1-23）制备。

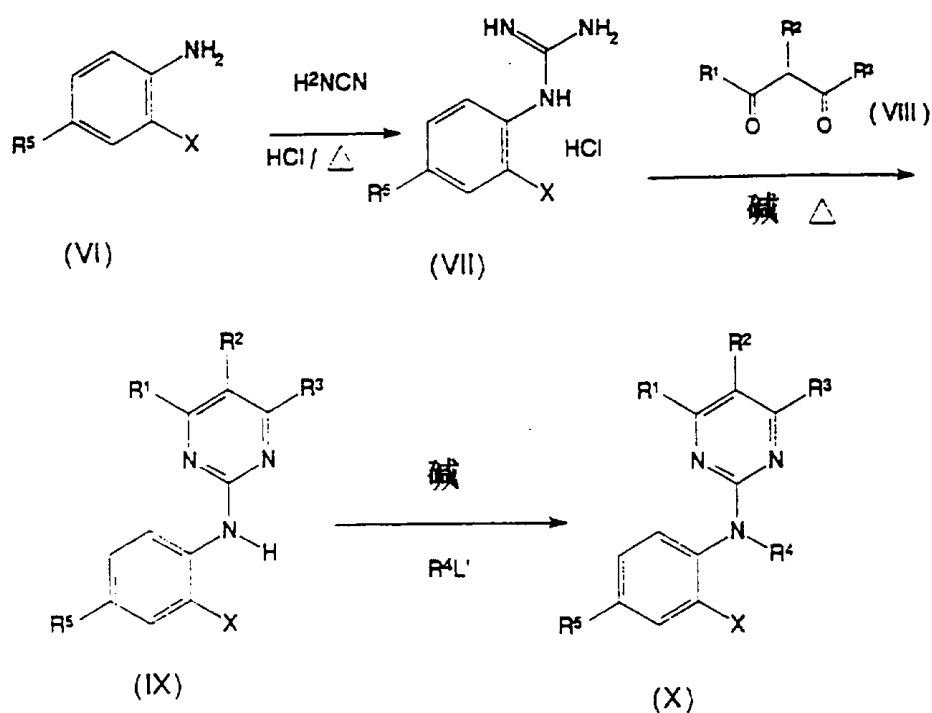
结构式（I）的化合物，其中Z是 CR^2 ，J是 CX' ，K和L都是CH时，可以用如反应路线1中所示方法制备。通过分别用三氯氧化磷（ $POCl_3$ ），三溴氧化磷（ $POBr_3$ ），甲磺酰氯（ $MsCl$ ），对甲苯磺酰氯（ $TsCl$ ）或甲磺基钠处理后，再任选地由过氧化氢、氯气或有机过酸例如间氯过苯甲酸氧化，将2-羟基-4,6-二烷基嘧啶（II）转化成相应的2位带有合适离去基团的衍生物（III），离去基团例如Cl, Br, SO_2CH_3 , OSO_2CH_3 , $OSO_2C_6H_4-CH_3$ 或 SCH_3 ，但不限于这些。该衍生物和适当的2,4-取代的苯胺（IV）在一种高沸点溶剂中反应，例如乙二醇，甲氧基乙氧基乙醇等，但不限于这些，或者在一个非质子传递溶剂中反应，例如四氢呋喃，二噁烷，甲苯，二甲苯或N,N-二甲基甲酰胺，任选地使用诸如氢化钠（NaH），二异丙基酰胺锂（LDA）等碱促进反应，它们是优选的。偶合产物（V）在非质子传递溶剂，例如四氢呋喃（THF）或N,N-二甲基甲酰胺（DMF）中用碱，例如NaH 或LDA或者是叔丁醇钾在叔丁醇中的混合物（ $tBuOK/tBuOH$ ）处理后，再用烷基化试剂 R^4L^1 ，例如碘代烷烃，甲磺酸酯或甲苯磺酸酯处理得到式（I）的相应的烷基化产物。

反应路线 1



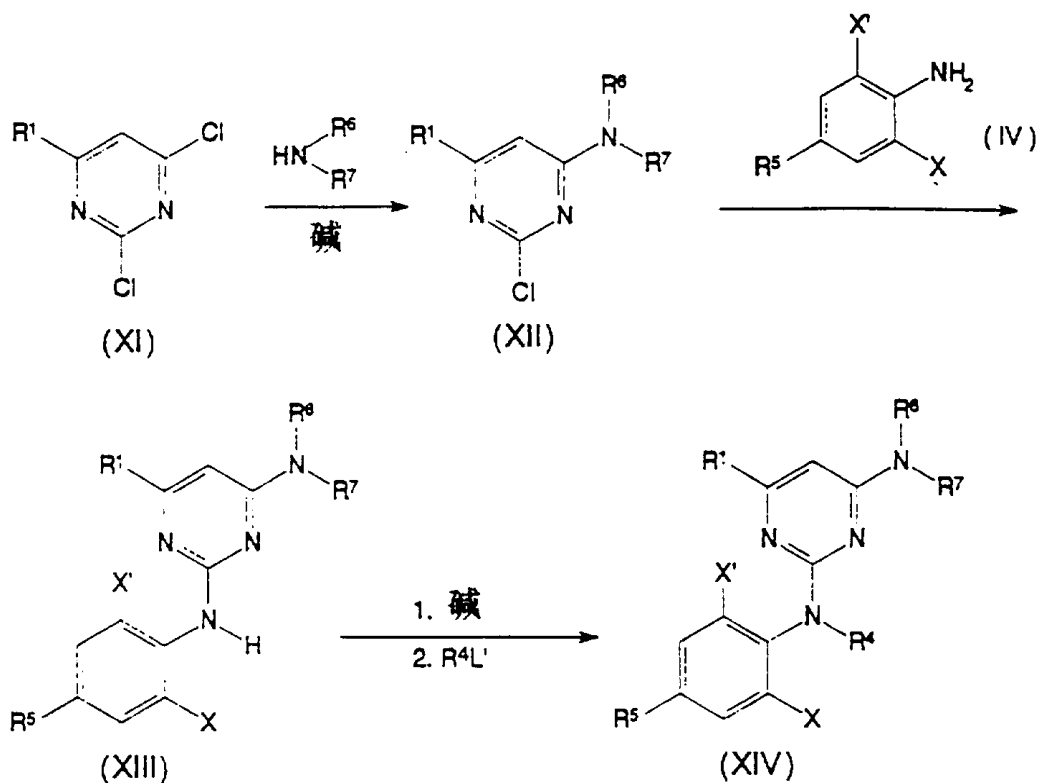
式 (I) 的化合物，当其中 V 和 Y 是 N，Z、J、K 和 L 都是 CH 时，可以按如反应路线 2 中所示方法制备。取代的苯胺 (VI) 用合适的试剂，例如氨基氰处理转化成相应的钒盐 (VII)。

反应路线 2



胍盐 (VII) 在碱，例如碳酸钾 (K_2CO_3) 存在下在 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中或者是在一个存在有相应醇盐的醇溶剂中与 β -二酮 (VIII) 反应生成相应的嘧啶 (IX)。接着，用和反应路线 1 中所述的相同条件，烷基化生成 (X)，其中 X' 是氢的式 (I) 的化合物。

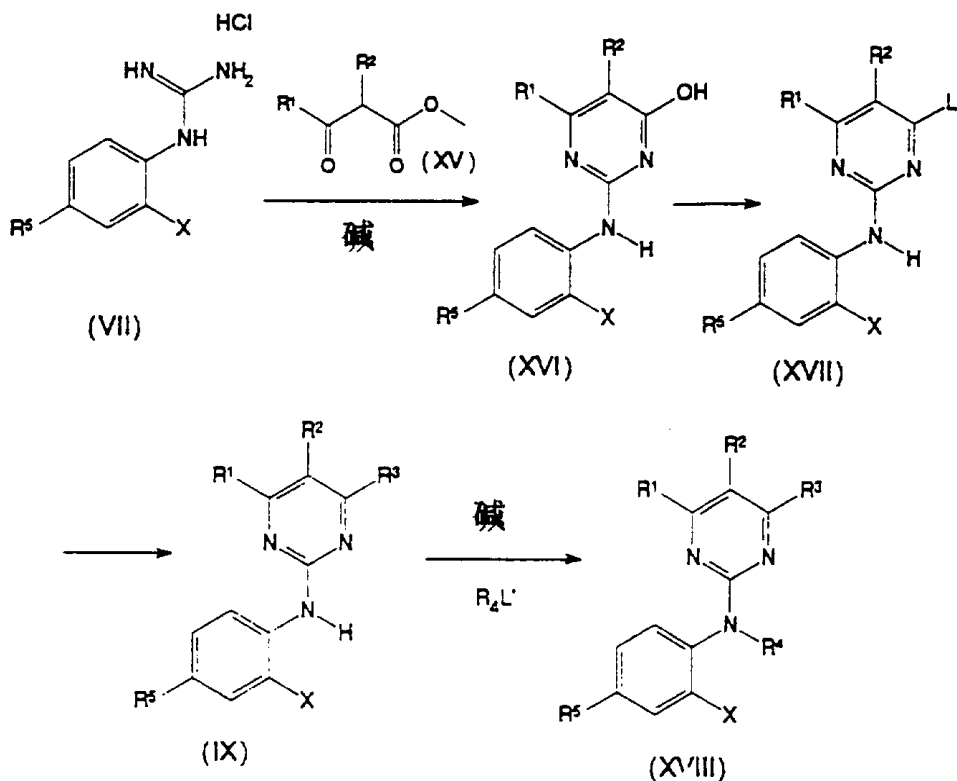
反应路线 3



式 (I) 的化合物，当其中 V 和 Y 是 N，Z、J、K 和 L 都是 CH，R³ 是 NR⁶ R⁷ 时，可以按如反应路线 3 所示方法制备。在非亲核性碱，例如三烷基胺存在下用伯或仲胺处理 2,4-二氯-6-烷基嘧啶 (XI)，选择性地生成相应的 4-取代氨基的产物 (XII)。

接着，在和反应路线 1 中所述相同的条件下，和取代的苯胺 (IV) 反应生成相应的仲嘧啶胺 (XIII)。然后再在反应路线 1 和反应路线 2 中所述条件下烷基化。

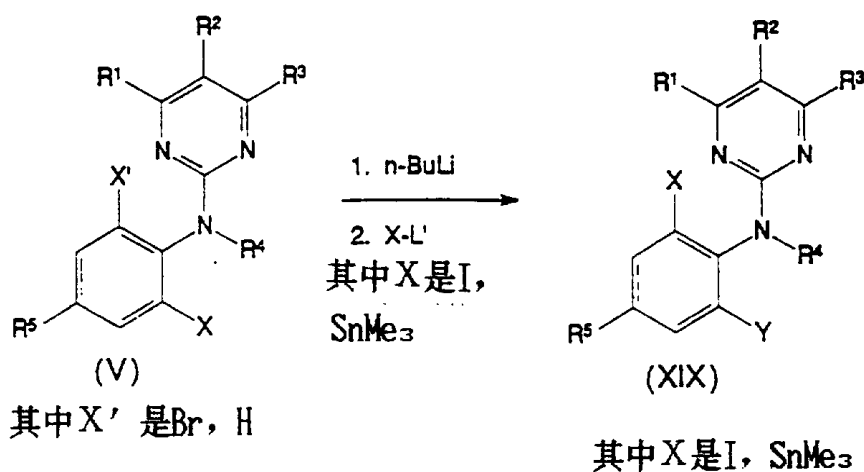
反应路线 4



式 (I) 的化合物, 当其中 J, K, 和 L 是 CH, Z 是 OR^2 , V 和 Y 是 N 时, 也可以由反应路线 4 中所列途径制备。胍盐 (XII) 在碱, 例如相应醇溶剂中的醇盐存在下和 β -酮酯 (XV) 反应生成加合物 (XVI)。 (XVI) 中的羟基用三氯化磷, 三溴化磷, 甲磺酰氯, 对甲苯磺酰氯或者三氟甲磺酸酐处理得到 (XVII), 其中 L 是离去基团, 分别为 Cl、Br、I、OMs、OTs 或 OTf。 (XVII) 的 L 基团被亲核试剂, 例如 NR^6 、 R^7 、 OR^6 、 SR^6 、CN、有机锂、有机镁、有机钠、有机钾、烷基铜酸酯或者一般来说有机金属试剂取代生成相应的加合物 (IX), 它在标准条件下进一步被烷基化生成产物 (XVIII)。

在苯环的 2-位上被取代的式 (I) 的化合物可以如反应路线 5 中所示方法制备。

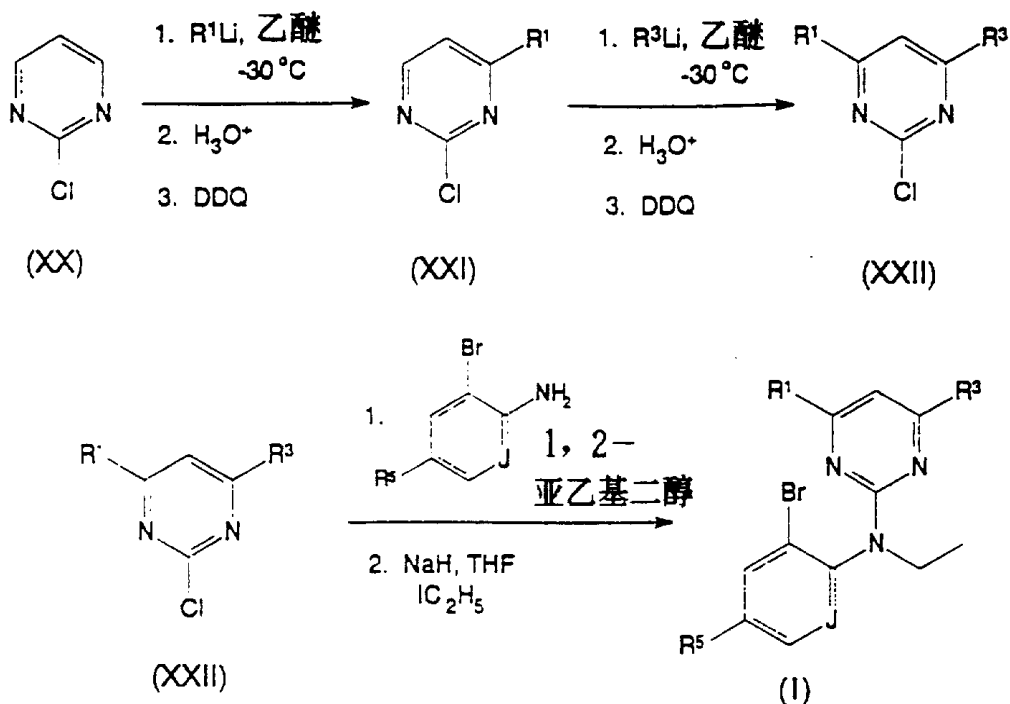
反应路线 5



式 (I) 的化合物, 当其中 X 是除溴外的其它基团时, 可以由反应路线 5 中所示的中间体制备。其中 X¹ 是溴或氢的 2- 卤化合物 (V), 和金属试剂, 例如 n-BuLi 或 t-BuLi, 但不限于这些, 在非质子传递溶剂中, 优选乙醚或四氢呋喃反应得到相应的 2- 锂代中间体 (X=Li, 不分离), 它接着和亲电试剂, 例如碘或三甲基氯化锡 ((CH₃)₃SnCl) 反应得到相应的 2- 取代的产物 (XIX)。这些中间体也可以用本领域技术人员熟知的钯催化的偶合反应进一步反应制备本发明化合物。

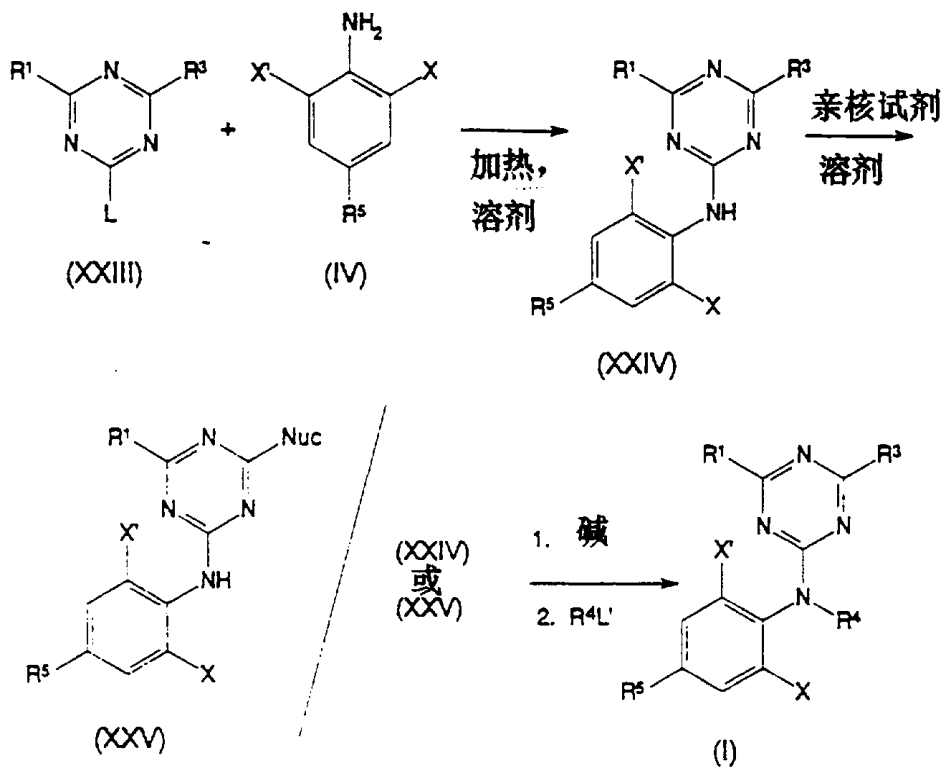
式 (I) 的化合物, 当其中 Z、K 和 L 都是 CH, J 是 N 或 CH, R⁴ 是乙基时, 可以按如反应路线 6 中所示方法制备。烷基锂和 2- 氯嘧啶依次的加成 / 再次氧化可以得到中间体 (XXII), 其中 R¹ 和 R³ 是相互独立的。在反应路线 1 的类似条件下氯被一个适当的氮亲核试剂, 例如苯胺取代, 随后用反应路线 1 或 2 的类似方法烷基化连上 R⁴ 基团可以得到本发明的化合物。

反应路线 6

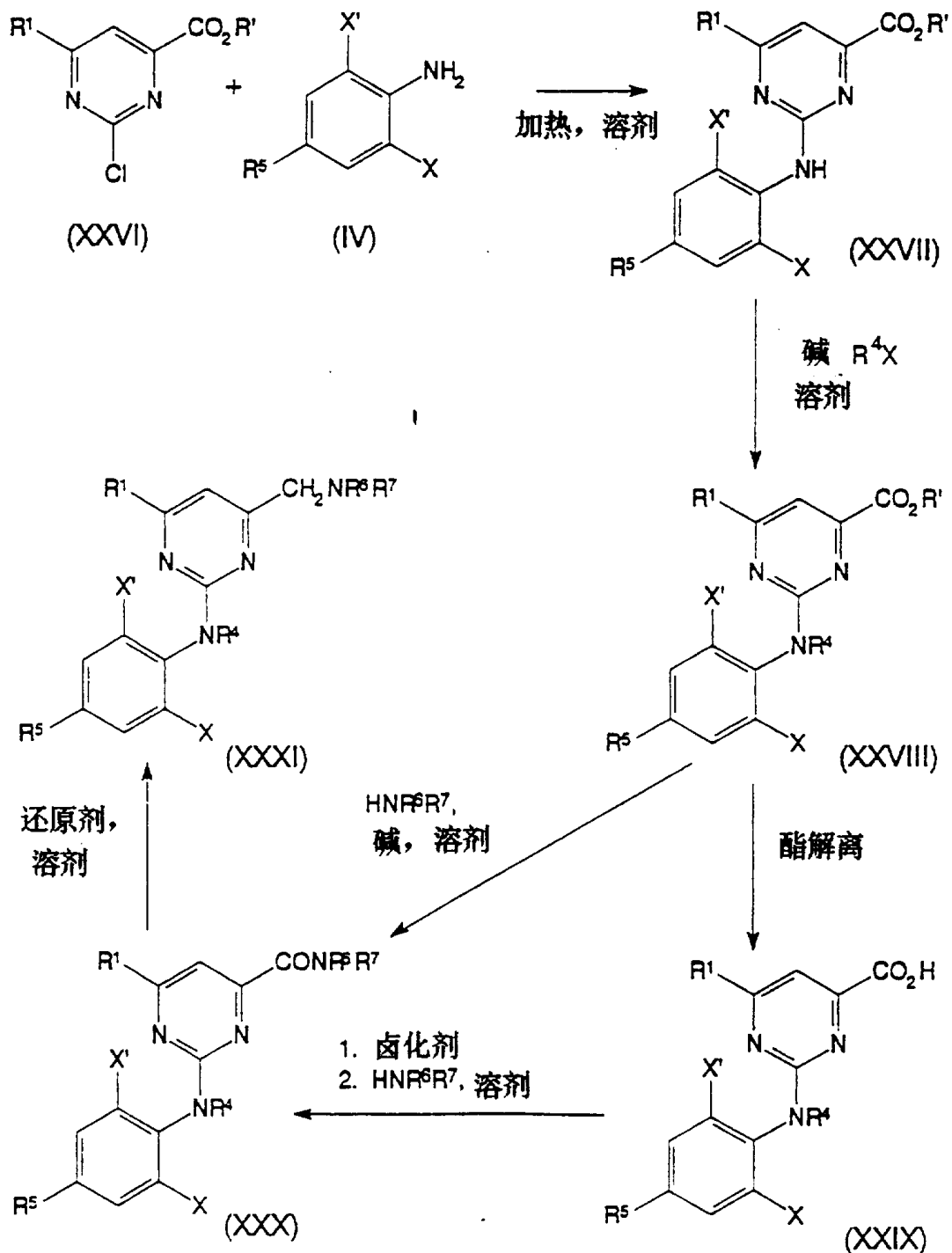


式 (I) 的化合物, 当其中 Z 是 N 时, 可以按照反应路线 7 中所列方法制备。已知物三嗪 (XXIII), (其合成方法在 J. Amer. Chem. Soc. 77: 2447 (1956) 中报道) 可和取代的苯胺 (IV) 以反应路线 1 类似方式反应。类似地, 2, 4-二氯-6-甲基三嗪 (可用 US 3, 947, 374 中报道的方法制备) 可以和取代的苯胺 (IV) 偶联得到其中 R^3 是氯的 (XXIV)。在质子性或非质子传递性溶剂中的亲核加成可得到这个位置 (XXV) 上的种种取代基。按如前所述仲胺的烷基化得到式 (I) 的三嗪化合物。

反应路线 7



反应路线 8



R^1 是烷基保护基

R^3 是羧基衍生基的化合物按照反应路线 8 合成。由Budesinsky and Roubinek, Collection. Czech. Chem. Comm. 26: 2871-2885 (1961) 中报道的文献方法制备的式 (XXVI) 的嘧啶酯和式 (IV) 的胺在惰性溶剂中反应得到式 (XXVII) 的中间体。惰性溶剂包括 1 到 6 个碳原子的低级烷基醇、4 到 10 个碳原子的二烷基醚、4 到 10 个碳原子的环醚 (优选二噁烷)、二烷基甲酰胺 (优选N, N-二甲基甲酰胺)、二烷基乙酰胺 (优选N, N-二甲基乙酰胺)、环酰胺 (优选N-甲基吡咯烷酮)、二烷基亚砷 (优选二甲亚砷)、5 到 10 个碳原子的烃或者 6 到 10 个碳原子的芳香烃。式 (XXVII) 的化合物在惰性溶剂中用碱和式 $R^4 X$ 的化合物处理, 其中 X 是卤素 (优选Cl、Br 或I)。可用的碱包括叔胺、碱金属氢化物 (优选氢化钠)、芳香胺 (优选吡啶)、或者碱金属碳酸盐或醇盐。惰性溶剂的选择一定要和碱的选择适合 (参见J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) pp. 364-366, 412; H. O. House, Modern Synthetic Reactions (New York: W. A. Benjamin Inc., 1972, pp. 510-536))。溶剂包括 1 到 6 个碳原子的低级烷基醇、低级烷基腈 (优选乙腈)、4 到 10 个碳原子的二烷基醚、4 到 10 个碳原子的环醚 (优选四氢呋喃或二噁烷)、二烷基甲酰胺 (优选N, N-二甲基甲酰胺)、环酰胺 (优选N-甲基吡咯烷酮)、二烷基亚砷 (优选二甲亚砷)、5 到 10 个碳原子的烃或者 6 到 10 个碳原子的芳香烃。通过酸性或碱性水解 (参见J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) pp. 334-338) 或者在50 到200°C 温度范围 (优选100 到180°C) 在惰性溶剂中用碱金属的盐 (优选LiI 或NaCN) 处理 (参见McMurray, J. E. Organic Reactions, Dauben, W. G. et al.,

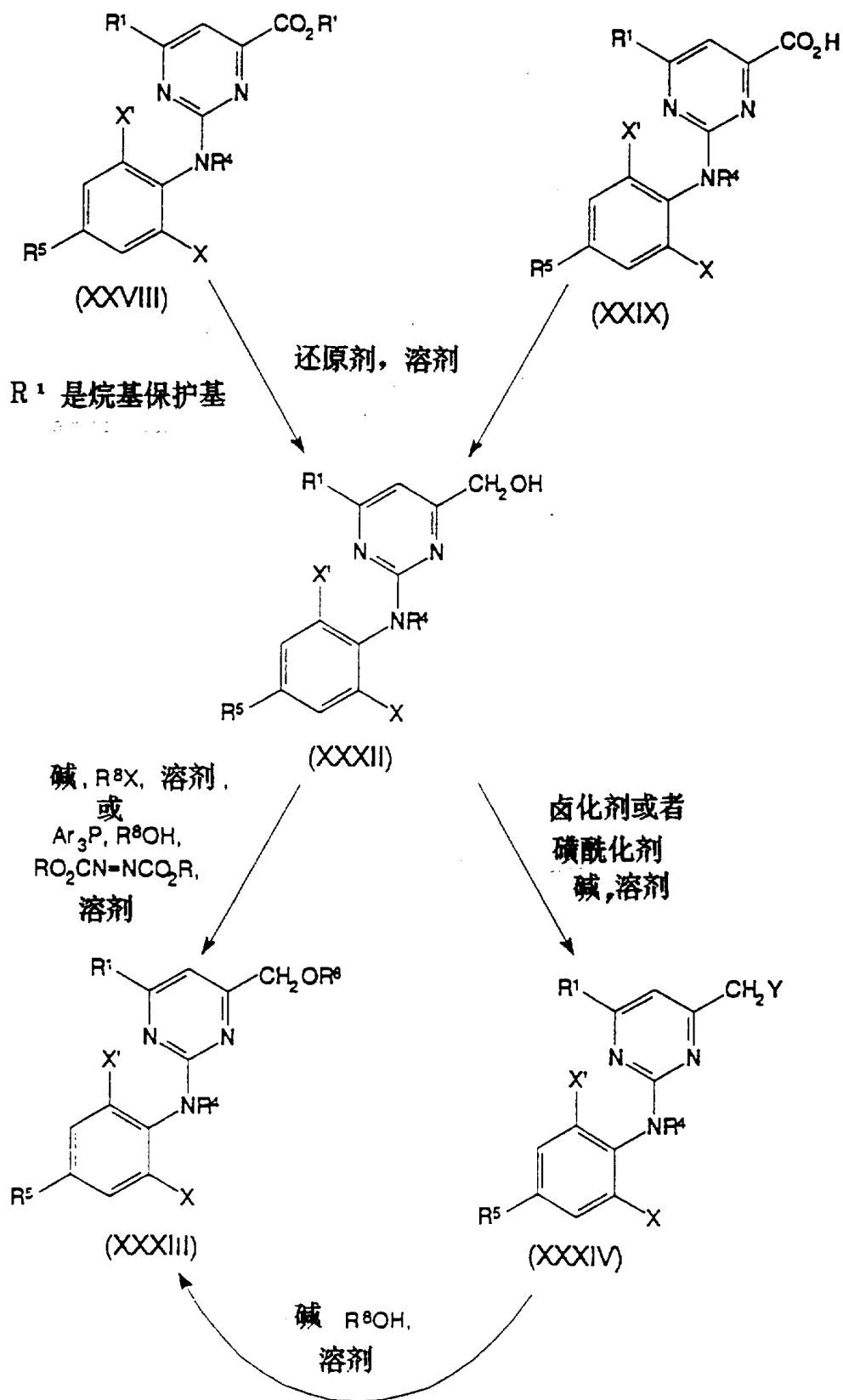
eds., J. Wiley and Sons, New York (1976), Vol, 24, pp.187-224), 式 (XXVIII) 的酯可转化成式 (XXIX) 的酸。惰性溶剂包括二烷基甲酰胺 (优选N, N-二甲基甲酰胺)、二烷基乙酰胺 (优选N, N-二甲基乙酰胺)、环酰胺 (优选N-甲基吡咯烷酮)、二烷基亚砷 (优选二甲亚砷) 或者芳香胺 (优选吡啶)。结构式 (XXIX) 的酸可以用卤化剂处理生成酰卤, 可以分离也可以不分离, 然后和式 $\text{HNR}^6 \text{R}^7$ 的胺反应得到结构式 (XXX) 的酰胺, 根据文献 (J. March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley and Sons, New York (1985), pp. 370-373, 389) 所述用或不用惰性溶剂, 用或不用碱。卤化剂包括亚硫酸氯 (SOCl_2)、草酰氯 ($(\text{COCl})_2$)、三氯化磷 (PCl_3)、五氯化磷 (PCl_5) 或者三氯氧化磷 (POCl_3)。惰性溶剂包括 1 到 6 个碳原子及 2 到 6 个卤素原子的低级卤代烷 (优选二氯甲烷或二氯乙烷)、4 到 10 个碳原子的二烷基醚、4 到 10 个碳原子的环醚 (优选二噁烷) 或者 6 到 10 个碳原子的芳香烃。碱包括三烷基胺或芳香胺 (优选吡啶)。另外, 式 (XXVII) 的酯也可以和式 $\text{HNR}^6 \text{R}^7$ 的胺反应生成式 (XXX) 的酰胺, 根据文献 (参见J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) pp. 370-373, 389) 所述用或不用惰性溶剂, 用或不用碱。溶剂包括 1 到 6 个碳原子的低级烷基醇, 低级烷基腈 (优选乙腈)、4 到 10 个碳原子的二烷基醚、4 到 10 个碳原子的环醚 (优选四氢呋喃或二噁烷)、二烷基甲酰胺 (优选N, N-二甲基甲酰胺)、二烷基乙酰胺 (优选N, N-二甲基乙酰胺)、环酰胺 (优选N-甲基吡咯烷酮)、二烷基亚砷 (优选二甲亚砷)、5 到 10 个碳原子的烃或者 6 到 10 个碳原子的芳香烃。可用的碱包括叔胺、碱金属氢化物 (优选氢氧化钠)、芳香胺 (优选吡啶) 或碱金属的碳酸盐或醇盐。式

(XXX)的酰胺在惰性溶剂中可以用还原剂处理得到式(XXXI)的胺。可用的还原剂包括,碱金属铝的氢化物(优选氢化铝锂)、碱金属的硼氢化物(优选硼氢化锂)、碱金属三烷氧基铝的氢化物(例如氢化三叔丁氧基铝锂)、二烷基铝的氢化物(例如氢化二异丁基铝)、甲硼烷、二烷基甲硼烷(例如二异戊基甲硼烷)、碱金属三烷基硼的氢化物(例如氢化三乙基硼锂),但不限于这些。惰性溶剂包括1到6个碳原子的低级烷基醇、醚类溶剂(例如乙醚或四氢呋喃)、6到10个碳原子的芳香或非芳香烃。还原的反应温度约在 -78° 到 200°C 的范围,优选 50° 到 120°C 之间。还原剂和溶剂的选择就如上面引用的March参考文献中(pp. 1093-1110)所述,对于那些本领域专业人员来说是公知的。

反应路线9描述了生成式(XXXIII)的化合物的合成和化学改性方法。在惰性溶剂中式(XXVIII)的酯或式(XXIX)的酸可以用还原剂处理得到式(XXXII)的醇。这样的还原剂包括,碱金属铝的氢化物(优选氢化铝锂)、碱金属的硼氢化物(优选硼氢化锂)、碱金属三烷氧基铝的氢化物(例如氢化三叔丁氧基铝锂)、二烷基铝的氢化物(例如氢化二异丁基铝)、甲硼烷、二烷基甲硼烷(例如二异戊基甲硼烷)、碱金属三烷基硼的氢化物(例如氢化三乙基硼锂),但不限于这些。惰性溶剂包括1到6个碳原子的低级烷基醇、醚类溶剂(例如乙醚或四氢呋喃)、6到10个碳原子的芳香或非芳香烃。还原的反应温度在约 -78° 到 200°C 的范围,优选 50° 到 120°C 之间。还原剂和溶剂的选择,如上面引用的March参考文献(pp. 1093-1110)中所述,对于那些本领域专业人员来说是公知的。式(XXXII)的醇用碱和其中X是卤素原子的式 $\text{R}^{\text{a}}\text{X}$ 的化合物处理可以转化成式(XXXIII)的醚。这个反应中可用的碱包括,碱金属的氢化物,优选

氢化钠、碱金属的碳酸盐，优选碳酸钾、碱金属的二烷基酰胺盐，优选二异丙酰胺锂、碱金属的双-(三烷基甲硅烷基)酰胺，优选双-(三甲基硅烷基)酰胺钠、烷基碱金属化合物(例如丁基锂)、碱金属的醇盐(例如乙醇钠)、烷基碱土金属的卤化物(例如溴化甲基镁)、三烷基胺(例如三乙胺或二异丙基乙胺)、多环二胺(例如1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷或1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯)或季铵盐(例如Triton B(氢氧化四烃铵))，但不限于这些。惰性溶剂的选择一定要和碱的选择相适合(J. March, *Advanced Organic Chemistry* (New York: J. Wiley and Sons, 1985) pp. 255-446; H. O. House, *Modern Synthetic Reactions* (New York: W. A. Benjamin Inc., 1972, pp. 546-553))。溶剂包括1到6个碳原子的低级烷基醇、4到10个碳原子的二烷基醚、4到10个碳原子的环醚，优选四氢呋喃或二噁烷、二烷基甲酰胺，优选N,N-二甲基甲酰胺、二烷基乙酰胺，优选N,N-二甲基乙酰胺、环酰胺，优选N-甲基吡咯烷酮，5到10个碳原子的烃或者6到10个碳原子的芳香烃。

反应路线 9



另一方面，通过和卤化剂或者磺酰化剂反应，式（XXXII）的化合物可以转化成式（XXXIV）的化合物，其中Y是卤素、芳基磺酰氧基（优选对甲苯磺酰氧基）、烃基磺酰氧基（例如甲磺酰氧基）、卤代烃基磺酰氧基（优选三氟甲磺酰氧基）。卤化剂的实例包括 SOCl_2 、 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CCl}_4$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CBr}_4$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}-\text{Br}_2$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}-\text{I}_2$ 、 PBr_3 、 PBr_5 ，但不限于这些。卤化剂和反应条件的选择对于熟悉现有方法的专业人员来说是清楚的（March 参考文献，pp. 382-384）。磺酰化剂包括（低级烷基）磺酰氯（优选甲磺酰氯），（低级卤代烷基）磺酸酐（优选三氟甲磺酸酐），苯基或烷基取代的苯磺酰氯（优选对甲苯磺酰氯），但不限于这些。磺酰化作用或卤化作用如文献（March 参考文献，pp. 1172, 382-384）所述可能需要一个碱。这样的碱包括叔胺、碱金属的氢化物（优选氢化钠），芳香胺（优选吡啶）或碱金属的碳酸盐或醇盐。用于卤化作用或磺酰化作用的溶剂如参考文献所述在反应条件下应是惰性的。这样的溶剂包括低级卤代烷（优选二氯甲烷或二氯乙烷），醚类溶剂（优选四氢呋喃或二噁烷）。式（XXXIV）的中间体用式 $\text{R}^{\oplus}\text{OH}$ 的化合物在惰性溶剂中处理则可以转化成式（XXXIII）的化合物，用或不用碱（March 参考文献，pp. 342-343）。这样的碱包括碱金属氢化物，优选氢化钠、碱金属的碳酸盐，优选碳酸钾、碱金属的二烷基酰胺，优选二异丙酰胺锂、碱金属的双-（三烷基甲硅烷基）酰胺，优选双-（三甲基硅烷基）酰胺钠、烷基碱金属化合物（例如正丁基锂）、碱金属的醇盐（例如乙醇钠）、烷基碱土金属的卤化物（例如溴化甲基镁）、三烷基胺（例如三乙胺或二异丙基乙胺）、多环二胺（例如1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷或1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯）或季铵盐（例如Triton B（氢氧化四烃

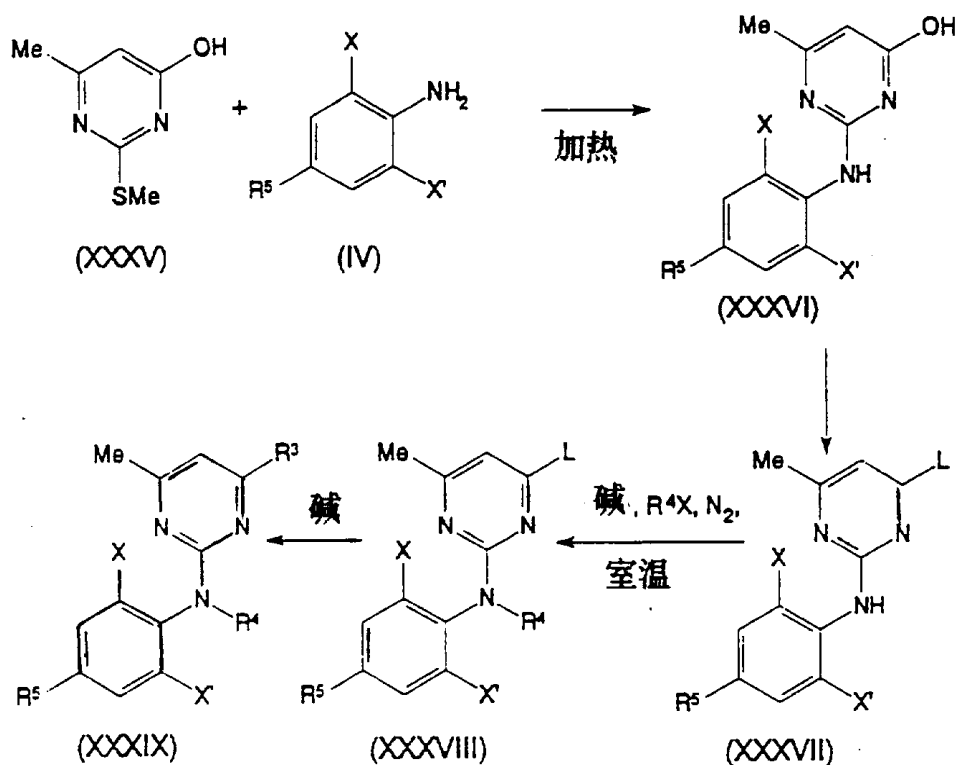
铵))。溶剂包括 1 到 6 个碳原子的低级烷基醇、4 到 10 个碳原子的二烷基醚、4 到 10 个碳原子的环醚，优选四氢呋喃或二氧杂环己烷、二烷基甲酰胺，优选 N, N-二甲基甲酰胺、二烷基乙酰胺，优选 N, N-二甲基乙酰胺、环酰胺，优选 N-甲基吡咯烷酮，5 到 10 个碳原子的烃或者 6 到 10 个碳原子的芳香烃。

如同一般文献 (Mitsunobu. O., Synthesis I: 1-28 (1981)) 中所描述的，式 (XXXIII) 的中间体可由式 (XXXII) 的中间体在惰性溶剂中和三芳基膦 (优选三苯基膦)、偶氮二羧酸二-(低级烷) 酯以及式 $R^6 OH$ 的化合物反应制备。

式 (XXXI) 的化合物可在惰性溶剂中，在有或没有碱的情况下，用式 $HNR^6 R^7$ 的化合物处理式 (XXXIV) 的化合物来制备 (反应路线 9)。所用的碱和惰性溶剂与反应路线 8 中由化合物 (XXVIII) 转化为化合物 (XXX) 所用的相同。

在嘧啶环的 4-位上被取代的式 (I) 的化合物可以按如反应路线 10 中所示方法制备。

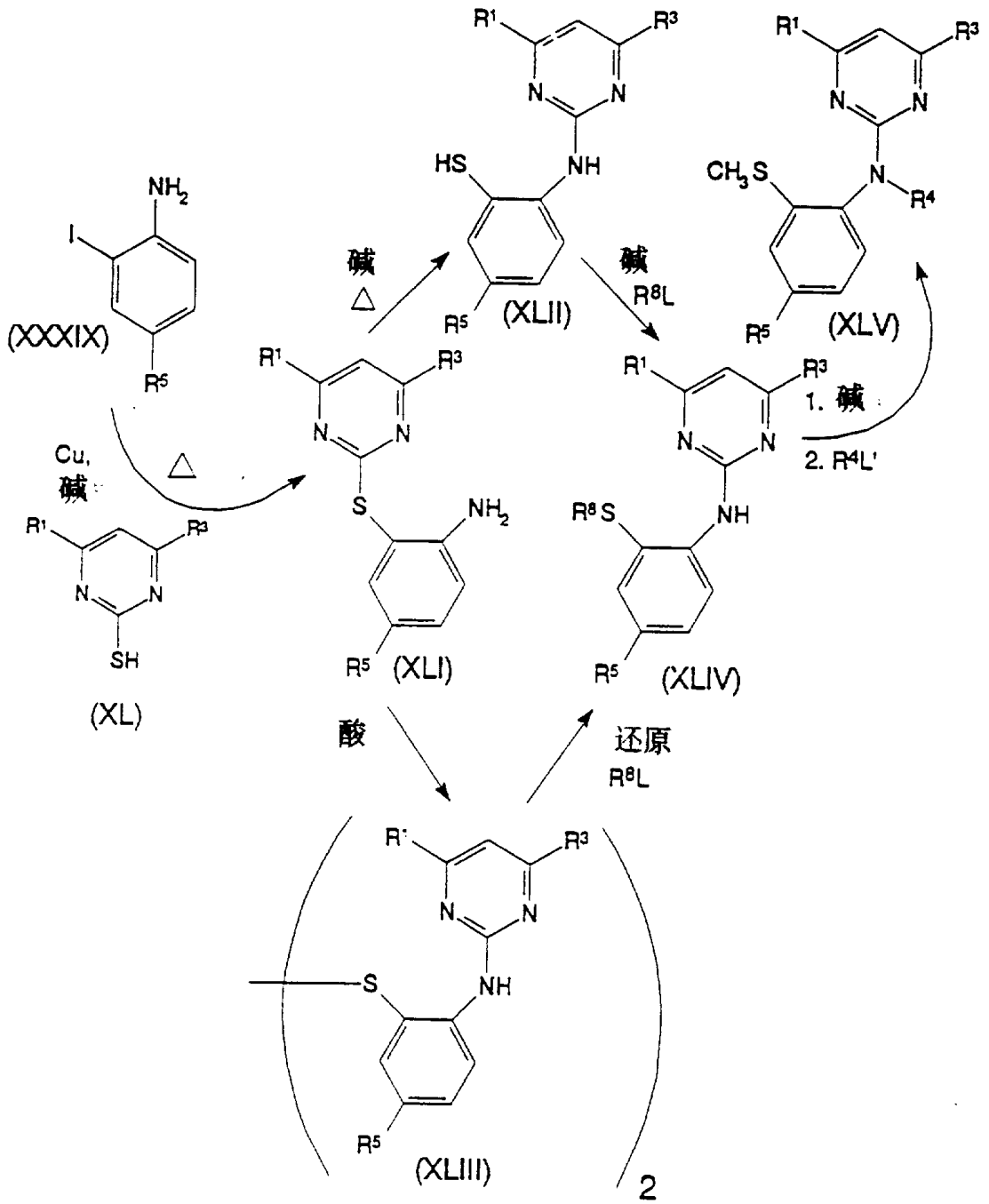
反应路线 1 0



已知的嘧啶 (XXXV) (其合成在 Eur. J. Med. Chem. 23: 60 (1988) 中报道) 可以和取代的苯胺 (IV) 以反应路线 1 类似的方式反应。用三氯化磷、三溴化磷、对甲苯磺酰氯或三氟甲磺酸酐中的任何一个处理 (XXXVI) 中的羟基得到 (XXXVII), 其中 L 是离去基团。然后在经典的条件下烷基化得到 (XXXVIII)。(XXXVIII) 的 L 基团被亲核试剂, 例如 $NR^6, R^7, OR^6, SR^6, CN$ 或者有机金属试剂取代生成相应的加合物 (XXXIX)。

结构式 (I) 的化合物, 当其中 X 或 X' 是烷硫基或者是官能化的烷硫基时, 可以在反应路线 1 1 中所描述的条件下合成。

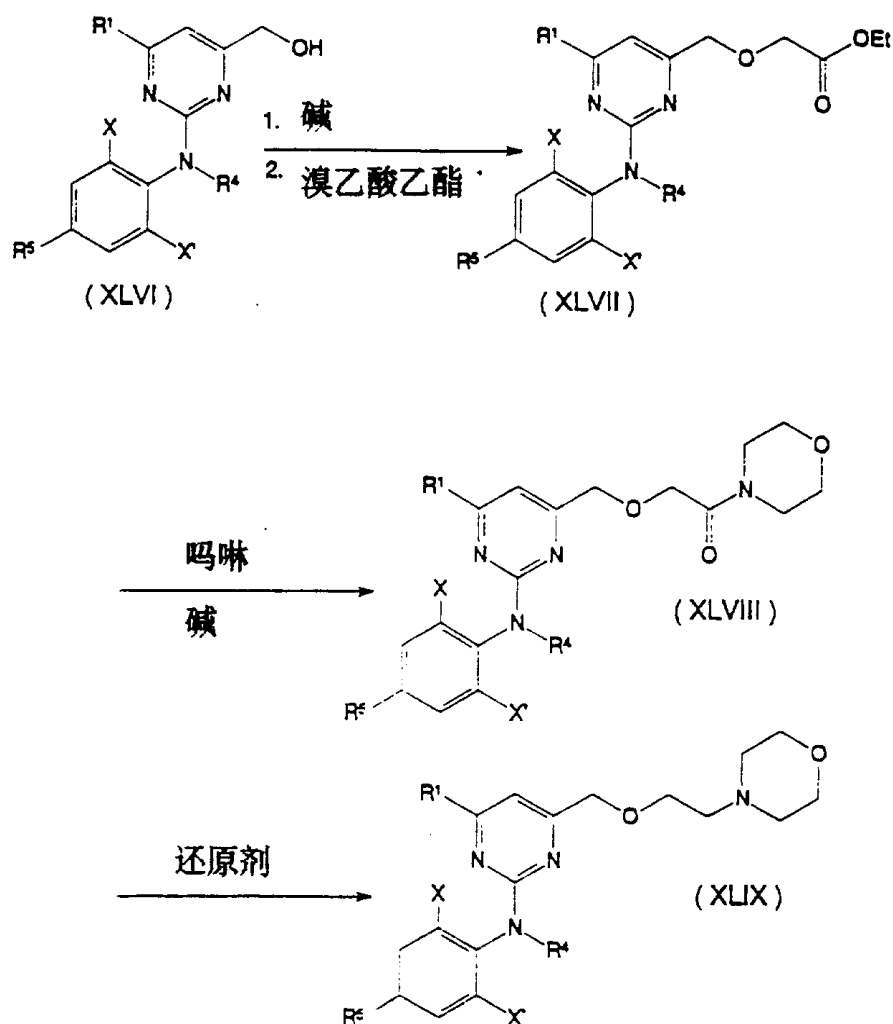
反应路线 1 1



在碱，例如碳酸钾、碳酸钠、碱金属的醇盐、氢化钾、钠或锂、二烷基酰胺化锂、钠或钾，或者碱金属的存在下以及铜粉或铜盐存在下，用取代的 2-巯基嘧啶XL 处理适当的邻位官能团化的苯胺XXXIX 得到相应的芳基硫醚XLI，用强酸，例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸或高氯酸处理芳基硫醚XLI 经Smiles 重排得到相应的二硫化物XLIII。该二硫化物用还原剂，例如硼氢化钠还原成硫化物XLIV，并用合适的烷基化剂，例如卤代烷、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯在硫上烷基化。XLI 的重排可以在合适的溶剂，例如十氢化萘、二甲苯、高沸点的醇、二甲基甲酰胺、二甲亚砷、二甲基乙酰胺和N-甲基吡咯烷酮中，用强碱，例如氢化锂、钠或钾、二烷基酰胺锂、钠或钾，或者锂、钠或钾金属进行。在碱，例如碳酸钾、钠或锂，烷醇钾、钠或锂或者三烷基胺及如上所述的合适的烷基化剂作用下，重排产物可以在硫上被选择性地烷基化。硫醚可以用如上所述的相同条件下在氮上进一步烷基化生成化合物XLV。

式(I)的化合物，当其中 R^3 是 $(CH_2)_kOR^8$ ， R^8 是 $(CH_2)_tC(=O)OR^{24}$ ， $(CH_2)_tC(=O)NR^6R^7$ ，或 $(CH_2)_tNR^6R^7$ 时，可以按照反应路线1 2所示方法制备。

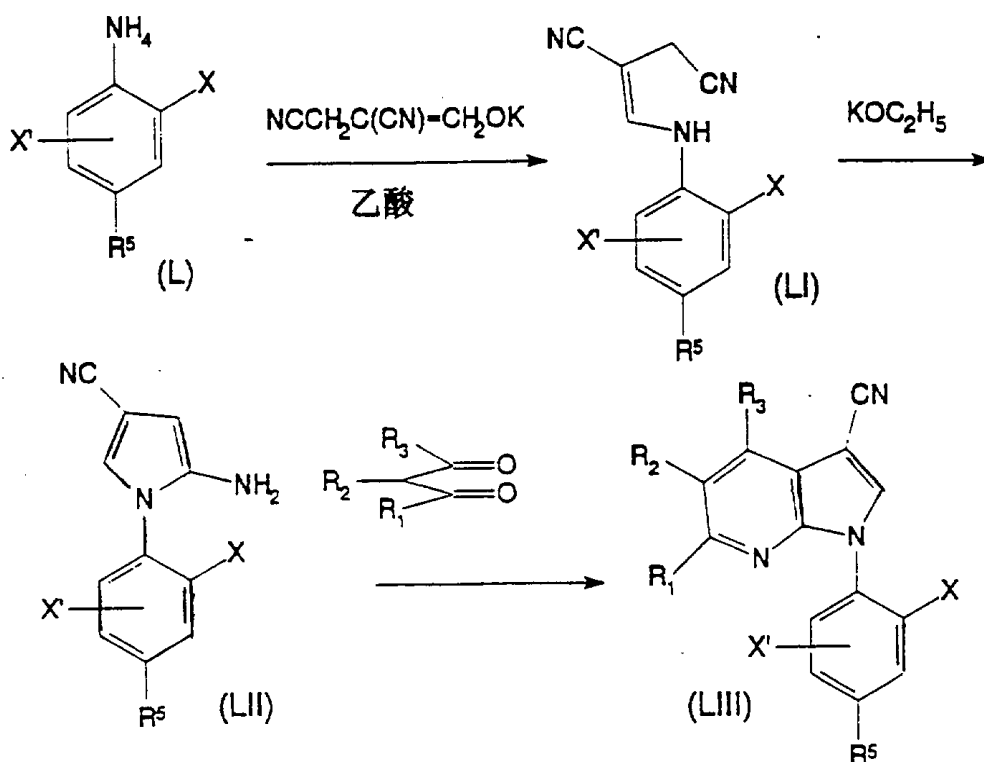
反应路线 1 2



以实例 2 4 的产物作为起始原料，分别用与制备实例 2 5、1 6 和 1 7 的产物的相类似的步骤可制备化合物 XLVII、XLVIII 和 XLIX。

本发明的新的 7-氮杂吡啶按下面反应路线 1 3 所示方法制备。甲酰丁二腈的钾盐用适当取代的苯胺 L 处理得到 LI。LI 经碱催化环合生成 1-芳基-2-氨基-4-氰基吡咯 LII。再和适当的 1, 3-二羰基化合物反应得到所需的 7-氮杂吡啶 LIII。

反应路线 1 3



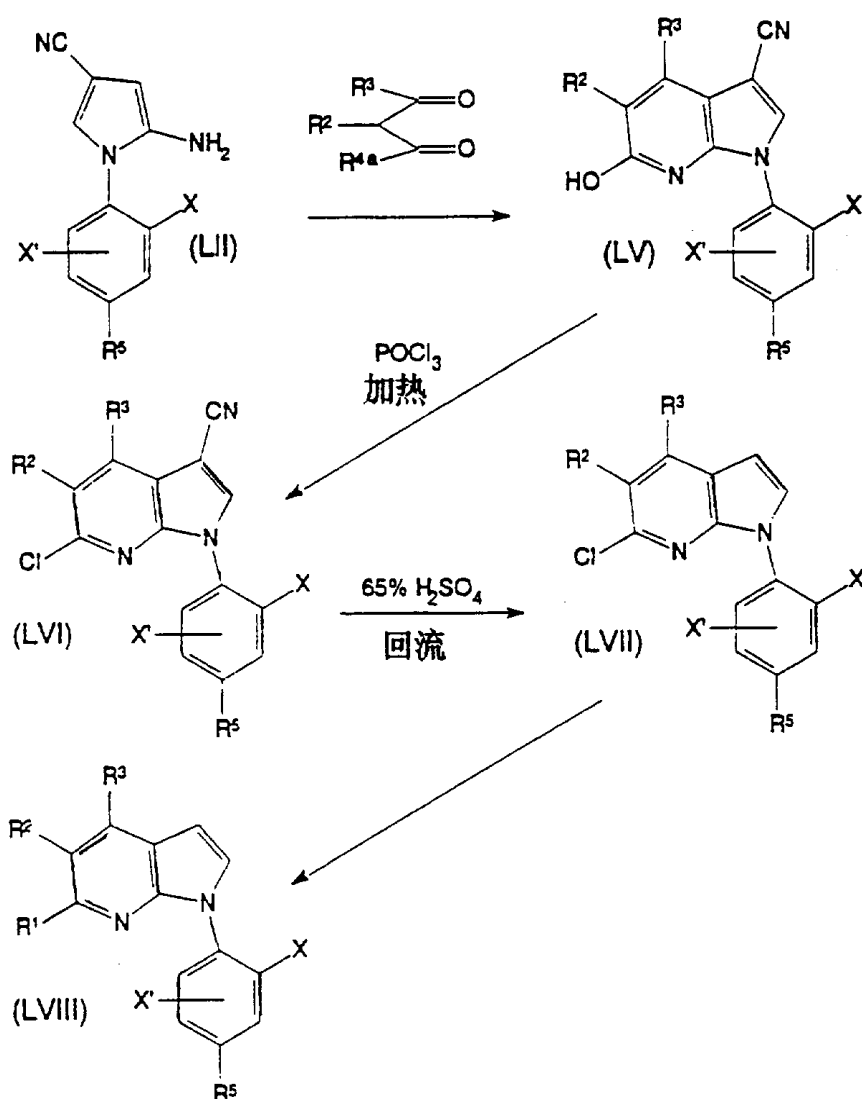
把 3-氰基化合物和 65% 硫酸一起回流很容易去除结构 LIII 的 3 位上的氰取代基。然后通过卤化或硝化 3 位可以重新被取代。硝基还原能够得到 3-氨基取代物。

另一方面，用“Comprehensive Organic Transformations”，by Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., New York, 1989 中所述方法氰基可以转化成期望的 L 基团。例如，氰基可以用氢化二异丁基铝还原成 3-醛，3-醛可以在 Wolff-Kishner 条件下 (KOH 在热在二甘醇中) 还原经过胺得到 L 为甲基的化合物。此外，把醛加入到溴化甲基三苯基磷和叔丁醇钾在四氢呋喃中的混合物里，醛可以转化为 $\text{L}=\text{CH}=\text{CH}_2$ 的化合物 (Wittig 反应)，用硼氢化反应-质子

分解可以将乙烯基还原成 $L=CH_2-CH_3$ 的化合物 (J. Am. Chem. Soc. 81: 4108 (1959))。

反应路线 1-3 所示方法一般得到取代基 R^1 和 R^3 异构的混合物，然后将它们分离，但有时优选的异构体是以较低的产率得到的那个。如果发生这种情况，反应路线 1-4 可以用来制备优选的异构体。在加热或者酸催化的条件下用适当的酰基-或芳酰基-乙酸酯处理中间体 LII 生成 6-羟基化合物 LV。化合物 LV 被转化为 6-氯代化合物 LVI，再脱去氯基生成化合物 LVII。当希望 R^1 是除氯之外的取代基时，氯可以被转化成其它取代基。例如，用烷基格利雅 (Grignard) 试剂处理化合物 LVII 可以得到化合物 LVIII，其中 $R^1 =$ 烷基。和伯胺或者仲胺共热则可以得到化合物 LVIII，其中 $R^1 =$ 氨基。

反应路线 1 4



反应路线 1 5 提供了制备本发明化合物的另一条路线。在酸催化条件下中间体LII 可以用适当的酰基乙醛二烷基缩醛处理得到化合物LXa 和LXb, 分别为在 4 - 位和 6 - 位上未被取代的 7 - 氮杂吡啶。化合物LXa 可用间氯过氧苯甲酸氧化生成 N - 氧化的化合物LXI。化合物LXI 和三氯化磷共热可以得到化合物XIIa, 其再脱去氰基生成化合物LXIII。

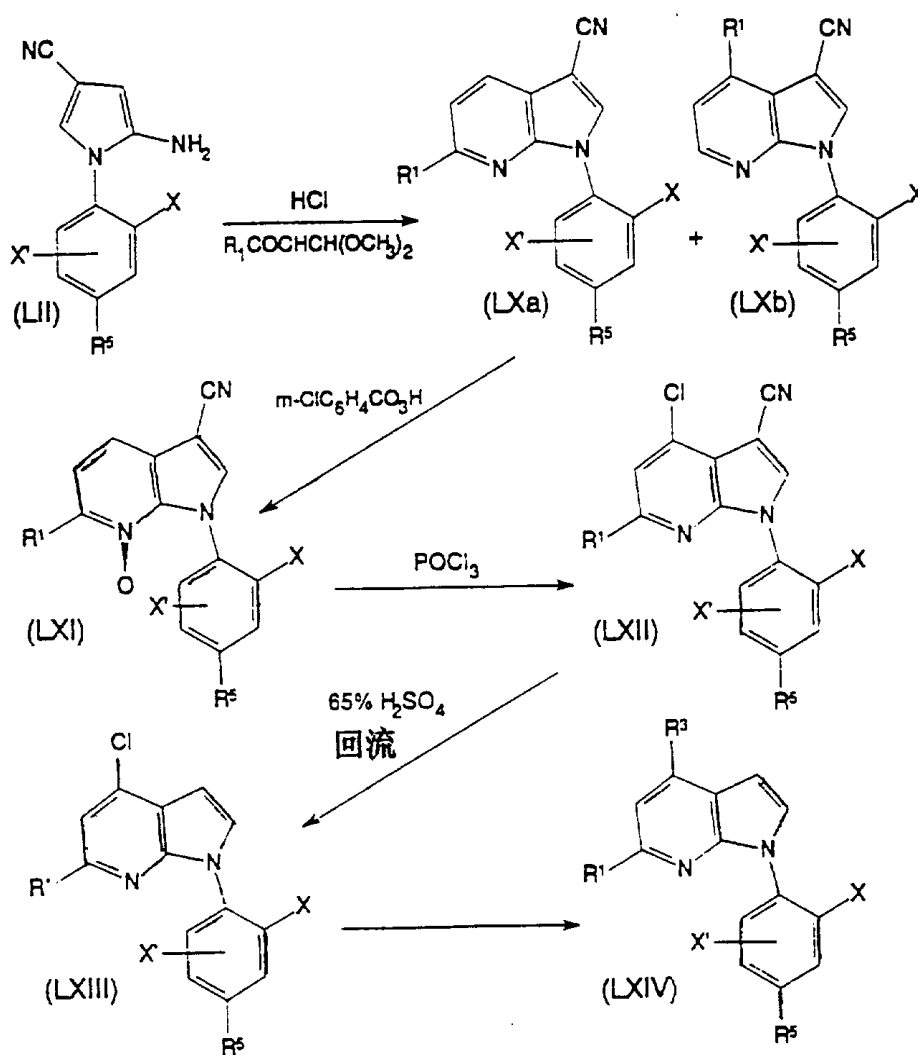
其中 R³ 是氨基取代基的化合物LXIV 可以由LXIII 和适当的胺共热制备；若 R³ = 烷氧基，可用金属的醇盐和LXIII 共热；若 R³

=芳基，化合物LXIII 在四（三苯基膦）钯（TTPP）和碳酸钠存在下可以用芳基硼酸进行处理；若 R^3 = 烷基、链烯基、芳烷基和环烷基，同样在TTPP 存在下，化合物LXIII 可以和适当的有机锡试剂偶合。

其中， R^3 是硝基的化合物LXIV 可以由LXI 的硝化，脱氧以及用三价磷化合物，例如亚磷酸三乙酯还原N-氧化物制备。

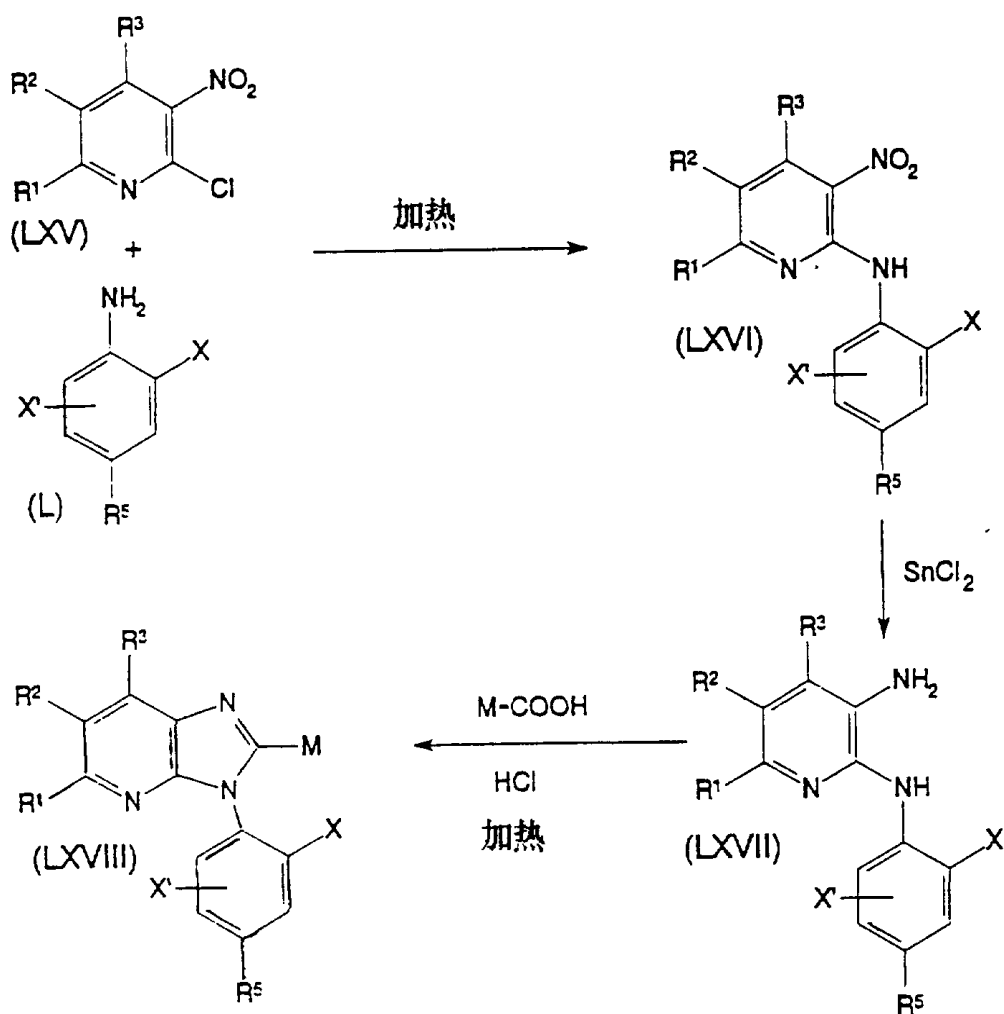
用所描述的用于LXa 的取代的方法，化合物LXb 可以在6-位上被取代。

反应路线 15



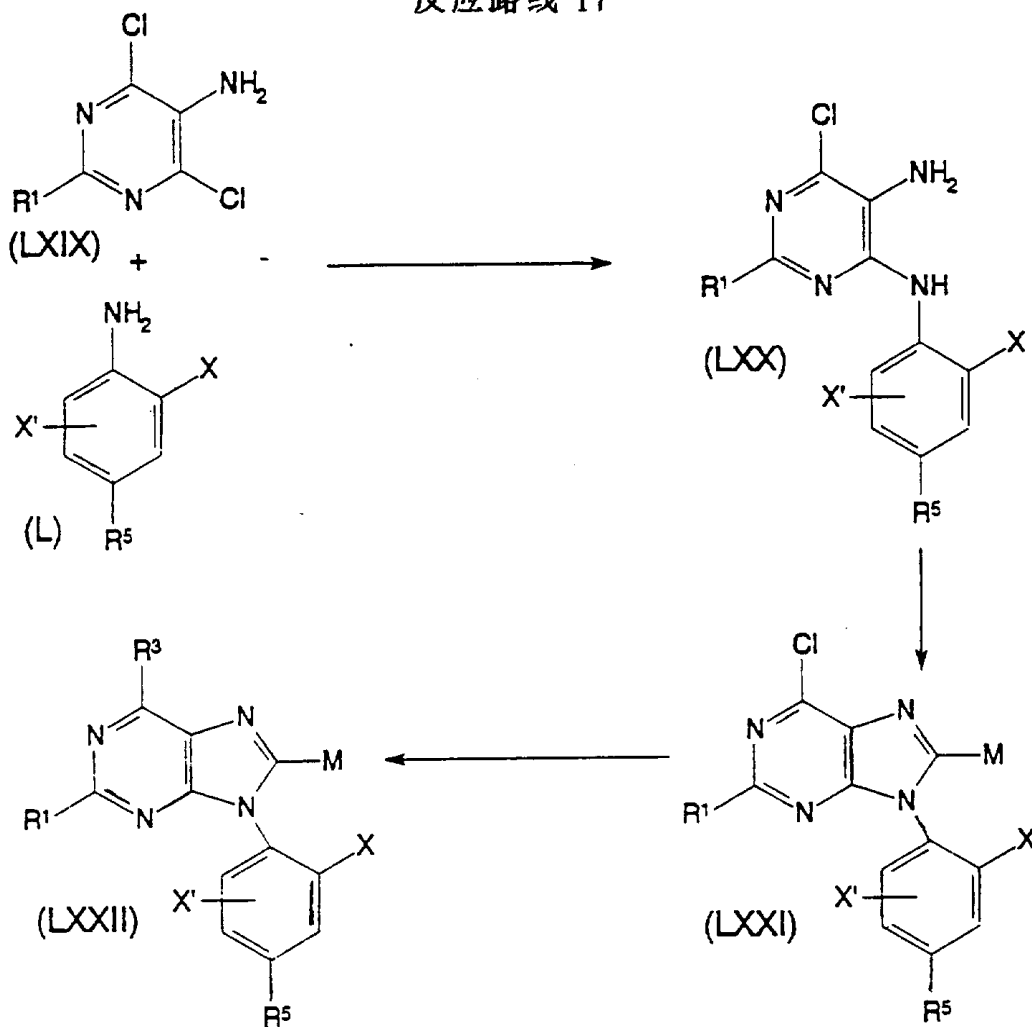
本发明的新的 7-氮杂苯并咪唑可以用反应路线 16 中所示方法制备，其中 R²⁹ 是氮。在碱，例如氢氧化钠的存在下，化合物 L 和 LXV 可以加热反应生成二芳基胺 LXVI。用氯化亚锡还原硝基可以得到 LXVII，LXVII 可以环合生成 7-氮杂苯并咪唑 LXVIII。

反应路线 16



本发明的嘌呤类化合物可以用如反应路线 17 和 18 所示方法制备。

反应路线 17

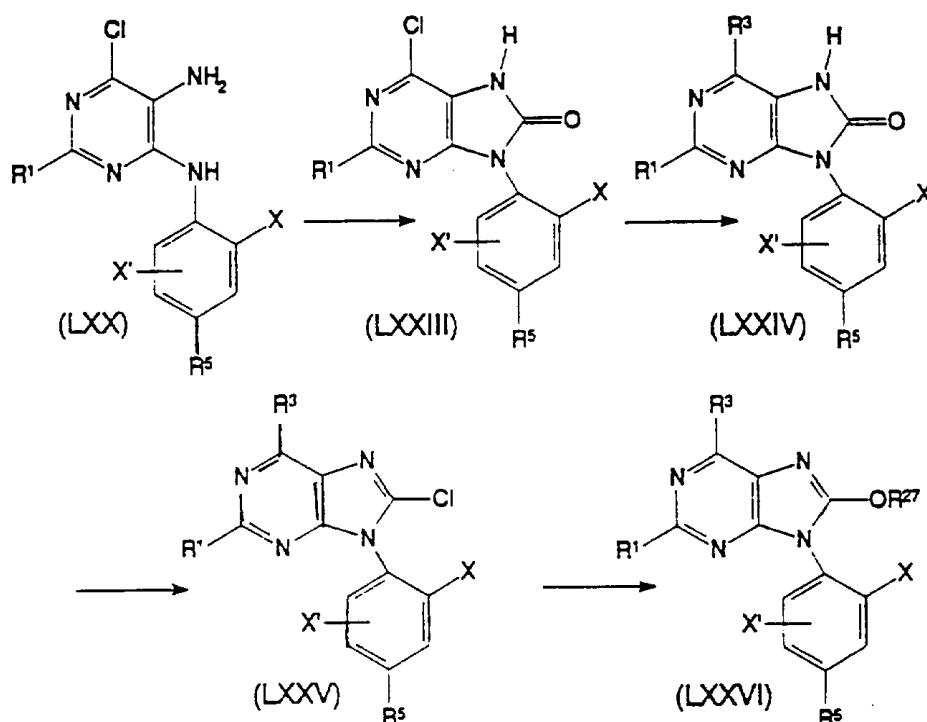


在碱，例如氢氧化钠的存在下，化合物 L 和 LXIX (J.Heterocyclic Chem. 28: 465 (1991)) 可以加热生成化合物 LXX。在无机酸催化剂存在下，LXX 和适当的羧酸共热可以得到 LXXI，其中 R^{2a} 是氢、烷基、链烯基或炔基。采用上述引入 R^3 得到化合物 LXIV 的方法之一，则可以把氯取代基转化成 R^3 得到化合物 LXXII。

反应路线 18 所示方法可以用来制备 R^{2a} 是卤素或者烷氧基的嘌呤。化合物 LXX 可以和二烷基碳酸酯，例如碳酸二乙酯共热生成羧基化合物 LXXIII，如果转化率太慢，可以用更活泼的化合物，例如氯甲酸三氯甲酯或羧基二咪唑代替碳酸二乙酯。用上述引入 R^3 得到 LXIV 的方法之一，则可以把氯取代基转化为 R^3 生成 LXXIV。LXXIV

和三氯化磷共热可以得到 2-氯代嘌呤 LXXV。为了制备 2-烷氧基嘌呤，LXXVI、LXXV 可以和醇 $R^{31}OH$ 的金属盐，例如钠盐或钾盐共热，其中 R^{31} 是 $C_1 - C_4$ 烷基。

反应路线 1 8

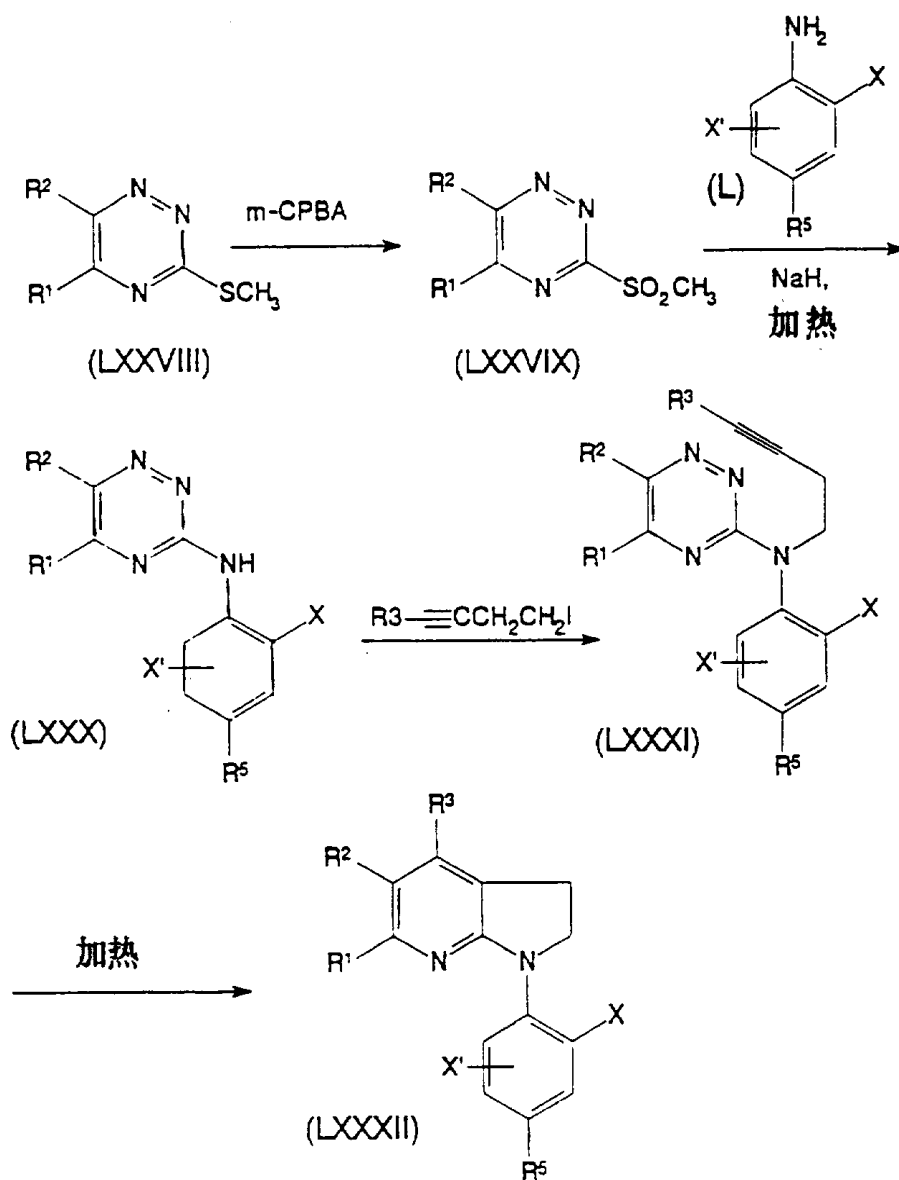


本发明的 7-氮杂二氢咪唑的合成方法如反应路线 1 9 中所示。

带有希望的 R^1 和 R^2 基团的一般结构 LXXVIII 的许多化合物已由 W. Paudler and T.-K. Chem, J. Heterocyclic Chem. 7 : 767 (1970) 描述。这些化合物可以用一个过酸，例如间氯过氧化苯甲酸氧化成砜 LXXIX。在所需的苯胺和碱，例如氢化钠的存在下，加热砜 LXXIX 生成二芳基胺 LXXX。用所需的未取代的或者 4-取代的碘代 3-丁炔（或甲磺酸 3-丁炔酯）对 LXXX 进行烷基化可以得到 LXXXI。LXXXI 经过一个分子内 Diels-Alder 反应生成 LXXXII。

在许多情况下，所希望的4-取代的碘代3-丁炔是不容易得到的或是不稳定的。如果是那样的位，可用未取代的碘代3-丁炔生成其中 $R^3 = H$ 的化合物LXXXII。

反应路线 19

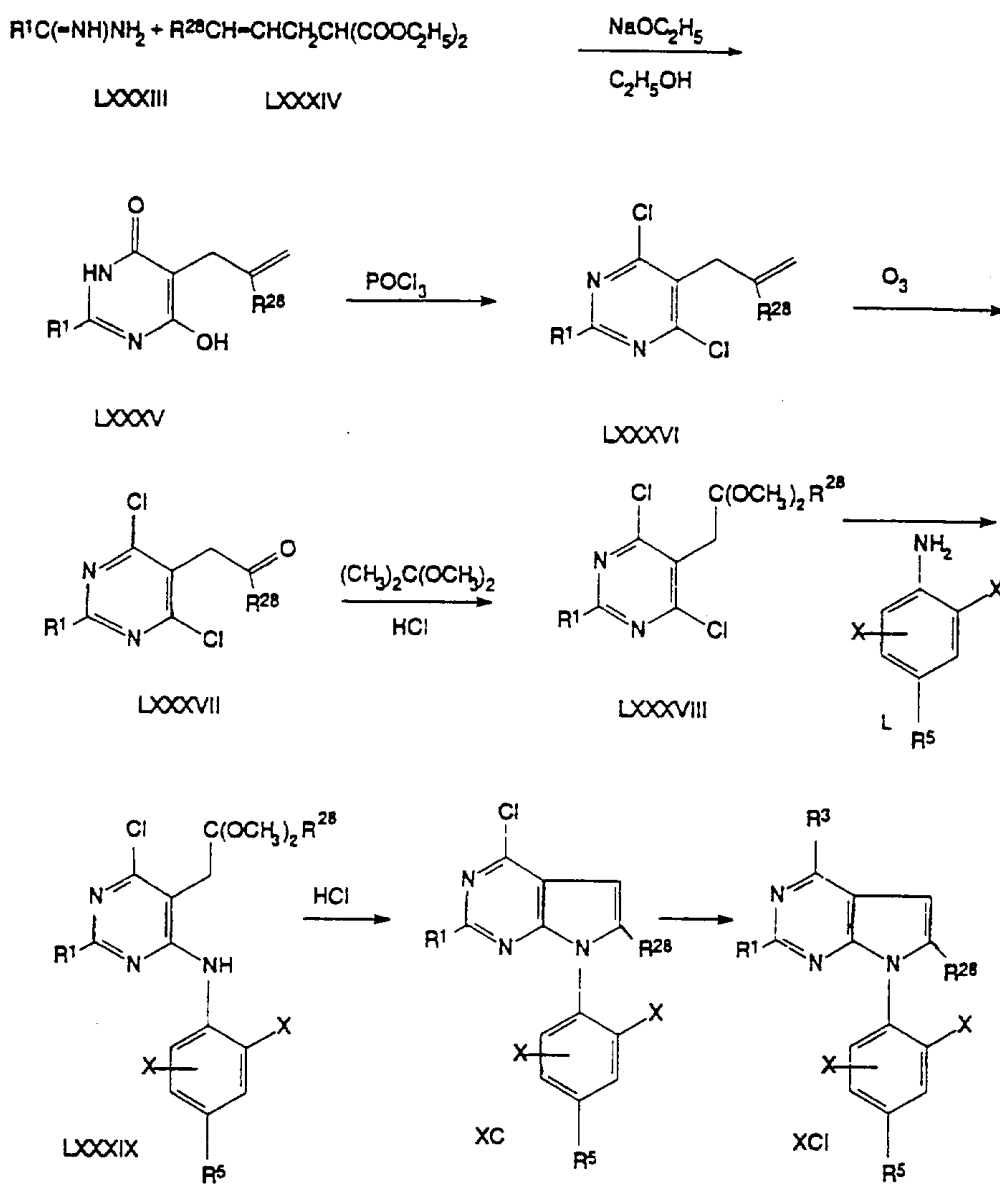


本发明的5, 7-二氮杂吡啶的合成如反应路线 20 所示。

在乙醇钠-乙醇存在下, 用LXXXIV 处理所需的甲脒LXXXIII 可以得到嘧啶LXXXV。在三氯化磷中回流LXXXV 生成二氯嘧啶LXXXVI。通过在-78℃用一个当量的臭氧处理化合物LXXXVI 生成臭氧化物, 再用碘化钠和乙酸处理化合物LXXXVI 可以转化为羰基化合物LXXXVII。E. Basagni 等, Bull. Soc. Chem. Fr., 4338 (1969) 讲述了用一个不同的途径制备LXXXVII ($R^1 = H$, $R^{2a} = CH_3$, 或者 $R^1 = R^{2a} = CH_3$) 的方法。

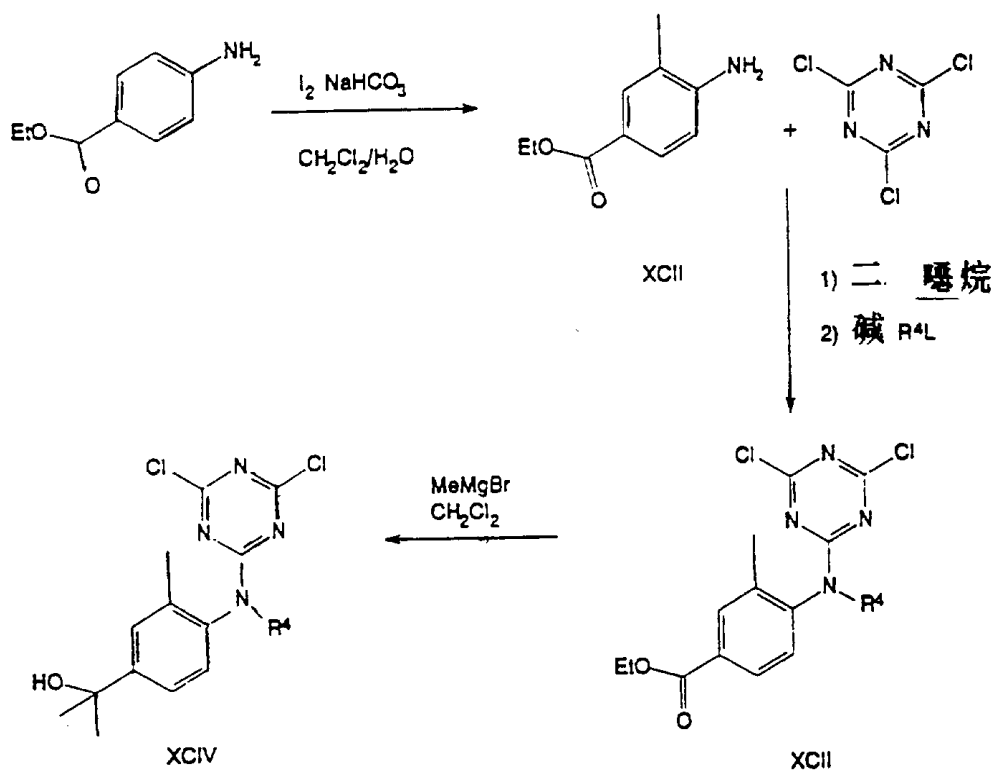
在偶联反应前, 在催化量的酸存在下通过用2, 2-二甲氧基丙烷处理保护化合物LXXXVII的羰基生成化合物LXXXVIII。化合物LXXXVIII在碱, 例如氢化钠的存在下, 通过加热和适当的苯胺 L 偶联得到化合物LXXXIX。化合物LXXXIX 可以环合生成5, 7-二氮杂吡啶XC, 即其中 $R^3 = Cl$ 的目标化合物。化合物XC 也是一个有用的用于制备带有其它 R^3 基团的化合物XCI 的中间体。例如, 氯取代的化合物和合适的胺共热生成所期望的氨基化合物。和金属的醇盐共热则生成所期望的烷氧基化合物。用 $R^3 MgBr$ ($R^3 =$ 烷基、芳基或芳烷基) 处理化合物XC ($R^3 = Cl$) 可把氯取代的化合物转化为所期望的烷基、芳基或芳烷基化合物XCI。

反应路线 2 0



其中 R^5 是二甲基羟甲基， X 是碘， R^1 和 R^3 是氯的化合物可以按照反应路线 2 1 制备。在碳酸氢钠存在下在二氯甲烷/水 (50 : 50) 混合物中，4-氨基苯甲酸乙酯被碘化生成化合物 (XCII)。此化合物和氰尿酸氯偶联，然后用和反应路线 1 类似的方法把生成的仲胺烷基化得到 XCIII。用 5 个当量的 MeMgBr 处理化合物 XCIII 得到所期望的化合物 (XCIV)。

反应路线 2 1

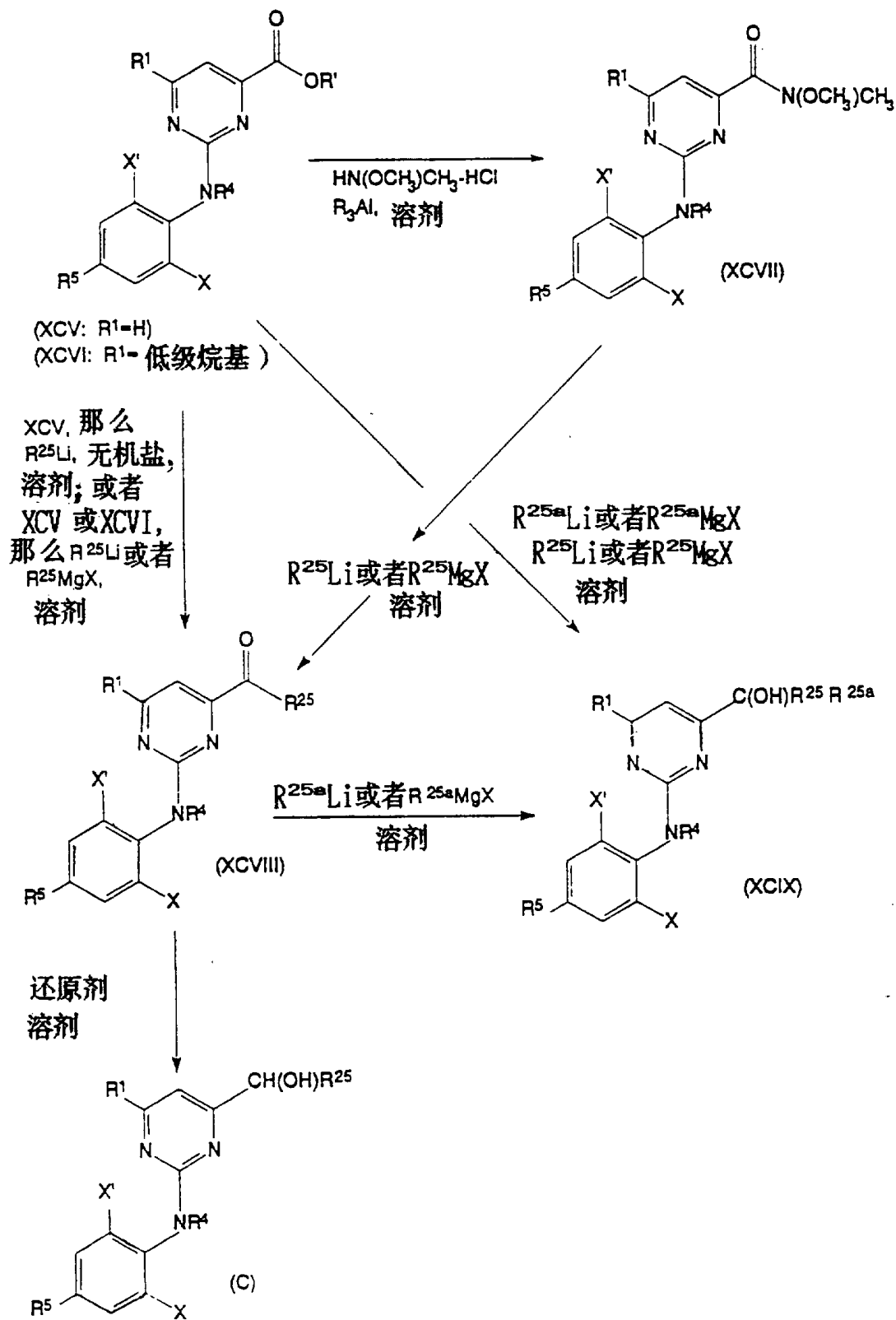


反应路线 2 2 描述了式 (I) 的化合物的合成, 式 (I) 化合物中 $Y = N$, $Z = CR^2$, R^3 是 COR^{25} 、 $CH(OH)R^{25}$ 或 $C(OH)R^{25}R^{25a}$ 。如现有技术 (参见 J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synthetic Communications* 12: 989-993 (1982)) 所述, 在惰性溶剂, 优选芳烃 (例如苯) 或醚类溶剂 (例如四氢呋喃) 中, 在三烷基铝试剂 (优选 Me_3Al) 存在下, 通过用式 $HN(OR^a)R^b$ (其中 R^a 和 R^b 是低级烷基 (优选 Me)) 的胺处理式 (XCVI) 的酯被转化成式 (XCVII) 的酰胺。如现有技术 (参见 S. Nahm and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters* 22: 3815-3818 (1981)) 所述, 在惰性溶剂,

优选醚类溶剂（例如，乙醚或四氢呋喃）中，通过用有机锂试剂 $R^{25}Li$ 或者卤化有机镁 $R^{25}MgX$ （其中 $X = Cl, Br$ 或 I ）处理，式（XCVIII）的酰胺可转化为式（XCVIII）的酮。另一方面，如现有技术（参见 Y. Ahn and T. Cohen, *Tetrahedron Letters* 35: 203-206 (1994)）中所述，在惰性溶剂（优选醚类溶剂（例如，四氢呋喃））中，在无机盐（优选过渡金属的卤化物（例如， $CeCl_3$ ））存在下通过用有机锂试剂 $R^{25}Li$ 处理，还可以从式（XCV）的酸制备式（XCVIII）的酮。另外，在惰性溶剂（优选醚类溶剂，例如乙醚或四氢呋喃）中，在 -100 到 $150^\circ C$ （优选 -78 到 $80^\circ C$ ）的温度范围内，通过和有机锂试剂 $R^{25}Li$ 或卤化有机镁 $R^{25}MgX$ （其中 $X = Cl, Br$ 或 I ）反应，式（XCVI）的酯可以直接转化为式（XCVIII）的酮（参见 J. March, *Advanced Organic Chemistry* (New York: J. Wiley and Sons, 1985, pp. 433-434)。在惰性溶剂（优选醚类溶剂，例如乙醚或四氢呋喃）中，在 -100 到 $150^\circ C$ （优选 -78 到 $80^\circ C$ ）的温度范围内，式（XCVIII）的酮可以和有机锂试剂 $R^{25a}Li$ 或卤化有机镁 $R^{25a}MgX$ （其中 $X = Cl, Br$ 或 I ）反应转化为式（XCIX）的醇（参见上文的 March 参考文献，pp 434-435）。此外，在惰性溶剂（优选醚类溶剂，例如乙醚或四氢呋喃）中，在温度范围从 -100 到 $150^\circ C$ （优选 -78 到 $100^\circ C$ ）内，式（XCVI）的酯通过和有机锂试剂 $R^{25a}Li$ 或卤化有机镁 $R^{25a}MgX$ （其中 $X = Cl, Br$ 或 I ）反应可以转化为式（XCIX）的醇，这里优选使用过量的有机金属试剂（参见上文的 March 参考文献，pp 434-435）。在最后的例子中， $R^{25} = R^{25a}$ 。在惰性溶剂中，式（XCVIII）的酮用还原剂处理可以转化为式（C）的醇。该还原剂包括，碱金属铝的氢化物（优选氢化铝锂）、碱金属的

硼氢化物（优选硼氢化钠）、碱金属三烷氧基铝的氢化物（例如氢化三叔丁氧基铝锂）、氢化二烷基铝（例如氢化二异丁基铝）、甲硼烷、二烷基甲硼烷（例如二异戊基甲硼烷）、碱金属三烷基硼的氢化物（例如三乙基硼氢化锂），但不限于这些。惰性溶剂包括1到6个碳原子的低级烷基醇，醚类溶剂（例如乙醚或四氢呋喃），6到10个碳原子的芳香或非芳香烃。还原的反应温度范围为约从 -78° 到 200°C ，优选约从 0°C 到 120°C 。如上面引用的March参考文献（*Advanced Organic Chemistry*, pp. 1093–1110）中所述，对那些本领域的专业人员来说，还原剂和溶剂的选择是公知的。

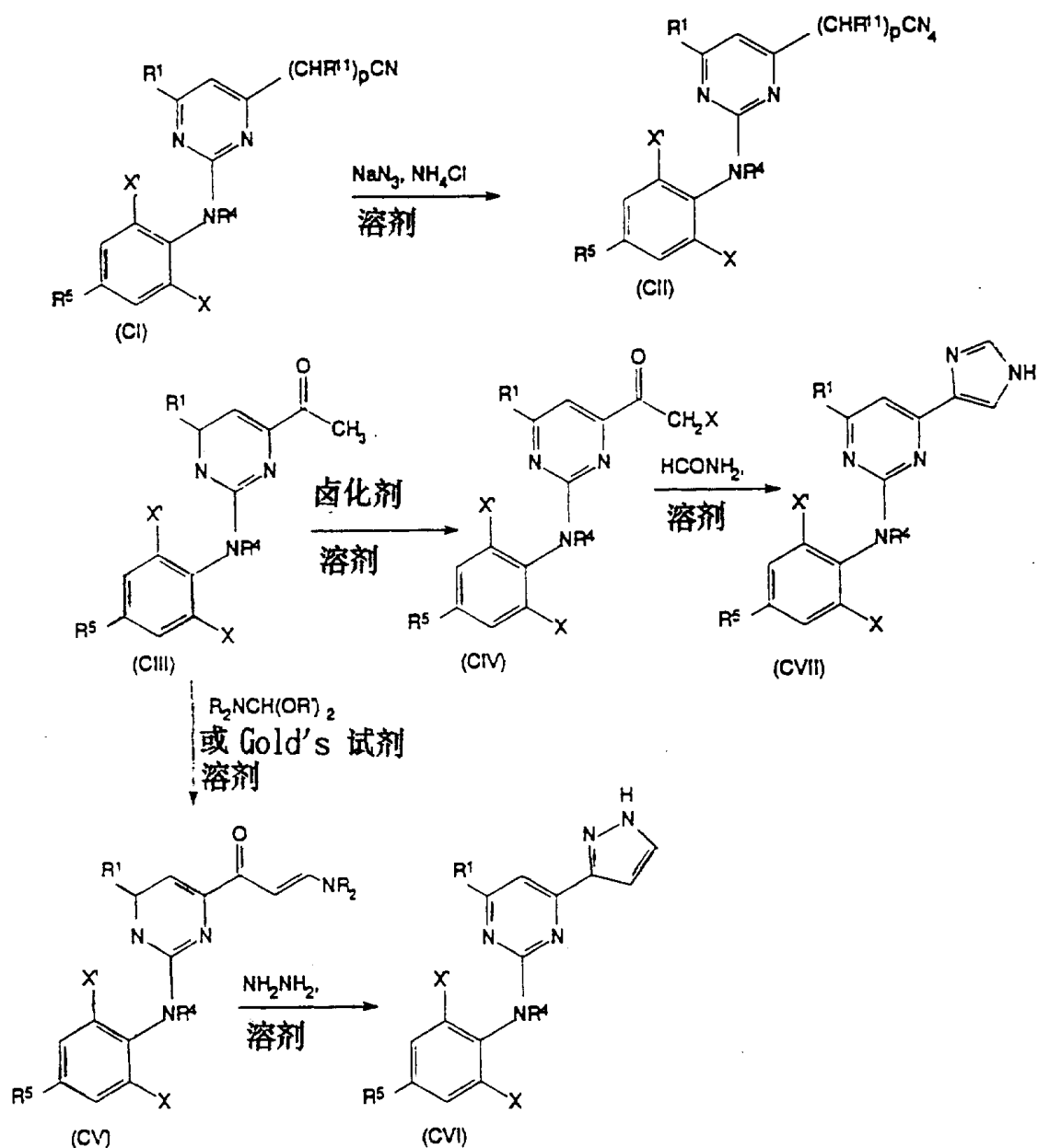
反应路线 2 2



结构式 (I) 的化合物也可以用反应路线 2 3 中所示方法制备。如现有技术 (参见 R. N. Butler, Tetrazole, in Comprehensive Heterocyclic Chemistry; A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds., (New York: Pergamon Press, 1984), pp. 828-832) 所述, 在极性溶剂中高温下 (优选 0 到 150°C), 式 (CI) 的化合物 (式 I, 其中 $Z = CR^2$, $Y = N$, $R^3 = (CHR^{1'})_pCN$) 可以和叠氮化钠及氯化铵反应生成式 (CII) 的四唑。该极性溶剂可以是二烷基甲酰胺 (优选 N, N-二甲基甲酰胺), 二烷基乙酰胺 (优选 N, N-二甲基乙酰胺), 环酰胺 (优选 N-甲基吡咯烷酮), 二烷基亚砷 (优选二甲亚砷) 或者二噁烷。在惰性溶剂中, 式 (CIII) 的化合物 (式 I, 其中 $Y = N$, $Z = CR^2$, $R^3 = COCH_3$) 可以用卤化剂处理得到式 (CIV) 的卤代酮。所述卤化剂包括溴、氯、碘的 N-卤代丁二酰亚胺 (例如, N-溴丁二酰亚胺), N-卤邻苯二甲酰亚胺 (例如, N-溴邻苯二甲酰亚胺) 或者 N-四取代铵的过溴化铵 (例如, 过溴化四乙铵) (参见上文的 March 参考文献, Advanced Organic Chemistry, pp. 539-531; S. Kajigaeshi, T. Kakinami, T. Okamoto, S. Fujisaki, Bull. Chem. Soc. Japan 60: 1159-1160 (1987) 以及其中引用的参考文献)。惰性溶剂包括 1 到 6 个碳原子和 2 到 6 个卤素原子的低级卤代烷烃 (优选二氯甲烷或二氯乙烷), 4 到 10 个碳原子的二烷基醚, 4 到 10 个碳原子的环醚 (优选二噁烷) 以及 6 到 10 个碳原子的芳烃。如现有技术 (H. Brederick and G. Theilig, Chem. Ber. 86: 88-108 (1953)) 中所述, 在有或没有惰性溶剂的情况下, 式 (CIV) 的卤代酮用甲酰胺处理可以转化为式 (CVII) 的咪唑。另一方面, 如现有技术 (参见 J. T. Gupton, S. S. Andrew, C. Colon, Synthetic Communications 12: 35-41 (1982) ; R. F. Abdulla, K. H. Fuhr,

J. Organic Chem. 43: 4248-4250 (1978)) 中所述, 在惰性溶剂中, 在有或没有碱的情况下, 通过和N, N-二(低级烷基)甲酰胺二(低级烷基)缩醛(例如N, N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛)或者Gold试剂(氯化(二甲氨基亚甲基氨基亚甲基)-二甲基铵)反应, 式(CIII)的酮可以转化为插烯酰胺(CV)。所述惰性溶剂包括6到10个碳原子的芳烃, 1到6个碳原子的低级烷基醇, 4到10个碳原子的二烷基醚或者4到10个碳原子的环醚(优选二噁烷)。所述碱可以包括叔胺、碱金属的氢化物(优选氢化钠)、芳香胺(优选吡啶)或碱金属的碳酸盐或醇盐。如现有技术(参见G. Sarodnick, Chemische Zeitung 115: 217-218 (1991); Y. Lin, S. A. Lang, J. Heterocyclic Chem. 14: 345 (1977); E. Stark等, Chemische Zeitung 101: 161 (1977); J. V. Greenhill, Chem. Soc. Reviews 6: 277 (1977)) 中所述, 插烯酰胺(CV)可以和肼在惰性溶剂中缩合形成式(CVI)的吡唑。所述惰性溶剂包括6到10个碳原子的芳香烃、1到6个碳原子的低级烷基醇, 4到10个碳原子的二烷基醚, 或者4到10个碳原子的环醚(优选二噁烷)。

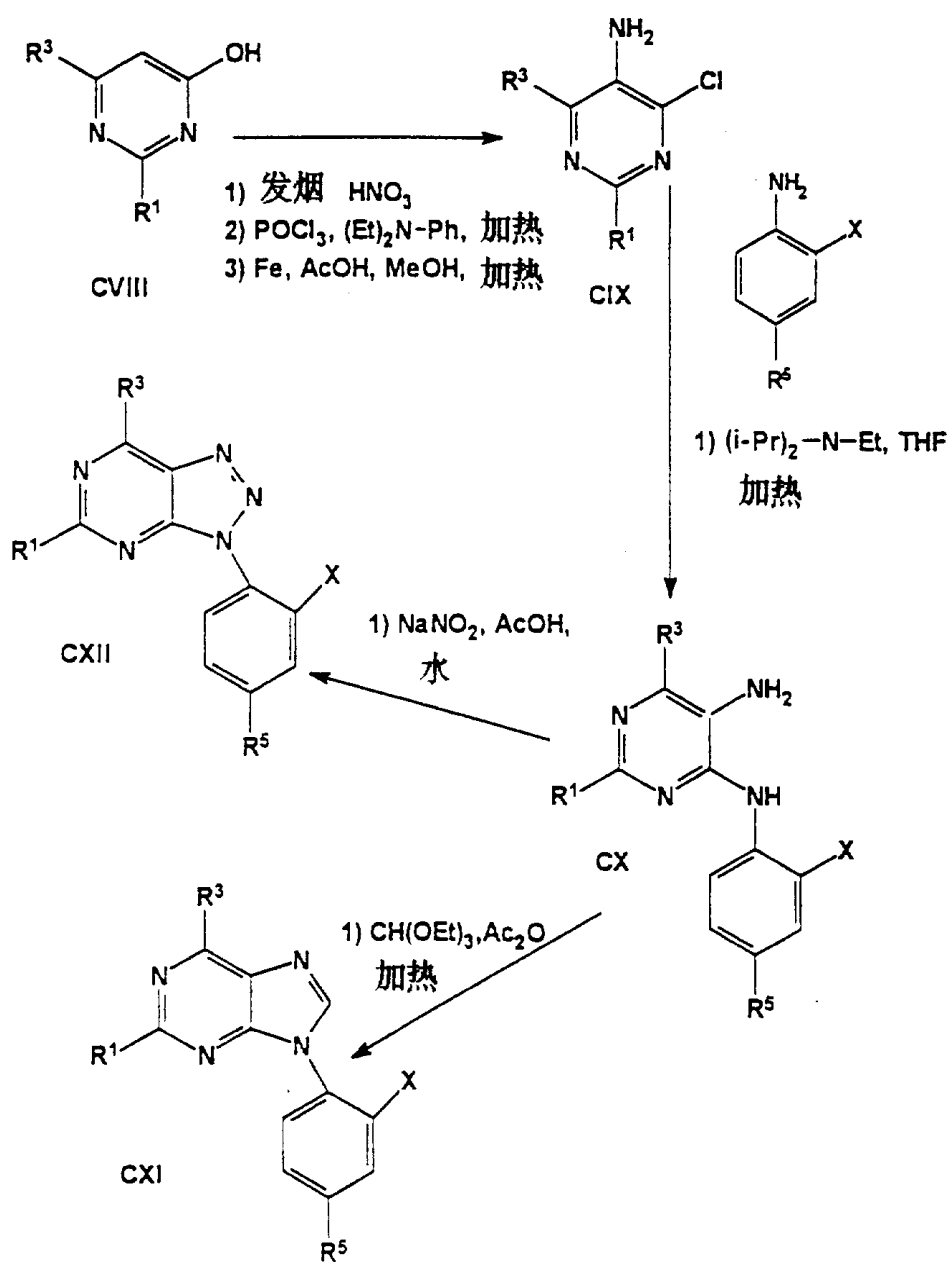
反应路线 2 3



按照反应路线 2 4 和 2 5 中所示方法，很容易合成本发明的嘌呤和 8-氮杂嘌呤类化合物。嘌呤 (CXI) 是从合适取代的嘧啶 (CVIII) 衍生而来。三取代的羟基嘧啶在标准条件下用发烟硝酸硝化。随后用三氯化磷处理把羟基化合物转化为氯代衍生物，再在乙酸和甲醇

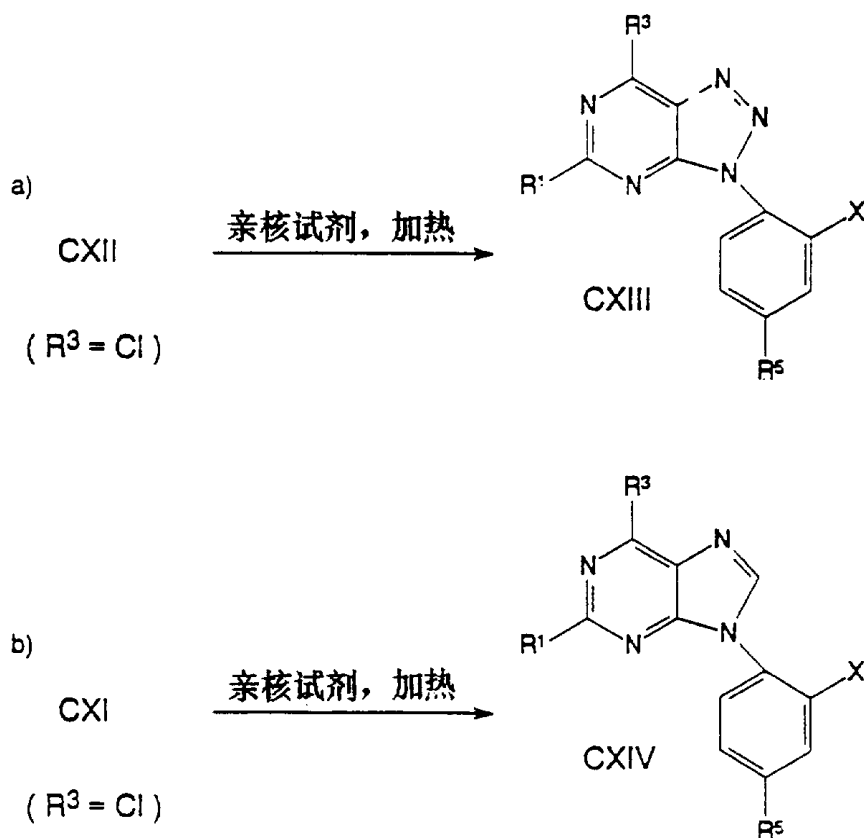
中用铁粉还原硝基生成氨基嘧啶 (CIX)。化合物CIX 在碱催化剂存在下和合适取代的苯胺反应生成苯胺基嘧啶 (CX)，然后在乙酸酐中苯胺基嘧啶 (CX) 和原甲酸三乙酯反应转化为所期望的嘌呤 (CXI)。从化合物CX 起始，通过和亚硝酸钠在乙酸中反应能够制备所期望的 8-氮杂嘌呤。

反应路线 2 4



如果嘌呤的 R^3 基团是氯，这个取代基可以如反应路线 2 5 所示进一步转化为其它的 R^3 取代基。温度在 20 到 200°C 的范围内，在有或者没有惰性溶剂的情况下， R^3 是氯的化合物 (CXII) 和亲核试剂反应产生 8-氯杂嘌呤 (CXIII)。以类似方式，有合适取代的嘌呤 (CXI) 的 R^3 能转化为其它的官能团生成所期望的取代类型的嘌呤 (CXIV)。同样，如果 R^1 基团是氯，经过和合适的亲核试剂反应它可以被转化为其它的官能团。亲核试剂包括胺、羟基或巯基化合物及其盐类。

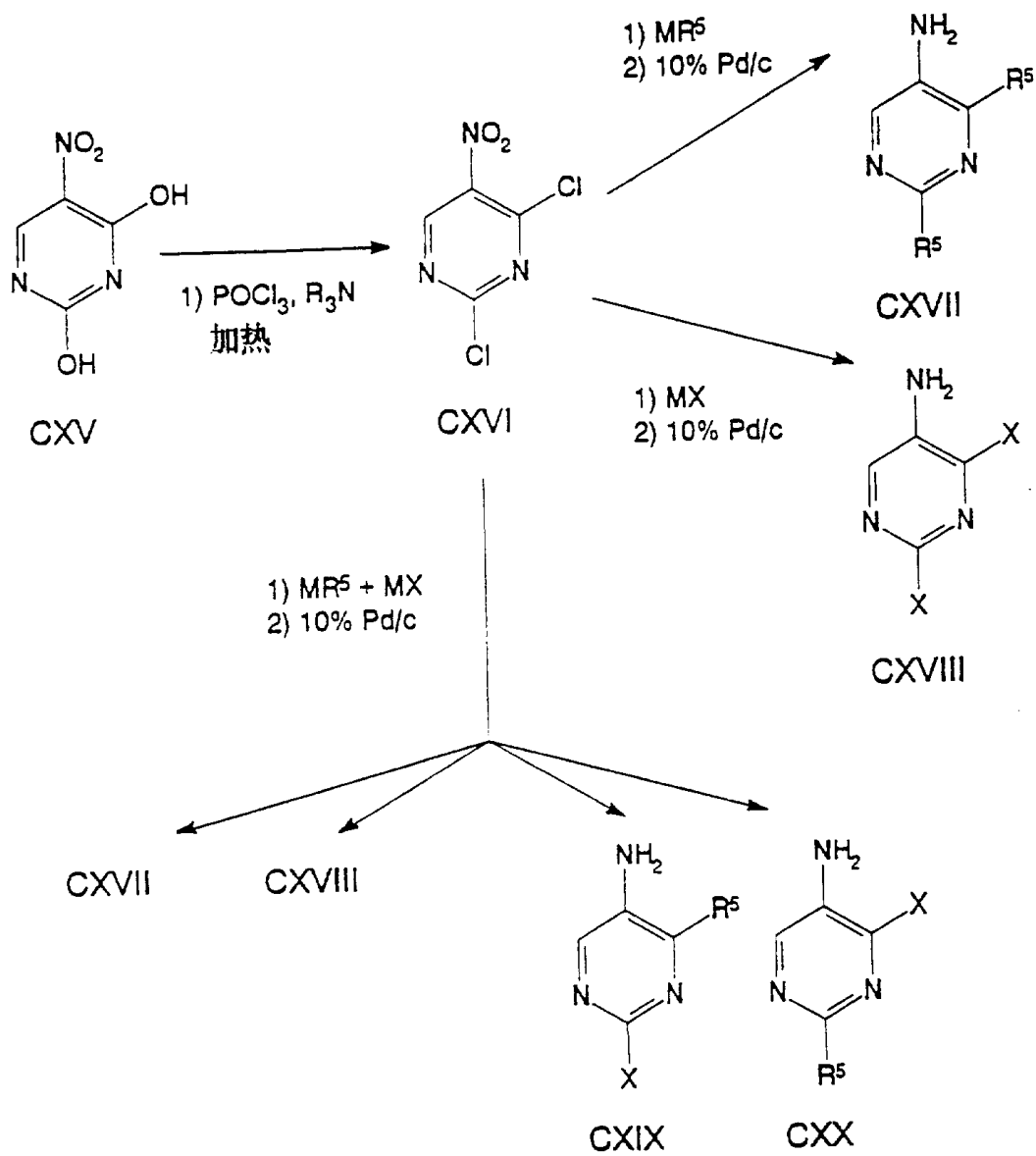
反应路线 2 5



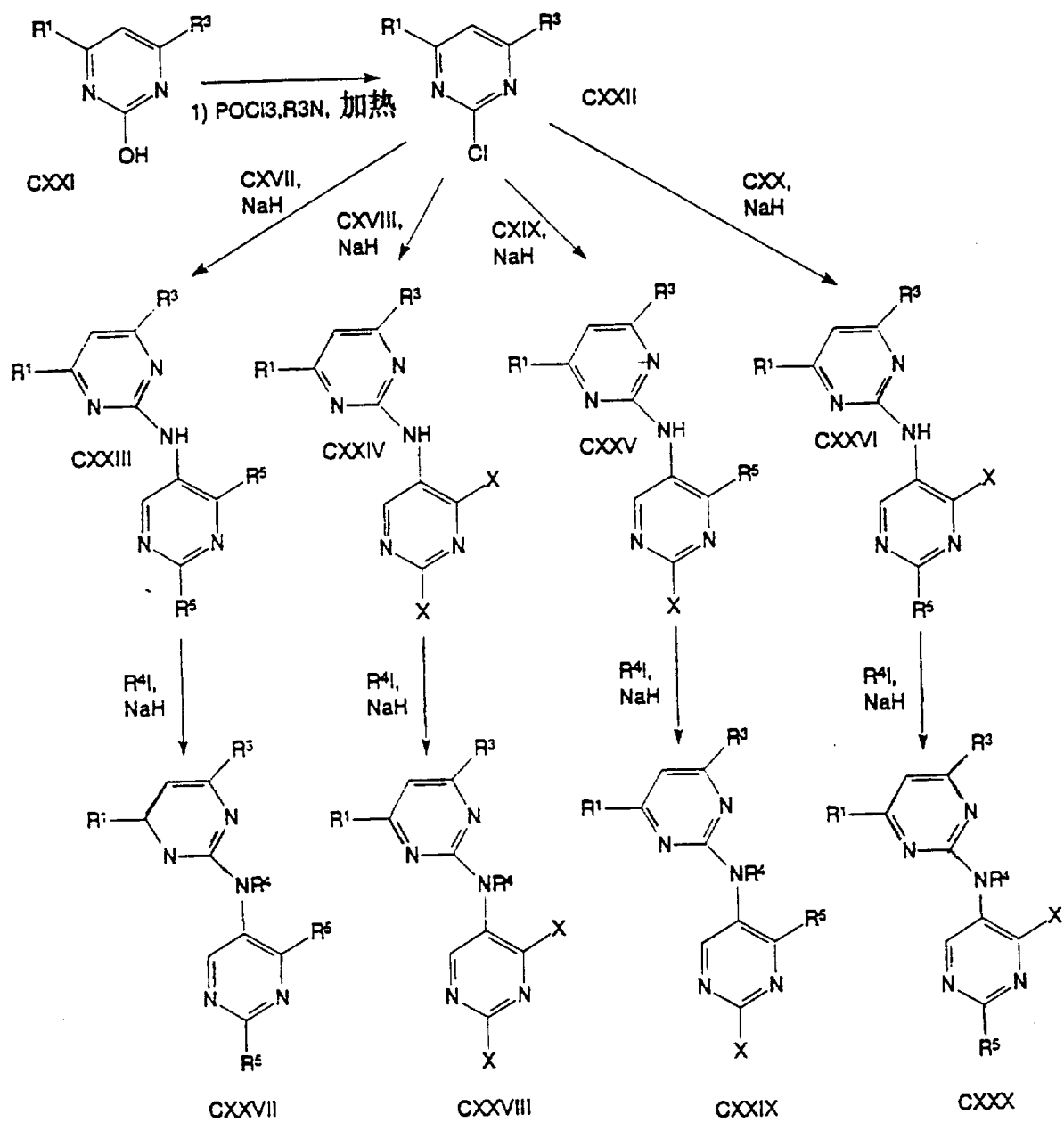
其中，J、K 和 / 或 L 是 N 的式 (I) 的化合物，例如 (CXXVII)、(CXXVIII)、(CXXIX) 或 (CXXX) 可按照反应路线 2 6 和 2 7 所示方法制备。式 (I) 化合物的低级环杂环的制备方法如反应路线 2 6 中所示。2, 4-二羟基-5-硝基嘧啶 (CXV) 通过用三氯化磷处理首先被转化为二氯化物 (CXVI)，然后，化合物 (CXVI) 分别和带有合适的 R⁵ 或 X 基团的 MR⁵ 及 MX 反应转化为对称双取代的嘧啶 (CXVII) 和 (CXVIII)，其中 M 是金属原子。不言而喻，R⁵ 和 X 有相同定义的式 (I) 的化合物处于本发明的范围内。形成不对称双取代化合物 (CXIX) 和 (CXX) 的方法是用等摩尔量的 MR⁵ 和 X 处理得到统计分布的产物 (CXVII)、(CXVIII)、(CXIX) 和 (CXX)，它们可以用一般操作，例如，重结晶或色谱法纯化。

所期望的本发明的 (N-嘧啶基-N-烷基) 氨基嘧啶类化合物可按照反应路线 2 7 的方法制备。合适取代的 2-羟基嘧啶 (CXXI) 通过用三氯化磷处理被转化为 2-氯嘧啶 (CXXII)。在碱例如 NaH 存在下，分别通过用合适的 5-氨基嘧啶，(CXVII)，(CXVIII)，(CXIX) 和 (CXX) 处理 (CXXII) 制备中间体 (N-嘧啶基) 氨基嘧啶 (CXXIII)，(CXXIV)，(CXXV) 和 (CXXVI)。(CXXIII)，(CXXIV)，(CXXV) 和 (CXXVI) 中的氨基用 R⁴ I 和氯化钠处理简单烷基化生成所期望的 (N-嘧啶基-N-烷基) 氨基嘧啶，(CXXVII)，(CXXVIII)，(CXXIX) 和 (CXXX)。

反应路线 2 6

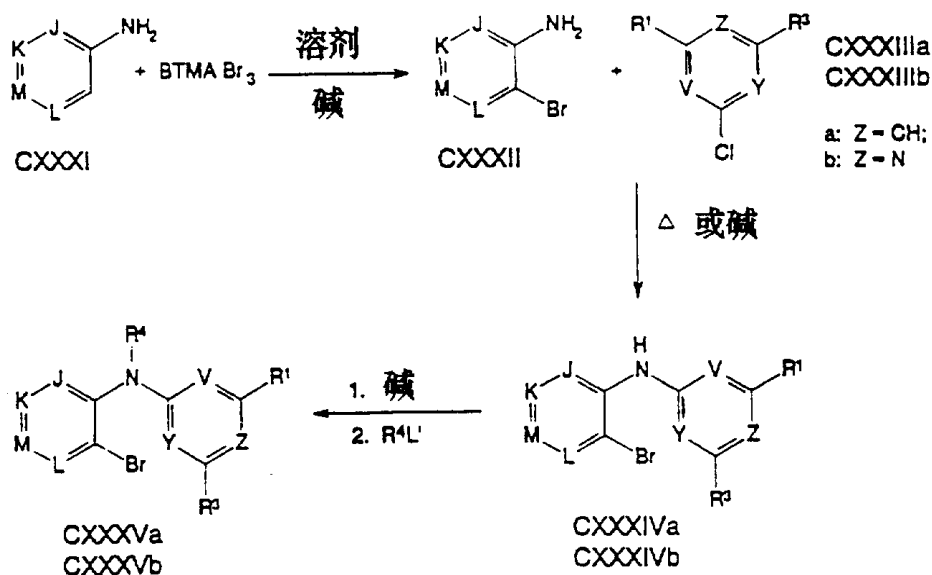


反应路线 27



本发明中的（N-杂环-N-烷基）氨基嘧啶或者（N-杂环-N-烷基）氨基三嗪也可以按照反应路线 2 8 的方法制备。用三溴化四取代铵，优选三溴化苄基三甲基铵（BTMABr₃），市售的氨基取代的杂环（CXXXI）可以被溴化生成合适取代的邻溴-氨基杂环（CXXXII）。该反应在碱存在下，在惰性溶剂中进行，其中，惰性溶剂包括例如，低级醇或者 1 到 4 个碳原子和 1 到 4 个卤素原子的卤代烷烃；碱包括，例如碱金属或碱土金属的碳酸盐。然后化合物（CXXXII）和取代的嘧啶或三嗪（CXXXIII）偶联生成（N-杂环）氨基嘧啶（CXXXIVa）或（N-杂环）氨基三嗪（CXXXIVb）。在碱存在下，（CXXXIVa 或 b）再分别进一步烷基化成目标化合物（N-杂环-N-烷基）氨基嘧啶（CXXXVa）或（N-杂环-N-烷基）氨基三嗪（CXXXVb）。

反应路线 2 8



本发明的化合物及其合成方法由如下实施例和制备例进一步说明，所有温度都是摄氏温度。

实施例 1

N - (2 - 溴 - 4 - 甲基苯基) - N - 甲基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤 A : 将三氯氧化磷 (60ml) 缓慢加入冰浴冷却的 4, 6 - 二甲基 - 2 - 羟基嘧啶 (37.1g) 中, 将混合物于 0 °C 搅拌 15 分钟, 再加热回流 23 小时。将混合物冷却至室温, 缓慢倾在冰上, 用乙醚 (20×100ml) 提取, 合并乙醚层, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩得一类白色晶状固体 (19.77g)。剩余物 进行轻于水的液 / 液 提取 (乙醚) 19.5 小时, 浓缩后再得到类白色晶状固体 (3.53g)。共得到 2 - 氯 - 4, 6 - 二甲基嘧啶 23.31g (收率 55%)。

步骤 B : 将 2 - 溴 - 4 - 甲基苯胺 (2.6g, 1 当量) 加入步骤 A 所得产物 (2.0g) 于乙二醇 (80ml) 的溶液中, 混合物加热回流 4.5 小时。冷至室温后, 混合物在水 (200ml) 和乙酸乙酯 (3×100ml) 之间分配。合并乙酸乙酯层, 用饱和盐水洗, 硫酸镁干燥, 真空浓缩得棕色固体 (4.92g)。产物用硅胶 - 60 柱层析精制, 流动相: 25% 乙酸乙酯的己烷溶液。得到淡褐色粉末状晶体的中间体 N - (2 - 溴 - 4 - 甲基苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺 (3.29g) (收率 80%)。

步骤 C : 将溶于 2 - 甲基 - 2 - 丙醇的叔丁醇钾 (1.0M, 6.8ml) 和碘甲烷 (1.0ml, 5 当量) 加到溶于无水四氢呋喃 (40ml) 的步骤 B 所得产物 (1.0g) 中, 混合物室温搅拌 72 小时, 用水 (50ml) 和乙酸乙酯 (2×100ml) 之间分配, 合并乙酸乙酯层, 用盐水洗, 硫酸镁干燥, 真空浓缩得黄色液体 (1.06g)。粗品用硅胶 - 60 柱层析精制, 流动相: 15% 乙酸乙酯的己烷溶液。得标题化合物的游离碱, 为一粘稠黄色液体 (0.89g, 收率 85%)。元素分析, 计算值

$C_{14}H_{16}BrN_3$: %C: 54.92; %H: 5.27; %N: 13.72; %Br: 26.09。

实测值: %C: 54.61; %H: 5.25; %N: 13.55; %Br: 26.32。

盐酸盐可用无水氯化氢/乙醚制备。mp 120-121°C。

实施例 2

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 甲基
- 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤 A: 将实施例 1, 步骤 A 中所得产物 (2.01g, 14.01mmol), 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯胺 (3g, 14.10mmol) 于乙二醇 (20ml) 中的混合物加热回流 1.5 小时, 然后冷至室温, 在乙酸乙酯 (200ml) 和氢氧化钠水溶液 (1M, 50ml) 之间分配, 有机层用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。剩余物用硅胶层析, 流动相: 5% 乙酸乙酯的己烷溶液, 纯化得到 2 - N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - 4, 6 - 二甲基嘧啶胺 (3.28g)。

步骤 B: 将由步骤 A 所得产物 (1.64g, 5.12mmol) 用于四氢呋喃 (10ml) 中的氢化钠 (60% 于油中, 0.41g, 10.25mmol) 在 25°C 处理 15 分钟并加入碘甲烷 (0.82ml, 13mmol), 混合物于 25°C 搅拌 90 小时, 在水 (30ml) 和乙酸乙酯 (100ml) 之间分配, 再用附加的乙酸乙酯 (60ml) 提取水层, 合并的有机层用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。剩余物用硅胶层析, 流动相: 8% 乙酸乙酯的己烷溶液, 纯化得到为一游离碱的标题化合物 (1.4g)。

将游离碱溶于乙醚 (10ml) 中, 用无水氯化氢乙醚溶液 (1M, 6ml) 处理, 收集析出的固体, 真空干燥即得 (mp 163-164°C)。

实施例 3

N - (2 - 溴 - 4 - 乙基苯基) - N - 甲基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤A：将2-溴-4-乙酰基-N-乙酰苯胺（2g，7.81mmol）溶于三氟乙酸（20ml）中，再加入三乙基甲硅烷（2.8ml，17.5mmol）。使混合物变得温热，在不冷却状况下搅拌反应4小时。然后用浓NH₄OH和NaHCO₃碱化，用乙酸乙酯（2×100ml）提取，合并有机层，用盐水洗，干燥、真空浓缩。剩余物纯度>90%，直接使用于下一步骤。

步骤B：用步骤A中所得产物，重复实施例1中所示的方法，得到较高收率的所需的化合物。

实施例4

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基
-4-吗啉代-6-甲基-2-嘧啶胺

步骤A：将2,4-二氯-6-甲基嘧啶（4g，24.54mmol），吗啉（2.14ml，24.54mmol）和N,N-二异丙基乙基胺（4.52ml）于乙醇（60ml）中的混合物于0℃搅拌3小时，25℃搅拌24小时，然后回流1小时。真空除去溶剂，剩余物在乙酸乙酯（200ml）和氢氧化钠水溶液（1M，50ml）之间分配，用水和盐水洗有机层，干燥、真空浓缩。剩余物用乙酸乙酯/己烷重结晶，得到2-氯-4-吗啉代-6-甲基嘧啶（3.8g）。

步骤B：由步骤A中所得产物（1g，4.67mmol）和2-溴-4-(1-甲基乙基)苯胺（1g，4.67mmol）于乙二醇（6ml）中加热回流1.5小时。冷却后，混合物在乙酸乙酯（100ml）和氢氧化钠水溶液（1M，20ml）之间分配，有机层用水和盐水洗，干燥，于旋转蒸发器中浓缩。剩余物经硅胶层析，流动相：25%乙酸乙酯己烷溶液，纯化得到2-N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-4-吗啉代-6-甲基嘧啶胺（1.5g）。

步骤 C：步骤 B 的产物（1.0g，2.56mmol）用四氢呋喃（10ml）中的氢化钠（60%分散于油中，0.15g，3.75mmol）于 25℃ 处理 20 分钟，接着加入碘乙烷（0.32ml，4 mmol）。混合物于 25℃ 搅拌 24 小时，再加热回流 5 小时。在乙酸乙酯（100ml）和水（20ml）之间分配后，用盐水洗有机层，干燥、真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：12% 乙酸乙酯的己烷溶液，得到为游离碱的标题化合物（0.94g）。

上述标题化合物盐酸盐的制备：将游离碱溶于乙醚（10ml），用无水氯化氢/乙醚（1M，4 ml）处理。收集析出的固体，真空干燥（mp 219–222℃）。

实施例 5

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤 A：将氯化氢/乙醚（1M，38ml，38mmol）加到 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯胺（6g，28.2mmol）和氨基氰（4.7g，112.08mmol）溶于乙酸乙酯（100ml）和乙醇（13ml）中的溶液中，混合物于 25℃ 搅拌 1 小时，经蒸馏将反应体积减至 75ml。剩余物加热回流 3 小时，冷却后，加入乙醚（120ml），析出固体。得到 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基胍盐盐酸盐，干燥（10.4g）不用精制直接用于下一步反应。

步骤 B：将步骤 A 的产物（5.0g，13.47mmol），碳酸钾（1.86g，13.47mmol）和 2, 4 - 戊二酮（2.8ml，27.28mmol）于 N, N - 二甲基甲酰胺（35ml）中的混合物加热回流 24 小时。冷却后，反应溶液在乙酸乙酯（120ml）和氢氧化钠水溶液（0.5M，100ml）之间分配，水层再用乙酸乙酯（120ml）提取一次，合并有机层，用水和盐水洗，

干燥，真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：8%乙酸乙酯的己烷溶液，得到2-N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶胺(3.37g)。

步骤C：以实施例4，步骤C中类似的方法，用溶于四氢呋喃中的氯化钠和碘乙烷将步骤B中层析出的产物(3.0g, 9.37mmol)烷基化，分离得到标题化合物，为游离碱(2.88g)。

盐酸盐的制备：通过实施例4类似的方法，用氯化氢/乙醚得到固体，mp 151-153°C。

实施例6

N-乙基-N-(2-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯基)-4-吗啉代-6-甲基-2-嘧啶胺

步骤A：将乙酰氯(18.8ml, 0.26mol)滴加到冷至0°C的4-羟乙基苯胺(16.55g, 0.12mol)于吡啶(23ml, 0.29mol)和CH₂Cl₂(100ml)中的混合物中。混合物于0°C搅拌2小时，在25°C搅拌48小时，然后加入饱和碳酸氢钠溶液(100ml)，用CH₂Cl₂提取分离，用盐水洗，干燥、真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：25%的EtOAc己烷溶液和1:1 EtOAc/己烷，得到产物(24g, 收率90%)。

步骤B：按照Org. Synth. Coll. Vol I. 111描述的方法对4-乙酰氧基乙基-N-乙酰苯胺进行溴化，其中，N-乙酰苯胺(14g, 63mmol)溶于冰醋酸(70ml)中，将溴(4ml, 77.4mmol)滴加进去，所生成的溶液于25°C搅拌60小时。加入亚硫酸钠溶液(20ml)，接着加入H₂O(200ml)，过滤，得到沉淀的溴化物。滤液再用H₂O(300ml)稀释，冷却，又得到附加量的溴化物。分离的溴化物在盐酸溶液(6M, 100ml)中加热回流2h，然后用固体NaHCO₃

中和所得到的混合物，再用乙酸乙酯（ $2 \times 160\text{ml}$ ）提取。合并有机层，用盐水洗，干燥、真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：EtOAc/己烷 1 : 1。以两步反应总收率20%，得到产物（2.8g）。

步骤 C：2-溴-4-羟乙基苯胺（1.6g，7.3mmol）和2-氯-4,6-二甲基嘧啶（1.1g，7.3mmol）于乙二醇中回流反应1.5小时。冷却后，混合物在EtOAc（100ml）和NaOH溶液（0.5M，25ml）之间分配。水层再用EtOAc（50ml）提取一次，合并有机层，用盐水洗，干燥，真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：EtOAc/己烷 1 : 1，得到产物（1.3g），收率64%。

步骤 D：把步骤 C 的产物（1.39g，4.77mmol）溶在无水 CH_2Cl_2 （30ml）中，将3,4-二氢-2H-吡喃（1.65ml，11.98mmol）加入，接着将浓 H_2SO_4 （0.2ml）加入。混合物于 25°C 搅拌60h，加入固体 K_2CO_3 （1g），接着加入饱和 NaHCO_3 （50ml）。混合物在EtOAc（120ml）和 NaHCO_3 溶液（20ml）之间分配。用盐水洗乙酸乙酯层，干燥、真空浓缩。将溶于无水THF（15ml）中的干燥粗产物用氢化钠（60%分散于油中，380mg）于 25°C 处理15分钟，接着加入碘乙烷（1ml，9.45mmol），混合物于 25°C 搅拌12h，加热回流4h，接着用EtOAc（120ml）和 H_2O （20ml）提取分离。用盐水洗涤EtOAc层，干燥、真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：15% EtOAc/己烷，以两步总收率78%，得到产物（1.6g）。

步骤 E：把步骤 D 产物溶于MeOH（20ml）中，将浓 H_2SO_4 （0.4ml）加入，再加入HCl/乙醚（1M，1.5ml），将混合物于 25°C 搅拌2h，用固体 K_2CO_3 （1g）中止反应，在EtOAc（100ml）、 NaHCO_3 溶液（30ml）和NaOH溶液（2ml，2M）之间分配，水层再用EtOAc（60ml）提取一次，合并EtOAc层，用盐水洗，干燥、真空浓

缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：40% EtOAc/己烷，得到产物（1.23g），收率95%。

步骤F：步骤E的产物用于THF（10ml）中的NaH（60%分散于油中，120mg，3 mmol）于0℃处理5分钟，于25℃处理15分钟。将碘甲烷（0.25ml，4 mmol）加入混合物于25℃搅拌20h，反应溶液在EtOAc（100ml）和H₂O（25ml）之间分配。用盐水洗EtOAc层，干燥，真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：20% EtOAc/己烷，得到产物（680mg）（收率91%），产物用1M HCl/乙醚处理可转化为盐酸盐，mp 117-118.5℃。

实施例7

N-乙基-N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-
-4-吗啉基-6-甲基-2-嘧啶胺

在-78℃，把溶于四氢呋喃（15ml）中的实施例4的游离碱（1.4g，3.34mmol）用正丁基锂（1.6M于己烷中，3.3ml，3.7mmol）处理。搅拌15分钟后，滴加四氢呋喃（5ml）中的碘（1.0g，4 mmol）溶液，于-78℃再搅拌30分钟，升至25℃后，反应溶液在乙酸乙酯（100ml）和亚硫酸氢钠（饱和，20ml）之间分配。水洗乙酸乙酯层，然后用盐水洗，干燥，真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，流动相：15%乙酸乙酯己烷溶液，得固体的标题化合物（0.9g），mp 96-98℃。

实施例8

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基
-6-甲基-4-(2-噻吩基)-2-嘧啶胺

步骤A：把2-氯嘧啶（2.0g）溶于乙醚（50ml）中，冷至-30℃，将于乙醚中的甲基锂溶液（1.4mol/L，15ml）缓慢加入，反

应溶液于 -30°C 搅拌30分钟，再于 0°C 搅拌30分钟。将乙酸（冰乙酸，1.2ml），水（0.5ml）和四氢呋喃（5ml）的混合物加入以终止反应。将溶于四氢呋喃（20ml）中的2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌（4.79g）加入，反应溶液再于室温搅拌5分钟。混合物冷至 0°C ，将氢氧化钠水溶液（3M，50ml）加入，再搅拌10分钟。分出有机层，水洗，硫酸镁干燥。真空除去溶剂，得到的剩余物用硅胶层析纯化（流动相30%乙酸乙酯的己烷溶液， R_f 0.4），得到2-氯-4-甲基嘧啶（1.4g），m. p. $48-50^{\circ}\text{C}$ 。

步骤B：将于己烷中的正丁基锂溶液（1.6M，2.7ml）于 0°C 加到无水乙醚（25ml）中的噻吩（0.66g）中，反应溶液于 0°C 搅拌15分钟，冷至 -30°C 后，将2-氯-4-甲基嘧啶（1.0g）于乙醚（10ml）中的溶液缓慢加入，反应溶液于 -30°C 搅拌30分钟，再于 0°C 搅拌30分钟，然后用醋酸（冰醋酸0.45ml），水（0.5ml）和四氢呋喃（1.0ml）的混合物终止反应。将于四氢呋喃（5ml）中的2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌加入，反应溶液于室温搅拌5分钟，冷至 0°C ，然后加入氢氧化钠水溶液（3M，50ml）。分出有机层，水洗，硫酸镁干燥，蒸去溶剂，剩余粗油状物用硅胶层析（30%乙酸乙酯己烷溶液， R_f 0.55）纯化，得到2-氯-4-甲基-6-(2-噻吩基)嘧啶（0.21g）。元素分析，理论值：%C：51.46；%H：3.33；%N：13.33。实测值：%C：51.77；%H：3.35；%N：12.97。

步骤C：2-溴-4-(1-甲基乙基)苯胺（0.26g）和2-氯-4-甲基-6-(2-噻吩基)嘧啶（0.21g）于乙二醇中加热回流24小时，然后反应混合物用乙酸乙酯稀释，氢氧化钠水溶液

(10%, 3 × 100ml) 洗, 干燥有机层, 除去溶剂得到粗制棕色油状物, 其用硅胶层析精制, 流动相: 20% 乙酸乙酯己烷溶液 (R_f 0.5), 得到固体 N - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 甲基 - 6 - (2 - 噻吩基) - 2 - 嘧啶胺 (0.1g), mp 98-101°C, 质谱 (NH_3 - CI / DDIP) 390 (M+H)⁺。

步骤 D: 将步骤 C 的产物 (0.1g) 缓慢加到氢氧化钠 (50mg) 于无水四氢呋喃中的溶液中, 加完后, 加入碘乙烷 (0.1g), 混合物回流 24 小时。将混合物冷却, 加入水 (0.5ml)。蒸去溶剂, 将粗物料溶解于乙酸乙酯中, 水洗 (3 × 50ml) 和干燥。蒸除溶剂, 粗品用硅胶层析纯化, 流动相: 10% 乙酸乙酯己烷溶液 (R_f 0.5), 得到标题化合物 (70mg), 为游离碱。

用前面报导过的方法可制备盐酸盐, mp 95-97°C; 质谱 (NH_3 - CI / DDIP): 417 (M+H)⁺, 元素分析: 理论值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3 \text{ BrS} \cdot \text{HCl}$): %C: 53.10; %H: 5.09; %N: 9.51。实测值: %C: 53.78; %H: 5.22; %N: 9.10。

实施例 9

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N -
环丙甲基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

用类似于实施例 2 的方法, 通过步骤 A 中代替用 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯胺 (4.0g) 和 2 - 氯 - 4, 6 - 二甲基嘧啶制备标题化合物得到所期望的嘧啶胺中间体, 质谱 (NH_3 - CI / DDIP): 321 (M+H)⁺。本实施例的步骤 B 中通过代替用 (溴甲基) 环丙烷得到所需的物质, 质谱 (NH_3 - CI / DDIP): 374 (M+H)⁺。

制得该游离碱的盐酸盐, mp 146-148°C。

实施例 10

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N -

丙炔基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

通过在实施例 9 中代替用 2 - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯胺基) - 4, 6 - 二甲基嘧啶和氯代丙炔, 标题化合物以游离碱形式分离得到, 质谱 (NH₃ - CI / DDIP) : 358 (M+H)⁺。

制备了该游离碱的盐酸盐。

实施例 11

N - 乙基 - N - (2 - 碘 - 4 - (2 - 甲氧基乙基)

苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺, 盐酸盐

步骤 A : 用类似于实施例 6 中所述的方法以及 Tet. Lett. 33 : 373 - 376 (1992) 中所报道的方法, 4 - 羟乙基苯胺被碘化。将苯胺 (2 g, 14.58mmol) 溶于 25ml 的 CH₃ CN 中, 加入含有 NaHCO₃ (1.68g, 20mmol) 的 15ml 水溶液。混合物加冰冷却至 12 - 15°C, 加入碘 (3.9g, 15.35mmol)。反应混合物在 25°C 搅拌 16 小时, 然后在 EtOAc (100ml) 和 NaOH 溶液 (20ml, 1M) 之间分配。EtOAc 层用盐水洗涤, 干燥后真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化, 用 1 : 1 EtOAc / 己烷洗脱得到 1.8g 产物, 产率 47%。

步骤 B : 步骤 A 的产物 (6.3g, 23.94mmol) 溶于 100ml EtOAc 和 10ml EtOH 的混合溶剂中, 加入氨基胍 (4.7g, 112.5mmol), 接着加入 31ml 的 1M HCl 乙醚溶液。反应瓶装上蒸馏头, 蒸去 50ml 溶剂。剩余混合物用 15ml EtOH 稀释, 加热回流 5 小时。冷却后, 加入 100ml Et₂O, 沉淀的盐用 EtOAc 洗涤, 干燥后得 4.5g 产物, 产率 55%。

步骤 C : 将步骤 B 得到的钷盐 (8.53g, 24.95mmol), 碳酸钾

(3.84g, 27.72mmol) 和 2, 4-戊二酮 (9 ml, 42.65mmol) 在 DMF (70ml) 中加热回流 16h。反应混合物在 EtOAc (150ml) 和 50ml H₂O 之间分配, 有机层用 H₂O (2 × 80ml) 和盐水洗涤后, 干燥并在减压下浓缩。剩余物用硅胶层析精制。用 1 : 1 EtOAc / 己烷洗脱得到 2.8g 产物, 产率 30%。

步骤 D : 3.3g (8.93mmol) 步骤 C 的产物溶于 60ml CH₂Cl₂ 中, 加入 3.1ml (22.7mmol) 的 3, 4-二氢-2H-吡喃及 0.5ml 的浓硫酸, 反应混合物在 25℃ 搅拌 16 小时, 再加入 0.2ml 的硫酸, 继续搅拌 3 小时。加入 100ml EtOAc 和 100ml 饱和 NaHCO₃ 溶液, 将两层分开。水层再用 100ml 的 EtOAc 萃取, 合并有机层, 用 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥后减压浓缩。剩余物用硅胶层析纯化, 用 20% EtOAc / 己烷洗脱得到 1.2g 产物, 产率 31%。

步骤 E : 将步骤 D 得到的产物溶于 15ml 无水 THF 中, 加入 NaH (60% 分散于油中, 220mg, 5.5mmol)。混合物在 25℃ 搅拌 15 分钟, 加入 0.5ml (5.7mmol) 的碘乙烷。反应混合物在 25℃ 搅拌 16 小时, 然后加热回流 2 小时。反应产物在 100ml EtOAc 和 30ml H₂O 之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥后真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化, 用 10% EtOAc / 己烷洗脱得到 1.1g 产物。此产物溶于 20ml MeOH 中, 加入 3ml 的 1M HCl 乙醚溶液, 混合物在 25℃ 搅拌 2 小时。然后加入 30ml 1M 的 NaOH, 用 EtOAc (100ml) 提取。EtOAc 层用盐水洗涤后, 干燥并真空浓缩。剩余物未经纯化直接用于下一步反应。

步骤 F : 将步骤 E 的产物 (950mg, 2.4mmol) 溶于 10ml 的无水 THF 中, 用 NaH (60% 分散于油中, 140mg, 3.5mmol) 处理, 在 25℃ 搅拌 15 分钟后加入 0.25ml 碘乙烷 (4mmol)。得到的混合物 25℃ 搅拌 16 小时, 然后在 EtOAc (100ml) 和水 (20ml) 之间分配。有机

层用盐水洗涤后，干燥并真空浓缩。剩余物用硅胶层析纯化，用20% EtOAc/己烷洗脱得500mg 产物，用通常方法把产物转化为盐酸盐，mp 129-131°C。

实施例 1 2

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N -
乙基 - 4 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤 A：用实施例 8 的步骤 C 中所述相同方法，将实施例 8 的步骤 A 得到的产物 (0.2g) 和 2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯胺偶联得到粘稠的油状物 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - 4 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 (0.7g)；质谱 (NH₃ - CI/DDIP)：307 (M+H)⁺。

步骤 B：用实施例 8 的步骤 D 中所述相同方法，步骤 A 的产物用碘乙烷烷基化生成所需的产物 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺 (0.3g)，产物以游离碱形式存在。

此产物的盐酸盐用通常方法制备，mp 145-147°C。质谱 (NH₃ - CI/DDIP)：334 (M+H)⁺。

实施例 1 3

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
甲基 - 6 - (N - 甲基 - 2 - 羟乙基氨基) - 2 - 嘧啶胺

步骤 A：将1.0g 2, 4-二氯-6-甲基嘧啶和0.4g 2-(甲氨基)乙醇的乙醇溶液(50ml)回流24小时。蒸干溶剂得到粗产物，将其用硅胶层析纯化，用含5%甲醇的氯仿洗脱得到370mg 2-氯-4-甲基-6-(N-甲基-2-羟乙基氨基)嘧啶。质谱(NH₃-CI/DDIP)：202(M+H)⁺。

步骤 B：步骤 A 产物中的羟基在无水四氢呋喃中用 N, N-二(1-甲基乙基)乙胺和溴甲基甲基醚(0.35g)处理以甲氧甲基醚的形式(MOM-醚)被保护,得到保护的产物(310mg, 质谱 246 (M+H)⁺), 此保护产物无需纯化直接应用。

步骤 C：用实施例 8, 步骤 C 的方法, 保护的 MOM-醚和 2-溴-4-(1-甲基乙基)苯胺偶联。在这些条件下, 甲氧甲基保护基也被去除得到 N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-4-甲基-6-(N-甲基-2-羟乙基氨基)-2-嘧啶胺(质谱 NH₃-CI/DDIP 379 (M+H)⁺)。为进行后继反应, 此羟基如步骤 B 所述被再保护, (MOM-醚质谱 (NH₃-CI/DDIP)): 453 (M+H)⁺)。用实施例 8, 步骤 D 的方法, 用碘乙烷进行烷基化。在甲醇(5 ml)和盐酸(1 M, 5 ml)溶液中, 室温搅拌 24 小时 MOM-醚脱保护。同前加工并分离, 标题化合物以游离碱形式得到。

盐酸盐用上述方法制备。高分辨质谱: 407.144640 (M+H)⁺; 理论值 407.144648 (M+H)⁺。

实施例 14

N-乙基-N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-4-硫代吗啉代-6-甲基-2-嘧啶胺, 5-氧化物

按照 J. H. Bushweller 等, J. Org. Chem. 54: 2404, (1989) 的方法, 用高碘酸钠氧化实施例 22 的产物, 得到所需的产物。

实施例 15

N-(2-溴-4-(异丙氧基)苯基)-N-乙基-4,6-二甲基-2-嘧啶胺

步骤 A: Kajigaeshi 等人在 Bull. Chem. Soc. Jpn. 61: 597-599 (1988) 中报道, 2-溴-4-异丙氧基苯胺的合成通过 4-异

丙氧基苯胺的溴化完成。4-异丙氧基苯胺、1当量的三溴化苄基三甲基铵和2当量的碳酸钙在MeOH:CH₂Cl₂ (2:5)的溶液中室温搅拌1小时。过滤除去固体物，滤液减压蒸发。剩余物溶于水中，用CH₂Cl₂提取此混合物三次。将提取液合并，用硫酸镁干燥，过滤，减压蒸发得到一棕色油状物，其用硅胶柱纯化，用含15% EtOAc的己烷洗脱。(R_f=0.43)。

步骤B：应用实施例1中步骤B-C的工艺，用步骤A所得的苯胺替代得到标题化合物。

实施例 1 6

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-甲基-6-(4-吗啉基羰基)-2-嘧啶胺

搅拌下往悬浮于无水THF(10ml)中的氢化钠(60%分散于油中，0.24g, 60mmol)中加入0.52g(6.0mmol)吗啉；把反应混合物加热至回流温度，搅拌1小时。然后冷却反应混合物至室温，加入2.0g 2-(N-(2-溴-4-(2-丙基)苯基)-N-乙基氨基)-4-甲氧羰基-6-甲基嘧啶(5.1mmol)，继续搅拌26小时。再把反应混合物倒入1N NaOH溶液中，搅拌并用EtOAc提取三次。合并有机层，用硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩。柱层析(Et₂O洗脱)纯化得到固体的标题化合物900mg，产率39%；

mp 145°C; NMR (CDCl₃, 300 MHz):d 7.5 (d, 1H, J = 1), 7.2 (dd, 1H, J = 7,1), 7.1 (d, 1H, J = 7), 6.8 (br s, 1H), 4.3-4.15 (m, 1H), 3.9-3.3 (m, 11H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9 (septet, 1H, J = 7), 1.3 (d, 6H, J = 7), 1.15 (t, 3H, J = 7);

元素分析 (C₂₁H₂₇BrN₄O₂)，计算值：C, 56.38, H, 6.08, N, 12.52, Br, 17.86；实测值：C, 56.07, H, 6.05, N, 12.29, Br,

18.08。

实施例 17

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 6 - 甲基 - 4 - (4 - 吗啉基甲基) - 2 - 嘧啶胺

氮气氛下，室温搅拌750mg (1.72mmol) 的 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (4 - 吗啉基羰基) - 2 - 嘧啶胺在1.4ml 无水THF 中的溶液，滴加入甲硼烷的THF 溶液 (1M, 3.6ml, 3.6mmol)。然后把反应混合物升温至回流温度，搅拌20 小时。冷至室温后，缓慢加入3.5ml 的乙酸，混合物再加热至回流温度，搅拌30 分钟。冷至室温后，反应混合物倒入3N NaOH 溶液中，混合并用EtOAc 提取三次。合并的有机层用MgSO₄ 干燥，过滤，减压浓缩。剩余物经柱层析 (EtOAc 洗脱) 纯化得到油状的标题化合物 300mg，产率39%，(R_f = 0.3)；

NMR (CDCl₃, 300 MHz): d 7.5 (s, 1H), 7.2 (d, 1H, J = 7), 7.15 (d, 1H, J = 7), 6.5 (s, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 7H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.9 (septet, 1H, J = 7), 2.55-2.35 (br m, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.3 (d, 6H, J = 7), 1.2 (t, 3H, J = 7);

CI-HRMS: 计算值: 433.1603 (M+H), 实测值: 433.1586。

实施例 18

2 - ((2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) 乙基氨基) - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶羧酸甲酯

氮气氛下在室温往氯化钠 (60%分散于油中, 4.8g, 120mmol) 的THF (150ml) 溶液中在30 分钟内分批加入42.8g (118mmol) 2 - ((2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) 氨基) - 6 - 甲基 - 4 -

嘧啶羧酸甲酯。不再产生气体后，一次加入31.2g (16ml, 200mmol) 的碘乙烷，加热反应混合物，轻微回流24小时。冷至室温后，用水小心终止反应，反应混合物用乙酸乙酯提取三次。合并的有机层用水洗涤两次，硫酸镁干燥，过滤，减压下蒸去溶剂得到棕色油状物。油状物经柱层析 (Et₂O:己烷 1:1 洗脱) 纯化得到两个馏分：(1) 2 - ((2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) 氨基) - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶羧酸甲酯4.6g, 产率11%, R_f=0.8 和 (2) 20g 的粗品油状标题化合物 (R_f=0.7)。用己烷重结晶，真空干燥得到固体的标题化合物18.0g, 产率39%:

mp 81-82°C: NMR(CDCl₃, 300 MHz):d 7.5 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 7), 7.15 (d, 1H, J = 7), 7.1 (s, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 4H), 2.95 (septet, 1H, J = 7), 2.3 (br s, 3H), 1.3 (d, 6H, J = 7), 1.25 (t, 3H, J = 7);

CI-HRMS: 计算值: 392.0974 (M+H), 实测值: 392.0960。

实施例 19

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - (4 - 甲基哌嗪基羰基) - 2 - 嘧啶胺

用和实施例 16 所用的类似方法，但是用 4 - 甲基哌嗪替代得到所需的产物；mp 81-82°C。

实施例 20

N - (2 - 溴 - 4 - (2 - 羟乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

如前所述，用HCl·乙醚脱去THP-羟基保护基得到标题化合物；mp 58-60°C。

实施例 2 1

N-甲基-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基乙基)苯基)-4,6-二甲基-2-嘧啶胺

步骤 A：用实施例 1 的方法，用 2-氨基-5-甲基苯酚替代得到中间体仲胺。

步骤 B：通过在 THF 中，用过量的氢化钠和碘甲烷对氨基和酚羟基双甲基化得到所需的产物。

实施例 2 2

N-乙基-N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-4-硫代吗啉代-6-甲基-2-嘧啶胺

用实施例 1 1 的碘化方法和实施例 4 中所述的一般合成方法得到所需的化合物；mp 51-53°C。

实施例 2 3

N-[2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基]-N-乙基-4-甲基-6-(4-吗啉基)-1,3,5-三嗪-2-胺

步骤 A：在氮气保护下于 -20°C，在 10 分钟的期间内，把溴化甲基镁 (300mmol, 3 M 乙醚溶液, Aldrich) 滴加到氰尿酸氯 (12.9g, 69.9mmol) 的 CH₂Cl₂ (300ml) 溶液中，并继续在 -20°C 搅拌 4.5 小时，保持反应温度低于 -15°C 以下滴加 36ml 水。使反应混合物升至室温，加入 40g 硫酸镁。静置 1 小时。反应混合物过滤，除去溶剂剩下一黄色固体 (11.06g)。此物质用快速柱层析 (CH₂Cl₂ 洗脱, 硅胶) 纯化得到白色固体的 2,4-二氯-6-甲基-S-三嗪 7.44g, 产率 65%。

步骤 B：氮气保护下，2,4-二氯-6-甲基-S-三嗪 (3g, 18.29mmol), 2-溴-N-乙基-4-异丙基苯胺 (6.07g, 25.07

mmol) 和二异丙基乙基胺 (3.2g, 25.07mmol) 在二噁烷 (60ml) 中加热回流三小时。除去溶剂, 剩余物用快速柱层析 (CH₂Cl₂ 洗脱, 硅胶) 纯化得到透明的油状产物 (4.58g), 产率68%。

步骤 C: 氮气保护下在室温把步骤 B 得到的产物 (500mg, 1.35 mmol) 溶于20ml 二噁烷中, 一次加入247mg (2.84mmol) 吗啉。室温下继续搅拌 17 小时。除去反应溶剂, 剩余物用乙酸乙酯/己烷 (1 : 3) 沉淀。沉淀物用快速柱层析 (EtOAc/己烷, 1 : 3 洗脱, 硅胶) 纯化。收集的产物为透明油状物 (550mg), 产率97%。

C₁₉H₂₆N₃OBr

实施例 2 4

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - 甲基 - 6 - (羟甲基) - 2 - 嘧啶胺

氮气保护下, 实施例 1 8 的产物和1.5 当量的硼氢化锂在无水 THF 中搅拌 5 0 小时。然后把反应混合物倒入水中, 用CHCl₃ 提取三次。合并的提取液用硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂得到产率近乎定量的淡黄色油状产物。

实施例 2 5

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - 甲基 - 6 - (甲氧基甲基) - 2 - 嘧啶胺

氮气保护下, 在无水THF 中的实施例 2 4 的产物和1.1 当量的氢氧化钠中, 加入1.1 当量的碘甲烷。四小时后, 把反应物倒入水中并用 CHCl₃ 提取三次。合并的提取液用硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸发。剩余物用硅胶层析纯化, 用含10% EtOAc 的己烷洗脱得到淡黄色油状物。(R_F=0.37)

实施例 26

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - 甲基 - 6 - 甲硫基 (*thiomethyl*) - 2 - 嘧啶胺

步骤 A : 2 - 溴 - 4 - 异丙基苯胺 (8.9g, 42mmol) 和 6 - 羟基
- 4 - 甲基 - 2 - 甲硫基嘧啶 (5g, 32mmol) 在氮气保护下化合,
在 190℃ 加热 8 小时。反应混合物冷至室温。剩余物用快速层析
(CH₂ Cl₂ / MeOH, 25 : 1 洗脱, 硅胶) 纯化得到 9.16g 白色固体,
产率 89%。

步骤 B : 步骤 A 的产物 (6g, 18.6mmol) 和三氯氧化磷 (20ml,
214mmol) 在氮气保护下回流 15 分钟。将反应混合物冷至室温, 缓
慢倾入 200g 冰中, 搅拌约 30 分钟至冰融化, 水溶液用乙酸乙酯提
取 (3 × 100ml)。合并的有机层用 100ml 水和 100ml 盐水处理后,
用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸去溶剂剩下 6.1g 的褐色油状物。此油
状物用快速层析 (CH₂ Cl₂ / 己烷, 1 : 1 洗脱, 硅胶) 纯化得到
4.48g 透明油状物, 产率 70%。

步骤 C : 氮气保护下, 步骤 B 的产物 4.3g (12.65mmol) 溶于
30ml 二甲基甲酰胺中, 少量分批加入氢化钠 (658mg, 16.45mmol,
60% 分散于油中)。加完后室温下继续搅拌 4 小时, 反应混合物中加
入 100ml 水并用乙酸乙酯提取 (3 × 100ml)。合并的有机层用 100ml
水和 100ml 盐水处理。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸去溶剂剩
下 4.8g 褐色油状物。此物质用快速层析 (EtOAc / 己烷, 1 : 6 洗脱,
硅胶) 纯化得到 4.4g 油状物, 产率 95%。

步骤 D : 氮气保护下, 步骤 C 的产物 (2g, 5.4mmol) 和硫代甲
醇钠 (558mg, 7.6mmol) 在 50ml 二噁烷中加热回流 20 小时。蒸去

溶剂后，剩余物用快速层析（CH₂Cl₂ / 己烷，1 : 1 洗脱，硅胶）纯化得到1.86g 透明油状物，产率91%。分析：MS（NH₃ - CI / DDIP）：380（M+H）⁺。

实施例 2 7

N - （ 2 - 溴 - 4 - （ 1 - 甲基乙基 ） 苯基 ） - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - （ 甲硫基 ） - 2 - 嘧啶胺，S - 二氧化物

氮气保护下，把实施例 2 6 的产物1.8g（4.8mmol）溶于100ml CH₂Cl₂ 中，少量分批加入3.16g 的 3 - 氯过氧苯甲酸（14.67mmol，纯度80 - 85%），加完后继续搅拌 3 0 分钟。未反应的过氧化物用 5 ml 10% 硫化钠消耗掉，反应混合物用150ml CH₂Cl₂ 稀释，随后用100ml 5 % 碳酸氢钠和100ml 盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，蒸去溶剂剩下2.19 克黄色油状物。此物质用快速层析（CH₂Cl₂ 洗脱，硅胶）纯化得到1.6 克油状物，产率79%。MS（NH₃ - CI / DDIP）：412（M+H）⁺。

实施例 2 8

N - （ 2 - 溴 - 4 - （ 1 - 甲基乙基 ） 苯基 ） - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - （ 甲硫基 ） - 2 - 嘧啶胺，S - 氧化物

往实施例 2 6 产物（770mg，2 mmol）的甲醇溶液（200ml）中一次加入高碘酸钠（648mg，3 mmol）的水（10ml）溶液，将反应混合物回流 2 8 小时。蒸去反应溶剂，剩余物在乙酸乙酯（200ml）和水（50ml）之间分配。分出有机层用50ml 盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，蒸去溶剂得到820mg 褐色剩余物。此物质用快速层析（EtOAc / 己烷，1 : 1 洗脱，硅胶）纯化得到570mg 油状物，产率71%。MS（NH₃ - CI / DDIP）：396（M+H）⁺。

实施例 2 9

N - [2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基] - N - 乙基 - 4 - 甲基 - 6 - 苄氧基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺

把苄醇 (197mg, 1.82mmol, 1.2 当量) 缓慢加入到 NaH (73mg 60% 油分散液, 1.82mmol) 的无水 DMF 溶液中, 室温搅拌 15 分钟。然后加入实施例 2 3 之步骤 B 的产物 (560mg, 1.52mmol), 将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。再把反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯提取三次。有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品油状物经硅胶层析, 用含 20% 乙酸乙酯的己烷洗脱得到标题化合物。

$C_{22}H_{25}N_4 OBr$ 计算值: C, 55.46, H, 5.46, N, 11.76; 实测值: C, 55.30, H, 5.41, N, 12.02。

实施例 3 0

N - [2 - 碘 - 4 - 二甲基羟基甲基苯基] - N - 乙基 - 4, 6 - 二氯 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺

步骤 A: 把 4 - 氨基苯甲酸乙酯 (5.0g, 30.27mmol) 和碳酸氢钠 (3.81g, 45.40mmol, 1.5 当量) 加入到二氯甲烷和水 50:50 的混合溶剂中。混合物冷却至 0℃, 缓慢加入 I_2 (11.53g, 45.40mmol, 1.5 当量)。再把反应混合物升至室温, 搅拌 72 小时。然后将两层分开, 水层用二氯甲烷洗涤。合并所有有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。得到的油状物经硅胶层析纯化, 用含 30% 乙酸乙酯的己烷洗脱得到 3 - 碘 - 4 - 氨基苯甲酸乙酯。 $C_9 H_{10} NO_2 I$ MS 294 (M+H)⁺ 309 (M+NH₄)⁺。

步骤 B: 搅拌下往 NaH (0.21g, 5.2mmol) 的 25ml 无水 DMF 溶液中加入步骤 A 的产物 (1.0g, 3.4mmol), 室温搅拌 10 分钟。然后加入 0.8g (5.2mmol) 碘乙烷, 搅拌 24 小时。再把反应混合物倒入

水中，用乙酸乙酯提取。有机层用硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩。粗产物经硅胶层析纯化，用含30%乙酸乙酯的己烷洗脱得到3-碘-4-(N-乙基)氨基苯甲酸乙酯， $C_{11}H_{14}NO_2$ I MS 320 (M+H)⁺。

步骤C：把步骤B的产物(0.32g, 1.0mmol)溶于二噁烷中，缓慢加入氰尿酸氯(0.18g, 1.0mmol)。反应物加热回流4小时，再室温搅拌24小时。然后倒入水中，用乙酸乙酯提取。有机层用硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩。粗产物经硅胶层析纯化，用含10%乙酸乙酯的己烷洗脱得到N-[2-碘-4-乙氧羰基苯基]-N-乙基-4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-胺。 $C_{14}H_{13}N_4O_2Cl_2$ I MS 467 (M+H)⁺。

步骤D：把步骤C的产物(0.26g, 0.6mmol)溶于20ml二氯甲烷中，冷却至-20℃。缓慢加入溴化甲基镁(3M乙醚溶液, 0.9ml, 0.33g, 3.0mmol, 5当量)。使反应混合物升至室温，搅拌4小时，然后倒入水中，分层。水层用二氯甲烷提取，合并有机层，用硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩。粗产物经硅胶层析纯化，用含30%乙酸乙酯的己烷洗脱得到标题化合物。 $C_{15}H_{18}N_4OCl$ MS 453 (M+H)⁺。

实施例 3 1

N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-烯丙基
-4-吗啉代-6-甲基-2-嘧啶胺

mp 109-112℃。元素分析($C_{21}H_{27}N_4IOHCl$)：理论值 C：48.99，H：5.48，N：10.88，I：24.65，Cl：6.89。实测值：C：48.81，H：5.43，N：10.59，I：24.67，Cl：6.86。

实施例 3 2

N-(2-碘-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基
-4-氯-6-甲基-2-嘧啶胺

胍由相应的胍盐用 K_2CO_3 处理得到，取胍的粗品39.5mmol，15ml (118mmol) 乙酰乙酸乙酯和2.0g (14.47mmol) K_2CO_3 在120ml 无水乙醇中加热回流100 小时。然后减压蒸去溶剂，剩余物经硅胶层析纯化，用40% EtOAc/己烷洗脱得到4 克产品，三步的总产率27%。

把上面反应得到的4-羟基嘧啶(2.47g, 6.69mmol)溶于20ml $POCl_3$ 中，在25℃搅拌4 小时。将反应混合物倒入冰中，搅拌30 分钟，用100ml EtOAc 提取。EtOAc 提取液用盐水洗涤，干燥，减压蒸去溶剂。剩余物经硅胶层析纯化，用20% EtOAc/己烷洗脱得到1.64 克相应的4-氯嘧啶，产率63%。

取上步得到的4-氯嘧啶1.6 克(1.43mmol)和溶于10ml 无水DMF 中的0.33 克(8.25mmol)的NaH(60%油分散液)在25℃一起搅拌15 分钟。然后加入0.7ml(8.75mmol)的EtI，反应物在0℃搅拌2 小时，在25℃搅拌16 小时。在100ml EtOAc 和25ml 水之间分配，EtOAc 层用水(2×30ml)、盐水洗涤，干燥并减压蒸去溶剂。剩余物经硅胶层析纯化，用8% EtOAc/己烷洗脱得到1.2 克的粘稠的液体产物，产率70%； $C_{16}H_{19}N_3ClI$ 的元素分析：理论值：C: 46.23, H: 4.61, N: 10.11, Cl: 8.53, I: 30.53。实测值：C: 46.36, H: 4.57, N: 9.89, Cl: 8.79, I: 30.38。

实施例 3 3

N-(2-甲硫基-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4(S)-(N-甲基-2'-吡咯烷子基甲氧基)-6-甲基-2-嘧啶胺

氮气保护下，在10ml 无水THF 中的上述的氯嘧啶0.66 克(1.59 mmol)，70mg(1.76mmol)，NaH(60%油分散物)和0.19ml(1.6 mmol)的(S)-N-甲基脯氨酸在25℃搅拌36 小时，然后回流2

小时。混合物在10ml EtOAc 和20ml 水之间分配，EtOAc 层用水、盐水洗涤，干燥，减压蒸去溶剂。剩余物经硅胶层析纯化，用0.5% $\text{NH}_4\text{OH} / 5\% \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱得到340mg 产品，此产品用1 M 的HCl 乙醚溶液处理转化为二盐酸盐。mp 101-103°C (分解)。
 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4 \cdot 10 \cdot 2\text{HCl}$ 元素分析：理论值 C: 46.57, H: 5.86, N: 9.88, Cl: 12.50; 实测值 C: 46.49, H: 6.02, N: 9.45, Cl: 12.69。

实施例 3 4

N - (2, 6-二溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - 4 - 硫代吗啉代 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺

把580mg (2.46mmol) 2 - 氯 - 4 - 硫代吗啉代 - 6 - 甲基嘧啶, 793mg (2.7mmol) 2, 6-二溴 - 4 - 异丙基苯胺和216mg (5.4mmol) NaH (60% 油溶液) 在甲苯中回流 6 小时, 经硅胶层析纯化, 用25% EtOAc / 己烷洗脱, 产率79%。mp 194-195°C。 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4 \text{Br}_2 \text{S}$ 元素分析：理论值 C: 44.46, H: 4.56, N: 11.52, Br: 32.87, S: 6.59。实测值 C: 44.67, H: 4.54, N: 11.24, Br: 32.8, S: 6.62。

实施例 3 5

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

本产品是通过适当取代的 2 - 溴 - 4 - 异丙基苯胺基嘧啶和n-BuLi 在THF 中 0 °C 进行锂 - 溴置换, 随后和二甲基二硫醚反应合成的。用硅胶层析纯化, 8% EtOAc / 己烷洗脱, 产率37%: mp 64-66°C。 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3 \text{S}$ 元素分析：理论值 C: 68.53, H: 7.99, N: 13.32, S: 10.16。实测值 C: 68.43, H: 7.94, N: 13.16, S: 10.02。

实施例 3 6

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺盐酸盐

用一般方法制备实施例 2 5 的盐酸盐; mp 141 - 142°C。

$C_{18}H_{25}N_3 S \cdot HCl$ 元素分析: 理论值 C: 61.43, H: 7.45, N: 11.94,
S: 9.11, Cl: 10.07。实测值 C: 61.07, H: 7.40, N: 11.80, S:
9.37, Cl: 9.77。

实施例 3 7

N - (2 - 甲基亚磺酰基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基)
- N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

25°C 在 6 ml MeOH 和 3 ml 水中, 实施例 3 5 的硫化物 (300mg,
0.95mmol) 和 300mg (1.41mmol) 的 $NaIO_4$ 反应 2 4 小时。反应混合
物在 100ml EtOAc 和 25ml 水之间分配, EtOAc 提取液用水、盐水洗
涤后, 干燥, 减压蒸去溶剂。剩余物经硅胶层析纯化, 用 1:1 EtOAc
/ 己烷洗脱得到 220mg 产品, 产率 70%; mp 144 - 146°C。

$C_{18}H_{25}N_3 O_5$ 元素分析: 理论值 C: 65.22, H: 7.60, N: 12.68,
S: 9.67。实测值 C: 65.12, H: 7.63, N: 12.48, S: 9.71。

实施例 3 8

N - (2 - 碘 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - 噻唑烷子基 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺

标题化合物以粘稠状液体形式得到。 $C_{19}H_{25}N_4 IS$ 元素分析:
理论值 C: 48.72, H: 5.38, N: 11.96, S: 6.84, I: 27.09。实测
值 C: 48.80, H: 5.36, N: 11.84, S: 6.95 I: 27.05。

实施例 3 9

N - (2 - 碘 - 4 - 甲氧基甲基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

标题化合物以粘稠状液体形式得到。C₁₆H₂₀N₃ IO 元素分析：
理论值 C: 48.37, H: 5.08, N: 10.58。实测值 C: 48.27, H: 5.00,
N: 10.07。

实施例 4 0

N - (4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶氨基) - 2, 3, 4, 5 - 四氢
- 4 - (1 - 甲基乙基) - 1, 5 - 苯并硫氮杂草

将 4 克 (15.32mmol) 的 2 - 碘 - 4 - 异丙基苯胺和 2.53 克
(18.4mmol) 的 4, 6 - 二甲基 - 2 - 巯基嘧啶溶于 30ml DMF 中, 加
入 4.8 克 (34.4mmol) 的 K₂ CO₃ 和 600mg (9.2mmol) 的铜粉, 得到
的混合物加热回流 2 小时。冷却后, 加入 30ml EtOAc, 滤去固体物。
滤液在 200ml EtOAc 和 50ml 水之间分配。EtOAc 层用水 (3×60ml),
盐水洗涤, 干燥, 减压蒸去溶剂得油状剩余物, 不经进一步提纯直接
用于下步反应; MS (m/e) 275 (M+2, 20%); 274 (M+1, 100%)。

上步的粗产物 0.6 克 (2.2mmol) 溶于 8 ml 无水的二甲苯中, 加
入 132mg (3.3mmol) NaH (60% 油溶液), 混合物加热回流 5 小时。
然后加入 0.22ml (2.2mmol) 1, 3 - 二溴丙烷, 反应物再加热 2 小时。
又加入 60mg (1.2mmol) 的 NaH (60% 油溶液), 继续加热 3 小时。冷
却后, 滤去固体物, 减压除去溶剂, 剩余物经硅胶层析纯化, 用 8 %
EtOAc / 己烷洗脱得到 220mg 的产物, 两步产率 32%; 高分辨质谱:
计算值: 314.169095; 实测值: 314.168333。用 1 M 的 HCl 乙醚处理,
产物转化为盐酸盐, mp 157 - 159°C。

实施例 4 1

N - (2 - 甲磺酰基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

实施例 3 7 的亚砷化物 (100mg, 0.3mmol) 在 4 ml CH_2Cl_2 和 8 ml 水中与氯化苄基三乙基胺 20mg (0.09mmol) 和高锰酸钾 94.5mg (0.6mmol) 于 25℃ 搅拌 16 h。混合物在 60ml EtOAc 和 40ml 水之间分配, EtOAc 层用水, 盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩。剩余物用硅胶层析精制, 流动相为 25% EtOAc 的己烷溶液, 得到产物 85mg (收率 81%), mp 174-175.3℃。C₁₈H₂₅N₃O₂S 的元素分析: 理论值: C: 62.22, H: 7.25, N: 12.09, S: 9.23。实测值: C: 62.13, H: 7.28, N: 11.93, S: 9.12。

实施例 4 2

N - (2 - 乙硫基 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

标题化合物可用制备实施例 3 6 的产物的相同方法制备。mp 128-130℃。C₁₉H₂₇N₃S·HCl 的元素分析: 理论值: C: 62.36, H: 7.71, N: 11.48, S: 8.76, Cl: 9.69。实测值: C: 62.64, H: 7.75, N: 11.43, S: 8.59, Cl: 9.58。

实施例 4 3

N - (2 - 乙硫基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

标题化合物可用制备实施例 4 4 的产物的相同方法制备。mp 77-78℃。C₁₉H₂₆N₄OS 的元素分析: 理论值: C: 63.66, H: 7.31, N: 15.63, S: 8.95。实测值: C: 63.70, H: 7.32, N: 15.64, S: 8.94。

实施例 4 4

N - (2 - 甲硫基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

将 9.0g I₂ (35.4mmol) 加到于 20ml CH₂ Cl₂ 中的 4 g (29.6 mmol) 4' - 氨基苯乙酮和含 3.6g (42mmol) NaHCO₃ 的 50ml 水中, 混合物于 25℃ 搅拌 2 0 h。接着加入 20ml 饱和 Na₂ SO₃ 溶液, 搅拌 10min, 在 120ml EtOAc 和 10ml 水之间分配。EtOAc 层用盐水洗, 干燥、真空浓缩, 剩余物经硅胶层析纯化, 流动相: 25% EtOAc 的己烷溶液, 得到产物 6.1g (收率: 79%)。

向 40ml 乙醇和 10ml 3 M NaOH 的混合物中的 3.05g 4' - 氨基 - 3' - 碘 - 苯乙酮 (11.69mmol) 中加入甲氧基胺盐酸盐 2.10g (25.20mmol), 将混合物加热回流 2 h, 真空浓缩除去乙醇, 剩余物在 100ml EtOAc 和 30ml 水之间分配, 用水, 盐水洗涤 EtOAc 层, 干燥、真空浓缩。剩余物经硅胶层析纯化, 流动相: 20% EtOAc 的己烷溶液, 得到产物 2.8g (收率 83%)。

上述产物 1.5g (5.18mmol) 按前述方法和 4, 6 - 二甲基 - 2 - 巯基嘧啶偶联, 层析精制后, 得到相应加合物, 收率 70%。

上述加合物 1.1g (3.64mmol) 用 7 ml 无水二甲苯中的氢化钠 190mg (4.73mmol, 60% 于油中) 处理, 回流 5.5 小时。反应混合物在 100ml EtOAc 和 20ml 水之间分配, 用水, 盐水洗涤 EtOAc 层, 干燥, 真空浓缩。剩余物用硅胶层析精制, 流动相: 25% EtOAc 己烷溶液, 得到产物 900mg (收率 82%)。

上述产物 900mg (2.98mmol) 用 K₂ CO₃ 470mg (3.4mmol) 和 CH₃I 0.2ml (3.54mmol) 于 25℃ 处理 4 h。然后在 100ml EtOAc 和 20ml 水之间分配, 用盐水洗涤 EtOAc 层, 干燥, 真空浓缩。剩余物不必精制

直接用于下列反应。

上述产物940mg (2.97mmol) 用NaH 160mg (4.0mmol, 60%于油中) 和7 ml 无水DMF 于25℃处理20min, 然后加入碘乙烷0.32ml (4.0mmol)。混合物于25℃搅拌16h, 在100ml EtOAc 和20ml 水之间分配, 用盐水洗涤EtOAc 层, 干燥, 真空浓缩, 剩余物经硅胶层析纯化, 流动相: 25% EtOAc/己烷, 得到产物600mg (收率58%) mp 106-108℃。C₁₈H₂₄N₄O₃S 的元素分析: 理论值: C: 62.76, H: 7.02, N: 16.27, S: 9.31。实测值: C: 62.75, H: 7.03, N: 16.12, S: 9.45。

实施例 4 5

N - (2 - 甲磺酰基 - 4 - 甲氧基亚氨基乙基苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

把上述所得硫化物 (0.3g, 0.87mmol) 溶于10ml CH₂Cl₂ 中, 加入间 - 氯过苯甲酸 (mCPBA 85%) 0.53g (2.61mmol), 混合物于25℃搅拌16min。用Na₂SO₃ 终止反应, 反应混合物在40ml CH₂Cl₂ 和30ml 5% NaHCO₃ 之间分配, 干燥有机层, 真空浓缩, 剩余物经硅胶层析纯化, 流动相: 40% EtOAc/己烷, 得到产物430mg, 收率40%, mp 151-154℃。C₁₈H₂₄N₄O₃S 的元素分析: 理论值: C: 57.43, H: 6.43, N: 14.88, S: 8.52。实测值: C: 57.24, H: 6.40, N: 14.18, S: 8.60。

实施例 4 6

N - (4 - 溴 - 2 - 甲磺基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

2 - 碘 - 4 - 溴苯胺和4, 6 - 二甲基 - 2 - 巯基嘧啶偶联, 收率93%。将1g 加合物 (3.22mmol) 溶于10ml 甲醇中, 将4 ml (4mmol)

1 M HCl/乙醚加入，混合物于25℃搅拌 2 h，真空浓缩除去溶剂，剩余物在150ml 1:1 的EtOAc/CH₂Cl₂ 的混合物和80ml 饱和NaHCO₃ 之间分配，干燥有机层，真空浓缩得到900mg 的二硫化物。将二硫化物溶于10ml 无水乙醇中且冷至 0℃，加入110mg (2.92mmol) NaBH₄，将混合物温热至25℃，搅拌20min，然后加入CH₃I 0.36ml (5.76 mmol)，混合物于25℃搅拌 2 h。真空浓缩除去溶剂，剩余物在100ml EtOAc 和30ml 饱和NaHCO₃ 之间分配，用盐水洗涤EtOAc 层，干燥、真空浓缩，剩余物经硅胶层析纯化，流动相：20% EtOAc/己烷。得到产物840mg，两步总收率80%，MS (m/e)：326 (M+3, 100%)；324 (M+1, 93%)。

以上述条件进行乙基化，收率90%，mp 91-93℃。C₁₅H₁₈BrN₃S 的元素分析，理论值：C：51.15，H：5.15，N：11.93，Br：22.68，S：9.10。实测值：C：51.25，H：5.15，N：11.89，Br：22.42，S：9.22。

实施例 4 7

N - (4 - 乙基 - 2 - 甲硫基苯基) - N - (1 - 甲基
乙基) - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

以类似于制备实施例 4 6 的产物的方法制备标题化合物，mp 85 - 87℃。C₁₈H₂₅N₃S 的元素分析，理论值：C：68.53，H：7.99，N：13.32，S：10.16。实测值：C：68.56，H：8.08，N：13.24，S：10.27。

实施例 4 8

N - (4 - 乙基 - 2 - 甲硫基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

以类似于制备实施例 4 6 的产物的方法制备标题化合物，mp 140

-141°C。C₁₇H₂₃N₃S·HCl 的元素分析，理论值：C：60.43，H：7.16，N：12.44，S：9.49，Cl：10.49。实测值：C：60.42，H：6.89，N：12.36，S：9.61，Cl：10.63。

实施例 4 9

N - (2 - 甲硫基 - 4 - (N - 乙酰基 - N - 甲基氨基)
苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

以类似于制备实施例 4 6 的产物的方法制备标题化合物，mp 158 - 160°C。C₁₈H₂₄N₄O₂S 的元素分析，理论值：C：62.76，H：7.02，N：16.26，S：9.31。实测值：C：62.67，H：7.07，N：16.24，S：9.56。

实施例 5 0

N - (4 - 乙酯基 - 2 - 甲硫基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

以类似于制备实施例 4 6 产物的方法制备标题化合物，mp 99 - 100°C。C₁₈H₂₃N₃O₂S 的元素分析，理论值：C：62.58，H：6.71，N：12.16，S：9.28。实测值：C：62.83，H：6.78，N：12.08，S：9.44。

实施例 5 1

N - (4 - 甲氧基 - 2 - 甲硫基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

将 352mg (1 mmol) 4 - 溴 - 2 - 甲硫基苯胺基嘧啶、14.3mg (0.1mmol) CuBr 和 0.5ml (2.5mmol) 25% w/w MeONa/MeOH 的混合物在 5 ml 无水 THF 中加热回流 1.5h，反应混合物在 100ml EtOAc 和 30ml 水之间分配，EtOAc 层用水 (2 × 30ml)，盐水洗涤，干燥，真空浓缩，剩余物经硅胶层析纯化，流动相：20% EtOAc/己烷，得

产物210mg (收率69%), mp 128-130°C。C₁₆H₂₁N₃OS · 1/4 H₂O 的元素分析, 理论值: C: 62.41, H: 7.07, N: 13.64, S: 10.41。实测值: C: 62.06, H: 6.97, N: 13.26, S: 10.47。

实施例 5 2

N - (4 - 氰基 - 2 - 甲硫基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

以类似于制备实施例 5 1 产物的方法制备标题化合物, mp 112-113°C。C₁₆H₁₈N₄S 的元素分析, 理论值: C: 64.40, H: 6.08, N: 18.78, S: 10.74。实测值: C: 64.28, H: 6.16, N: 18.58, S: 11.08。

实施例 5 3

N - (4 - 乙酰基 - 2 - 甲硫基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

将在乙醚中的 3 M CH₃ MgI 溶液 1.1ml (3.3mmol) 加到于 10ml 无水苯的实施例 5 2 的腈 (0.5g, 1.68mmol) 中, 混合物于 25°C 搅拌 2 h, 回流 1 h, 用水和 10% HCl 终止反应, 再搅拌 20 分钟, 然后加入 1 M NaOH 直至溶液呈碱性, 混合物用 EtOAc (100ml) 提取, 有机层用水, 盐水洗涤、干燥、真空浓缩, 剩余物经硅胶层析纯化, 流动相: 20% EtOAc / 己烷, 得到产物 370mg (收率 70%); mp 125-126°C。C₁₇H₂₁N₃OS 的元素分析, 理论值: C: 64.73, H: 6.71, N: 13.32, S: 10.16。实测值: C: 64.53, H: 6.73, N: 13.08, S: 10.19。

实施例 5 4

N - (4 - 丙酰基 - 2 - 甲硫基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

以类似于制备实施例 5 3 的产物的方法制备标题化合物, mp 139 - 141°C。C₁₈H₂₃N₃OS 的元素分析, 理论值 C: 65.62, H: 7.04, N: 12.75, S: 9.73。实测值 C: 65.33, H: 7.19, N: 12.51, S: 9.62。

实施例 5 5

N - (4 - (1 - 甲氧基乙基) - 2 - 甲硫基苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

将 127mg (3.33mmol) NaBH₄ 加到冷却至 0 °C 的 20ml 无水乙醇中的实施例 5 3 的酮 (1.05g, 3.33mmol) 中, 混合物温热至 25°C, 搅拌 1 6 h。真空浓缩除去溶剂, 剩余物在 100ml EtOAc 和 30ml 0.3M NaOH 之间分配, EtOAc 层用水、盐水洗, 干燥, 真空浓缩, 剩余物经硅胶层析纯化, 流动相: 2 : 1 EtOAc / 己烷, 得到 1 g 产物, mp 46 - 49°C。将所得的醇 0.72g (2.27mmol) 和于 5 ml 无水 DMF 中的 108.09mg (2.7mmol) NaH (60% 于油中) 于 25°C 反应 20min, 接着加入 0.3ml (4.8mmol) CH₃ I, 混合物搅拌 2 0 h, 再加入 60mg (1.5 mmol) 的 NaH (60%), 同样再加 0.1ml CH₃ I, 混合物再搅拌 16h。混合物在 100ml EtOAc 和 30ml 水之间分配, 乙酸乙酯层用水 (2 × 30ml)、盐水洗, 干燥, 真空浓缩, 剩余物经硅胶层析纯化, 流动相: 20% EtOAc / 己烷, 得粘稠状液态产物 600mg。产物经 1 M HCl / 乙醚处理可转化为盐酸盐, mp 120 - 122°C。

实施例 5 6

N - (4 - (N - 甲氨基) - 2 - 甲硫基苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

将 0.2g (0.58mmol) 4 - N - 乙酰基 - N - 甲基 - 2 - 甲硫基苯胺基嘧啶在 10ml 乙醇和含 272mg (5 mmol) KOH 的 2 ml 水中的溶液

回流 4 h，再加入 200mg KOH，继续回流 3 h。真空浓缩除去乙醇，剩余物在 100ml EtOAc 和 30ml 水之间分配，EtOAc 层用盐水洗，干燥，真空浓缩，剩余物经硅胶层析纯化，流动相：1:1 EtOAc/己烷，得到产物 140mg，收率 80%，mp 141-142°C。C₁₆H₂₂N₄S 的元素分析，理论值 C: 63.54, H: 7.33, N: 18.52, S: 10.60。实测值 C: 63.63, H: 7.41, N: 18.55, S: 10.80。

实施例 5 7

N - (4 - (N, N - 二甲氨基) - 2 - 甲硫基苯基)
- N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

将 60mg (1.5mmol) NaH (60% 于油中) 加到 4 ml 无水 DMF 中的 0.36g (1.2mmol) 4 - N - 甲基 - 2 - 甲硫基苯胺基嘧啶中，混合物搅拌 20min，加入 0.1ml (1.67mmol) CH₃ I，继续于 25°C 反应 16 h，混合物随后在 100ml EtOAc 和 20ml 水之间分配，EtOAc 层用水、盐水洗，干燥，真空浓缩，剩余物经硅胶层析纯化，流动相：20% EtOAc/己烷，得到产物 150mg (收率 40%)，mp 119-120°C。C₁₇H₂₄N₄S 的元素分析，理论值 C: 64.52, H: 7.64, N: 17.70, S: 10.13。实测值 C: 64.55, H: 7.65, N: 17.50, S: 10.31。

实施例 5 8

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基 - N - 乙基
- 4 - 甲酰基 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺

于 25ml 二氯甲烷中将实施例 2 3 的产物 (453mg, 1.2mmol) 和二氧化锰 (1.7g, 20mmol) 加热回流 3 天，经硅藻土滤板过滤，滤液真空浓缩得浅黄色油，油用硅胶层析精制，流动相：10% 乙酸乙酯的

己烷溶液，得白色固体112mg，CI-HRMS：计算值：362.0868 (M+H)，实测值：362.0864。

实施例 5 9

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - 羟基乙氧基甲基 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶胺

将在10ml 乙醇中的上文反应路线 1 2 所得化合物XLVII (0.41g, 0.92mmol)，硼氢化钠 (76mg, 2 mmol) 于室温搅拌 2 1 小时，用 1.0N 盐酸将反应液酸化，搅拌 1 0 分钟，再用1.0N 氢氧化钠碱化，用二氯甲烷提取，合并提取液，用硫酸镁干燥，真空浓缩，得一透明油状物，然后经硅胶层析纯化，流动相：30%乙酸乙酯己烷溶液，得到产物345mg (收率92%)。CI-HRMS：计算值：408.1287 (M+H)，实测值：408.1284。

实施例 6 0

N - (2 - 溴 - 6 - 羟基 - 4 - 甲氧基苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

在氮气保护下，
将 N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺的二氯甲烷 (15ml) 溶液在干冰 / 丙酮浴中冷却，缓慢加入三溴化硼 (1 M 二氯甲烷溶液，0.58ml)。反应溶液逐渐升温至室温，搅拌过夜。用水终止反应后，水层用饱和碳酸氢钠碱化，二氯甲烷提取，合并的提取液用硫酸镁干燥，真空浓缩，得到褐色固体，固体用乙酸乙酯 / 己烷重结晶，得到产物58mg，mp 157 - 160°C。元素分析，理论值 %C：51.15，%H：5.15，%N：11.93，%Br：22.69。实测值 %C：51.02，%H：5.10，%N：11.83，%Br：22.52。

实施例 6 1

N - (3 - 溴 - 4, 6 - 甲氧基苯基) - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤 A : (3 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯胺的合成) : 将于 20ml 氯仿中的溴 (5.27g, 33mmol) 缓慢加到 2, 4 - 二甲氧基苯胺 (5.0g, 33mmol) 和碳酸钾 (10.4g, 75mmol) 在 30ml 氯仿中的混合物中, 搅拌 2 小时后, 反应混合物用水洗 3 次, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到深色固体, 经硅胶层析精制, 流动相: 20% 乙酸乙酯的己烷溶液, 得到一褐色固体产物 1.77g (收率 23%)。

步骤 B : 使用实施例 1, 步骤 B ~ C 的方法, 只是用上面步骤 A 的苯胺替代得到标题化合物。

实施例 6 2

N - (2, 3 - 二溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤 A : (合成 2, 3 - 二溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯胺) : 2, 4 - 二甲氧基苯胺、1 当量三溴苄基三甲基铵、和 2 当量碳酸钙在甲醇: 二氯甲烷 (2 : 5) 的溶液中于室温搅拌 1 小时, 溶液经过滤, 滤液真空蒸发, 残余物溶解于水中, 用二氯甲烷提取三次。合并的提取液用硫酸镁干燥、过滤和真空蒸发得到棕色油状物, 经硅胶层析精制, 流动相: 20% 乙酸乙酯的己烷溶液 ($R_f = 0.2$)。

步骤 B : 采用实施例 1, 步骤 B ~ C 的方法, 只是用上面步骤 A 的苯胺替代得到标题化合物。

实施例 6 3

N - (2, 6 - 二溴 - 4 - (乙氧基) 苯基) - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤A：采用4-乙氧基-苯胺的溴化方法（由Kajigaeshi等，在Bull. Chem. Soc. Jpn 61: 597-599 (1988)中发表）合成了2,6-二溴-4-乙氧基-苯胺。将苯胺、1当量的三溴苄基三甲基铵、2当量的碳酸钙在MeOH:CH₂Cl₂ (2:5)的溶液中于室温搅拌1小时。收集固体，滤液真空蒸发，剩余物溶于H₂O中，用CH₂Cl₂提取3次，合并提取液，MgSO₄干燥、过滤，真空浓缩，得到棕色油状物，经硅胶层析精制，流动相10% EtOH的己烷溶液。

步骤B：采用实施例1，步骤B~C的方法，只是用上面步骤A的苯胺替代得到标题化合物。

实施例64

1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氰基-4,6-二甲基-7-氮杂吡啶

将甲酰基-丁二腈的钾盐42.80g (0.200mmol) (K. Gewald, Z. Chem. 1: 349 (1961))和2-溴-4-异丙基苯胺29.20g (0.200mmol)在50ml冰乙酸和120ml乙醇的混合物中的溶液于氮气保护下回流2小时，混合物浓缩除去大部分乙酸和乙醇，剩余物溶解于乙酸乙酯中，溶液用10%碳酸氢钠溶液洗，无水硫酸钠干燥，蒸发得到暗色油状物，经硅胶层析纯化，流动相：80:20己烷/乙酸乙酯，得到N-(2-溴-4-异丙基苯基)-氮亚甲基-丁二腈24.23g，(收率40%)质谱： $(m+NH_4)^+ = 321.0$ ，计算值 321.0。

步骤B：向10ml 1M的叔丁醇钾的四氢呋喃溶液和10ml乙醇的溶液中加入1.11g (3.65mmol) N-(2-溴-4-异丙基-苯基)-氮亚甲基-丁二腈(步骤A)，混合物于氮气保护下搅拌16小时，蒸发除去溶剂，剩余物溶解于乙酸乙酯，依次用1N盐酸、10%碳酸氢钠溶液和盐水洗，将溶液用无水硫酸钠干燥，蒸发得到暗色剩余物，

将其溶于二氯甲烷，加入20g 硅胶，混合物蒸发至干，混合物用在己烷中的150g 硅胶层析柱顶部，10、15、20、25 和30%的乙酸乙酯己烷溶液梯度洗脱，得到1-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-氨基-4-氰基-吡咯0.65g (收率59%)。质谱： $(m+H)^+ = 304.0$ ；计算值：304.0。硅胶薄层层析，流动相：70：30 己烷/乙酸乙酯， $R_f = 0.22$ 。为进行步骤C放大了制备规模。

步骤C：18.51g (0.0609mole) 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-氨基-4-氰基-吡咯，300ml 乙醇，0.6ml 浓盐酸和10ml (9.75g, 0.0974mole) 2,4-戊二酮的混合物于氮气保护下，搅拌回流4小时，冷却，减压除去溶剂，剩余物溶于乙酸乙酯，溶液用10%碳酸氢钠洗，再用盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸干，得到暗色焦油状剩余物21.76g，剩余物经硅胶层析纯化，用0、10、15、20、25和30%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱，初始馏分为1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氰基-4,6-二甲基-7-氮杂吡啶17.6g (78%)，mp 105.8°C，质谱： $(m+H)^+ = 368.0749$ ，计算值368.0762 (^{79}Br)。硅胶薄层层析，展开剂70：30 己烷-乙酸乙酯， $R_f = 0.45$ 。

实施例 6 5

1-(2-溴-4-异丙基苯基)-4,6-
二甲基-7-氮杂吡啶

将4.00g 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氰基-4,6-二甲基-7-氮杂吡啶和40ml 65%硫酸的混合物回流1小时，冷却后倾在冰上，加入浓氨水直至混合物pH呈碱性，混合物用乙酸乙酯提取，将溶液溶于60：40的己烷/乙酸乙酯溶液，过一短硅胶柱，蒸去溶剂，剩余物用20ml 己烷结晶，得到1-(2-溴-4-异丙

基苯基)-4, 6-二甲基-7-氮杂吡啶 2.45g (收率66%)。质谱： $(m+H)^+ = 343.0818$ ；计算值 343.0810。硅胶TLC，展开剂70:30 己烷/乙酸乙酯， $R_f = 0.57$ 。

实施例 6 6

1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氟基-6-甲基-4-苯基-7-氮杂吡啶

737mg (2.00mmol) 实施例 6 4 (步骤 B) 的产物、324mg (2.00 mmol) 苯甲酰丙酮和25ml 二甲苯的混合物于装有水分离器的烧瓶中加热 2 小时，蒸发除去溶剂，剩余物经硅胶层析纯化，用 0、5、10 和15%的乙酸乙酯己烷溶液梯度洗脱，得到 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氟基-4-甲基-6-苯基-7-氮杂吡啶和 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氟基-6-甲基-4-甲基-7-氮杂吡啶， R_f 值分别为0.38 和0.28 (硅胶，展开剂：80:20 己烷/乙酸乙酯)。结构的确定是基于实施例 6 7 的脱氟基化的化合物的nmr 数据的。

实施例 6 7

1-(2-溴-4-异丙基苯基)-6-甲基-4-苯基-7-氮杂吡啶

将130mg (0.302mmol) 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-3-氟基-6-甲基-4-苯基-7-氮杂吡啶 (实施例 6 6) 和10ml 65%硫酸的混合物回流 1 小时。混合物倾在冰上，加入浓氨水直至混合物pH 值呈碱性，混合物用乙酸乙酯提取，浓缩提取液，用硅胶层析纯化，流动相：70:30 己烷-乙酸乙酯。得到 1-(2-溴-4-异丙基苯基)-6-甲基-4-苯基-7-氮杂吡啶112mg (收率92%)。质谱： $(m+H)^+ = 405.10$ ；计算值 405.10。

以同样的方法得到 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 甲基 - 6 - 苯基 - 7 - 氮杂吡啶, mp 95.8°C。

实施例 6 8

1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - 3 - 氰基 - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 氮杂吡啶

步骤 A: 根据实施例 6 4 步骤 A 的方法, 从 2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯胺合成 N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - 氨基亚甲基丁二腈。质谱: $(m+H)^+ = 322.0$, 计算值 322.16, $R_f = 0.19$ (硅胶, 展开剂 60: 40 己烷/乙酸乙酯)。

步骤 B: 根据实施例 6 4 步骤 B 描述的方法将步骤 A 的产物环合, 得到 1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - 2 - 氨基 - 4 - 氰基 - 吡咯 (收率 79%) $R_f = 0.19$ (硅胶, 展开剂: 60: 40 己烷/乙酸乙酯)。

步骤 C: 根据实施例 6 4 步骤 C 的方法将步骤 B 的产物用 2, 4 - 戊二酮处理, 得到 1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - 3 - 氰基 - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 氮杂吡啶 (收率 92%)。质谱 $(m+H)^+ = 388.0$, 计算值 388.0。 $R_f = 0.44$ (硅胶, 展开剂 60: 40 己烷/乙酸乙酯)。

实施例 6 9

1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 氮杂吡啶

将 200mg 1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - 3 - 氰基 - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 氮杂吡啶和 10ml 65% 硫酸的混合物回流 1 小时。混合物根据实施例 6 5 的方法处理, 得到 185mg 粗产物。取 40mg 用制备型液相色谱在腈柱上精制, 流动相 95: 5 1 - 氯丁烷/乙腈, 得

到 1 - (2 - 溴 - 4, 6 - 二甲氧基苯基) - 4, 6 - 二甲基 - 7 - 氮杂吡啶 11mg, 质谱: $(m+H)^+ = 360.9$, 计算值: 361.1。

实施例 7 0

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 氯 - 3 - 氨基 - 4 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶

步骤 A: 将 3.04g 实施例 6 4 (步骤 B) 的产物、1.9ml (1.94g, 14.9mmol) 乙酰乙酸乙酯和 0.1ml 浓盐酸在 30ml 乙醇中的溶液回流 16 小时。冷却后析出沉淀。过滤得到 1.68g 晶体, mp 202.4°C, 为 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶 - 6 - 酮。硅胶 TLC, 展开剂 己烷 / 乙酸乙酯 (70 : 30), 呈一单点, $R_f = 0.29$, 质谱 $(m+H)^+ = 370.5$; 计算值 370.05 (^{79}Br)。

步骤 B: 185mg 7 - 氮杂吡啶 - 6 - 酮 (步骤 A) 和 50ml 三氯氧化磷的混合物于高压釜 180°C 反应 10 小时, 过量的三氯氧化磷经减压蒸馏除去, 剩余物在乙酸乙酯和水之间分配, 分离出乙酸乙酯层, 先用 10% 碳酸氢钠洗, 再用盐水洗, 溶液用硫酸钠干燥, 蒸发。剩余物经硅胶 TLC 检测, 展开剂: 己烷 / 乙酸乙酯 (70 : 30), 显示于 $R_f = 0.52$ 处有一主要的新点, 于 $R_f = 0.45$ 和 0.29 处有小点。经硅胶层析纯化, 用 5、10、15 和 20% 乙酸乙酯己烷溶液梯度洗脱, 得 $R_f = 0.52$ 处的产物 109mg, mp 123.8°C。此产物是 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 氯 - 3 - 氨基 - 4 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶。

实施例 7 1

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 氯 - 4 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶

将 52mg 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 氯 - 3 - 氨基 - 4 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶和 10ml 65% 硫酸的混合物回流 1 小时,

将冷却的溶液倾在冰上，加入17ml 浓氨水，用乙酸乙酯提取呈碱性的混合物，提取液用盐水洗，用硫酸钠干燥和蒸发，剩余物经硅胶 TLC 检测，展开剂：己烷/乙酸乙酯（70：30），显示于 $R_f=0.58$ 处有一主要的新点， $R_f=0.52$ 处有微量的起始原料点，粗产物用制备型TLC 精制，得非晶态的产物39mg，放置后缓慢变成结晶。质谱， $(m+H)^+ = 363.0247$ ；计算值：363.0264（ ^{79}Br ， ^{35}Cl ）。

实施例 7 2

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氰基
- 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吲哚

将0.10ml 浓盐酸加到1.085g（5.07mmol）实施例 6 4（步骤 B）的产物和0.80ml（0.797g，6.03mmol）乙酰乙醛缩二甲醇在20ml 乙醇中的溶液中，混合物回流 1 6 小时，冷却，蒸发，得到暗色粘稠油状物，采用硅胶TLC，展开剂：己烷/乙酸乙酯（70：30），显示有两个主要点， R_f 0.47 和0.41。将油状物溶于乙酸乙酯，加入20ml 硅胶，混合物蒸发至干。将粉末状剩余物加至在己烷中的60ml 硅胶的层析柱顶部，用 0、5、10、15、20 和25%的乙酸乙酯己烷溶液梯度洗脱，洗脱出的第一馏分为所需的 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氰基 - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吲哚，0.32g， R_f 0.47。此物可用己烷结晶，得到晶体176mg，mp 176.0℃，质谱 $(m+H)^+ = 354.0595$ ；计算值：354.0606。

实施例 7 3

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吲哚

按照实施例 6 5 描述的方法将实施例 7 2 的产物和65%硫酸反应，得到粘稠油状的所需产物。硅胶TLC（展开剂：己烷/乙酸乙酯（70：30））显示 $R_f=0.57$ 。质谱 $(m+H)^+ = 329.0641$ ，计算值：

329.0653。

实施例 7 4

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 氯 - 3 - 氟基 - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶

步骤 A : 将 1.24g 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基 - 苯基) - 3 - 氟基 - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶 (实施例 7 2) 和 1.42g 85% 过苯甲酸于 20ml 氯仿的溶液回流 6 小时, 将混合物冷却, 先用 10% 碳酸氢钠溶液洗, 再用盐水洗, 用硫酸钠干燥, 蒸发得到剩余物, 硅胶 TLC (二氯甲烷 / 甲醇 (95 : 5)) 显示于 R_f 0.88 有一微量点, R_f 0.34 是一主要点。剩余物用硅胶层析精制, 先用二氯甲烷, 再用 1% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 得微量的未反应的 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氟基 - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶 (R_f 0.88) 和 0.92g 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 3 - 氟基 - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶 - 7 - 氧化物 (R_f 0.34); mp 179.2°C, 质谱 ($m+H$)⁺ = 370.0559 计算值: 370.0555 (⁷⁹Br)。

步骤 B : 将 370mg 7 - 氧化物 (步骤 A) 和 5 ml 三氯氧化磷的混合物回流 2 小时, 将溶液冷却, 倾在冰上, 搅拌直至大多数三氯氧化磷水解, 混合物用浓氨水调至碱性, 用乙酸乙酯提取, 提取液用硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 得粘稠剩余物。硅胶 TLC (二氯甲烷 / 甲醇 (95 : 5)) 显示 R_f = 0.79 为一主要点。剩余物用硅胶制备 TLC 精制, 己烷 / 乙酸乙酯 (70 : 30) 展开, 得到晶体。用己烷重结晶得到 158mg 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 氯 - 3 - 氟基 - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶, mp 123.3°C。质谱: ($m+H$)⁺ = 388.0197, 计算值: 388.0216 (⁷⁹Br, ³⁵Cl)。

实施例 7 5

1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 氯 - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶

将190mg 3 - 氟基 - 7 - 氮杂吡啶 (实施例 7 1) 和 5 ml 65% 硫酸的混合物回流 3 0 分钟, 将溶液倾在冰上, 用乙酸乙酯提取, 提取液用盐水洗, 用硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 得到剩余物。剩余物经硅胶 TLC (己烷 / 乙酸乙酯 (60 : 40)), 显示于 $R_f = 0.67$ 有一主要点。剩余物用制备 TLC 精制, 得到130mg 粘稠油状物, 油状物为 1 - (2 - 溴 - 4 - 异丙基苯基) - 4 - 氯 - 6 - 甲基 - 7 - 氮杂吡啶。质谱 $(m+H)^+ = 363.0246$, 计算值: 363.0264 (^{79}Br , ^{35}Cl)。

实施例 7 6

N - [2 - 溴 - 6 - 甲氧基 - 吡啶 - 3 - 基] - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤 A : 在3.18g (25.6mmol) 商业上得到的 5 - 氨基 - 2 - 甲氧基吡啶在50ml 二氯甲烷和20ml 甲醇中的溶液中, 加入10g (25.6 mmol) 三溴化苄基三甲基铵, 反应混合物在室温下搅拌 2 4 小时。然后蒸去溶剂, 所得剩余物溶于水, 用乙酸乙酯提取 ($3 \times 100\text{ml}$)。有机提取液用硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。粗产物经硅胶柱层析纯化, 用含30% 乙酸乙酯的己烷洗脱得到 5 - 氨基 - 2 - 溴 - 6 - 甲氧基吡啶。 $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{OBr}$ MS 203 ($M+H$)⁺。

步骤 B : 上面步骤 A 的产物在DMF 中用1.2 当量的NaH 和 2 - 氯 - 4, 6 - 二甲基嘧啶 (实施例 1, 步骤 A) 偶联生成 N - [2 - 溴 - 6 - 甲氧基 - 吡啶 - 3 - 基] - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺。 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OBr}$ MS 309 ($M+H$)⁺。

步骤 C : 上面步骤 B 的产物用和实施例 4 的步骤 C 所用相同方法

进行烷基化得到标题化合物。C₁₄H₁₇N₄ OBr MS 337 (M+H)⁺。

实施例 7 7

N - [3 - 溴 - 5 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基] - N -
乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

步骤 A : 1.0g (5.35mmol) 的商业上可获得的 2 - 氨基 - 3 - 溴 - 5 - 甲基吡啶在 DMF 中用 1.2 当量的 NaH 和 2 - 氯 - 4, 6 - 二甲基嘧啶 (实施例 1, 步骤 A) 偶联生成 N - [3 - 溴 - 5 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基] - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺。C₁₂H₁₃N₄ Br MS 293 (M+H)⁺。

步骤 B : 步骤 A 的产物用和实施例 4 的步骤 C 所用相同方法进行烷基化得到标题化合物。C₁₄H₁₇N₄ Br MS 321 (M+H)⁺。

实施例 7 8

N - [6 - 甲氧基 - 吡啶 - 3 - 基] - N - 乙基 -
4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺

在 25ml 无水 DMF 中的 200mg 的 N - [2 - 溴 - 6 - 甲氧基 - 吡啶 - 3 - 基] - N - 乙基 - 4, 6 - 二甲基 - 2 - 嘧啶胺中, 加入 500mg K₂ CO₃、100mg CuI 和 0.4ml 吗啉, 反应物加热回流 6 小时。然后把反应混合物过滤, 滤液倒入水中, 用乙酸乙酯提取 (3 × 50ml)。提取液干燥后蒸去溶剂, 所得剩余物经硅胶柱层析纯化, 用含 20% 乙酸乙酯的己烷洗脱 (R_F 0.4) 得到标题化合物。C₁₄H₁₈N₄ O MS 259 (M+H)⁺。

实施例 7 9

N - [2 - 溴 - 6 - 甲氧基 - 吡啶 - 3 - 基] - N - 乙基 - 4 -
甲基 - 6 - (4 - 吗啉基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 胺

步骤 A : 在冷却至 0 °C 的 50ml CH₂ Cl₂ 中的 2.0 克 (12.3mmol)

的2,4-二氯-6-甲基-5-三嗪(实施例23的步骤A)中,加入1.1ml(12.3mmol)吗啉,反应温度升至室温,搅拌2小时。然后把反应混合物倒入水中,分层。水层用CH₂Cl₂洗涤(3×50ml),合并有机层,干燥。蒸去溶剂后粗产物经硅胶柱层析纯化,用30%乙酸乙酯的己烷洗脱得到2-氯-4-(N-吗啉代)-6-甲基-5-三嗪。C₈H₁₁N₄OCl(M+H)⁺。

步骤B:把在二噁烷中的实施例76,步骤A的产物(0.6克,3.0mmol)和实施例79,步骤A的产物(0.63克,3.0mmol)在室温搅拌24小时。然后把反应混合物倒入水中,用乙酸乙酯提取(3×50ml)。提取液用硫酸镁干燥、过滤、减压浓缩,粗产物经硅胶柱层析纯化,用30%乙酸乙酯的己烷洗脱得到偶联产物C₁₄H₁₇N₆O₂Br MS 381(M+H)⁺。

步骤C:上面步骤B的产物用和实施例5的步骤C所用相同方法进行烷基化得到标题化合物。C₁₆H₂₁N₆O₂Br MS 409(M+H)⁺。

实施例80

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-(N-(2-咪喃甲基)-N-甲基氨基)羰基-6-甲基嘧啶胺

0.1g(2.4mmol)氢化钠(60%油分散液)用己烷洗涤并倾析两次后,悬浮于5ml N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,搅拌下滴加N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-(2-咪喃甲基)-氨基)羰基-6-甲基嘧啶胺(1.0g,2.2mmol)的无水DMF(5ml)溶液。30分钟后,加入0.37g(2.6mmol)碘甲烷,反应混合物搅拌18小时。小心加入50ml水,用氯仿提取含水混合物三次。合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后得到一棕色油

状物。经柱层析纯化（乙酸乙酯：己烷 1：2 洗脱）得到棕色油状的标题化合物 850mg，产率 82%，（ R_f 0.35）。

NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 7.5 (d, 1H, $J = 9$), 7.3 (d, 1H, $J = 12$), 7.25-7.2 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H, $J = 8, 1$), 6.8 (s, 1H), 6.3 (d, 1H, $J = 12$), 6.0 (br s, 0.5H), 5.9 (br s, 0.5H), 4.65 (br s, 2H), 4.2 (br s, 1H), 3.75-3.6 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.4 (br s, 3H), 1.40 (d, 6H, $J = 7$), 1.2 (t, 3H, $J = 8$);

CI-HRMS: 计算值 ($C_{23}H_{27}BrN_4O_2$): 471.1396 ($M+H$)⁺; 实测值: 471.1387。

实施例 8 1

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - ((4, 4 - 亚乙二氧基哌啶子基) 羰基) - 6 - 甲基嘧啶胺
0.12g (3 mmol) 氯化钠 (60% 油分散液) 用己烷洗涤并倾析两次后，悬浮于 5 ml 无水 THF 中，搅拌下滴加 4 - 哌啶乙二醇缩酮 (0.43g, 3 mmol) 的无水 THF (5 ml) 溶液。反应混合物加热至回流温度，搅拌 30 分钟，然后冷却至室温。加入 1.0g (2.54mmol) 的 2 - ((2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) - 苯基) 乙基氨基) - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶羧酸甲酯 (实施例 1 8) 的无水 THF (10ml) 溶液，反应混合物室温搅拌 98 小时。把反应混合物倒入 100ml 1 N 的 NaOH 溶液中，混合后用乙酸乙酯提取三次，合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，减压浓缩得到一棕色油状物。经柱层析纯化（氯仿：甲醇 9：1 洗脱）得到 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (4, 4 - 亚乙二氧基 - 哌啶子基) 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺 260mg，为橙黄色油状物，产率 52%， R_f 0.75。CI-HRMS: 计算值 ($C_{24}H_{31}BrN_4O_3$): 503.16578 ($M+H$); 实测值: 503.16571。

实施例 8 2

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - (4 - 氧代哌啶子基) 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺

把260mg 的 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - ((4, 4 - 亚乙二氧基哌啶子基) 羰基) - 6 - 甲基嘧啶胺在2.5ml 1 N HCl 溶液和2.5ml THF 的混合溶剂中的溶液在回流温度下搅拌 2 0 小时。反应混合物倒入 1 N NaOH 溶液中, 用乙酸乙酯提取三次。合并的有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩得到黄色油状的标题化合物240mg, 产率100%, R_f 0.75。NMR

(CDCl₃, 300 MHz): 7.5 (s, 1H), 7.2 (d, 1H, J = 8), 7.1 (d, 1H, J = 8), 6.8 (br s, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.6 (m, 1H), 3.55-3.4 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.6-2.3 (m, 4H), 2.0-1.6 (m, 2H), 1.4-1.15 (m, 12H);

CI - HRMS: 计算值 (C₂₂H₂₇BrN₄O₂) : 495.1396 (M+H) ; 实测值 : 459.1386。

实施例 8 3

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 -
(4 - 氧代哌啶子基) 甲基 - 6 - 甲基嘧啶胺, 盐酸盐

氮气保护下, 搅拌下把甲硼烷的四氢呋喃溶液 (1 M, 29ml, 29 mmol) 滴加到 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (4, 4 - 亚乙二氧基 - 哌啶子基) 羰基 - 6 - 甲基嘧啶胺 (1.67g, 3.3mmol) 的无水 THF (7 ml) 溶液中。反应混合物加热到回流温度, 搅拌 2 0 小时, 然后冷至室温。滴加冰醋酸, 再把反应混合物升温至回流温度, 搅拌 4 小时后冷至室温。反应混合物减压浓缩, 剩余物用过量的 1 N NaOH 溶液处理, 用乙酸乙酯提取三次。合并的

有机层用MgSO₄干燥，过滤，减压浓缩得到油状物。经柱层析纯化（乙酸乙酯洗脱）得到浅棕色油状物N-（2-溴-4-（1-甲基乙基）苯基）-N-乙基-4-（4,4-亚乙二氧基哌啶子基）甲基-6-甲基嘧啶胺860mg。CI-MS 489, 491（M+H）。

将缩酮溶于10ml 33% HCl 溶液和5 ml THF 的混合溶剂中。所得溶液回流下搅拌6.5小时，然后冷至室温，用1 N NaOH 溶液碱化。含水混合物用乙酸乙酯提取三次。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩得到一油状物。经柱层析纯化（乙酸乙酯：己烷4：1洗脱）得到600mg 的标题化合物的游离碱，为油状物，总产率41%。CI-HRMS：计算值（C₂₂H₂₉BrN₄O）：444.1603（M+H）；实测值：444.1594。

上面的油状物（0.55g, 1.24mmol）溶解于5 ml 乙醚中，用1 N 的HCl 乙醚溶液处理。收集生成的沉淀并用大量的乙醚洗涤。真空干燥得到白色粉末化合物500mg，产率84%；mp 186-188℃；元素分析（C₂₂H₂₉BrN₄O-HCl）：理论值：C, 54.92, H, 6.24, N, 11.65, Br, 16.64, Cl, 7.39；实测值：C, 54.62, H, 6.37, N, 11.41, Br, 16.57, Cl, 7.35。

实施例 8 4

N-（2-溴-4-（1-甲基乙基）苯基）-N-乙基-4-（咪唑-1-基）甲基-6-甲基嘧啶胺

在0℃氮气保护下，往N-（2-溴-4-（1-甲基乙基）苯基）-N-乙基-4-羟甲基-6-甲基嘧啶胺（1.57g, 4.3mmol）、三乙胺（2.5ml, 17mmol）和二氯甲烷（15ml）的混合物中滴加甲磺酰氯（0.54g, 4.7mmol），反应混合物在0℃搅拌1.5小时。然后依次用冰冻的1 N HCl 溶液、饱和的NaHCO₃ 溶液和饱和的NaCl 溶液洗

涤反应混合物。用MgSO₄干燥二氯甲烷溶液，过滤后减压除去溶剂得到无色透明油状物N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-甲磺酰氧甲基-6-甲基嘧啶胺1.6g；NMR(CDC1₃, 300 MHz): 7.5 (d, 1H, J = 1), 7.25-7.1 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.05-4.9 (br s, 2H), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 1H), 3.0-2.85 (m, 1H), 2.8-2.6 (br s, 3H), 2.5-2.25 (br m, 3H), 1.3 (d, 6H, J = 8), 1.2 (t, 3H, J = 8); CI-MS: 442, 444 (M + H).

将0.1g (2.4mmol) 氢化钠用己烷洗涤并倾析两次后，悬浮于10ml 无水THF 中，一次加入146mg (2.14mmol) 咪唑，反应混合物升温至回流温度，搅拌2小时。冷至室温后，往反应混合物中滴加粗甲磺酸酯的无水THF (10ml) 溶液。反应混合物再搅拌6-8小时，倒入水中，用乙酸乙酯提取三次。合并的有机层用MgSO₄干燥，过滤，减压浓缩得到一油状物。经柱层析纯化(乙酸乙酯洗脱)得到(1) N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-羟甲基-6-甲基嘧啶胺130mg，总产率8%，R_f 0.7 和(2) 标题化合物600mg，总产率59%，R_f 0.07；NMR(CDC1₃,

300 MHz): 7.6-7.4 (m, 2H), 7.2 (dd, 1H, J = 7, 1), 7.15 (d, 1H, J = 8), 7.05 (s, 1H), 7.0-6.8 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.95-4.8 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 1H), 3.0-2.85 (m, 1H), 2.4-2.1 (br m, 3H), 1.3 (d, 6H, J = 8), 1.2 (t, 3H, J = 8);

CI-HRMS: 计算值(C₂₀H₂₄BrN₅): 413.1293 (M+H); 实测值: 413.1275。

实施例 8 5

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基-4-(3-(甲氧基苯基)甲氧基甲基)-6-甲基嘧啶胺

在 0 °C 氮气保护下，往 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 羟甲基 - 6 - 甲基嘧啶胺 (1.0g, 2.7mmol)，三乙胺 (1.4ml, 10mmol) 和二氯甲烷 (20ml) 的混合物中滴加甲磺酰氯 (0.34g, 3.0mmol)。除反应时间是 1 5 分钟外，整个反应按实施例 8 4 进行。

如实施例 8 4，0.12g (3 mmol) 氯化钠和 0.41g (3 mmol) 3 - 甲氧基苜醇在 10ml 无水 THF 中反应。滴加粗甲磺酸酯的无水 THF (10ml) 溶液。反应混合物在回流温度搅拌 1 8 小时，冷至室温后倒入 1 N NaOH 溶液中，用乙酸乙酯提取三次。合并的有机层用无水 MgSO₄ 干燥，过滤后减压浓缩得到一油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 1 : 1 洗脱) 得到粘稠的黄色液体即标题化合物 800mg，总产率 60%，R_f 0.7；NMR (CDCl₃ , 300

MHz): 7.5 (s, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 6.95-6.9 (m, 2H), 6.85 (br d, 1H, J = 8), 6.75 (s, 1H), 5.6 (br s, 2H), 4.45-4.3 (m, 2H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.8-3.6 (m, 1H), 2.9 (septet, 1H, J = 7), 2.3 (br s, 3H), 1.3 (d, 6H, J = 7), 1.2 (t, 3H, J = 7);

CI - HRMS: 计算值 (C₂₅H₃₀BrN₃O₂) : 484.1599, 实测值 : 484.1592。

实施例 8 6

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - (2 - 噻唑基) 羧基 - 6 - 甲基嘧啶胺

在 - 78 °C 氮气保护下，在 5 ml 无水 THF 中的正丁基锂的己烷溶液 (2.4M, 1.34ml, 3.24mmol) 中滴加 0.49g (0.27ml, 3.0mmol) 的 2 - 溴噻唑。加完后，反应混合物在 - 78 °C 搅拌 3 0 分钟。滴加 1.0g (2.5mmol) 的 2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) -

N-乙基氨基)-6-甲基-4-嘧啶羧酸甲酯(实施例18)的无水THF(10ml)溶液。然后把反应混合物升温至-60℃,搅拌4小时。加入饱和的NaHCO₃水溶液,反应混合物温热至室温。用乙酸乙酯提取三次,合并的有机层用水洗两次,用MgSO₄干燥,过滤,减压浓缩得一暗棕色油状物。经柱层析纯化(乙酸乙酯:己烷1:1洗脱)得到标题化合物950mg,是一棕色固体,产率85%,

R_f 0.43): mp 97-98.5°C; NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.0 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H, J = 6), 3.05-2.9 (m, 1H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.6 (br s, 3H), 1.4-1.2 (m, 9H);

CI-HRMS: 计算值: 445.0698 (M+H), 实测值: 455.0699; 元素分析 (C₂₀H₂₁BrN₄S) 计算值: C, 54.05, H, 4.73, N, 12.61, Br, 18.02, S, 7.21; 实测值: C, 53.86, H, 4.66, N, 12.53, Br, 18.20, S, 7.46。

实施例 87

N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基
-4-(2-咪唑基)羧基-6-甲基嘧啶胺

在-78℃氮气保护下,往1-(二甲氨基甲基)咪唑(0.63g, 5mmol)的无水乙醚(50ml)溶液中滴加正丁基锂的己烷溶液(2.4M, 2.1ml, 5mmol),得到的淡黄色悬浮液在-78℃搅拌1小时。一次加入1.47g(5mmol)的2-(N-(2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基)-N-乙基氨基)-6-甲基-4-嘧啶羧酸甲酯(实施例18),反应混合物用23小时升至室温。加入1N HCl溶液调pH=1(试纸),反应混合物搅拌4小时。加入3N NaOH溶液至反应液成碱性(pH=10,试纸)。用乙酸乙酯提取三次,合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤后减压浓缩得到一棕色含油固体。经柱层析纯化(氯仿:甲醇9

: 1 洗脱) 得到标题化合物900mg, 为一黄色玻璃体, 产率42%,

R_f 0.43): mp 75-76°C; NMR (CDCl₃, 300 MHz): 12.2-12.1 (m, 1H), 7.7 (d, 1H, $J = 1$), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.3-7.2 (m, 2H), 6.55 (br s, 1H), 4.3 (sextet, 1H, $J = 7$), 3.8 (sextet, 1H, $J = 7$), 3.05 (septet, 1H, $J = 7$), 2.65 (br s, 3H), 1.4 (d, 6H, $J = 7$), 1.3 (t, 3H, $J = 7$);

CI-HRMS: 计算值: 428.1086 (M+H), 实测值: 428.1089; 元素分析 (C₂₀H₂₂BrN₅O) 计算值: C, 56.08, H, 5.18, N, 16.35, Br, 18.66; 实测值: C, 56.20, H, 5.10, N, 15.88, Br, 18.73。

实施例 8 8

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - (5 - 吡啶羧基) - 6 - 甲基嘧啶胺

0.16g (1.4mmol) 氯化钾 (35%分散于油中) 用己烷洗涤并倾析两次后, 悬浮于5ml 无水乙醚中, 氮气保护下冷却至0°C, 向其中加入0.27g (1.4mmol) 的5-溴吡啶的无水乙醚溶液。搅拌30分钟后, 反应混合物冷却至-78°C, 经套管输送到预冷却的(-78°C) 叔丁基锂(1.7M戊烷溶液, 1.6ml, 2.7mmol) 的无水乙醚(5ml) 混合溶液中。得到的白色悬浮液在-78°C搅拌30分钟, 滴加0.5g (1.25mmol) 2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基氨基) - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶羧酸甲酯(实施例18) 的无水乙醚(5ml) 溶液。如实施例87中, 终止反应后, 用乙酸乙酯提取反应混合物三次, 合并的有机层用饱和NaHCO₃ 溶液洗涤两次, 用MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩得到一暗棕色油状物。经柱层析纯化(乙酸乙酯: 己烷1:4洗脱) 得到标题化合物140mg, 是一浅棕色固体, 产率24%, R_f 0.2; mp 77-79°C; NMR (DMSO-d₆, 400MHz,

90°C): 11.6-11.35 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J = 8, 1), 7.55 (d, 1H, J = 1), 7.4-7.35 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.1-3.7 (m, 2H), 2.95-2.8 (m, 1H), 2.4 (br s, 3H), 1.25-1.1 (m, 9H);

元素分析 (C₂₅H₂₅BrN₄O) 计算值: C, 62.90, H, 5.28, N, 11.74, Br, 16.74; 实测值: C, 63.13, H, 5.60, N, 11.37, Br, 16.80。

实施例 8 9

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - (4 - 氟代苯基) 羧基 - 6 - 甲基嘧啶胺

在 5 - 10°C 及氮气气氛下向 N, O - 二甲基羧基胺盐酸盐 (1.46 克, 15 mmol) 的苯 (20 ml) 悬浮液中滴加三甲基铝的甲苯溶液 (2 M, 7.5ml, 15mmol), 将反应混合物温度在 1 小时内升至室温。将混合物转移至一滴液漏斗, 滴加于溶有 2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) - 苯基) - N - 乙基氨基) - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶羧酸甲酯 (实施例 1 8) (2.25 克, 5.73mmol) 的在苯 (40ml) 中的溶液。加热回流并搅拌 1 6 小时。冷却至室温, 混合物倒入 5 % HCl 溶液 (100ml) 中, 混和并用乙酸乙酯提取 3 次。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩得到棕色油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 1) 得到 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (N - 甲基 - N - 甲氧基羧酰氨基) - 6 - 甲基嘧啶胺 (1.0 克, 产率 41%, R_f = 0.4); CI-MS: 421, 423 (M+H)⁺。

将酰胺粗产物溶于无水 THF (10ml)。滴加 4 - 氟苯基溴化镁在乙醚中的溶液 (2 M, 1.25ml, 2.5mmol), 反应混合物搅拌 2 2 小时。倒入 1 N NaOH 溶液 (50ml) 以终止反应, 用乙酸乙酯提取此水溶液 3 次。合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤后真空下浓缩, 得到桔黄色油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 9) 得到一黄色

固体标题产物 (700mg, 产率为65%, $R_f = 0.5$) :

mp 70°C; NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.3-8.05 (m, 2H),
7.55 (d, 1H, $J = 1$), 7.2-6.75 (m, 5H), 4.85-4.7 (m, 1H), 4.3-4.15 (m, 1H),
2.95 (septet, 1H, $J = 7$), 2.5 (br s, 3H), 1.4-1.15 (m, 9H); CI-HRMS:

计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrFN}_3\text{O}$): 456.1087 ($M+H$)⁺, 实测值: 456.1084。

实施例 9 0

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - 羧基 - 6 - 甲基嘧啶胺

将 2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) - 苯基) - N - 乙基氨基) - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶羧酸甲酯 (实施例 1 8) (10 克, 25mmol) . 乙醇 (100ml) 及 1 N NaOH 溶液 (250ml) 的混合物于回流温度搅拌 1 8 小时。冷却至室温后, 真空下浓缩混合物至二分之一体积, 用浓HCl 溶液酸化。用氯仿提取 3 次, 合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空下除去溶剂, 产生一浅棕色固体 (9.0 克, 产率 95%) 。 mp 102 - 104°C。NMR (CDCl_3 , 300

MHz): 7.55 (d, 1H, $J = 1$), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, $J = 7$), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.88-3.7 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.55 (br s, 3H), 2.30 (br s, 1H), 1.30 (d, 6H, $J = 7$), 1.20 (t, 3H, $J = 7$); CI-HRMS:

计算值 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$): 378.0817 ($M+H$)⁺, 实测值: 378.0813。

实施例 9 1

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - 乙酰基 - 6 - 甲基嘧啶胺

将三氯化铈 (4.9 克, 19.6mmol) 于180°C、电磁搅拌下真空干燥 4 小时。冷却至室温, 于氮气保护下, 在无水THF (50ml) 中搅拌此固体 1 6 小时。

N₂ 气氛中，边搅拌边将 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 羧基 - 6 - 甲基嘧啶胺 (3.7 克, 9.8mmol) 的无水 THF 溶液 (25ml) 冷却至 -78℃, 滴加甲基锂的乙醚溶液 (1.4M, 7 ml, 9.8mmol), -78℃ 搅拌反应混合物 1 小时。通过套管将 CeCl₃ 悬浮液转移至反应混合物中, -78℃ 持续搅拌 5 小时。滴加甲基锂的乙醚溶液 (1.4M, 7 ml, 9.8mmol), 在 16 小时内将反应混合物的温度逐渐升至室温。在冷却反应混合物至 -78℃ 后, 加入 1 N HCl 溶液终止反应, 加热至室温。用乙酸乙酯提取所得到的混合物 3 次。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩可产生一桔黄色油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 4) 可得到油状标题产物 (2.5 克, 产率 68%, R_F 0.5);

NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.55 (d, 1H, J = 1), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.80-2.05 (m, 6H), 1.35-1.20 (m, 9H); CI-HRMS:

计算值 (C₁₆H₂₂BrN₃O): 376.1024 (M+H)⁺, 实测值: 376.1042。

实施例 9 2

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (羟基 - 3 - 吡啶基 - 甲基) - 6 - 甲基嘧啶胺 (XU472)

往溶有 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (3 - 吡啶基羰基) - 6 - 甲基嘧啶胺 (0.6 克, 1.4mmol) 的乙醇 (5 ml) 溶液中加入硼氢化钠 (0.11 克, 2.8mmol)。搅拌 7 1 小时后, 真空下浓缩该反应混合物, 用 1 N NaOH 溶液处理, 并用乙酸乙酯提取 3 次。合并了的有机层用盐水洗, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩可得到无色油状物。经柱层析纯化 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) 可得油状标题产物 (600mg, 产率为 96%, R_F 0.4)。

NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.65-8.45 (m, 2H), 7.55 (br s, 2H), 7.3-7.1 (m, 2H), 6.25-6.15 (m, 1H), 5.7-5.5 (m, 0.5H), 5.45-5.3 (m, 0.5H), 5.15-4.95 (m, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 1H), 3.0-2.85 (m, 1H), 2.45-2.2 (m, 3H), 2.3-2.2 (m, 1H), 1.35-1.2 (m, 9H); CI-HRMS:

计算值 (C₂₂H₂₅BrN₄O): 441.1290 (M+H)⁺, 实测值: 441.1274。

实施例 9 3

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - (4 - 甲氧基苯基) - 3 - 吡啶基 -
羟甲基) - 6 - 甲基嘧啶胺

在氮气氛下将溶有 4 - 溴苯甲醚 (0.2 克, 1.1mmol) 的无水 THF (10ml) 溶液搅拌下冷却至 - 78℃。滴加叔丁基锂的戊烷溶液 (1.7M, 1.4ml, 2.4mmol) 后, 搅拌反应混合物 0.5 小时。滴加溶有 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (3 - 吡啶基 - 羧基) - 6 - 甲基嘧啶胺 (0.45 克, 1 mmol) 的无水 THF (10ml) 溶液, 在 18 小时内使反应混合物逐步升温至室温。将混合物倒入饱和 NH₄ Cl 溶液, 用乙酸乙酯提取 3 次。合并了的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩得到油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 = 4 : 1) 可得浅棕色玻璃状标题产物 (170mg, 产率 31%, R_F = 0.2)。mp 68 - 70℃。

NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.6-8.4 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.25-7.05 (m, 6H), 6.95-6.75 (m, 2H), 6.25-6.2 (m, 1H), 5.85-5.7 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.8 (br s, 3H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.00-2.8 (m, 1H), 2.45-2.1 (br s, 3H), 1.35-1.15 (m, 9H); CI-HRMS:

计算值 (C₂₉H₃₁BrN₄O₂): 547.1709 (M+H)⁺, 实测值: 547.1709。

实施例 9 4

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - (3 - 吡啶基) - 6 - 甲基嘧啶胺, 盐酸盐

边搅拌边往甲醇 (20ml) 中加入钠 (0.08 克, 3.5mmol)。钠反应完后, 加入溶有 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 乙酰基 - 6 - 甲基 - 嘧啶胺 (1.0 克, 2.67mmol) 的甲醇溶液 (5 ml), 搅拌混合物 5 分钟。加入金氏试剂 (Gold's reagent) ((二甲氨基亚甲基亚甲基)) 二甲基 - 铵氯化物 (0.66 克, 4 mmol), 持续搅拌 19 小时。真空下浓缩反应混合物, 用氯仿溶解剩余物, 用饱和 NaHCO₃ 溶液洗该溶液, 用 MgSO₄ 干燥后过滤, 真空下除去溶剂可得到棕色固体, 于己烷沉淀该产物得到黄色固体 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (3 - 二甲氨基丙烯酰基) - 6 - 甲基嘧啶胺 (700mg): NMR (CDCl₃, 300MHz): 7.9-7.65 (br s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.25-7.2 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.1-5.8 (br s, 1H), 4.3-4.15 (m, 1H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.2-3.0 (br s, 3H), 3.0-2.85 (m, 1H), 2.8-2.6 (br s, 3H), 2.5-2.3 (br s, 3H), 1.35-1.2 (m, 9H); CI-MS: 431, 433 (M + H).

在氮气氛下溶于甲苯 (15ml) 的上述插烯酰胺及无水肼 (0.15 克, 4.7mmol) 溶液在回流温度下搅拌 16 小时。反应混合物倒入水并用乙酸乙酯提取 3 次。合并了的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩可得到油状物。经柱层析纯化 (乙醚) 得到浅黄玻璃状游离碱形式的标题产物 (600mg, 59% 总产率, R_f 0.4): NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.6 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.75-6.6 (br s, 1H), 4.3-4.15 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.5-2.2 (br s, 3H), 1.3 (d, 6H, J = 8), 1.25 (t, 3H, J = 8); CI-HRMS:

计算值 ($C_{19}H_{22}BrN_5$) : 339.1137(M+H)⁺ , 实测值 : 399.1140。

将游离碱溶于醚并用过量的 1 N HCl 乙醚溶液处理。收集沉淀, 并用大量乙醚洗涤。60°C 真空下干燥得到粉末状标题产物 (500mg, 产率72%), mp 235-237°C; NMR (DMSO-d₆,

300 MHz): 7.9-7.7 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.05-6.85 (m, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 1H), 3.05-2.9 (m, 1H), 2.45-2.1 (br m, 3H), 1.25 (d, 6H, J = 8), 1.2 (t, 3H, J = 8);

元素分析 ($C_{19}H_{22}BrN_5 - HCl$) 计算值: C, 52.75, H, 5.31, N, 16.03, Br, 18.29, Cl, 8.12。实测值: C, 52.53, H, 5.28, N, 15.93, Br, 18.44, Cl, 8.17。

实施例 9 5

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基
- 4 - (1 - 氨基乙基) - 6 - 甲基嘧啶胺

室温下搅拌 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - 乙酰基 - 6 - 甲基 - 嘧啶胺 (0.5 克, 1.33mmol)、乙酸铵 (1.1 克, 14mmol)、氰基硼氢化钠 (59mg, 0.9mmol) 及甲醇 (5 ml) 组成的混合物 90 小时。加入浓 HCl 直至溶液呈酸性 (pH = 2), 真空下浓缩该反应混合物。用水溶解剩余物, 用浓 NaOH 溶液碱化并用乙醚提取 3 次。合并了的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤后真空下浓缩, 得到油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 1, 然后氯仿 : 甲醇 : NH₄ OH = 95 : 5 : 0.5) 得到 (1) N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (1 - 氨基乙基) - 6 - 甲基 - 嘧啶胺 (80mg, 产率16%, R_f 0.34 (乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 1)), (2) 棕色油状标题产物 (180mg, 产率36%, R_f = 0.34 (氯仿 : 甲醇 : NH₄ OH =

95:5:0.5)): NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.5 (d, 1H, J = 1), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.9-3.65 (m, 2H), 3.0-2.85 (m, 1H), 2.4-2.2 (br m, 3H), 1.9-1.6 (br m, 3H), 1.3 (d, 6H, J = 8), 1.2 (t, 3H, J = 8); CI-HRMS (C₁₈H₂₂BrN₄): 377.1341 (M + H), 实测值:377.1330.

实施例 9 6

N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (2 - (4 - 四唑基) - 1 - 甲基乙基) - 6 - 甲基嘧啶胺

于 0 °C 氮气气氛下搅拌由 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (1 - 羟乙基) - 6 - 甲基嘧啶胺 (1.1 克, 2.7mmol)、三乙胺 (1.5ml, 11mmol) 及二氯甲烷 (15ml) 组成的混合物。滴加甲磺酰氯 (364mg, 3.2mmol), 搅拌混合物 1.5 小时。相继用冰冷的 1 N HCl 溶液, 饱和 NaHCO₃ 溶液及饱和 NaCl 溶液洗该混浊液。用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空下除去溶剂可得到透明无色油状的 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (1 - 甲磺酰氧基乙基) - 6 - 甲基嘧啶胺 (1.0 克): NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.5 (d, 1H, J = 1), 7.25-7.1 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.3-4.05 (m, 1H), 3.85-3.6 (m, 1H), 3.0-2.5 (m, 4H), 2.5-2.05 (br m, 3H), 1.3 (d, 6H, J = 8), 1.2 (t, 3H, J = 8); CI-MS: 456, 458 (M + H).

将甲磺酰酯粗产物在 N, N - 二甲基甲酰胺 (DMF) (20ml) 中与氰化钠 (0.54 克, 1.1mmol) 混合, 于回流温度搅拌 6 7 小时。冷却至室温后, 将混合物倒于水 (200ml) 中, 混匀, 用乙酸乙酯抽提 3 次。合并了的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩可得到油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 9) 可得到油状 N - (2 - 溴 - 4 - (1 - 甲基乙基) 苯基) - N - 乙基 - 4 - (1 - 氰基乙基) - 6 - 甲基嘧啶胺 (440mg, R_f 0.24)。NMR

(CDCl₃, 300 MHz): 7.5 (d, 1H, J = 1), 7.25-7.1 (m, 2H), 6.65-6.55 (m, 1H), 4.3-4.05 (m, 1H), 3.9-3.5 (m, 2H), 3.0-2.85 (m, 1H), 2.55-2.0 (br m, 3H), 1.8-1.4 (br m, 3H), 1.4-1.1 (m, 9H); CI-MS: 387, 389 (M + H).

100-105℃搅拌由氰化物粗品、叠氮化钠 (600mg, 9 mmol)、氯化铵 (492mg, 9 mmol) 和DMF (20ml) 组成的混合物112 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倒于水 (200ml) 中, 用 1 N NaOH 溶液将其碱化 (pH>10) 并用氯仿提取 3 次。合并了的有机层用MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩可得到油状物。经柱层析纯化 (氯仿: 甲醇=9:1) 可得到棕色固体 (R_F 0.22)。用乙醚重结晶可得到白色固体标题产物 (35mg, 总产率3%): mp 127-129℃。NMR (CDCl₃, 400MHz):

7.75 (s, 0.4H), 7.7(s, 0.6H), 7.45 (d, 0.6H, J = 8), 7.4 (d, 0.4H, J = 8), 7.3-7.2 (m, 2H), 6.5 (s, 0.4H), 6.48 (s, 0.6H), 4.28-4.0 (m, 1.4H), 4.28-4.18 (m, 0.6H), 3.94-3.82 (m, 0.6H), 3.8-3.7 (m, 0.4H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (d, 3H, J = 8), 1.4-1.3 (m, 5H), 1.3-1.2 (m, 4H); CI-HRMS: 430.1355 (M + H); 430.1347.

实施例 9 7

2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基) 氨基)
- 4 - 甲酯基 - 6 - 甲基嘧啶胺

将溶于二噁烷 (400ml) 的 2 - 氯 - 4 - 甲酯基 - 6 - 甲基嘧啶 (47.0 克, 252mmol) 与 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯胺 (54.0 克, 252mmol) 的混合物在氮气氛下回流搅拌 20 小时。冷却混合物至室温, 在旋转蒸发仪上浓缩。用饱和碳酸氢钠溶液处理剩余物, 并用乙酸乙酯提取 3 次。合并了的有机层用MgSO₄ 干燥, 过滤后真空下除去溶剂可得到红色油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 己烷=1:1) 可得到粗品油状标题产物。用乙醚-己烷重结晶, 过滤收集固体并在

真空下干燥可得固体标题产物 (42.8 克, 产率47%) : mp 75-76 °C; NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.4 (d, 1H, J = 8); 7.65 (br s, 1H), 7.4 (d, 1H, J = 1), 7.3 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H, J = 8,1), 4.0 (s, 3H), 2.85 (septet, 1H, J = 7), 2.5 (br s, 3H), 1.25 (d, 6H, J = 7);

元素分析 (C₁₆H₁₈BrN₃O₂) 计算值: C, 52.76, H, 4.98, N, 11.54, Br, 21.94。实测值: C, 52.71, H, 4.99, N, 11.38, Br, 21.83。

实施例 9 8

2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基) - N - 乙基氨基 - 4 - 甲酯基 - 6 - 甲基嘧啶胺

在室温及氮气保护下, 搅拌4.8 克 (120mmol) 的氯化钠 (60% 油分散物) 用己烷 (50ml) 洗涤两次并倾析后, 悬浮于150ml 无水 THF 中的悬浮液, 在 30 分钟的时间内分批加入42.8 克的 2 - (N - 2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基氨基) - 4 - 甲酯基 - 6 - 甲基嘧啶 (42.8 克, 118mmol)。气体的产生平息以后, 一次性加入碘乙烷 (31.2 克, 16ml, 200mmol), 加热使混合物缓慢回流, 搅拌 24 小时。反应混合物冷却至室温后, 小心地加入水以终止反应, 并用乙酸乙酯提取 3 次。合并了的有机相用水洗 2 次, 用MgSO₄ 干燥后过滤, 真空下除去溶剂后可得到棕色油状物。经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1) 可得到 2 个组分: (1) 2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基氨基) - 4 - 甲酯基 - 6 - 甲基嘧啶 (4.6 克, 产率11%, R_F=0.8), (2) 粗油状标题产物 (20 克, R_F=0.7)。

用己烷将标题产物重结晶, 真空下干燥可得到固体 (18.0 克, 产率39%) : mp 81-82°C, NMR (CDCl₃, 300 MHz) :

7.5 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 7), 7.15 (d, 1H, J = 7), 7.1 (s, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 4.05-3.75 (m, 4H), 2.95 (septet, 1H, J = 7), 2.3 (br s, 3H), 1.3 (d, 6H, J = 7), 1.25 (t, 3H, J = 7); CI-HRMS:

计算值: 392.0974 (M+H); 实测值: 392.0960。

实施例 99

2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基) - N - 乙基氨基) - 6 - 甲基嘧啶 - 4 - 羧酸, 吗啉酰胺

用己烷洗氢氧化钠 (60%分散于油中, 0.24 克, 6.0mmol) 两次, 倾析后悬浮于无水四氢呋喃 (10ml) 中。往其中加吗啉 (0.52 克, 6.0mmol), 将反应混合物加热至回流温度搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入 2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基) - N - 乙基氨基) - 4 - 甲酯基 - 6 - 甲基 - 嘧啶 (2.0 克, 5.1 mmol), 持续搅拌 26 小时。将反应混合物倾入 1 N NaOH 溶液中, 搅拌并用乙酸乙酯提取 3 次。合并了的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤后于真空下浓缩。经柱层析纯化 (乙醚) 可得到固体状目的物 (900mg, 产率 39%)。mp 145°C。

NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.5 (d, 1H, J = 1), 7.2 (dd, 1H, J = 7,1), 7.1 (d, 1H, J = 7), 6.8 (br s, 1H), 4.3-4.15 (m, 1H), 3.9-3.3 (m, 11H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9 (septet, 1H, J = 7), 1.3 (d, 6H, J = 7), 1.15 (t, 3H, J = 7);

元素分析 (C₂₁H₂₇BrN₄O₂) 计算值: C, 56.38, H, 6.08, N, 12.52, Br, 17.86。实测值: C, 56.07, H, 6.05, N, 12.29, Br, 18.08。

实施例 100

2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基) - N - 乙基氨基) - 4 - (吗啉代甲基) - 6 - 甲基嘧啶

在室温氮气氛围下，往溶有 2 - (N - (2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基) - N - 乙基氨基) - 6 - 甲基嘧啶 - 4 - 羧酸吗啉酰胺 (750mg, 1.72mmol) 的无水四氢呋喃溶液 (1.4ml) 中滴加甲硼烷的四氢呋喃溶液 (1 M, 3.6ml, 3.6mmol)，将反应混合物加热至回流温度持续 2 0 小时。将反应混合物冷却至室温后，缓慢加入乙酸 (3.5ml)，加热回流 3 0 分钟。冷却至室温后，将混合物倒入 3 N NaOH 溶液中并用乙酸乙酯提取 3 次。合并了的有机层用 MgSO₄ 干燥，过滤后真空下浓缩。经柱层析纯化 (乙酸乙酯) 可得到油状标题产物 (300mg, 产率 39%，R_f = 0.3)：NMR (CDCl₃ , 300MHz) 7.5 (s, 1H), 7.2 (d, 1H, J = 7), 7.15 (d, 1H, J = 7), 6.5 (s, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 7H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.9 (septet, 1H, J = 7), 2.55-2.35 (br m, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.3 (d, 6H, J = 7), 1.2 (t, 3H, J = 7); CI-HRMS:

计算值：433.1603 (M+H)⁺，实测值：433.1586。

实施例 101

9 - [2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基] - 2 - 甲基 - 6 - 氯嘌呤

步骤 A：在用冰浴冷却反应瓶条件下，分批地将发烟硝酸 (40ml) 加入 4, 6 - 二羟基 - 2 - 甲基嘧啶。加完后，在冰浴条件下搅拌混合物 6 0 分钟，然后室温下搅拌 6 0 分钟。将混合物倒入冰中 (60 克)，让冰融化。过滤出浅粉色固体，用冷水 (50ml) 洗。将该物质置于真空烘箱中干燥过夜，得 22.6 克产物。

步骤 B：在氮气氛围下将“步骤 A”的产物分批加入三氯氧化磷 (125ml) 中。分批加入 N, N - 二乙基苯胺 (25ml)，回流该混合物 150 分钟，然后冷却至室温。将混合物倒入冰中 (750 克)，搅拌 1 小时。用乙醚 (4 × 400ml) 提取水层，合并提取物。用饱和盐水

(300ml)洗提取物,有机层用 Na_2SO_4 干燥。干燥后的有机层过滤后,浓缩可得一褐色固体(12.5克)。

步骤C:将“步骤B”的产物(3.0克)加入乙酸(5.5ml)及甲醇(25ml)中。在溶液中加入铁粉(3.0克)后于60-65°C搅拌该混合物2小时。冷却至室温后过滤产物。浓缩滤液后可得一棕色固体,该固体用乙酸乙酯($3 \times 100\text{ml}$)提取。合并的有机相用 NaOH (1N, $2 \times 100\text{ml}$),水(100ml),和盐水(100ml)洗。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤后浓缩得到冷却后可固化的琥珀色液体(2.13克)。MS $(\text{M}+\text{H})^+ 178$ 。

步骤D:将“步骤C”产物(2.0克),2-溴-4-异丙基苯胺(2.4克),及二异丙基乙胺(1.52克)混合,加热混合物至160°C,持续25分钟。用快速层析纯化反应(CH_2Cl_2 : $\text{MeOH}=50$:1,硅胶),浓缩含有产物的馏分可得到类白色固体(1.45克)。MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 356$ 。

步骤E: N_2 中将“步骤D”产物(1.32克)、原甲酸三乙酯(10ml)及醋酐(10ml)混合,回流4.5小时。反应物浓缩成一油状物,加入水(50ml)。用固体 Na_2CO_3 将含水混合物碱化($\text{pH}=8$),并用 CHCl_3 ($3 \times 80\text{ml}$)提取。合并的有机提取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤后浓缩,可得到琥珀色油状物(1.63克)。用快速层析纯化后(CH_2Cl_2 : MeOH ,50:1,硅胶)可得到淡琥珀色玻璃状9[2-溴-4(2-丙基)苯基]-2-甲基-6-氯嘌呤(0.94克)。mp 49-52°C。MS $(\text{M}+\text{H})^+ 367$ 。

实施例102

9[2-溴-4-(2-丙基)苯基]
-2-甲基-6-吗啉代嘌呤

N_2 中将 9 [2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基] - 2 - 甲基 - 6 - 氯嘌呤 (1.3 克) 与吗啉 (10ml) 混合, 回流 6 小时。反应混合物用旋转蒸发器浓缩后, 剩余物用快速层析纯化 (CH_2Cl_2 : MeOH, 50 : 1, 硅胶) 得到黄色固体 (0.54 克)。MS (M+H)⁺ 416, 418。

实施例 103

9 [2 - 溴 - 4 (2 - 丙基) 苯基] - 8 -
氮杂 - 2 - 甲基 - 6 - 氯嘌呤

步骤 A : 用冰冷却反应烧瓶的同时, 将发烟硝酸 (40ml) 分批加入 4, 6 - 二羟基 - 2 - 甲基嘧啶中。加完后, 在冰浴下搅拌混合物 60 分钟, 然后室温再搅拌 60 分钟。将反应物倒于冰 (60 克) 上, 让冰融化。过滤出一浅粉色固体, 用冷水 (50ml) 洗。真空下干燥过夜得到 22.6 克产物。

步骤 B : N_2 下分批将“步骤 A”的产物加入三氯氧化磷 (125ml) 中。然后分批加入 N, N - 二乙基苯胺 (25ml)。将混合物回流 150 分钟后冷却至室温, 倒于冰 (750 克) 中, 搅拌 1 小时。水层用乙醚 (4 × 400ml) 提取, 将提取物合并。提取物用盐水 (300ml) 洗后, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤后浓缩可得到褐色固体 (21.51 克)。

步骤 C : 往乙酸 (11ml) 及甲醇 (50ml) 中加入“步骤 B”的产物 (6.5 克)。在溶液中加入铁粉 (6.0 克) 后于 60 - 65°C 搅拌 2 小时, 冷至室温, 过滤。浓缩滤液可得到棕色固体, 该产物用乙酸乙酯 (3 × 100ml) 提取。合并的有机层用 NaOH (1 N, 2 × 100ml), 水 (100ml) 及盐水 (100ml) 洗。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤后浓缩得到冷却后可固化的琥珀色液体 (4.75 克), MS (M+H)⁺ 178。

步骤 D : 将“步骤 C”产物 (4.75 克) 与 2 - 溴 - 4 - 异丙基苯胺 (5.71 克) 混合, 将此混合物加热至 140°C, 维持 60 分钟。将

反应物悬浮于 CH_2Cl_2 (300ml), 有机溶液用 NaOH (1 N, $3 \times 250\text{ml}$) 及盐水 (250ml) 洗。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后得到暗色液体 (9.28 克)。用快速层析 (CH_2Cl_2 : MeOH , 50 : 1, 硅胶) 纯化该液体可得到浅红色固体 (6.27 克)。MS (M+H)⁺ 356。

步骤 E : 往醋酸 (50%, 20ml) 中加入“步骤 D”的产物 (2.0 克), 室温下滴加亚硝酸钠 (0.407 克) 的水溶液 (2.0ml)。4.25 小时后, 过滤该混合物, 收集固体, 用快速层析 (CH_2Cl_2 : MeOH , 50 : 1, 硅胶) 纯化, 得到桔黄色油状 9 [2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基] - 8 - 氮杂 - 2 - 甲基 - 6 - 氯嘌呤 (0.75 克)。MS (M+H)⁺ 368。

实施例104

9 [2 - 溴 - 4 - (2 - 丙基) 苯基] - 8 - 氮杂
- 2 - 甲基 - 6 - 吗啉代嘌呤

N_2 下将 9 [2 - 溴 - 4 (2 - 丙基) 苯基] - 8 - 氮杂 - 2 - 甲基 - 6 - 氯嘌呤 (1.34 克) 与吗啉 (10ml) 混合, 回流 2.5 小时。加入 CH_2Cl_2 (200ml) 至混合物中, 然后用水 ($2 \times 100\text{ml}$) 和盐水 (100ml) 洗该溶液。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 用旋转蒸发器浓缩后的剩余物用快速层析 (CH_2Cl_2 , 硅胶) 纯化, 可得到黄色固体 (0.62 克)。mp 145-148°C。MS (M+H)⁺ 417, 419。

实施例105

2 - (N - (2, 4 - 二甲氧基嘧啶 - 5 - 基) - N -
乙基氨基) - 4, 6 - 二甲基嘧啶

步骤 A : N_2 下往三氯化磷 (130ml) 及 N, N - 二乙基胺 (32ml) 中加入 5 - 硝基尿嘧啶 (25 克), 加热回流反应物 70 分钟。冷却至室温后, 将反应混合物倒入冰中 (600 克), 搅拌 (60

分钟)混合物直至其达到室温。用乙醚(4×300ml)提取水层,将提取物合并,用盐水(200ml)洗后用 Na_2SO_4 干燥。浓缩有机相可得桔红色液体(17.69克)。

步骤B:将溶于60ml甲醇的“步骤A”的产物(17.69克)滴加到冰浴冷却的烧瓶中的甲醇钠溶液(30%(重量),38ml)中,加完后,室温下将反应混合物搅拌过夜,回流4小时,冷却至室温后,将反应混合物倒于冰(500克)中,过滤收集生成的白色沉淀物(10.38克)。

步骤C:往置于帕尔反应器(Parr reactor)中的乙醇(70ml)、甲醇(10ml)和水(1ml)的混合物液中加入“步骤B”的产物(4.1克)及Pd/C(10%(重量),0.15克)。用氢气氢化反应物直至薄层层析的分析显示无起始物存在。用硅藻土滤板过滤反应物,浓缩滤液后得到褐色固体(3.32克)。

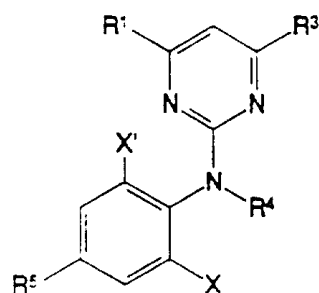
步骤D:在氮气氛下将“步骤C”的产物(1.086克)及2-氯-4,6-二甲基-嘧啶(1.0克)溶于THF(50ml)。分批加入氢化钠(0.336克,60%(重量)分散于油中)。加完后回流反应物5.5小时,冷却至室温,过滤除去固体。浓缩滤液,经快速层析精制(CH_2Cl_2 :MeOH,90:10,硅胶)得到固体(0.52克)。MS:(M+H)⁺262。

步骤E:氮气中将“步骤D”的产物(2.0克)及碘乙烷(1.49克)溶于二甲基甲酰胺(20ml)中。分批加入氢化钠(0.383克,60%(重量)分散于油中)。加完后,室温下持续搅拌22小时。加水(200ml),用乙酸乙酯(3×200ml)提取混合物。合并的提取物用水(100ml)和盐水(100ml)洗,用 Na_2SO_4 干燥后过滤,浓缩后

可得到琥珀色液体 2 - (N - (2, 4 - 二甲氧基嘧啶 - 5 - 基) - N - 乙基氨基) - 4, 6 - 二甲基嘧啶 (2.68 克)。MS (M + H)⁺ 290。

通过往溶于有机溶剂的化合物溶液中加入相应的酸，可将上述许多化合物转化成盐。上面所加成的盐的选择不是为了限制本发明，而是为了说明所述合成方法的普遍性。下表 (从表 1 至表 1 7) 中提供了用上述方法合成的代表性化合物的物理性质。表中以 “Synth Ex” 开头的一栏是指上述合成实施例 1 - 105，缩写 “MS” 及 “HRMS” 分别指低及高分辨率质谱数据。

表 1



实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	m.p. °C
1*	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br, H	CH ₃	120-121
2		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O, H	CH ₃ O	112-113
3*		CH ₃	CH ₃	烯丙基	Br, H	H	127-129
4*	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br, H	iC ₃ H ₇	163-164
5		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br, H	H	94-95
6		CH ₃	吗啉代	CH ₃	Br, H	CH ₃	40-42
7		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O, H	CH ₃ O	120-121
8		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br, H	Br	101-103
9*	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br, H	C ₂ H ₅	126-127
10*		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br, H	tC ₄ H ₉	191-193
11*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br, H	tC ₄ H ₉	193-195
12		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br, H	CF ₃	106-107
13*		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br, H	CF ₃	125-130
14		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O, CH ₃ O	CH ₃ O	145-146
15		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O, CH ₃ O	CH ₃ O	115-116
16*	4	CH ₃	吗啉代	C ₂ H ₅	Br, H	iC ₃ H ₇	219-222
17*		CH ₃	吗啉代	烯丙基	Br, H	iC ₃ H ₇	208-211
18*		CH ₃	CH ₃	烯丙基	Br, H	nC ₄ H ₉	116-118
19*		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br, H	nC ₄ H ₉	124-126
20		CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₉	Br, H	nC ₄ H ₉	49-50
21*	5	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br, H	iC ₃ H ₇	151-153

实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
22*		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	cC ₆ H ₁₁	170-172
23*		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	120-121
24*		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br,H	nC ₄ H ₉	116-118
25		CH ₃	4-CHO- - 哌嗪子基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	61-63
26*		CH ₃	CH ₃	烯丙基	Br,H	iC ₃ H ₇	141-142
27*		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	149-150
28		CH ₃	CF ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	液体
29*	6	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	C ₂ H ₄ - OCH ₃	117-119
30	7	CH ₃	4-吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	96-98
31*	8	CH ₃	2-噻吩基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	95-97
32		CH ₃	CH ₃	CH ₂ CN	Br,H	iC ₃ H ₇	
33*		CH ₃	CH ₃	CH ₂	Br,H	iC ₃ H ₇	146-148
				环丙基			
34	10	CH ₃	CH ₃	炔丙基	Br,H	iC ₃ H ₇	MS
35	11	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	C ₂ H ₄ - OCH ₃	
36		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	CH ₂ -OCH ₃	
37*		CH ₃	4-烯丙氧基 哌啶-1-基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	
38		CH ₃	吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	CH ₂ -OCH ₃	
39		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S,H	CH ₂ -OCH ₃	
40		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N, H	CH ₂ -OCH ₃	
41		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S,H	iC ₃ H ₇	
42		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N, H	iC ₃ H ₇	
43		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S,H	CH ₃ S	
44		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S,H	CH ₂ -SCH ₃	
45		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,Br	iC ₃ H ₇	
46		CH ₃	硫代吗啉代	C ₂ H ₅	Br,Br	iC ₃ H ₇	
47		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	I	
48		CH ₃	吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	I	
49*	12	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	145-147
50	13	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ OH	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
51*		CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃ O CH ₃ O	CH ₃	

实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
52*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H,H	I	175-177
53*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	I,H	H	164-166
54*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CF ₃ ,H	H	
55*		CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	Br,H	C ₂ H ₄ - OCH ₂ CH ₃	127-129
56	14	CH ₃	S-氧化硫代 吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	52-55
57*	15	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	O-iC ₃ H ₇	MS
58*	16	CH ₃	C(=O)-4- 吗啉代	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	145
59	17	CH ₃	CH ₂ -4- 吗啉代	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	液体
60		CH ₃	C(=O)-1- 哌啶基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	107-108
61	18	CH ₃	C(=O)OCH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	81-82
62		CH ₃	C(=O)NH- 环己基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	115
63	19	CH ₃	C(=O)-(4- 甲基)-1- 哌嗪基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	81-82
64*	20	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	CH ₂ - CH ₂ OH	56-58
65*	21	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃ ,H	CH ₃	
66*		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H,H	iC ₃ H ₇	
67		CF ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	
68*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H,H	I	175-177
69*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CF ₃ ,H	H	
70*		CH ₃	CH ₃	CH ₂ CN	Br,H	iC ₃ H ₇	
71*		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br,H	H	
72*		CH ₃	(2-甲氧基甲基) -1-吡咯基	CH ₃	Br,H	H	
73	22	CH ₃	4-硫代吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	51-53
73*	22	CH ₃	4-硫代吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	234-236
74		CH ₃	4-羟基-1-哌啶基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	61-63
138	24	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
139	25	CH ₃	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
140	26	CH ₃	SCH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
141		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O,Cl	CH ₃ O	99-102

合成实例		R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
142		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	78-81
143*		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	131-135
144*		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	98-102
145		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O,Cl	CH ₃ O	170-173
146*		CH ₃	NHNH ₂	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	117-121
147		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
148		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
149		CH ₃	OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
150		CH ₃	O(CH ₂) ₃ SCH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
152		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
153		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
154		CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
155		CH ₃	NH ₂	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
156		CH ₃	O(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
157		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
158		CH ₃		C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
159	27	CH ₃	SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
160	28	CH ₃	SOCH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
161*		CH ₃	O(CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	143-146
162		CH ₃	O(CH ₂) ₃ SOCH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
163		CH ₃	NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS

实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p.℃
164		CH ₃	NH(CH ₂) ₄ NH ₂	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
165	31	CH ₃	吗啉代	烯丙基	I,H	iC ₃ H ₇	109-112
166	34	CH ₃	硫代-吗啉代	H	Br,Br	iC ₃ H ₇	194-195
167	32	CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	液体
168	35	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	iC ₃ H ₇	64-66
169	37	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S(O)CH ₃ , H	iC ₃ H ₇	144-146
170*	36	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	iC ₃ H ₇	141-142
171	38	CH ₃	噻唑烷子基	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	液体
172	39	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	CH ₃ OCH ₂	液体
173*	40	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₆	S-,H	iC ₃ H ₇	157-159
174	41	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S(O) ₂ CH ₃ , H	iC ₃ H ₇	174-176
175*	42	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SC ₂ H ₅ ,H	iC ₃ H ₇	128-130
176	43	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SC ₂ H ₅ ,H	CH ₃ CNO- CH ₃	77-78
177	33	CH ₃	N-甲基脯 氨醇	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	iC ₃ H ₇	101-103
178	44	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	CH ₃ CNO- CH ₃	106-108
179	45	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S(O) ₂ CH ₃ , H	CH ₃ CNO- CH ₃	151-154
180	46	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	Br	91-93
181	47	CH ₃	CH ₃	iC ₃ H ₇	SCH ₃ ,H	C ₂ H ₅	85-87
182*	48	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	C ₂ H ₅	104-141
183	49	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	CH ₃ NCO- CH ₃	158-160
184	50	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	CO ₂ C ₂ H ₅	99-100
185	51	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	OCH ₃	128-130
186	52	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	CN	99-100
187	53	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	COCH ₃	125-126
188	54	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	COC ₂ H ₅	139-141
189	55	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	CH(OCH ₃) CH ₃	液体
190	56	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	NHCH ₃	141-142
191	57	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	SCH ₃ ,H	N(CH ₃) ₂	119-120
192		CH ₃	吡咯烷子基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	106-107
193		CH ₃	吡咯烷子基	CH ₃	Br,H	iC ₃ H ₇	119-120
194		CH ₃	哌啶子基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	211-212

实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
195		CH ₃	哌啶子基	CH ₃	Br,H	iC ₃ H ₇	186-187
196		CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	Br,H	iC ₃ H ₇	150-151
197		CH ₃	CH ₃	C ₄ H ₉	Br,H	iC ₃ H ₇	159-160
198		CH ₃	CH ₃	N,N-二乙基 乙脒基	Br,H	iC ₃ H ₇	101-102
199		CH ₃	CH ₃	N,N-二乙基 氨基乙基	Br,H	iC ₃ H ₇	65-66
200		CH ₃	CH ₃	N,N-二甲基 氨基乙基	Br,H	iC ₃ H ₇	118-120
201		CH ₃	CH ₃	Et	Br,H	OEt	HRMS
202		CH ₃	CH ₃	Et	Br,OMe	OMe	113-115
203		CH ₃	CH ₃	H	Br,OMe	OMe	177-179
204		CH ₃	CH ₃	H	Br,H	OMe	118-119
205		CH ₃	CH ₃	烯丙基	Br,OMe	OMe	88-90
206		CH ₃	CH ₃	Et	Br,H	OMe	HRMS
207		CH ₃	CH ₂ OCH ₃	Et	I,H	iC ₃ H ₇	HRMS
208		CH ₃	CH ₂ O(4- 甲氧基苯基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
209		CH ₃	CH ₂ O(Ph)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
210		CH ₃	CH ₂ O(2-吡啶基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
211		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ (4- 苯甲基甲酯)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
212		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ (3,4,5- 三甲氧基苯基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
213		CH ₃	CH ₂ O(2- 嘧啶基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
214		CH ₃	CH ₂ O(3,4,5- 三甲氧基苯基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
215		CH ₃	CH ₂ O(3-(N,N- 二甲基)-苯胺基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
216		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ (3- 吡啶基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
217		CH ₃	CH ₂ O(4- 苯甲酸甲酯)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	136-139
218		CH ₃	CH ₂ O(4-(1- 咪唑基)-苯基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS

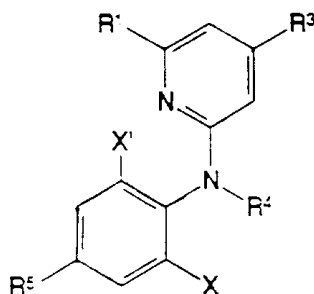
合成		R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
实例	实例	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ (4-吡啶基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
219		CH ₃	CH ₂ OCH ₃	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	
220		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ (2-咪喃基)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
221		CH ₃	CHO	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
222	58	CH ₃	CH ₃	H	Br,Br	OMe	175-177
223		CH ₃	CH ₃	Et	Br,Br	OEt	107-108
224	63	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
225	59	CH ₃	CH ₃	Et	Br,Br	OMe	101-103
226		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
227		CH ₃	CH ₃	H	Br,Br	OEt	165-167
228		CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CO(4-吗啉代)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
229		CH ₃	CH ₃	Et	Br,OH	OMe	157-160
230	60	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ (4-吗啉代)	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	HRMS
231		CH ₃	(4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪基)-羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	57-60
268		CH ₃	(1,2,3,4-四氢喹啉基)-羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	143-145
269		CH ₃	(2-咪喃基-甲基)氨基-羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	87-88
270		CH ₃	MeNHCO	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
271		CH ₃	(4-(吡嗪基)哌嗪子基)羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	51-53
272		CH ₃	(4-(2-咪啉基)哌嗪子基)羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	114-116
273		CH ₃	(4-(2-吡啶基)哌嗪子基)-羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
274		CH ₃	(4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪基)-甲基-盐酸盐	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	102-104
275		CH ₃					

实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
276		CH ₃	N(2-呋喃基-甲基)-N-甲基氨基甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
277		CH ₃	(1,2,3,4-四氢喹啉基)-甲基, 盐酸盐	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	88-90
278		CH ₃	(4-吡嗪基-哌嗪子基)-甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
279		CH ₃	二甲基-氨基-甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
280		CH ₃	(4-(2-吡啶基)哌嗪子基)甲基·盐酸盐	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	117-119
281		CH ₃	(4-(2-嘧啶基)哌嗪子基)甲基·盐酸盐	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	125-127
282		CH ₃	Me ₂ NCO	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	80-82
283		CH ₃	3-吡啶基-羰基·盐酸盐	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	105-107
284		CH ₃	3-吡啶基-羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	165-167
285		CH ₃	3-苯基-羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
286		CH ₃	3-吡啶基-羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	171-173
287		CH ₃	4-甲氧基-苯基-羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	104-106
288		CH ₃	2-呋喃基羰基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	136-138
289		CH ₃	双(4-甲氧基-苯基)羟基-甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	63-65
290		CH ₃	双(2-呋喃基)-羟基甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	97-99
291		CH ₃	(2-呋喃基)-羟基甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油,MS
292		CH ₃	(4-甲氧基-苯基)羟基甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油,MS
293		CH ₃	二苯基-羟基甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	56-58
294		CH ₃	双(4-吡啶基)羟基甲基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	68-70

实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
295		CH ₃	(1-羟基-1-甲基)乙基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油,MS
296		CH ₃	1-羟基-乙基	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油,MS

* 盐酸盐

表 2



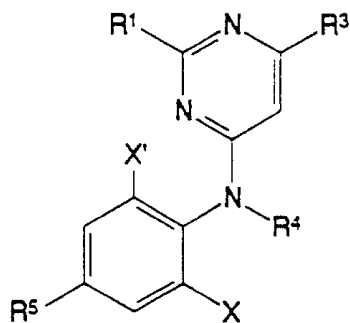
实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
75	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br,H	CH ₃	
76	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O,H	CH ₃ O	
77	CH ₃	CH ₃	烯丙基	Br,H	H	
78*	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br,H	iC ₃ H ₇	178-179
79	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	H	
80	CH ₃	吗啉代	CH ₃	Br,H	CH ₃	
81	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O,H	CH ₃ O	
82	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br,H	Br	
83	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br,H	C ₂ H ₅	
84	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	tC ₄ H ₉	
85	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br,H	tC ₄ H ₉	
86	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br,H	CF ₃	
87	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	CF ₃	
88	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O, CH ₃ O	CH ₃ O	

实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
89	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ O, CH ₃ O	CH ₃ O	
90	CH ₃	吗啉代	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	
91	CH ₃	吗啉代	烯丙基	Br,H	iC ₃ H ₇	
92	CH ₃	CH ₃	烯丙基	Br,H	nC ₄ H ₉	
93	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	nC ₄ H ₉	
94	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	Br,H	nC ₄ H ₉	
95*	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	194-196
96	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	cC ₆ H ₁₁	
97	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	
98	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br,H	nC ₄ H ₉	
99	CH ₃	4-CHO- 哌嗪子基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	
100	CH ₃	CH ₃	烯丙基	Br,H	iC ₃ H ₇	
101	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	
102	CH ₃	CF ₃	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	
103	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,H	C ₂ H ₄ -OCH ₃	
104	CH ₃	吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	iC ₃ H ₇	
105	CH ₃	2-噻吩基	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	
106	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CN	Br,H	iC ₃ H ₇	
107	CH ₃	CH ₃	CH ₂ 环丙基	Br,H	iC ₃ H ₇	
108	CH ₃	CH ₃	炔丙基	Br,H	iC ₃ H ₇	
109	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	C ₂ H ₄ -OCH ₃	
110	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	CH ₂ -OCH ₃	
111	CH ₃	吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	C ₂ H ₄ -OCH ₃	
112	CH ₃	吗啉代	C ₂ H ₅	I,H	CH ₂ -OCH ₃	
113	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S,H	CH ₂ -OCH ₃	
114	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N, H	CH ₂ -OCH ₃	
115	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S,H	iC ₃ H ₇	
116	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N, H	iC ₃ H ₇	
117	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S,H	CH ₃ S	
118	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ S,H	CH ₂ -SCH ₃	
119	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br,Br	iC ₃ H ₇	
120	CH ₃	硫代吗啉代	C ₂ H ₅	Br,Br	iC ₃ H ₇	
121	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I,H	I	

实例	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	mp, °C
122	CH ₃	吗啉代	C ₂ H ₅	I, H	I	
123	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Br, H	iC ₃ H ₇	
124	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ OH	C ₂ H ₅	Br, H	iC ₃ H ₇	
125	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃ O, CH ₃ O	CH ₃	
126	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H, H	I	
127	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I, H	H	
128	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CF ₃ , H	H	
129*	H	H	CH ₂ CH ₃	Br, H	iC ₃ H ₇	

* 盐酸盐

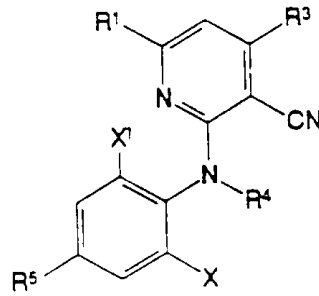
表 3



实例	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	mp, °C
130*	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₂ CH ₃	Br, H	iC ₃ H ₇	104-106

* 盐酸盐

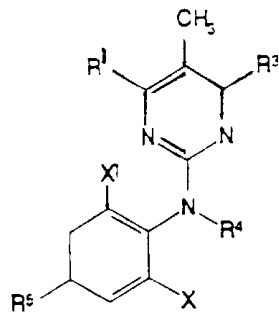
表 4



实例	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	m.p. °C
131*	CH ₃	CH ₃	H	Br, H	iC ₃ H ₇	124-125

* 盐酸盐

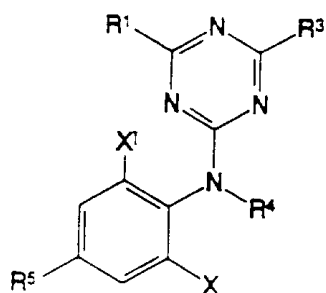
表 5



实例	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	m.p. °C
132*	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	Br, H	iC ₃ H ₇	144-145

* 盐酸盐

表 6

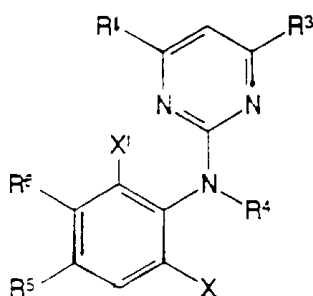


实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X, X'	R ⁵	m.p. °C
133		CH ₃	CH ₃	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	油.MS
134	23	CH ₃	吗啉代	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	油.MS
134*		CH ₃	吗啉代	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	59-63
135		CH ₃	硫代吗啉代	Et	I, H	iC ₃ H ₇	油.MS
136		CH ₃	吗啉代	Et	I, H	iC ₃ H ₇	油.MS
137		CH ₃	哌啶基	Et	I, H	iC ₃ H ₇	油.MS
232		CH ₃	N'-N-二乙基	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	油.MS
233		Cl	Cl	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	油.MS
234		OCH ₃	OCH ₃	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	油.MS
235		Cl	Cl	Et	I, H	iC ₃ H ₇	油.MS
236		CH ₃	咪唑啉子基	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	>200
237		CH ₃	吗啉代	Et	Br, CH ₃ O	CH ₃ O	90-95
238		CH ₃	N(CH ₃) ₂	Et	Br, CH ₃ O	CH ₃ O	65-58
239		CH ₃	吗啉代	Et	CH ₃ O	CH ₃ O	油.MS
					CH ₃ O		
240		CH ₃	N(CH ₃) ₂	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	72-75
241		CH ₃	噻唑烷了基	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	70-72
242*	29	CH ₃	苄氧基	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	89-90
243		CH ₃	苯氧基	Et	Br, H	iC ₃ H ₇	140-142
244		CH ₃	4-乙基羧基 哌嗪	Et	Br, CH ₃ O	CH ₃ O	65-70

实例	合成实例	R ¹	R ³	R ⁴	X,X'	R ⁵	m.p. °C
245		CH ₃	4-羧基哌嗪	Et	Br,CH ₃ O	CH ₃ O	95-100
246		CH ₃	HC(CO ₂ Et) ₂	Et	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS
247		CH ₃	PhCHCN	Et	Br,CH ₃ O	CH ₃ O	50-52
248		CH ₃	吗啉代	iC ₃ H ₇ O	Br,CH ₃ O	CH ₃ O	油.MS
249*	30	-Cl	Cl	Et	I,H	CH(CH ₃) ₂ OH	油.MS
250		CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	Br,H	iC ₃ H ₇	油.MS

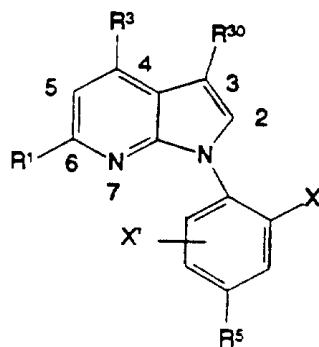
*盐酸盐

表 7



实例	合成实例	R ¹	R ²	R ⁴	X,X'	R ⁵	R ⁶	m.p. °C
251	62	CH ₃	CH ₃	Et	Br,OMe	OMe	Br	133-138
252		CH ₃	CH ₃	H	H,OMe	OMe	Br	179-181
253	61	CH ₃	CH ₃	Et	H,OMe	OMe	Br	143-145

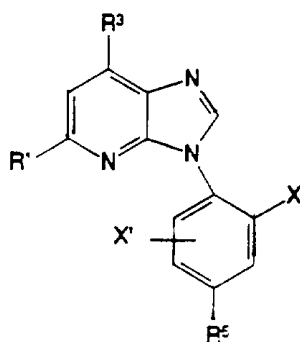
表 8



实例	合成实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵	mp. °C
254	64	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr	105.8
313		CH ₃	CH ₃	CN	I	H	i-Pr	
314		CH ₃	CH ₃	CN	Br	6-CH ₃	i-Pr	
315		CH ₃	吗啉代	CN	I	6-CH ₃	i-Pr	
316		CH ₃	Cl	CN	I	H	1-甲氧基乙基	
317		CH ₃	Ph	CN	I	H	1-甲氧基乙基	
318		CH ₃	CH ₃	CN	Cl	H	1-甲氧基乙基	
319		CH ₃	CH ₃	CN	I	H	1-甲氧基乙基	
320		CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	1-甲氧基乙基	
321		CH ₃	吗啉代	CN	I	CH ₃	OCH ₃	
255	74	CH ₃	Cl	CN	Br	H	i-Pr	179.2
256	66	CH ₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr	油
322		CH ₃	Ph	CN	-SCH ₃	H	i-Pr	
323		CH ₃	CH ₃	H	Cl	OCH ₃	i-Pr	
257	65	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	i-Pr	MS 343.08
324		CH ₃	CH ₃	H	-SCH ₃	H	i-Pr	
258	68	CH ₃	CH ₃	CN	Br	OCH ₃	OCH ₃	MS 388.0
325		CH ₃	吗啉代	H	I	6-OCH ₃	i-Pr	
259	75	CH ₃	Cl	H	Br	H	i-Pr	MS 363.0

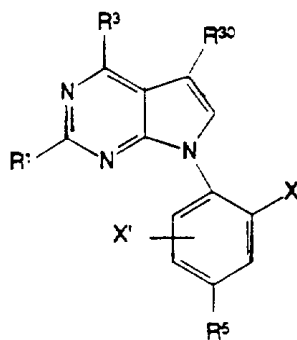
实例	合成实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵	mp. °C
326		CH ₃	Ph	H	I	H	1-甲氧基 乙基	
260	69	CH ₃	CH ₃	H	Br	OCH ₃	OCH ₃	MS 360.9
327		CH ₃	CH ₃	H	I	H	1-甲氧基 乙基	
328		CH ₃	CH ₃	H	Br	H	1-甲氧基 乙基	
329		CH ₃	吗啉代	H	I	6-CH ₃	OCH ₃	
330		CH ₃	Cl	H	I	6-OCH ₃	i-Pr	
261	67	CH ₃	Ph	H	Br	H	i-Pr	MS 405.1
331		CH ₃	-NHEt	H	Br	H	i-Pr	
332		CH ₃	-NHC(=O) CH ₃	H	Br	H	i-Pr	
333		CH ₃	OCH ₃	H	Br	H	i-Pr	
334		CH ₃	-OCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr	
335		CH ₃	CH ₂ OPh	H	Br	H	i-Pr	
336		CH ₃	2-噻吩基 甲氧基	H	Br	H	i-Pr	
337		CH ₃	-OCH(OH)Ph	H	Br	H	i-Pr	
338		CH ₃	正丙氧基	H	Br	H	i-Pr	
339		CH ₃	-C(=O)N (Me) ₂	H	Br	H	i-Pr	
340		CH ₃	-NHCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr	
262	70	Cl	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr	123.8
341		N ₂ Me ₂	CH ₃	H	Br	H	i-Pr	
342		CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	i-Pr	
263	71	Cl	CH ₃	H	Br	H	i-Pr	MS 363.0
343		CH ₃	CH ₃	Et	Br	H	i-Pr	
344		CH ₃	CH ₃	-CCH	Br	H	i-Pr	

表 9



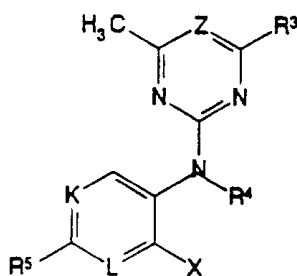
实例	R ¹	R ³	X	X'	R ⁵
345	CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr
346	CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr
347	CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃
348	CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr
349	CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr
350	CH ₃	CH ₃	SMc	H	i-Pr

表 10



实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵
351	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
352	CH ₃	CH ₃	H	I	H	i-Pr
353	CH ₃	吗啉代	CN	Br	H	i-Pr
354	CH ₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr
355	CH ₃	CH ₃	H	SMe	H	i-Pr

表 11

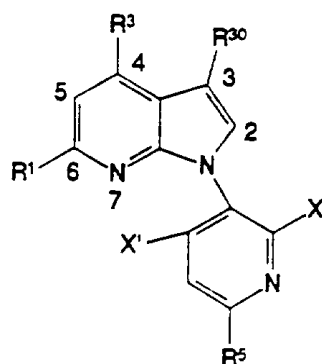


实例	合成实例	R ⁵	R ⁴	R ³	X	Z	K	L	ms (m+H)
264*		CH ₃	乙基	CH ₃	Br	CH	CH	CH	321
265*		OCH ₃	乙基	CH ₃	Br	CH	CH	N	337
266*		OCH ₃	乙基	CH ₃	Br	CH	CH	N	259
267*		OCH ₃	乙基	CH ₃	Br	N	CH	N	409
356		i-Pr	乙基	CH ₃	Br	N	N	N	
357		i-Pr	烯丙基	CH ₃	Br	N	N	N	
358		i-Pr	烯丙基	CH ₃	Br	CH	N	N	
359		i-Pr	乙基	CH ₃	Br	CH	N	N	
360		i-Pr	乙基	吗啉代	Br	N	N	N	
361		i-Pr	烯丙基	吗啉代	Br	N	N	N	
362		i-Pr	烯丙基	吗啉代	Br	CH	N	N	
363		i-Pr	乙基	吗啉代	Br	CH	N	N	
364		OCH ₃	乙基	CH ₃	Br	N	N	N	
365		OCH ₃	烯丙基	CH ₃	Br	N	N	N	
366		OCH ₃	烯丙基	CH ₃	Br	CH	N	N	
367		OCH ₃	乙基	CH ₃	Br	CH	N	N	
368		OCH ₃	乙基	吗啉代	Br	N	N	N	
369		OCH ₃	烯丙基	吗啉代	Br	N	N	N	
370		OCH ₃	烯丙基	吗啉代	Br	CH	N	N	
371		OCH ₃	乙基	吗啉代	Br	CH	N	N	

实例	合成实例	R ⁵	R ⁴	R ³	X	Z	K	L	ms (m+H)
372		OCH ₃	乙基	CH ₃	OCH ₃	N	N	N	
373		OCH ₃	烯丙基	CH ₃	OCH ₃	N	N	N	
374	105	OCH ₃	烯丙基	CH ₃	OCH ₃	CH	N	N	290
375		OCH ₃	乙基	CH ₃	OCH ₃	CH	N	N	
376		OCH ₃	乙基	吗啉代	OCH ₃	N	N	N	
377		OCH ₃	烯丙基	吗啉代	OCH ₃	N	N	N	
378		OCH ₃	烯丙基	吗啉代	OCH ₃	CH	N	N	
379		OCH ₃	乙基	吗啉代	OCH ₃	CH	N	N	
380		OCH ₃	乙基	OCH ₃	OCH ₃	N	N	N	
381		OCH ₃	烯丙基	OCH ₃	OCH ₃	N	N	N	
382		OCH ₃	烯丙基	OCH ₃	OCH ₃	CH	N	N	
383		OCH ₃	乙基	OCH ₃	OCH ₃	CH	N	N	
384		OCH ₃	乙基	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	N	N	N	
385		OCH ₃	烯丙基	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	N	N	N	
386		OCH ₃	烯丙基	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH	N	N	
387		OCH ₃	乙基	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH	N	N	

* 盐酸盐

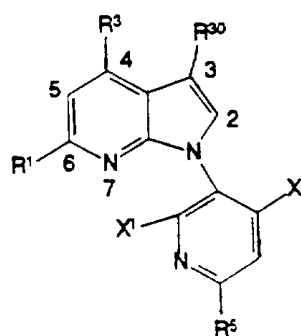
表 12



实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵
388	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
389	CH ₃	CH ₃	CN	I	H	i-Pr
390	CH ₃	CH ₃	CN	Br	6-CH ₃	i-Pr
391	CH ₃	吗啉代	CN	I	6-CH ₃	i-Pr
392	CH ₃	Cl	CN	I	H	1-甲氧基乙基
393	CH ₃	Ph	CN	I	H	1-甲氧基乙基
394	CH ₃	CH ₃	CN	Cl	H	1-甲氧基乙基
395	CH ₃	CH ₃	CN	I	H	1-甲氧基乙基
396	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	1-甲氧基乙基
397	CH ₃	吗啉代	CN	I	CH ₃	OCH ₃
398	CH ₃	Cl	CN	Br	H	i-Pr
399	CH ₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr
400	CH ₃	Ph	CN	-SCH ₃	H	i-Pr
401	CH ₃	CH ₃	H	Cl	OCH ₃	i-Pr
402	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
403	CH ₃	CH ₃	H	-SCH ₃	H	i-Pr
404	CH ₃	CH ₃	CN	Br	OCH ₃	OCH ₃
405	CH ₃	吗啉代	H	I	6-OCH ₃	i-Pr

实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵
406	CH ₃	Cl	H	Br	H	i-Pr
407	CH ₃	Ph	H	I	H	1-甲氧基乙基
408	CH ₃	CH ₃	H	Br	OCH ₃	OCH ₃
409	CH ₃	CH ₃	H	I	H	1-甲氧基乙基
410	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	1-甲氧基乙基
411	CH ₃	吗啉代	H	I	6-CH ₃	OCH ₃
412	CH ₃	Cl	H	I	6-CH ₃	i-Pr
413	CH ₃	Ph	H	Br	H	i-Pr
414	CH ₃	-NHEt	H	Br	H	i-Pr
415	CH ₃	-NHC(=O)CH ₃	H	Br	H	i-Pr
416	CH ₃	OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
417	CH ₃	-OCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
418	CH ₃	CH ₂ OPh	H	Br	H	i-Pr
419	CH ₃	2-噻吩基 甲氧基	H	Br	H	i-Pr
420	CH ₃	OCH(OH)Ph	H	Br	H	i-Pr
421	CH ₃	正-丙氧基	H	Br	H	i-Pr
422	CH ₃	-C(=O)N(Me) ₂	H	Br	H	i-Pr
423	CH ₃	-NHCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
424	Cl	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
425	N-Me ₂	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
426	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
427	Cl	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
428	CH ₃	CH ₃	Et	Br	H	i-Pr
429	CH ₃	CH ₃	-CCH	Br	H	i-Pr

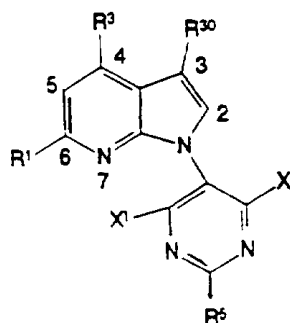
表 13



实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵
430	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
431	CH ₃	CH ₃	CN	I	H	i-Pr
432	CH ₃	CH ₃	CN	Br	6-CH ₃	i-Pr
433	CH ₃	吗啉代	CN	I	6-CH ₃	i-Pr
434	CH ₃	Cl	CN	I	H	1-甲氧基乙基
435	CH ₃	Ph	CN	I	H	1-甲氧基乙基
436	CH ₃	CH ₃	CN	Cl	H	1-甲氧基乙基
437	CH ₃	CH ₃	CN	I	H	1-甲氧基乙基
438	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	1-甲氧基乙基
439	CH ₃	吗啉代	CN	I	CH ₃	OCH ₃
440	CH ₃	Cl	CN	Br	H	i-Pr
441	CH ₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr
442	CH ₃	Ph	CN	-SCH ₃	H	i-Pr
443	CH ₃	CH ₃	H	Cl	OCH ₃	i-Pr
444	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
445	CH ₃	CH ₃	H	-SCH ₃	H	i-Pr
446	CH ₃	CH ₃	CN	Br	OCH ₃	OCH ₃
447	CH ₃	吗啉代	H	I	6-OCH ₃	i-Pr

实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵
448	CH ₃	Cl	H	Br	H	i-Pr
449	CH ₃	Ph	H	I	H	1-甲氧基乙基
450	CH ₃	CH ₃	H	Br	OCH ₃	OCH ₃
451	CH ₃	CH ₃	H	I	H	1-甲氧基乙基
452	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	1-甲氧基乙基
453	CH ₃	吗啉代	H	I	6-CH ₃	OCH ₃
454	CH ₃	Cl	H	I	6-CH ₃	i-Pr
455	CH ₃	Ph	H	Br	H	i-Pr
456	CH ₃	-NHEt	H	Br	H	i-Pr
457	CH ₃	-NHC(=O)CH ₃	H	Br	H	i-Pr
458	CH ₃	OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
459	CH ₃	-OCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
460	CH ₃	CH ₂ OPh	H	Br	H	i-Pr
461	CH ₃	2-噻吩基 甲氧基	H	Br	H	i-Pr
462	CH ₃	OCH(OH)Ph	H	Br	H	i-Pr
463	CH ₃	-正-丙氧基	H	Br	H	i-Pr
464	CH ₃	-C(=O)N(Me) ₂	H	Br	H	i-Pr
465	CH ₃	-NHCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
466	Cl	CH ₂	CN	Br	H	i-Pr
467	N-Me ₂	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
468	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
469	Cl	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
470	CH ₃	CH ₃	Et	Br	H	i-Pr
471	CH ₃	CH ₃	-CCH	Br	H	i-Pr

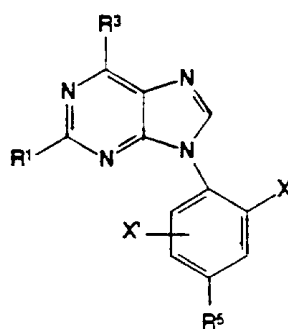
表 14



实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵
472	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
473	CH ₃	CH ₃	CN	I	H	i-Pr
474	CH ₃	CH ₃	CN	Br	6-CH ₃	i-Pr
475	CH ₃	吗啉代	CN	I	6-CH ₃	i-Pr
476	CH ₃	Cl	CN	I	H	1-甲氧基乙基
477	CH ₃	Ph	CN	I	H	1-甲氧基乙基
478	CH ₃	CH ₃	CN	Cl	H	1-甲氧基乙基
479	CH ₃	CH ₃	CN	I	H	1-甲氧基乙基
480	CH ₃	CH ₃	CN	Br	H	1-甲氧基乙基
481	CH ₃	吗啉代	CN	I	CH ₃	OCH ₃
482	CH ₃	Cl	CN	Br	H	i-Pr
483	CH ₃	Ph	CN	Br	H	i-Pr
484	CH ₃	Ph	CN	-SCH ₃	H	i-Pr
485	CH ₃	CH ₃	H	Cl	OCH ₃	i-Pr
486	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
487	CH ₃	CH ₃	H	-SCH ₃	H	i-Pr
488	CH ₃	CH ₃	CN	Br	OCH ₃	OCH ₃
489	CH ₃	吗啉代	H	I	6-OCH ₃	i-Pr

实例	R ¹	R ³	R ³⁰	X	X'	R ⁵
490	CH ₃	Cl	H	Br	H	i-Pr
491	CH ₃	Ph	H	I	H	1-甲氧基乙基
492	CH ₃	CH ₃	H	Br	OCH ₃	OCH ₃
493	CH ₃	CH ₃	H	I	H	1-甲氧基乙基
494	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	1-甲氧基乙基
495	CH ₃	吗啉代	H	I	6-CH ₃	OCH ₃
496	CH ₃	Cl	H	I	6-CH ₃	i-Pr
497	CH ₃	Ph	H	Br	H	i-Pr
498	CH ₃	-NHEt	H	Br	H	i-Pr
499	CH ₃	-NHC(=O)CH ₃	H	Br	H	i-Pr
500	CH ₃	OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
501	CH ₃	-OCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
502	CH ₃	CH ₂ OPh	H	Br	H	i-Pr
503	CH ₃	2-噻吩基 甲氧基	H	Br	H	i-Pr
504	CH ₃	OCH(OH)Ph	H	Br	H	i-Pr
505	CH ₃	正-丙氧基	H	Br	H	i-Pr
506	CH ₃	C(=O)N(Me) ₂	H	Br	H	i-Pr
507	CH ₃	-NHCH ₂ Ph	H	Br	H	i-Pr
508	Cl	CH ₃	CN	Br	H	i-Pr
509	N-Me ₂	CH ₂	H	Br	H	i-Pr
510	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	H	Br	H	i-Pr
511	Cl	CH ₃	H	Br	H	i-Pr
512	CH ₃	CH ₃	Et	Br	H	i-Pr
513	CH ₃	CH ₃	-CCH	Br	H	i-Pr

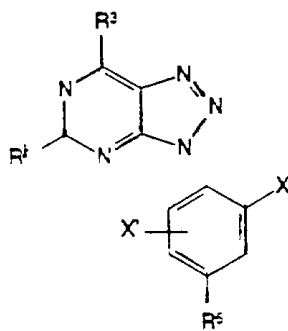
表 15



实例	合成实例	R ¹	R ³	X	X'	R ⁵	Mp(°C)
514		CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
515		CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
516		CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
517		CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr	
518		CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
519		CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
520	101	CH ₃	Cl	Br	H	i-Pr	49-52
521		CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
522		CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
523		CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
524		CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr	
525		CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
526		CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
527	102	CH ₃	吗啉代	Br	H	i-Pr	132-135
528		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
529		CH ₂ CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
530		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
531		CH ₂ CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr	
532		CH ₂ CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
533		CH ₂ CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
534		CH ₂ CH ₃	Cl	Br	H	i-Pr	
535		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
536		CH ₂ CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	

实例	合成实例	R ¹	R ³	X	X'	R ⁵	Mp(°C)
537		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
538		CH ₂ CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr	
539		CH ₂ CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
540		CH ₂ CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
541		CH ₂ CH ₃	吗啉代	Br	H	i-Pr	

表 16



实例	合成实例	R ¹	R ³	X	X'	R ⁵	Mp(°C)
542		CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
543		CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
544		CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
545		CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr	
546		CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
547		CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
548	103	CH ₃	Cl	Br	H	i-Pr	MS 368
549		CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
550		CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
551		CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
552		CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr	

实例	合成实例	R ¹	R ³	X	X'	R ⁵	Mp(°C)
553		CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
554		CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
555	104	CH ₃	吗啉代	Br	H	i-Pr	145-148
556		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
557		CH ₂ CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
558		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
559		CH ₂ CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr	
560		CH ₂ CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
561		CH ₂ CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
562		CH ₂ CH ₃	Cl	Br	H	i-Pr	
563		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H	i-Pr	
564		CH ₂ CH ₃	CH ₃	I	H	i-Pr	
565		CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	6-OCH ₃	OCH ₃	
566		CH ₂ CH ₃	吗啉代	I	6-CH ₃	i-Pr	
567		CH ₂ CH ₃	Ph	Br	H	i-Pr	
568		CH ₂ CH ₃	CH ₃	SMe	H	i-Pr	
569		CH ₂ CH ₃	吗啉代	Br	H	i-Pr	

用途

体外受体结合测定:

组织制备: 断头处死雄性 Sprague Dawley 大鼠 (180 - 200g), 在冰中分离出皮质, 将其整个冻于液氮中, 并于 - 70 °C 保存直至使用. 测定的当天, 将冷冻的组织称重, 并于 22 °C 用 Polytron (Brinkmann Instruments, Westbury, NY; Setting 6) 于含有 50mM Tris, 10mM MgCl₂, 2mM EGTA, pH 7.0 的 20 倍体积冰冷的缓冲液中匀浆 20 秒钟. 4 °C 将匀浆液以 48,000 × g 离心 10 分钟. 弃去上清液, 在相同体积的缓冲液中将沉淀物再匀浆, 并于 4 °C 以 48,000 × g 离心 10

分钟。产生的沉淀在上述缓冲液中再悬浮，以达到终浓度为20-40mg起始组织湿重/ml，用于下面的测定。根据Lowry (Lowry et al., J. Biol. Chem. 193: 265 (1951)) 所述，利用牛血清白蛋白作为标准品进行蛋白测定。

CRF 受体结合：基本上按E. B. De Souza, J. Neurosci. 7: 88 (1987) 中所述的方法进行受体结合测定。

饱和曲线分析

在饱和曲线的实验中，往1.5ml 的聚丙烯微量离心 (microfuge) 管中相继加入100 μ l 125 I, 羊CRF (终浓度为50pM-10nM), 100 μ l 测定缓冲液 (可具有也可不具有1 mM r/h CRF 终浓度，从而确定非特异性结合) 及100 μ l 膜悬浮液 (如上所述)。加入的总体积为300 μ l。所有的测定均按E. B. De Souza, J. Neurosci. 7: 88 (1987) 中所述于22 $^{\circ}$ C平衡2小时。通过在Beckman 微量离心管中以12,000 \times g 离心5分钟来终止反应。收集部分上清液来测定“游离”的放射性配基的浓度。抽取掉剩余的上清液，加入冰冷的PBS 及0.01% Triton X-100，仔细地洗涤沉淀物后再离心，依照上面所述方法测放射性配基的结合活性。应用非线性最小平方曲线模拟程序LIGAND (P. J. Munson and D. Rodbard, Anal. Biochem. 107: 220 (1980) 分析饱和曲线上的数据。这一程序的显著优点是：它可将原始实验数据置于一个能把误差正态分布并且使之不受独立的变量影响的未转化的坐标系中。LIGAND 不是完全根据检测器的数据决定非特异性结合，而是将此指标作为一个与全部数据组无关的变量。亲和力常数 (K_D) 及受体密度 (B_{max}) 的参数是通过将评估参数初步应用到原始数据上的统计而获得的。本程序还提供同时分析多相曲线的多功能作用，从而提高分析的可靠性及可用于任何饱和实验的最终评估参

数的有效性。

竞争曲线分析

在竞争实验中，将 $100\ \mu\text{l}$ [^{125}I] 羊CRF ([^{125}I] oCRF, 终浓度 $200-300\ \text{pM}$) 与由 $100\ \mu\text{l}$ 缓冲液 (其中含有不同浓度的竞争性配基, 通常是 $1\ \text{pM}$ 至 $10\ \text{mM}$) 及 $100\ \mu\text{l}$ 如上法所制备的膜悬浮液组成的混合液 (总体积 $300\ \mu\text{l}$) 一起孵育, 加入膜匀浆液起始反应, 反应是在 22°C 时平衡 2 小时, 通过在Beckman 微量离心管中离心 ($12,000\times g$) 终止该反应, 并且将结合的放射性配基与游离型放射性配基分离。通过加入 $1\ \text{ml}$ 冰冷的磷酸缓冲盐水及 0.01% Triton X-100, 离心后去除上清液的方法洗涤沉淀表面二次后, 可测定该沉淀大约有 80% 有效的放射性活性。非特异性结合是通过加入 $1\ \text{mM}$ 未标记的大鼠/人 CRF (r/h CRF) 而测定的。用LIGAND 程序分析竞争曲线上的数据。对于每一竞争曲线, 放射性标记的配体与CRF 受体 ([^{125}I] CRF) 之间结合的亲合力是从相对独立的饱和实验中取得的。这些评估在所测定的多肽的表观抑制常数 (K_i) 分析过程中是受到限制的。通常地, 数据分析通过用一或两位点模型分析, 比较二模型间相吻合的程度, 从而可更准确地确定 K_i 。LIGAND 提供的统计学分析既可分析单位点模型, 又可分析多位点模型。对于两种多肽 (α -螺CRF₉₋₄₁ 及d-Phe CEF₁₂₋₄₁), 及本发明中所有化合物, 数据均明显适合于单位点模型; 双位模型既不可能也不能显著提高评估参数对于数据的适用性。

本发明化合物的体外试验结果可见表 1 7。可发现, 对于本发明中有代表性的众多化合物, 无论其存在形式是游离碱还是盐酸盐, 均可在结合试验中产生基本上相同的抑制作用。

如果一个化合物在对CRF 抑制中的 $K_i < 10000\text{nM}$ ，就可认为其有活性。表 1 7 中，用如上所述的测定条件测定了 K_i 值。 K_i 是表示如下的：+++ 为 $< 500\text{nM}$ ；++ 为 $501 - 2000\text{nM}$ ；+ 为 $2001 - 10000\text{nM}$ 。

表 1 7

实例号	合成实例	抑制 $K_i(\text{nM})$
1	1	++
2		++
3		++
4	2	+++
5		++
6		++
7		+++
8		+++
9	3	+++
10		+++
11		+++
12		++
13		+++
14		++
15		+++
16	4	+++

实例号	合成实例	抑制 K _i (nM)
17		+++
18		+++
19		+++
20		+++
21	5	+++
22		++
23		+++
24		++
25		+++
26		+++
27		+++
28		+++
29	6	+++
30	7	+++
31	8	+++
32		+++
33	9	+++
34	10	+++
37		+++
49	12	+
50	13	+++
51		++
52		+
53		+
54		+
55		+++
56	14	+++
57	15	+++
58	16	+++
59	17	+++
60		++
61	18	+++
62		++
63	19	+
64	20	+
65	21	+
66		+
68		+
69		+

实例号	合成实例	抑制 K _i (nM)
70		+
71		+
72		+
73	22	+++
74		+++
78		+
95		++
130		++
131		+
132		+
133		++
134	23	+++
135		+++
136		+++
137		+++
138	24	+++
139	25	+++
140	26	+++
141		+++
142		+++
143		+++
145		+
146		+
147		+++
148		+++
149		+++
150		+++
151		+++
152		+++
153		+++
154		+++
155		+++
156		+++
157		+++
158		+++
159	27	+++
160	28	+++
161		+++
162		+++

实例号	合成实例	抑制 K _i (nM)
163		++
165	31	+++
166	34	+++
167	32	+++
168	35	+++
170	36	+++
171	38	+++
172	39	+++
173	40	++
174	41	+++
175	42	++
176	43	+++
177	33	++
178	44	+++
179	45	+
180	46	+++
181	47	+++
182	48	+++
183	49	+
184		++
185	51	+++
186	52	+++
187		+++
188	54	+++
189	55	+++
190	56	+++
191	57	+++
192		+++
193		+++
194		+++
195		+++
196		+++
197		++
201		+++
203		++
204		+
205		+++
206		+++
207		+++

实例号	合成实例	抑制 K _i (nM)
208		+++
209		+++
210		++
211		+++
212		+++
213		+++
214		++
215		++
216		+++
217		+++
218		+++
219		+++
221		+++
222	58	++
223		++
224	63	+++
225	59	+++
226		+++
227		+++
228		++
229		+
230	60	+++
231		+
232		+++
236		+++
237		+++
238		+++
239		+++
240		+++
241		+++
242	29	++
243		+
244		+
245		+
246		+++
247		+++
248		+++
249	30	+
250		++

实例号	合成实例	抑制 K _i (nM)
251	62	++
252		+
253	61	++
254	64	+++
255	74	++
256	66	+++
257	65	+++
258	68	+++
259	75	+++
260	69	+++
261	67	+++
262	70	+++
263	71	+++
264	77	+
265	76	+++
266	78	++
267	79	+++
268		+++
269		+++
270		+
271		+++
272		+
273		++
274		+
275		+++
276		+++
277		+++
278		+++
279		+++
280		+++
281		+++
282		+++
283		+
284		+++
285		+++
286		+++
287		++
288		+++
289		+++

实例号	合成实例	抑制 K _i (nM)
290		+++
291		+++
292		+++
293		+++
294		+++
295		+++
296		+++
297	80	+++
298	82	+++
299	83	+++
300	84	+++
301	85	+++
302	86	+++
303	87	+++
304	88	+++
305	89	+++
307	91	+++
308	92	+++
309	93	+++
310	94	++
311	95	+++
312	96	+++

对CRF-刺激的腺苷酸环化酶活性的抑制

对CRF-刺激的腺苷酸环化酶活性的抑制实验的操作可参见G. Battaglia et al., Synapse 1: 572 (1987)。简单地说, 该分析实验是将含有100mM Tris-HCl (pH 7.4, 37°C), 10mM MgCl₂, 0.4mM EGTA, 0.1% BSA, 1mM 异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX), 250U/ml 磷酸肌酸激酶, 5mM 磷酸肌酸, 100mM 5'-三磷酸鸟苷, 100nM oCRF, 拮抗型多肽 (浓度范围10⁻⁹ - 10⁻⁶M) 及0.8mg 原始湿重的组织 (大约40~60mg 蛋白) 的200ml 缓冲液在37°C反应10分钟。通

过加入 1 mM ATP / ^{32}P] ATP (大约 2 - 4 mCi / 管) 起始反应和通过加入 100ml 50mM Tris-HCl, 45mM ATP 和 2% 十二烷基硫酸钠终止反应。为了监控 cAMP 的回收, 分离前向每管加入 $1\ \mu\text{l}$ [^3H] cAMP (大约 40,000 dpm)。通过在 Dowex 和氧化铝柱上的连续洗脱, 可将 [^{32}P] cAMP 与 [^{32}P] ATP 分离。回收率保持大于 80%。

本发明的代表性化合物在此检测中表现出活性。IC₅₀ ≤ 10,000nM。

体内生物学实验

可采用本领域中所能达到并被认可的任一生物分析实验来评估本发明化合物的体内活性。作为例证的实验有听力刺激实验 (Acoustic Startle Assay), 爬楼梯试验 (the Stair Climbing Test), 及长期给药实验 (Chronic Administration Assay)。在 C. W. Berridge and A. J. Dunn, Brain Research Reviews 15: 71 (1990) 一文中描述了这些及其它一些对于鉴定本发明中化合物有用的试验模型。

可在任何啮齿类动物及小哺乳动物上测试化合物。本发明中实验的提出并非为了限制本发明的可行性。

前面的试验结果表明本发明化合物对于患抑郁症, 情感失常和/或焦虑症的患者的与促肾上腺皮质激素释放因子的不正常水平有关的疾病的治疗有效。前面的试验结果还表明本发明的化合物对于治疗子宫的不正常收缩也有效。

本发明的化合物对上述疾病的治疗是通过哺乳动物体内的药物作用部位与活性药物相接触来实现的。该化合物可以任何常规的制剂形式作为药品使用, 作为单独的治疗剂或者与其它治疗剂联用。它们可被单独使用, 但一般是根据所选择的用药途径及标准的药剂学方法而与选择的药物载体结合给药。

用药的剂量随其用途及一些已知因素改变, 这些因素有: 具体药

物的药动学特征；用药的模式及途径；用药者的年龄、体重及健康状况；症状的本质及发展状况；当前的治疗方法；治疗的频率；及期望的效果。治疗前述疾病或症状时，可每日口服本发明的化合物，剂量为每公斤体重0.002至200mg活性成分。通常，每日用药0.01至10mg/kg分一至四次使用，或采用缓释制剂均可得到所需的药效。

适于用药的剂型（组合物）每一单位可含有大约1mg至100mg的活性成分。在这样的药用组合物中，活性成分的含量通常为总组合物重量的0.5~95%。

活性成分可以固体剂型口服，所述固体剂型是例如胶囊剂，片剂或粉剂，也可以是液体剂型，如酏剂、糖浆剂及/或混悬液剂。本发明的化合物还可制成无菌液体剂型而用于非胃肠给药。

明胶胶囊剂可包含有活性成分和适当的载体，例如（不局限于此）：乳糖、淀粉、硬脂酸镁，硬脂酸或纤维素衍生物。可用相同的稀释剂压制成片剂。片剂及胶囊剂均可制成缓释产品从而可在一段时间内持续释放药物。压制成的片剂可做成糖衣的或有薄膜衣的，从而可掩盖任一不良的味道，或可保护活性成分不与空气接触，或使该片剂选择性地于胃肠道部位崩解。

口服的液体剂型中可加入调色或调味剂，从而使之易于被病人接受。

总之，水、药学上可使用的油、盐水、葡萄糖水溶液及相关的糖溶液及甘醇（例如：甘油或多聚乙二醇）均是非胃肠给药溶液适宜的载体。非胃肠施用的溶液最好包含有活性成分的水溶性盐，适宜的稳定剂，并且，如果需要，还要有缓冲物质。抗氧化剂如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、抗坏血酸等，无论是单用还是联用，均是适宜的稳定剂。柠檬酸及其盐，及EDTA也可使用。另外，非胃肠给药溶液还应包含

例如氯苄烷铵，尼泊金甲酯或丙酯及三氯丁醇等的防腐剂。

适宜的药学载体列于本领域中标准的参考书“Remington's Pharmaceutical Sciences”，A. Osol. 中。

本发明化合物有用的给药剂型可描述于下：

胶囊剂：

大量的胶囊单元可通过将100mg 粉末状活性成分，150mg 乳糖，50mg 纤维素及6 mg 硬脂酸镁填充到标准的二部分组成的硬明胶胶囊中而制成。

软明胶胶囊剂：

制备活性成分与可消化的油（例如大豆、棉籽油或橄榄油）的混合物，并通过正确的转移方法，将其注入明胶，从而形成一包含100mg 活性成分的软明胶胶囊剂。洗胶囊剂并干燥之。

片剂：

大量的片剂通常是通过经典的步骤制成的，因此其剂量单位是100mg 活性成分，0.2mg 硅胶，5 mg 硬脂酸镁，275mg 微晶纤维素，11mg 淀粉，及98.8mg 乳糖。适宜的包衣可用于改善其味道或减缓其吸收。

本发明的化合物还可用作对于神经功能，障碍及疾病所进行的生化研究中的试剂或标准物。