



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101918378 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 04

(21) 申请号 200980102399. 1

(22) 申请日 2009. 01. 16

(30) 优先权数据

0800741. 1 2008. 01. 16 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/050033 2009. 01. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02009/090431 EN 2009. 07. 23

(73) 专利权人 格林威治大学

地址 英国伦敦

(72) 发明人 迈克尔·里奇 劳伦斯·哈比格
迪特·里德尔 卡尔·弗兰茨曼

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

C07D 253/06 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0459829 A1, 1991. 12. 04, 第 1-12 页.

US 2003/0191310 A1, 2003. 10. 09, 第 1-7
页.

审查员 侯宝光

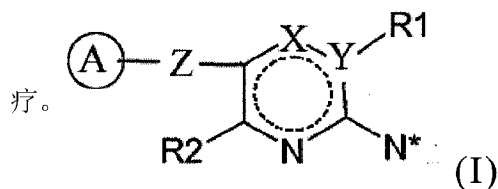
权利要求书1页 说明书60页

(54) 发明名称

环状叠氮和重氮钠通道阻滞剂

(57) 摘要

一种结构通式的化合物,其中 X 和 Y 各自为 N 或 C, X 和 Y 中的至少之一为 N; Z 为单键,或者任选取代的连接基团 R1 为氢或取代基; R2 为氨基或取代基; R1 为氢时 N*为氨基或 R1 为取代基时 N*为 = NH; 或 N*为基团 NRaRb, 其中 Ra 和 Rb 独立地为 H 或烷基; 或 N*为任选取代的哌嗪环; 和 A 为任选取代的杂环或碳环体系,其可以通过 R2 连接至叠氮/重氮环,以形成耦合多环环; 表明所述结构通式化合物适用于对钠通道阻滞剂和抗叶酸剂敏感的哺乳动物的疾病的治疗,特别是病症如癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎 (uevitis)、脑外伤和脑缺血、中风、头部外伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿尔茨海默病、帕金森疾病、慢性炎症痛、神经痛、偏头痛、双相情感障碍、情绪、焦虑和认知障碍、精神分裂症和三叉神经自主神经性头痛治疗; 适用于哺乳动物癌症的治疗; 适用于疟疾的治



1. 一种化合物,或其盐,所述化合物为
3,5-二氨基-6-(二苯基甲基)-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-(1,1-二苯基乙基)-1,2,4-三嗪
5-氨基-6-(1,1-二苯基乙基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪
3-氨基-6-(1,1-二苯基乙基)-2,5-二氢-5-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-(三苯基甲基)-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-(1-环戊基-1-苯基甲基)-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-[1-(6-甲氧基萘)甲基]-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-(1-丙基丁基)-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-[1-(6-甲氧基萘)乙基]-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-(1-异丙基-1-苯基甲基)-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-[1,1双-(4-氯苯基)甲基]-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-(9-咕吨基)-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-{1-(4-氯苯氧基)-1-甲基}乙基-1,2,4-三嗪
5-氨基-6-{1-[1-(4-氯苯基)]环戊基}-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三
嗪
3-氨基-6-{1-[1-(4-氯苯基)]环戊基}-2,5-二氢-5-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三
嗪
3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环戊基]-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环己基]-1,2,4-三嗪
3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环丁基]-1,2,4-三嗪或
3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环丙基]-1,2,4-三嗪。
2. 一种根据权利要求1所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物,所述药物组合物用于治疗癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑外伤和脑缺血、中风、头部外伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、慢性炎症痛、神经痛、偏头痛、双相情感障碍、焦虑障碍和认知障碍、精神分裂症和三叉神经自主神经性头痛。
3. 根据权利要求2所述的药物组合物,所述药物组合物用于治疗阿尔茨海默病、帕金森疾病、情绪障碍。
4. 一种根据权利要求1所述的化合物的用途,所述化合物用于制备治疗癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑外伤和脑缺血、中风、头部外伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、慢性炎症痛、神经痛、偏头痛、双相情感障碍、焦虑障碍和认知障碍、精神分裂症和三叉神经自主神经性头痛的药物。
5. 根据权利要求4所述的化合物的用途,所述化合物用于制备治疗阿尔茨海默病、帕金森疾病、情绪障碍的药物。

环状叠氮和重氮钠通道阻滞剂

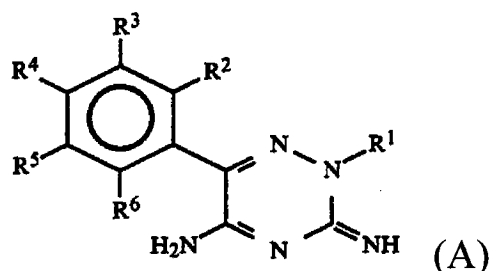
技术领域

[0001] 本发明涉及具有钠通道阻滞性能的三嗪化合物及其环状重氮同型物,并且涉及用于制备相关病症治疗药物的化合物的用途。

背景技术

[0002] 美国专利 4,649,139 公开式 (A) 的化合物:

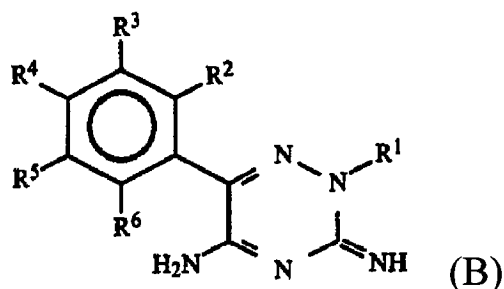
[0003]



[0004] 其中 R^1 是 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 C_{3-10} 环烷基,任意这些基团被任选取代,并且 R^2-R^6 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、链烯基、炔基或烷氧基(全部被卤素、羟基和芳基中的一种或多种任选地取代),氨基、单或二取代氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基或 R^2-R^6 的任意相邻两个基团连接以形成 $(-CH=CH-CH=CH-)$ 基团。公开这些化合物在治疗心脏病方面是积极的,并且特别用于治疗心律失常(arrhythmias)。

[0005] 我们的专利申请 W02008-007149(在本申请的优先权日之后公布)公开式 (B) 化合物的用途:

[0006]



[0007] 其中 R^1 为氢(和 $=NH$ 为 NH_2)或酰胺基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{1-3} 烷基-芳基、 C_{1-3} 烷基-杂环基或 C_{3-10} 环烷基,任意这些基团被羟基、卤素、酰胺基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地取代; R^2-R^6 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、链烯基、炔基或烷氧基(全部被卤素、羟基和芳基中的一种或多种任选地取代)、氨基、单或二取代氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基;

[0008] (a) 作为电压依赖性钠通道阻滞剂,所述电压依赖性钠通道阻滞剂用于哺乳动物,特别是人类的疾病治疗,特别是治疗癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎(uevitis)、脑外伤和脑缺血、中风、头部外伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿尔茨海默病、帕金森疾病、慢性炎症痛、神经痛、偏头痛、双相情感障碍、情绪障碍、焦虑障碍和认

知障碍、精神分裂症和三叉神经自主神经性头痛。

[0009] (b) 作为抗叶酸剂 (antifolates), 所述抗叶酸剂用于治疗哺乳动物特别是人类的疾病, 特别是用于治疗哺乳动物癌症, 和作为对抗间日疟原虫和恶性疟原虫疟疾 (plasmodium falciparum malaria) 的抗疟药。

[0010] 作为 C_{1-10} 烷基, R^1 适合地为未取代的 C_{1-6} 烷基, 典型地为甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基或正丁基。任选地, 此类基团可以被羟基或卤素如氯、溴或氟取代。

[0011] 作为 C_{2-10} 链烯基, R^1 可以为未取代的 C_{2-6} 链烯基, 例如烯丙基。

[0012] 作为 C_{3-10} 环烷基, R^1 典型地为环己基, 其被一个或多个卤素、卤代烷基或烷氧基, 例如氯、氟、三氟甲基、甲氧基或乙氧基任选地取代。

[0013] 作为 C_{1-3} 烷芳基, R^1 典型地为苄基, 其中苯基被一个或多个卤素、卤代烷基或烷氧基如氯、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基或乙氧基任选地取代。

[0014] 作为 C_{1-3} 烷基-杂环基, R^1 适合地为哌啶-甲基 (任选地 N-取代), 或噻吩基-甲基或呋喃基-甲基。

[0015] R^2 至 R^6 -取代的苯环适合地包含一个、两个或三个取代基。

[0016] R^2 至 R^6 当不是氢时优选选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-7} 烷氧基。特别优选的取代基为 2,3 或 2,4 或 2,5 或 3,5 或 2,3,5 双-或三-卤 (特别是氯和 / 或氟)。

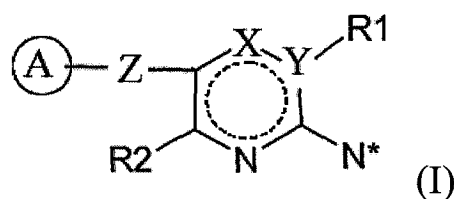
[0017] 在一类化合物中, R^1 不为氢。在另一类化合物中, R^2 不为氢。在又一类化合物中 R^1 和 R^2 两者都不为氢。

[0018] 将 W02008-00714 的主题引入此处以作参考。

[0019] 发明内容

[0020] 本发明的化合物具有以下结构通式:

[0021]



[0022] 其中 X 和 Y 各自为 N 或 C, X 和 Y 中的至少之一为 N;

[0023] Z 为单键或任选取代的连接基团

[0024] R^1 为氢或取代基;

[0025] R^2 为氨基或取代基;

[0026] N^* 当 R^1 为氢时为氨基, 或当 R^1 为取代基时为 $=NH$; 或

[0027] N^* 为 $NRaRb$ 基团, 其中 Ra 和 Rb 独立地为 H 或烷基; 或

[0028] N^* 为任选取代的哌嗪环; 和

[0029] A 为任选取代的杂环环或碳环环体系, 其可以通过 R_2 连接至叠氮环 / 重氮环以形成稠合多环。

[0030] 作为碳环环本体 A, 典型地为任选取代的苯基或萘基或蒽基或茚基或金刚烷基。

[0031] 作为杂环环本体 A, 典型地为任选取代的 (苯并) 噻吩基或 (苯并) 呋喃基或 (苯并) 吡喃或 (异) 吡啶或 (异) 喹啉或吡啶。

[0032] 当 R^1 为取代基时, 适合的基团包括对于在式 (B) 中的 R^1 在 PCT/GB07/050405 中

公布的和上述的所有那些基团,例如烷基、羟基烷基、卤代烷基、杂环基烷基、链烯基、酰胺基、苄基、由卤素取代的苄基、烷基、烷氧基、羟基烷基、卤代烷基或酰胺基,和以下公开的另外的基团。

[0033] 此处提及的烷基和烷氧基典型地包含 1-6 个或 1-4 个碳原子,链烯基典型地包含 2-4 个碳原子。

[0034] 当 R₂ 为氨基以外的取代基时,适合的基团包括任选取代的烷基或苯基。

[0035] 当 Z 为连接基团时,它可以为具有一个或两个任选取代的烷基或苯基的碳原子。可以连接所述烷基以形成环烷基例如环丙基或环丁基。Z 还可以为不饱和的连接基团例如任选取代的烯基,在该情况中,A-Z- 为苯乙烯基。

[0036] 当 N* 为哌嗪基时,它典型地 N- 烷基哌嗪基。特别地,当 X 为 C、Y 为 N 和 R₁ 为 H 时,N* 可以为 N- 甲基哌嗪基。

[0037] 季铵化盐(Quaternised salts)可以用三嗪环/二嗪环中的 N 原子形成。

[0038] 对于烷基、杂环环或碳环环的任选的取代基包括全部在 W02008-007149 公开的和上述的那些,以及以下公开的另外的基团。将 W02008-007149 的主题引入此处以作参考。

[0039] 在一类具体的通式(I)的化合物中,X 和 Y 均为 N,形成三嗪环。

[0040] 在式(1)的结构通式中,存在一组化合物,其中,A 为单、二或三环碳环体系,所述 A 可以为芳基如苯基、萘基、蒽基或茚基;或非芳基如金刚烷基,或芳基和非芳基环的混合物。在该组中,所述环体系 A 用上述列出的取代基,或特别是用卤素例如氯或溴、或氟烷基如 CF₃、烷氧基如 OMe 或 OEt、或芳氧基例如苯氧基或苄氧基的一个或多个任选地取代。

[0041] 在该组中,典型的单环取代基 A 包括氯苯基如二氯苯基,和三氯苯基如 2,3-、2,6- 和 3,5- 二氯苯基,和 2,3,5- 三氯苯基;溴苯基如 2- 溴和 3- 溴苯基;三氟甲基-苯基例如双-三氟甲基苯基例如 3,5- 三氟甲基苯基;(甲)乙氧基-苯基例如双(甲)乙氧基苯基和三(甲)乙氧基-苯基如 4,5 二甲氧基苯基、3,4,5 三甲氧基苯基;氟(甲)乙氧基-苯基例如双(氟(甲)乙氧基)-苯基如 2- 氟(甲)乙氧基苯基、4- 氟(甲)乙氧基苯基和 2,4- 双(氟(甲)乙氧基)苯基。

[0042] 当式(I)的化合物为三嗪时,Y 氮可以不被取代的或带有取代基 R₁,所述取代基 R₁ 适合地为烷基如(甲)乙基,氟烷基例如如氟(甲)乙基如 -CH₂CHF₂、-CH₂CF₃。

具体实施方式

[0043] 一些典型的式(1)的单环芳族化合物(其中 A 为任选取代的苯基)为:

[0044] 3,5- 二氨基 -6-(3,4,5 三甲氧基苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-095]

[0045] 3,5- 二氨基 -6-(2- 溴苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-068]

[0046] 3,5- 二氨基 -6-(3- 溴苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-069]

[0047] 3,5- 二氨基 -6-(3,5- 双三氟甲基苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-092]

[0048] 3,5- 二氨基 -6-(2,6- 二氯苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-104]

[0049] 3,5- 二氨基 -6-(3,4- 二甲氧基苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-115]

[0050] 3,5- 二氨基 -6-(2- 溴苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-068]

[0051] 3,5- 二氨基 -6-(3- 溴苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-069]

[0052] 3,5- 二氨基 -6-(2- 三氟甲氧基苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-056]

- [0053] 3,5-二氨基-6-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-108]
- [0054] 3,5-二氨基-6-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-137]
- [0055] 3,5-二氨基-6-[2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-140]
- [0056] 3,5-二氨基-6-[2-二氟甲氧基苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-142]
- [0057] 3,5-二氨基-6-(3-氯-5-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-172]
- [0058] 3,5-二氨基-6-[3,5-(双-三氟甲基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-175]
- [0059] 3,5-二氨基-6-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-176]
- [0060] 3,5-二氨基-6-[2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-179]
- [0061] 3,5-二氨基-6-(2,4,6-三异丙基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-180]
- [0062] 3,5-二氨基-6-(4-叔丁基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-181]
- [0063] 3,5-二氨基-6-(4-正丁基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-183]
- [0064] 3,5-二氨基-6-(3,5-双-叔丁基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-187]
- [0065] 3,5-二氨基-6-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-192]
- [0066] 3,5-二氨基-6-[3,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-193]
- [0067] 3,5-二氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-197]
- [0068] 3,5-二氨基-6-[2,5-双(三氟甲基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-198]
- [0069] 3,5-二氨基-6-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-199]
- [0070] 3,5-二氨基-6-(5-氯-2-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-200]
- [0071] 3,5-二氨基-6-(2,3,4-三氟苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-206]
- [0072] 3,5-二氨基-6-(2-氯-4,5-二氟苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-207]
- [0073] 3,5-二氨基-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-208]
- [0074] 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯-6-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 CEN209
- [0075] 3,5-二氨基-6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-212]
- [0076] 3,5-二氨基-6-(2,3,6-三氯苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-214]
- [0077] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2-二氟乙基)-1,2,4-三嗪 [CEN-085]
- [0078] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪 [CEN-067]
- [0079] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-异丙氧基)乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-091]
- [0080] 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-051]
- [0081] 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-053]
- [0082] 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-059]
- [0083] 5(3)-氨基-6-(2-二氟甲氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-146]
- [0084] 5(3)-氨基-6-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲

基-1,2,4-三嗪 [CEN-177]

[0085] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-202]

[0086] 5(3)-氨基-6-(2-氯-4,5-二氟-5-苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-204]

[0087] 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-052]

[0088] 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-054]

[0089] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-055]

[0090] 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-060]

[0091] 5(3)-氨基-6-(2-萘基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-075]

[0092] 5(3)-氨基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-119]

[0093] 5(3)-氨基-6-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-178]

[0094] 5(3)-氨基-6-(3,5-双-叔丁基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-189]

[0095] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-203]

[0096] 5(3)-氨基-6-(2-氯-4,5-二氟-5-苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-205]

[0097] 5(3)-氨基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-101]

[0098] 5(3)-氨基-6-[3,5-(双-三氟甲基)苯基]-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-099]

[0099] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2,3,3-四氟丙基)-1,2,4-三嗪 [CEN-210]

[0100] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1,2,4-三嗪 [CEN-211]

[0101] 在该组中,典型的双环取代基 A 为萘基如 1-萘基和 2-萘基或四氢化萘基,或亚烷基二氧苯基例如亚(甲)乙基二氧苯基或苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolo),所有这些基团可以任选地被取代,例如被一个或多个卤素如溴取代,例如 6-溴萘基,或例如被氟取代,例如 2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基,或被一个或多个烷氧基如(甲)乙氧基取代,例如 2-或 3-(甲)乙氧基萘基或 1,4-、2,5-或 3,7-双(甲)乙氧基萘基。

[0102] 如上所述,当具有双环取代基 A 的式 (I) 的化合物为三嗪时, Y 氮可以不被取代

或带有取代基 R1, 所述取代基 R1 适合地为烷基如 (甲) 乙基, 氟烷基例如如氟 (甲) 乙基如 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

[0103] 一些典型的式 (1) 的化合物 (其中 A 为双环取代基) 为:

[0104] 6-(1- 萘基)-1,2,4- 三嗪-3,5- 二胺 [CEN-072]

[0105] 3,5- 二氨基-6-(2- 萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-073]

[0106] 3,5- 二氨基-6-[2-(6- 溴萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-096]

[0107] 3,5- 二氨基-6-[1-(5,6,7,8- 四氢化萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-094]

[0108] 3,5- 二氨基-6-[2-(3- 甲氧基萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-139]

[0109] 3,5- 二氨基-6-[1-(2- 乙氧基萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-110]

[0110] 3,5- 二氨基-6-[2-(3- 乙氧基萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-141]

[0111] 3,5- 二氨基-6-[2-(3,7- 二甲氧基萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-143]

[0112] 3,5- 二氨基-6-[2-(1,4- 二甲氧基萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-151]

[0113] 3,5- 二氨基-6-[1-(2,5- 二甲氧基萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-156]

[0114] 3,5- 二氨基-6-[1-(2- 甲氧基萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-157]

[0115] 3,5- 二氨基-6-[1-(4,7- 二溴-3- 甲氧基萘基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-158]

[0116] 5(3)- 氨基-6-(1- 萘基)-2,3(2,5)- 二氢-3(5)- 亚氨基-2- 乙基-1,2,4- 三嗪 [CEN-077]

[0117] 5(3)- 氨基-6-(1- 萘基)-2,3(2,5)- 二氢-3(5)- 亚氨基-2- 甲基-1,2,4- 三嗪 [CEN-078]

[0118] 5(3)- 氨基-6-(2- 萘基)-2,3(2,5)- 二氢-3(5)- 亚氨基-2- 甲基-1,2,4- 三嗪 [CEN-076]

[0119] 5(3)- 氨基-6-[1-(5,6,7,8- 四氢化萘基)]-2,3(2,5)- 二氢-3(5)- 亚氨基-2- 甲基-1,2,4- 三嗪 [CEN-120]

[0120] 5(3)- 氨基-6-(2- 萘基)-2,3(2,5)- 二氢-3(5)- 亚氨基-2- 乙基-1,2,4- 三嗪 [CEN-075]

[0121] 3,5- 二氨基-6-[5-(2,2- 二氟苯并间二氧杂环戊烯基)]-1,2,4- 三嗪 [CEN-117]

[0122] 3,5- 二氨基-6-[4-(2,2- 二氟苯并间二氧杂环戊烯基)]-1,2,4- 三嗪 [CEN-070]

[0123] 5(3)- 氨基-6-[5-(2,2- 二氟苯并间二氧杂环戊烯基)]-二氢-3(5)- 亚氨基-2- 甲基-1,2,4- 三嗪 [CEN-081]

[0124] 3,5- 二氨基-6-(3,4- 亚乙基二氧苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-109]

[0125] 3,5- 二氨基-6-(3,4- 亚甲基二氧苯基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-103]

[0126] 在该组中, 典型的三环取代基 A 为包含一个或多个芳族环的稠合环如蒽基或茚基, 或非芳族环如金刚烷基, 所有这些基团可以任选地被对于上述单环和双环化合物所提及的基团取代。以及, 当具有三环取代基 A 的式 (1) 的化合物为三嗪时, 取代基 R1 可以任选地被对于上述单环和双环化合物所提及的那样被取代。

[0127] 典型的式 (I) 的三环化合物为

[0128] 6-(9- 蒽基)-3,5- 二氨基-1,2,4- 三嗪 [CEN-118]

[0129] 3,5- 二氨基-6-[4-(9H- 茚基)-1,2,4- 三嗪 [CEN-129]

[0130] 6- 金刚烷基-3,5- 二氨基-1,2,4- 三嗪 [CEN-083]

[0131] 6-金刚烷基-5(3)-氨基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-100]

[0132] 在其中式 (I) 中的 R2 不为氨基的一类化合物中, R2 可以适合地为苯基或取代的苯基, 例如烷基苯基或烷氧基苯基或卤代苯基; 例如在下述说明性三嗪化合物中, 三嗪化合物为其中 R2 和 A 为相同基团、产生双-芳基结构的一组具体的化合物。

[0133] 如前所述, 三嗪取代基 R1 可以任选地如对于上述单环和双环化合物提及的那样被取代。

[0134] 说明性双-苯基三嗪化合物为:

[0135] 3-氨基-5,6-双(4-甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-126]

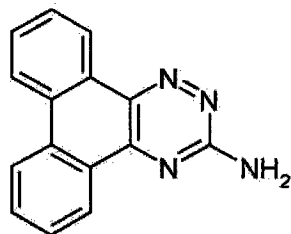
[0136] 3-氨基-5,6-双(2-氯苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-132]

[0137] 3-氨基-5,6-双(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-127]

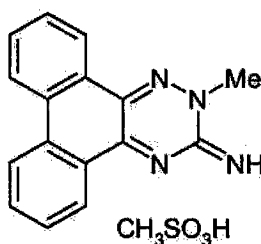
[0138] 3-氨基-2-甲基-5,6-双(4-甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-134]

[0139] 在另一类式 (I) 的化合物中, 环体系 A 可以与取代基 R2 连接以形成稠合环结构, 如下述说明性三嗪化合物中:

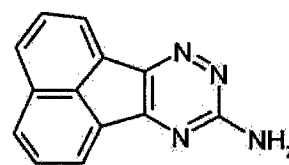
[0140]



[CEN - 128]



[CEN-136]

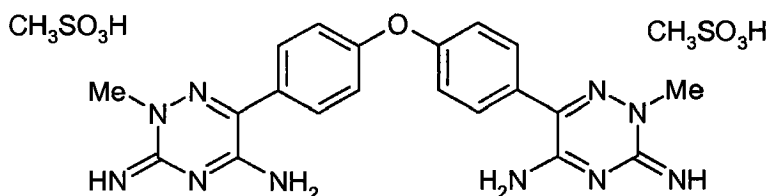


[CEN - 155]

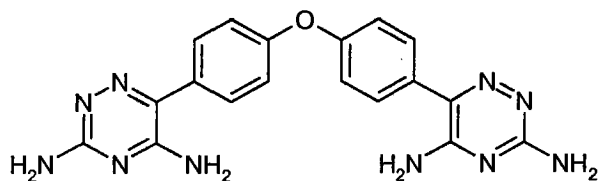
[0141] 所述化合物在稠合环结构上和对于上述化合物的 R1 的位置处可以被任选地取代。

[0142] 在具体实施方案中, 通式 (I) 的两种结构通过它们各自的 A 环连接在一起。例如, 当 A 为任选取代的苯基或萘基时, 连接可以通过亚甲基或醚桥, 如下述化合物中。

[0143]



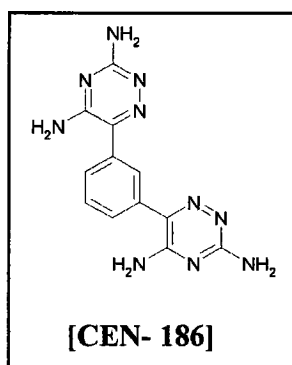
[CEN-116]



[CEN-111]

[0144] 在该实施方案的变化中,如下所示,A环结构可以在两个三嗪部分之间共用。

[0145]



[CEN-186]

[0146] 本发明在其范围内包括该通用双形式 (bis-format) 的化合物,在所述化合物中,A环为此处描述的任何其它的那些,例如已描述的双环和三环结构或以下将描述的杂环结构。此外,三嗪环可以用下述嘧啶和吡嗪环代替。

[0147] 在具体类别的式(I)的化合物中,A环上的取代基包括苯基和苯氧基、苄基和苄氧基,它们可以在苯环上用例如对于上述苯环的卤素或烷氧基或其它取代基任选地取代。此类通过下述三嗪说明。

[0148] 3,5-二氨基-6-(2-联苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-074]

[0149] 3,5-二氨基-6-(4-联苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-082]

[0150] 3,5-二氨基-6-(3-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-084]

[0151] 3,5-二氨基-6-(4-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-093]

[0152] 3,5-二氨基-6-(2-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-097]

[0153] 5(3)-氨基-6-(4-苯氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-102]

[0154] 5(3)-氨基-6-(2-苯氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-105]

[0155] 5(3)-氨基-6-(3-苯氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-106]

- [0156] 3,5-二氨基-6-(3-苄氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [8] [CEN-123]
- [0157] 3,5-二氨基-6-(4-苄氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-131]
- [0158] 3,5-二氨基-6-[3-(2,4-二氯苄氧基苯基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-144]
- [0159] 3,5-二氨基-6-(2-苄氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-160]
- [0160] 3,5-二氨基-6-[3-(2,4-三氟甲基苄氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-171]
- [0161] 3,5-二氨基-6-[3-(2,6-二氯苄氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-185]
- [0162] 3,5-二氨基-6-(3-联苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-159]
- [0163] 在另一类通用结构 (I) 中的化合物中, A 为任选取代的杂环环体系, 例如具有一个或多个氧或硫或氮原子的单环或双环杂环, 特别是芳族杂环环体系:
- [0164] 例如, 含硫杂环例如噻吩基和苯并噻吩基, 其如对于前述单和双环 A 结构那样被任选取代, 例如被卤素、烷基或烷氧基, 特别是由 1,2 或 3 个氯或溴原子任选取代。
- [0165] 此类典型的化合物为:
- [0166] 3,5-二氨基-6-(2-噻吩基)-1,2,4-三嗪 [CEN-057]
- [0167] 3,5-二氨基-6-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪 [CEN-064]
- [0168] 3,5-二氨基-6-[3-(2,5-二氯噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-071]
- [0169] 3,5-二氨基-6-[2-(3,4,5-三氯噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-079]
- [0170] 5(3)-氨基-6-(2-噻吩基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-061]
- [0171] 5(3)-氨基-6-(2-噻吩基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-062]
- [0172] 5(3)-氨基-6-[3-(2,5-二氯噻吩基)]-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-080]
- [0173] 5(3)-氨基-6-{2-(3,4,5-三氯)噻吩基}-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-194]
- [0174] 5(3)-氨基-6-{2-(3,4,5-三氯)噻吩基}-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-195]
- [0175] 3,5-二氨基-6-[2-(4,5-二溴噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-122]
- [0176] 3,5-二氨基-6-[2-(5-溴噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-124]
- [0177] 3,5-二氨基-6-[2-(3-溴噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-125]
- [0178] 3,5-二氨基-6-[2-(5-氯噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-138]
- [0179] 3,5-二氨基-6-[2-(苯并[b]苯硫基(thiophenyl))]-1,2,4-三嗪 [CEN-113]
- [0180] 3,5-二氨基-6-[2-(3-氯苯并[b]苯硫基(thiophenyl))]-1,2,4-三嗪 [CEN-114]
- [0181] 例如, 含氧杂环如呋喃基、苯基呋喃基和苯并吡喃基, 其如对于前述单和双环 A 结构那样被任选取代, 例如被卤素、烷基或烷氧基, 特别是被 1,2 或 3 个氯或溴原子任选取代。
- [0182] 此类典型的化合物为:
- [0183] 3,5-二氨基-6-[2-(5-苯基呋喃基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-107]
- [0184] 3,5-二氨基-6-[2-(4,5-二溴呋喃基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-121]
- [0185] 3,5-二氨基-6-[3-(2-氧(oXo)-2H-1-苯并吡喃基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-133]

[0186] 5(3)-氨基-6-[2-(4,5-二溴呋喃基)]-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-135]

[0187] 例如,含氮杂环例如吡啶基、咪唑基、喹啉基、异喹啉基,其如对于前述单和双环 A 结构那样被任选取代,例如被卤素、烷基或烷氧基,特别是被 1,2 或 3 个氯或溴原子任选取代,例如氯代吡啶基和二氯吡啶基。含氮杂环还可以任选地被烷基如甲基进行 N-取代,或者被苯氧基或苯硫基取代,其中苯基任选地被卤素如氯取代。

[0188] 此类典型的化合物为:

[0189] 3,5-二氨基-6-[3-(2-氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-164]

[0190] 3,5-二氨基-6-[2-(6-氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-166]

[0191] 3,5-二氨基-6-[3-(2-苯氧基吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-167]

[0192] 3,5-二氨基-6-[3-(5,6-二氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-168]

[0193] 3,5-二氨基-6-(2-喹啉基)-1,2,4-三嗪 [CEN-173]

[0194] 3,5-二氨基-6-[3-(2,6-二氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-174]

[0195] 3,5-二氨基-6-[3-(6-氯-吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-191]

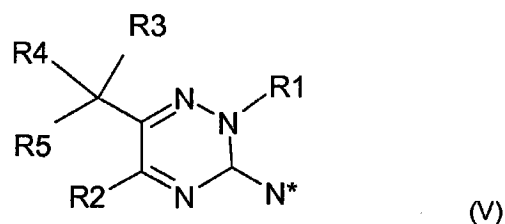
[0196] 在杂环体系中,任选的对于 A 环的取代基包括对于碳环 A 环公开的那些。如前所述,在三嗪中,取代基 R1 可以如对于上述单环和双环化合物提及的那样被任选取代。

[0197] 以与前述双-苯基三嗪化合物类似的方式,本发明包括如通过化合物 3-氨基-5,6-双(2-呋喃基)-1,2,4-三嗪 [CEN-196] 所说明的双-杂环化合物。

[0198] 在另一类在通用结构 (I) 中的化合物中, Z 为单键以外的本体。在该类中,存在一组化合物,其中 Z 为任选取代的环烷基环例如环己基环,介于结构 A 和 XY 环之间,或者其中 Z 为被例如烷基如甲基或氰基任选取代的链烯基桥,如在说明性化合物 3,5-二氨基-6-[E-2-(3-苯基)丙烯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-112] 中。

[0199] 此外,在此类具有在 A 环和 XY 环之间的桥的化合物中,存在由通式 (V) 表示的化合物组:

[0200]



[0201] 其中, R3、R4 和 R5 基团独立地为氢或烷基,或如式 (I) 所定义的环境体系 A,条件是仅 R3、R4 和 R5 中之一为氢。适合地, R3、R4 和 R5 中至少之一为环境体系 A。R1、R2 和 N* 如前所述。

[0202] 适合地对于 R3、R4 或 R5 的烷基包括甲基、乙基、丙基和丁基。烷基可以被取代,例如被卤素或烷氧基取代。

[0203] 当 R3、R4 和 R5 中的一个或多个为如对于环 A 所提及的杂环环或碳环环体系时,典型的实例为作为前述单环、双环和三环部分的代表的苯基、萘基、咕吨基。可以存在对于环 A 提及的任选的取代基,如卤素(氯、氟、溴)和烷氧基,例如甲氧基。

[0204] R3、R4 和 R5 取代基中的一个或多个可以经由氧原子与共同的碳原子连接,例如,

如任选取代的苯氧基。

[0205] 以下示出典型的式 (V) 的三嗪化合物用于说明该组。

[0206] 3,5-二氨基-6-(二苯基甲基)-1,2,4-三嗪 [R3 = H, R4 = R5 = Ph][CEN-130]

[0207] 3,5-二氨基-6-(1,1-二苯基乙基)-1,2,4-三嗪 [R3 = Me, R4 = R5 = Ph][CEN-147]

[0208] 5(3)-氨基-6-(1,1-二苯基乙基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-149]

[0209] 3,5-二氨基-6-(三苯基甲基)-1,2,4-三嗪 [R3 = R4 = R5 = Ph][CEN-153]

[0210] 3,5-二氨基-6-(1-环戊基-1-苯基)-1,2,4-三嗪 [R3 = 环戊基, R4 = Ph, R5 = H][CEN-163]

[0211] 3,5-二氨基-6-[1-(6-甲氧基萘)甲基]-1,2,4-三嗪 [R3 = 6-甲氧基萘基, R4 = Me, R5 = H][CEN-165]

[0212] 3,5-二氨基-6-(1-丙基丁基)-1,2,4-三嗪 [R3 = R4 = 丙基, R5 = H][CEN-170]

[0213] 3,5-二氨基-6-[1-(6-甲氧基萘)乙基]-1,2,4-三嗪 [R3+R4 = 咕吨基, R5 = H][CEN-182]

[0214] 3,5-二氨基-6-(1-异丙基-1-苯基甲基)-1,2,4-三嗪 [R3 = 异丙基, R4 = 苯基, R5 = H][CEN-201]

[0215] 3,5-二氨基-6-[1,1双-(4-氯苯基)甲基]-1,2,4-三嗪 [R3 = R4 = 4-氯苯基, R5 = H][CEN-213]

[0216] 3,5-二氨基-6-{1-(4-氯苯氧基)-1-甲基}乙基-1,2,4-三嗪甲苯磺酸盐(酯)[CEN 215]

[0217] 在式 (V) 的变体中, R3、R4 和 R5 中的两个, 当两个烷基连接在一起形成环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。这些变体的示例为以下化合物。

[0218] 5(3)-氨基-6-{1-[1-(4-氯苯基)]环戊基}-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-150]

[0219] 3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环戊基]-1,2,4-三嗪 [CEN-148]

[0220] 3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环己基]-1,2,4-三嗪 [CEN-145]

[0221] 3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环丁基]-1,2,4-三嗪 [CEN-152]

[0222] 3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环丙基]-1,2,4-三嗪 [CEN-154]

[0223] 如前所述, 在三嗪中, 取代基 R1 可以如对于上述单环和双环三嗪化合物提及的那样被任选取代。

[0224] 在一具体类别的通用结构 (I) 的化合物中, X 为 N, Y 为 H, 形成吡嗪环。

[0225] 其中该类典型的化合物为:

[0226] 2,6-二氨基-3-(2,3,5-三氯苯基)吡嗪 [CEN-86]

[0227] 2,6-二氨基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪 [CEN-87]

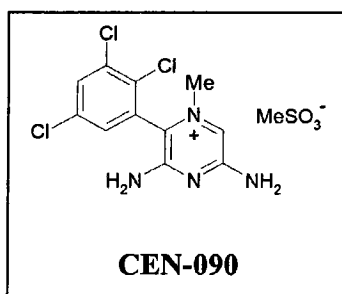
[0228] 2,6-二氨基-3-(2-萘基)吡嗪 [CEN-88]

[0229] 2,6-二氨基-3-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯-4-基)吡嗪 [CEN-89]

[0230] 对于在式 (I) 的吡嗪中的 A 环和 XY 环任选的取代基可以包括对于前述讨论的三嗪化合物所提及的任何那些取代基。另外, 吡嗪可以在 X 位置 N-烷基化, 典型地 N-甲基化,

如由以下化合物所说明：

[0231]



[0232] 在另一具体类别的结构通式 (I) 的化合物中, X 为 H, 和 Y 为 N, 形成嘧啶环。

[0233] 其中该类典型的化合物为：

[0234] 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)嘧啶, [CEN-41]

[0235] 4(2)-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-2,4(2,5)-二氢-2(4)-亚氨基-1-甲基嘧啶
[CEN-42]

[0236] 4(2)-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-2,4(2,5)-二氢-2(4)-亚氨基-1-甲基嘧啶
[CEN-43]

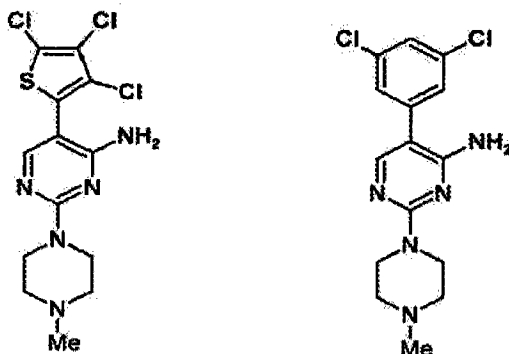
[0237] 2,4-二氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶 [CEN-047]

[0238] 对于在式 (I) 的嘧啶中的 A 环和 XY 环可选的取代基可以包括对于前述讨论的三嗪化合物所提及的任何那些取代基。另外, 嘧啶可以在 X 位置烷基化, 典型地甲基化或乙基化, 如由以下化合物所说明：

[0239] 2,4-二氨基-5-(4-氯苯基)-6-乙基-嘧啶 [CEN-048]

[0240] 本发明还包括式 (I) 的哌嗪基嘧啶的使用, 如通过以下所说明：

[0241]

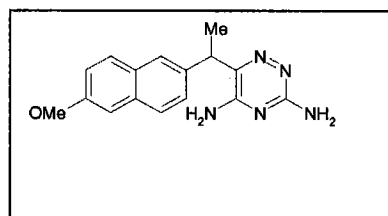
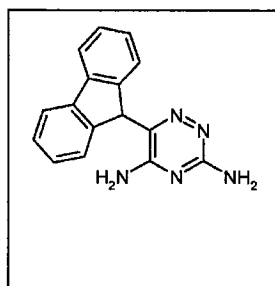
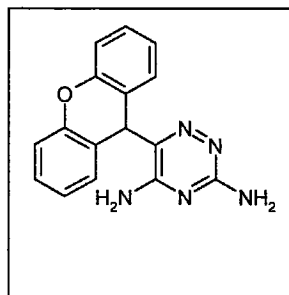
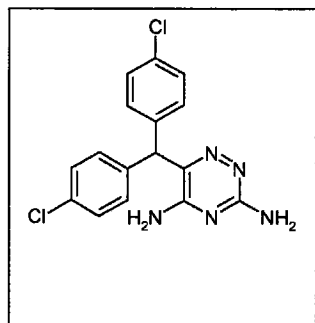
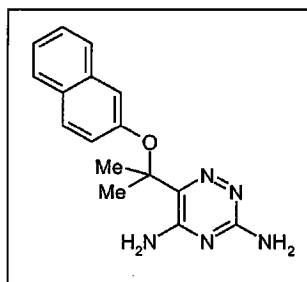
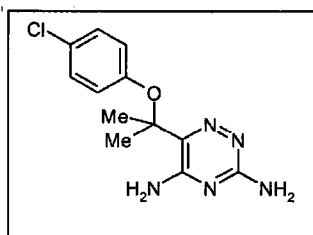


[0242] 其采用 EP-A-0372934 中所述的步骤制备。

[0243] 此外式 (I) 的嘧啶和吡嗪化合物在 R₁ 和 R₂ 处被取代, 并具有各种 A 环, 如上述对于式 (I) 的三嗪所公开的。

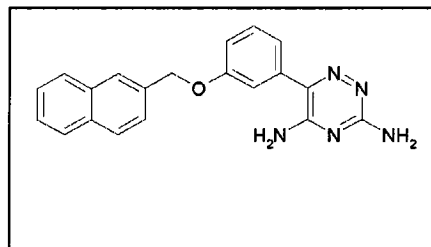
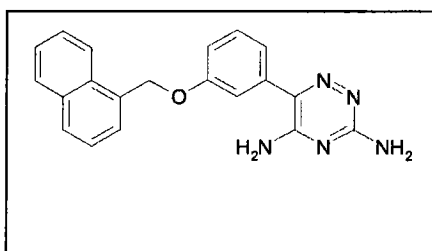
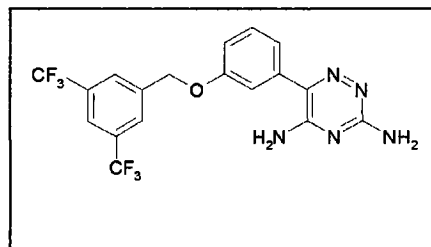
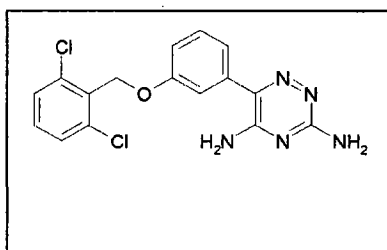
[0244] 示出在式 (I) 范围内取代模式的变体的另外的化合物通过可由下述步骤 (4) 制备的化合物说明：

[0245]



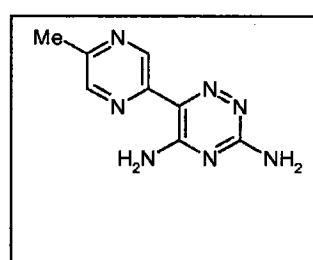
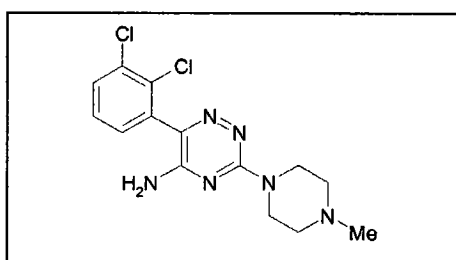
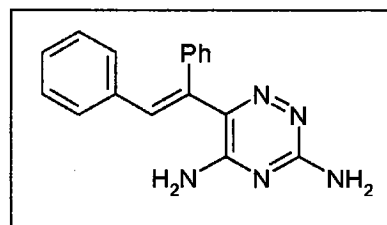
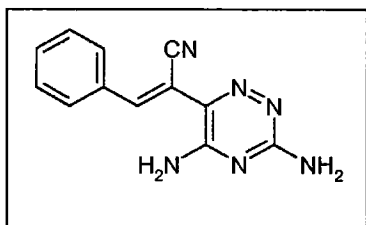
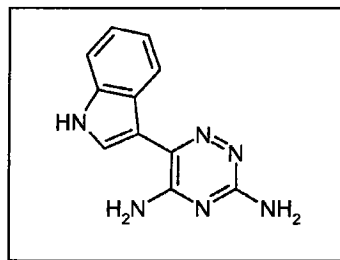
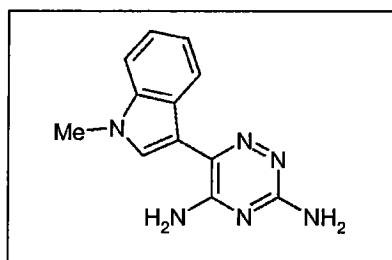
[0246] 或通过可由下述步骤 (3) 制备的化合物说明：

[0247]



[0248] 或通过可由下述步骤 (1) 制备的化合物说明：

[0249]



[0250] 式(I)的化合物的盐的使用形成本发明的一方面。优选的盐为药学上可接受的酸加成盐。合适的药学上可接受的酸加成盐包括用有机和无机酸,例如盐酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、丙二酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、草酰乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、谷氨酸、茶酸和羧乙基磺酸形成的那些。乙磺酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐(mandalate)、苯甲酸盐和水杨酸盐也是适合的。

[0251] 在式(I)的化合物的制备中,化合物或其盐可作为反应溶剂或结晶溶剂或其组分的溶剂化物获得。此类溶剂化物的使用形成本发明的另一方面。合适的药学上可接受的溶剂化物包括水合物。

[0252] 结构(I)的某些化合物具有手性中心,可作为外消旋化合物、外消旋混合物和作为单独的对映体或非对映体出现。所有此类同分异构的形式包括在本发明内。还包括在本发明的范围内的是所有式(I)的化合物的不管是作为单独异构体还是其混合物的几何异构体。结果,以反式和顺式构型的结构(I)的化合物和所有结构(I)的其它互变结构形式、包括其混合物,形成本发明的又一方面。此外,结构(I)的化合物的某些晶形可作为多晶型物存在,这些都包括在本发明中。

[0253] 某些式(I)的化合物可通过上述美国专利 4,649,139 中公开的方法制备,此处引入该专利的全部公开以作参考。

[0254] 某些式(I)的化合物也可通过 EP 0 021 121 A 中公开的方法制备,此处引入该专利的全部公开以作参考。

[0255] 上述具体化合物的制备在本说明书中稍后说明。本发明的范围内涉及的化合物可通过公开方法的显而易见或常规的变化来制备,使用适当的原料以引入期望的取代基和式(I)范围内的化合物部分。

[0256] 式 (I) 的化合物的盐可通过在制备过程中残留酸的存在获得。可选择地,盐可通过在合适的溶剂中混合作为游离碱的式 (I) 的化合物与药学上可接受的酸,并除去溶剂以回收盐或从溶剂中结晶出盐来制备。

[0257] 又一方面,本发明提供药物组合物,其用于疾病例如癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑外伤和脑缺血、中风、头部外伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿尔茨海默病、帕金森疾病、慢性炎症痛、神经痛、偏头痛、双相情感障碍、情绪、焦虑和认知障碍、精神分裂症和三叉神经自主神经性头痛的治疗;用于哺乳动物癌症的治疗;和用于疟疾的治疗;该药物组合物以与药学上可接受载体的混合物的形式包含式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0258] 式 (I) 的化合物以有效单位剂量形式,即在体内足以有效对抗疾病的量存在于本发明的组合物中。

[0259] 存在于本发明的组合物中的药学上可接受载体可以是通常用于服用药物的目的的材料。这些可以是液态或固态材料,另外该材料是惰性的或医学可接受的,并与有效成分相容。

[0260] 可将这些药物组合物以例如栓剂、药膏、乳剂、粉剂或经皮肤的贴剂形式经口或不经肠给予。然而,优选组合物的口服和静脉注射。

[0261] 为了口服,细粉或颗粒将包含稀释剂、分散剂和 / 或表面活性剂,细粉或颗粒可以以水或糖浆形式存在于饮剂中、以干态或以其中包括悬浮剂的非水悬浮液或在水中或糖浆中的悬浮液的形式存在于胶囊或囊剂中。如果期望或需要,可包括调味剂、防腐剂、悬浮剂或增稠剂。可将干粉或颗粒压缩以形成片剂或包含在胶囊中。

[0262] 为了注射,化合物可存在于包含抗氧化剂或缓冲液的无菌水性注射液。

[0263] 游离碱或其盐或溶剂化物也可以以其未与其它添加剂缔合的纯态形式服用,在此情况下胶囊或囊剂为优选载体。

[0264] 可选择地,有效化合物可以以有效单位剂量以纯态形式存在,例如压缩成片剂等。

[0265] 可包括的其它的化合物是,例如,医学惰性成分如固态和液态稀释剂例如片剂或胶囊用乳糖、淀粉或磷酸钙;软胶囊用橄榄油或油酸乙酯;和悬浮液或乳剂用水或植物油;润滑剂例如滑石或硬脂酸镁;胶凝剂例如胶质粘土;增稠剂例如黄蓍胶或海藻酸钙;和其它的治疗上可接受的辅助成分例如保湿剂、防腐剂、缓冲液和抗氧化剂,该辅助成分在此类配方中作为载体是有用的。

[0266] 以独立单位提供的本发明的片剂或其它形式可便利地包含式 I 化合物的量,该化合物以此剂量或多倍于该剂量是有效的,例如包含 5mg-500mg 的单位,通常约 10mg-250mg。

[0267] 本发明的药物组合物可通过式 (I) 的化合物与药学上可接受的载体的混合物来制备。可按需要混合常规药物赋形剂。合适配方的实例在上述美国专利 4,649,139 中给出。

[0268] 本发明提供一种治疗方法,所述治疗方法通过服用无毒有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或在上文中限定的组合物,治疗对钠通道阻滞剂和抗叶酸剂 (antifolates) 敏感的哺乳动物疾病,特别是以下疾病如癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑外伤和脑缺血、中风、头部外伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿尔茨海默病、帕金森疾病、慢性炎症痛、神经痛、偏头痛、双相情感障碍、情绪障

碍、焦虑障碍和认知障碍、精神分裂症和三叉神经自主神经性头痛；用于治疗哺乳动物癌症和用于治疗疟疾。

[0269] 本发明还提供式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或在上文中限定的组合物，用于制备用于治疗对钠通道阻滞剂和抗叶酸剂敏感的哺乳动物疾病，特别是疾病如癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑外伤和脑缺血、中风、头部外伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿尔茨海默病、帕金森疾病、慢性炎症痛、神经痛、偏头痛、双相情感障碍、情绪、焦虑和认知障碍、精神分裂症和三叉神经自主神经性头痛；用于治疗哺乳动物癌症；和用于治疗疟疾的药物。

[0270] 如上所述，式 (I) 的化合物通常在通过口服或静脉注射治疗此类疾病上是有用的。

[0271] 式 (I) 的化合物一般是以 0.01mg/kg 至 20mg/kg 每天，优选 0.1-5.0mg/kg 每天的剂量服用。

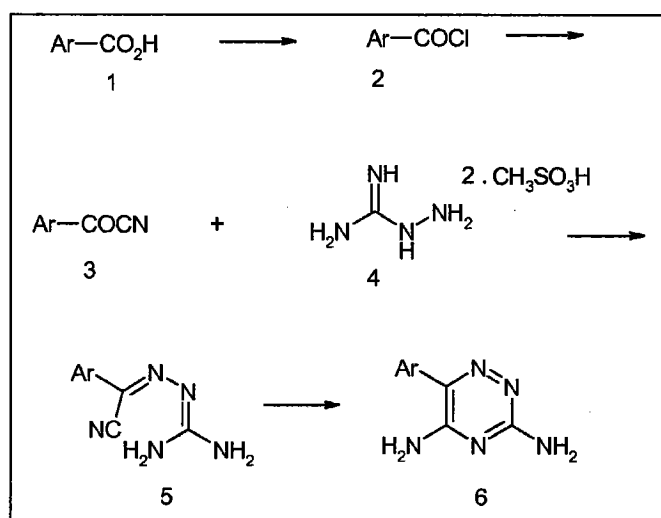
[0272] 考虑到结构上类似的化合物例如拉莫三嗪 (lamotrigine) 和式 (I) 范围内其它已知化合物在人体中已知的用途，在式 (I) 的化合物使用中预期没有主要的毒性问题。然而，应在临床使用前进行适当的测试步骤。

[0273] 以下报道式 (I) 的说明性化合物和在测试中使用的其它化合物的制备方法。这可以适合于制备具有此处提及的附加的或可选择的取代基或部分的类似的化合物。

[0274] 以下步骤中所有熔点以℃计。

[0275] 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪化合物-步骤 [1]

[0276]



[0277] 3,4-二甲氧基苯甲酰氰 (3; Ar = 3,4-二甲氧基苯基)

[0278] [步骤 A]

[0279] 将充分搅拌的 3,4-二甲氧基苯甲酰氯 [AcrosOrganics] (14.05g; 0.070mol)、无水甲苯 (32cm³)、无水乙腈 (8.0cm³)、氰化铜 I (8.5; 0.095mol) 和硅藻土 (Celite) (5g) 的混合物 [浆式搅拌器] 在回流下加热直至无酸性氯化物残留 (~1.5 小时)。将暗色反应混合物冷却至 ~70°，并用甲苯 (150cm³) 稀释。搅拌另外的 ~30 分钟后，将所得浆料过滤通过色谱硅胶的床 (~2.5cm)，并将浅黄色过滤物在真空中蒸发至恒定重量，从而获得作为柠檬黄色固体的标题化合物 (title compound)。

[0280] 产率 = 11.41g (85.3%)

[0281] Mpt = 143-145°C

[0282] 在接下来的阶段直接使用该产品。

[0283] 双甲磺酸氨基胍 4

[0284] 向在 40° 下经搅拌的 99.5% 甲磺酸 [Aldrich] (422g ; 4.40mol) 在甲醇中的溶液 (720cm³) 中经 30 分钟逐部分加入氨基胍碳酸氢盐 [Aldrich] (272.0g ; 2.00mol)。当添加结束时, 搅拌溶液直至温度下降至 ~ 40°, 然后用冷乙醚 (500cm³) 缓慢处理。添加期间, 无水针状物开始沉积。将所得浆料在 0° 下静置 4 小时, 过滤并用冷乙醚洗涤该产物, 以及在 50° 下在真空中干燥整夜。产率 = 528g (99.25%), mpt = 149-150°

[0285] (Lit : W0/2004/026845 ; 147.5°)

[0286] 席夫碱, 氰基脲 (5, Ar = 3,4-二甲氧基苯基) [步骤 A]

[0287] 向在 65-70° 下的经搅拌的双甲磺酸氨基胍 (14.0g ; 0.053mol) 在 99.5% 甲磺酸 (22g) 中的溶液中经 ~ 25 分钟逐滴加入热的 3,4-二甲氧基苯甲酰氰 (5.7g ; 0.030mol) 在乙腈 (30cm³) 中的溶液。然后将混合物在 68° 下搅拌直至样品获得清澈的在水中的溶液 (~ 2.5 小时), 然后倒在碎冰 / 水 (125g) 上以获得浅黄色沉淀物。将经搅拌的混合物用 48% 氢氧化钠 (19.0cm³) 中和 (pH8-9), 获得亮黄色沉淀。将产物过滤, 用冷水洗涤并在 45° 下在真空中干燥。

[0288] 产率 = 6.21g (83.8%)

[0289] Mpt = 98-100°C

[0290] TLC [SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.52

[0291] 在接下来的阶段直接使用该产品。

[0292] 3,5-二氨基 -6-(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [6, Ar = 3,4-二甲氧基苯基] [CEN-115]

[0293] 将上述氰基脲 (6.21g) 在 1-丙醇 (70cm³) 中的溶液用 20% 乙醇钠在乙醇中的溶液 (1.5cm³) 处理以调整 pH 至 9-10, 并将所述混合物在回流下加热直至无原料残留 (1.5 小时)。在此期间, 原料部分地进入溶液, 沉淀出亮黄色结晶固体。在室温下静置后, 过滤出产物, 用冷丙酮洗涤并在 45° 下在真空中干燥, 以获得标题化合物。(6.06g ; 99.3%)

[0294] Mpt = 288-290°C

[0295] TLC [SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.35

[0296] 使用上述步骤制备以下化合物:

[0297] 3,5-二氨基 -6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-095]

[0298] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法, 由 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯 [Fluka] 以浅橙色 - 浅黄色棱晶形式获得, 熔点 309-311°C (分解), tlc (20% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.57。

[0299] 3,5-二氨基 -6-(2-噻吩基)-1,2,4-三嗪 [CEN-057]

[0300] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法, 由 2-噻吩基羧酸以暗金色片形式获得, 熔点 271-272°C (分解), tlc (10% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.58。

[0301] 3,5-二氨基 -6-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪 [CEN-064]

[0302] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法, 由 3-噻吩基羧酸以米黄色粉末形

式获得,熔点 199-201℃ (分解), tlc(10%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.44$ 。

[0303] 3,5-二氨基-6-(2-溴苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-068]

[0304] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-溴苯甲酸以浅乳白色固体形式获得,熔点 198-200℃, tlc(20%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.65$ 。

[0305] 3,5-二氨基-6-(3-溴苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-069]

[0306] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3-溴苯甲酸以浅黄色棱晶形式获得,熔点 221-222℃, tlc(20%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.52$ 。

[0307] 3,5-二氨基-6-[3-(2,5-二氯噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-071]

[0308] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,5-二氯噻吩-3-羧酸 [Alfaesar] 以暗金色片形式获得,熔点 190-192℃, tlc(20%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.68$ 。

[0309] 3,5-二氨基-6-[2-(3,4,5-三氯噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-079]

[0310] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3,4,5-三氯噻吩-2-羧酸 [Alfaesar] 以浅黄色-棕褐色固体形式获得,熔点 263-265°, tlc(10%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.33$ 。

[0311] 甲苯磺酸盐通过标准步骤以小的无色棱晶形式制备, mpt = 208-210°。

[0312] 6-(1-萘基)-1,2,4-三嗪-3,5-二胺 [CEN-072]

[0313] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 1-萘甲酸以浅黄色棱晶形式获得,熔点 194-196°, tlc(20%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.60$ 。

[0314] 3,5-二氨基-6-(2-萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-073]

[0315] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-萘甲酸以浅乳白色片形式获得,熔点 215-216°, tlc(20%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.66$ 。

[0316] 3,5-二氨基-6-[2-(6-溴萘基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-096]

[0317] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 6-溴-2-萘甲酸 [Alfaesar] 以乳白色片形式获得,熔点 260-262°, tlc(20%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.64$ 。

[0318] 3,5-二氨基-6-(2-联苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-074]

[0319] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-联苯基羧酸 [AcrosOrganics] 以无色固体形式获得,熔点 222-224°, tlc(10%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.57$ 。

[0320] 3,5-二氨基-6-(4-联苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-082]

[0321] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 4-联苯基羧酸 [Alfaesar] 以浅黄色棱晶形式获得,熔点 282-284°, tlc(10%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.55$ 。

[0322] 3,5-二氨基-6-(2-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-097]

[0323] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-苯氧基苯甲酸 [Aldrich] 以浅黄色棱晶形式获得,熔点 200-202°, tlc(10%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.32$ 。

[0324] 3,5-二氨基-6-(3-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-084]

[0325] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3-苯氧基苯甲酸 [Aldrich] 以浅黄色固体形式获得,熔点 152-153°, tlc(20%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.57$ 。

[0326] 3,5-二氨基-6-(4-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-093]

[0327] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 4-苯氧基苯甲酸 [Aldrich] 以浅黄色棱晶形式获得,熔点 266-267°, tlc(10%甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.33$ 。

[0328] 3,5-二氨基-6-(3,5-双三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-092]

[0329] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3,5-双三氟甲基苯甲酸 [Aldrich] 以灰白色棱晶形式获得,熔点 213-215°, tlc(20%甲醇+氯仿), $R_f = 0.69$ 。

[0330] 3,5-二氨基-6-[1-(5,6,7,8-四氢化萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-094]

[0331] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 5,6,7,8-四氢化萘-1-羧酸 [Shanghai FWD Chemicals Limited, China] 以非常浅乳白色棱晶形式获得,熔点 202-204°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.50$ 。

[0332] 3,5-二氨基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-103]

[0333] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由胡椒酸 [AcrosOrganics] 以浅乳白色针状物形式获得,熔点 217-218°, tlc(20%甲醇+氯仿), $R_f = 0.48$ 。

[0334] 3,5-二氨基-6-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-104]

[0335] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,6-二氯苯甲酸以浅黄色棱晶形式获得,熔点 160-162°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.46$ 。

[0336] 3,5-二氨基-6-[2-(5-苯基呋喃基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-107]

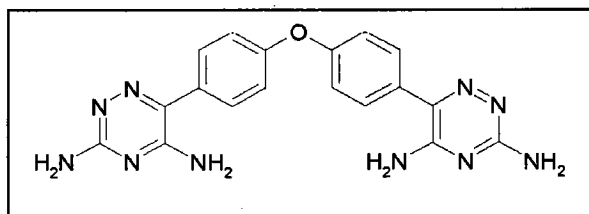
[0337] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 5-苯基-2-糠酸 [Fluorochem] 以暗黄色固体形式获得,熔点 247-249°, tlc(20%甲醇+氯仿), $R_f = 0.68$ 。

[0338] 3,5-二氨基-6-(3,4-亚乙基二氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-109]

[0339] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3,4-(亚乙基二氧基)苯甲酸 [Apollo Scientific Ltd] 以深乳白色棱晶形式获得,熔点 220-222°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.28$ 。

[0340] 双-[3,5-二氨基-6-(4-芳基)-1,2,4-三嗪] [CEN-111]

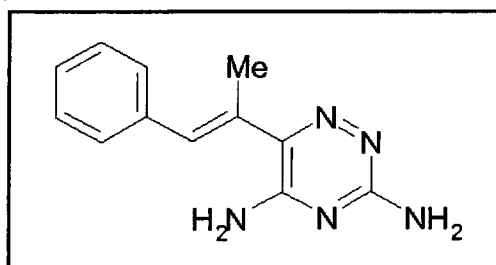
[0341]



[0342] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 4,4'-氧基双(苯甲酸) [Aldrich] 以浅乳白色固体形式获得,熔点 > 360° (在约 300° 下变暗), tlc(20%甲醇+氯仿), $R_f = 0.22$ 。

[0343] 3,5-二氨基-6-[E-2-(3-苯基)丙烯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-112]

[0344]



[0345] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 (E)- α -苯基肉桂酸

[AcrosOrganics] 以浅黄色固体形式获得,熔点 $212-213^{\circ}$, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.55$ 。

[0346] 3,5-二氨基-6-[2-(苯并[b]苯硫基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-113]

[0347] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由苯并[b]噻吩-2-羧酸 [Acros Organics] 以深乳白色棱晶形式获得,熔点 $344-345^{\circ}$ (分解), tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.44$ 。

[0348] 3,5-二氨基-6-[2-(3-氯苯并[b]苯硫基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-114]

[0349] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3-氯苯并[b]噻吩-2-羧酸 [Fluorochem] 以浅乳白色棱晶形式获得,熔点 $318-320^{\circ}$ (分解), tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.30$ 。

[0350] 6-(9-蒽基)-3,5-二氨基-1,2,4-三嗪 [CEN-118]

[0351] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由蒽-9-羧酸 [Alfa Aesar] 以淡灰色粉末形式获得,熔点 $350-352^{\circ}\text{C}$ (分解), tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.43$ 。

[0352] 3,5-二氨基-6-[2-(4,5-二溴呋喃基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-121]

[0353] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 4,5-二溴-2-糠酸 [Aldrich] 以浅乳白色固体形式获得,熔点 $272-275^{\circ}$ (冒泡), tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.13$ 。

[0354] 3,5-二氨基-6-[2-(4,5-二溴噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-122]

[0355] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 4,5-二溴噻吩-2-羧酸 [Alfa Aesar] 以浅乳白色固体形式获得,熔点 $318-320^{\circ}$ (冒泡), tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.22$ 。

[0356] 3,5-二氨基-6-[2-(5-溴噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-124]

[0357] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 5-溴噻吩-2-羧酸 [Aldrich] 以浅乳白色固体形式获得,熔点 $265-268^{\circ}$ (分解), tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.42$ 。

[0358] 3,5-二氨基-6-[2-(3-溴噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-125]

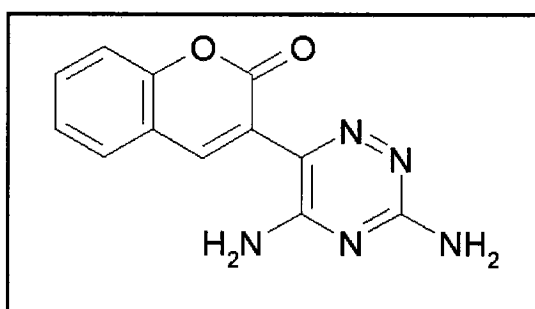
[0359] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3-溴噻吩-2-羧酸 [Aldrich] 以浅乳白色片形式获得,熔点 $215-217^{\circ}$, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.42$ 。

[0360] 3,5-二氨基-6-[4-(9H-芴基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-129]

[0361] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 9H-芴-4-羧酸 [Acros Organics] 以乳白色棱晶片形式获得,熔点 $240-242^{\circ}$, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.38$ 。

[0362] 3,5-二氨基-6-[3-(2-氧基-2H-1-苯并吡喃基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-133]

[0363]



[0364] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由香豆素-3-羧酸 [Fluka] 以棕

褐色结晶固体形式获得,熔点 $> 350^{\circ}$ (分解), tlc(25%甲醇+氯仿), $R_f = 0.27$ 。

[0365] 3,5-二氨基-6-[2-(5-氯噻吩基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-138]

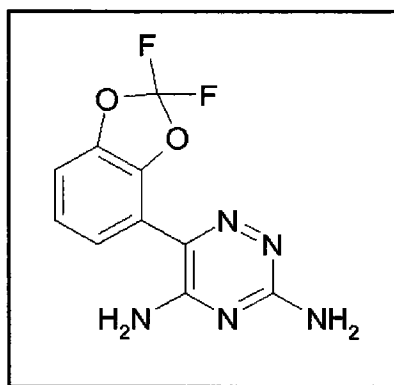
[0366] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 5-氯噻吩-2-羧酸 [Acros Organics] 以深乳白色片形式获得,熔点 $312-314^{\circ}$ (分解), tlc(20%甲醇+氯仿), $R_f = 0.57$ 。

[0367] 3,5-二氨基-6-(2-三氟甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-056]

[0368] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-三氟甲氧基苯甲酸 [Fluorochem] 以浅乳白色固体形式获得,熔点 $148-150^{\circ}$, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.58$ 。

[0369] 3,5-二氨基-6-[4-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-070]

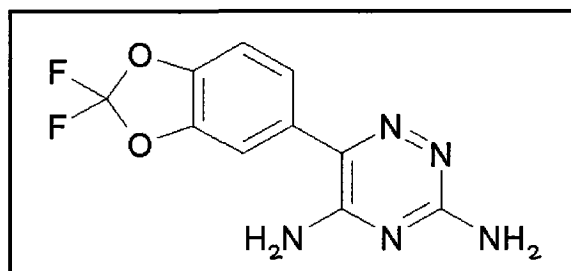
[0370]



[0371] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯-4-羧酸 [Apollo Scientific Ltd] 以浅黄色固体形式获得,熔点 $200-201^{\circ}$, tlc(20%甲醇+氯仿), $R_f = 0.63$ 。

[0372] 3,5-二氨基-6-[5-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-117]

[0373]



[0374] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基-5-羧酸 [Fluorochem] 以浅黄色固体形式获得,熔点 $221-222^{\circ}$, tlc(20%甲醇+氯仿), $R_f = 0.52$ 。

[0375] 3,5-二氨基-6-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-108]

[0376] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲酸 [Fluorochem] 以浅乳白色棱晶形式获得,熔点 $199-200^{\circ}$, tlc(20%甲醇+氯仿), $R_f = 0.56$ 。

[0377] 3,5-二氨基-6-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-137]

[0378] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯

甲酸 [Fluorochem] 以浅乳白色针状物形式获得,熔点 158-160°, tlc(20% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.57$ 。

[0379] 3,5-二氨基-6-[2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-140]

[0380] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸 [Apollo Scientific Ltd] 以浅乳白色固体形式获得,熔点 99-101°, tlc(20% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.54$ 。

[0381] 3,5-二氨基-6-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-142]

[0382] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-(二氟甲氧基)苯甲酸 [Apollo Scientific Ltd] 以浅紫色棱晶形式获得,熔点 154-155°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.40$ 。

[0383] 3,5-二氨基-6-(3-联苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-159]

[0384] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3-联苯基羧酸 [Fluorochem] 以浅乳白色片形式以 75% 产率获得,熔点 215-217° (分解), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.34$ 。

[0385] 3,5-二氨基-6-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-169]

[0386] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-氯-5-三氟甲基苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以浅淡黄色片形式以 70% 产率获得,熔点 238-239°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.37$ 。

[0387] 3,5-二氨基-6-(3-氯-5-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-172]

[0388] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3-氯-5-三氟甲基苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以浅淡黄色棱晶形式以 82% 产率获得,熔点 249-251°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.47$ 。

[0389] 3,5-二氨基-6-[3,5(双-三氟甲基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-175]

[0390] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3,5-(双-三氟甲基)苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以无色棱晶形式获得,熔点 350-352° (分解), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.48$ 。

[0391] 3,5-二氨基-6-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-176]

[0392] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-氯-3-三氟甲基苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以非常浅的乳白色片形式以 59% 产率获得,熔点 255-256°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.34$ 。

[0393] 3,5-二氨基-6-[2-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-179]

[0394] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-氯-4-(甲基磺酰基)苯甲酸 [Fluorochem] 以浅乳白色棱晶形式以 85% 产率获得,熔点 286-288° (冒泡), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.32$ 。

[0395] 3,5-二氨基-6-(2,4,6-三异丙基苯基)-1,2,4-三嗪甲苯磺酸酯(盐) [CEN-180]

[0396] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,4,6-三异丙基苯甲酸 [Alfa Aesar] 以浅乳白色棱晶形式以 12.5% 产率获得,熔点分解 275-280°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.48$ 。

[0397] 3,5-二氨基-6-(4-叔丁基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-181]

[0398] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 4-叔丁基苯甲酸 [Acros Organics] 以亮浅黄色扁平 (flat) 针状物形式以 90.5% 产率获得,熔点 275-276°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.35$ 。

[0399] 3,5-二氨基-6-(4-正丁基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-183]

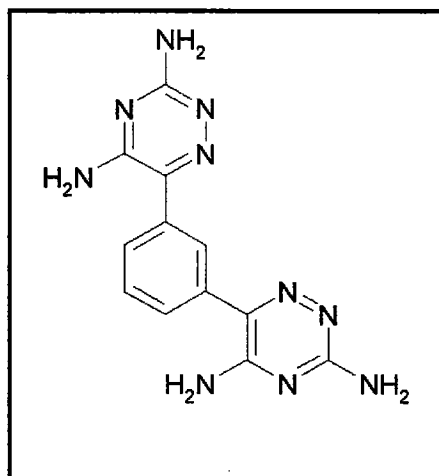
[0400] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 4-正丁基苯甲酸 [Acros Organics] 以非常浅的乳白色棱晶形式以 78.5% 产率获得,熔点 184-186°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.39$ 。

[0401] 3,5-二氨基-6-(4-氟-3-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪甲苯磺酸盐 (酯) [CEN-184]

[0402] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 4-氟-3-苯氧基苯甲酸 [Acros Organics] 以浅柠檬黄色棱晶形式以 31.5% 产率获得,熔点 226-227°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.37$ 。

[0403] 双-三嗪 [CEN-186]

[0404]



[0405] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由间苯二甲酸 [Acros Organics] 以暗乳白色粉末形式以 92.5% 产率获得,熔点 325-327° (冒泡), tlc(20% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.21$ 。

[0406] 3,5-二氨基-6-(3,5-二-叔丁基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-187]

[0407] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3,5-二-叔丁基苯甲酸 [Advanced Technology & Industrial Co., HongKong] 以无色针状物形式以 80.6% 产率获得,熔点 278-280°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.43$ 。

[0408] 3,5-二氨基-6-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-192]

[0409] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3,5-二甲氧基苯甲酸 [Sigma Aldrich] 以浅黄色片形式以 98.0% 产率获得,熔点 225-228°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.45$ 。

[0410] 3,5-二氨基-6-[3,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-193]

[0411] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3,5-双-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸 [Advanced Technology & Industrial Co., Hong Kong] 以浅乳白色棱晶形式以 65.3% 产率获得,熔点 185-187°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.61$ 。

[0412] 3,5-二氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-197]

[0413] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以灰白色微晶粉末形式以 17%产率获得,熔点 218-220°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.35$ 。

[0414] 3,5-二氨基-6-[2,5-双(三氟甲基)苯基]-1,2,4-三嗪甲苯磺酸盐(酯) [CEN-198] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 3,5-双-三氟甲基苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以灰白色微晶粉末形式以 16%产率获得,熔点 218-220°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.37$ 。

[0415] 3,5-二氨基-6-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-199]

[0416] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-氯-3-三氟甲基苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以浅淡黄色针状物形式以 17%产率获得,熔点 218-220°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.39$ 。

[0417] 3,5-二氨基-6-(5-氯-2-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-200]

[0418] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 5-氯-2-三氟甲基苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以几乎无色棱晶形式以 65%产率获得,熔点 242-243°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.41$ 。

[0419] 3,5-二氨基-6-(2,3,4-三氟苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-206]

[0420] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,3,4-三氟苯甲酸 [Fluorochem] 以乳白色片形式以 75%产率获得,熔点 242-243°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.33$ 。

[0421] 3,5-二氨基-6-(2-氯-4,5-二氟苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-207]

[0422] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2-氯-4,5-二氟苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以浅淡黄色片形式以 74%产率获得,熔点 240-242°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.38$ 。

[0423] 3,5-二氨基-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-208]

[0424] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,3,4-四氟苯甲酸 [Fluorochem] 以非常浅的乳白色微晶粉末形式以 52.2%产率获得,熔点 233-235°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.36$ 。

[0425] 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯-6-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪甲苯磺酸盐(酯) [CEN-209]

[0426] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,3-二氯-6-三氟甲基苯甲酸 [JRD Fluorochemicals Ltd] 以非常浅的绿黄色棱晶形式以 6.5%产率获得,熔点:分解>265°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.34$ 。

[0427] 3,5-二氨基-6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-1,2,4-三嗪甲苯磺酸盐(酯) [CEN-212]

[0428] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,3,4,5,6-五氟苯甲酸 [Fluorochem] 以非常浅的乳白色微晶粉末形式以 2.5%产率获得,熔点 355-358°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.31$ 。

[0429] 3,5-二氨基-6-(2,3,6-三氯苯基)-1,2,4-三嗪甲苯磺酸盐(酯) [CEN-214]

[0430] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由 2,3,6-三氯苯甲酸 [TCI

Europe] 以浅乳白色粉末形式以 16.5% 产率获得, 熔点: 分解 $> 265^{\circ}$, $\text{tlc}(10\% \text{ 甲醇} + \text{氯仿})$, $R_f = 0.39$ 。烷氧基-取代的 3,5-二氨基-6-萘基-1,2,4-三嗪化合物-步骤 [2] 3-甲氧基-2-萘甲酰氯

[0431] [步骤 B]

[0432] 将充分搅拌的 3-甲氧基萘甲酰氯 [通过标准步骤由 3-甲氧基-2-萘甲酸制备] (22.08g ; 0.10mol)、无水甲苯 (48cm³)、无水乙腈 (12.0cm³)、氰化铜 I (12.2 ; 0.136mol) 和硅藻土 (Celite) (5g) 的混合物在回流下加热直至无酸性氯化物残留 (~ 4.0 小时)。5 分钟后, 反应混合物变暗, 然后由于络合物形成而变为亮橙黄色和粘性的。添加另外的乙腈 (15.0cm³), 其具有分解橙色络合物的作用。将暗色反应混合物冷却至 $\sim 80^{\circ}$, 并用甲苯 (200cm³) 稀释。搅拌另外的 ~ 30 分钟后, 将所得浆料过滤通过色谱硅胶的床 ($\sim 2.5\text{cm}$), 并将浅橙色过滤物在真空中蒸发至恒定重量, 从而获得作为亮橙色固体的标题化合物 (title compound)。

[0433] 产率 = 19.27g (91.3%)

[0434] $\text{Mpt} = 132-135^{\circ}$

[0435] 3,5-二氨基-6-[2-(3-甲氧基萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-139]

[0436] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法, 由相应的氰基脒以浅乳白色固体形式获得, 熔点 $252-254^{\circ}$ (分解), $\text{tlc}(15\% \text{ 甲醇} + \text{氯仿})$, $R_f = 0.66$ 。

[0437] 类似制备的是:

[0438] 3,5-二氨基-6-[1-(2-乙氧基萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-110]

[0439] 使用与实例 [CEN-115+CEN-139] 采用的方法类似的方法, 由 2-乙氧基-1-萘甲酸以浅乳白色棱晶形式获得, 熔点 $178-180^{\circ}$ (分解), $\text{tlc}(10\% \text{ 甲醇} + \text{氯仿})$, $R_f = 0.37$ 。

[0440] 3,5-二氨基-6-[2-(3-乙氧基萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-141]

[0441] 使用与实例 [CEN-115+CEN-139] 采用的方法类似的方法, 由 3-乙氧基-2-萘甲酸以乳白色棱晶形式获得, 熔点 $212-214^{\circ}$, $\text{tlc}(15\% \text{ 甲醇} + \text{氯仿})$, $R_f = 0.53$ 。

[0442] 3,5-二氨基-6-[2-(3,7-二甲氧基萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-143]

[0443] 使用与实例 [CEN-115+CEN-139] 采用的方法类似的方法, 由 3,7-二甲氧基-2-萘甲酸以暗乳白色棱晶形式获得, 熔点 $274-276^{\circ}$ (分解), $\text{tlc}(10\% \text{ 甲醇} + \text{氯仿})$, $R_f = 0.47$ 。

[0444] 3,5-二氨基-6-[2-(1,4-二甲氧基萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-151]

[0445] 使用与实例 [CEN-115+CEN-139] 采用的方法类似的方法, 由 1,4-二甲氧基-2-萘甲酸以浅褐色棱晶形式获得, 熔点 $142-144^{\circ}$ (冒泡, 再固化), $184-186^{\circ}$, $\text{tlc}(10\% \text{ 甲醇} + \text{氯仿})$, $R_f = 0.64$ 。

[0446] 3,5-二氨基-6-[1-(2,5-二甲氧基萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-156]

[0447] 使用与实例 [CEN-115+CEN-139] 采用的方法类似的方法, 由 2,5-二甲氧基-1-萘甲酸以淡淡褐色棱晶形式获得, 熔点分解 $> 275^{\circ}$, $\text{tlc}(10\% \text{ 甲醇} + \text{氯仿})$, $R_f = 0.60$ 。

[0448] 3,5-二氨基-6-[1-(2-甲氧基萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-157]

[0449] 使用与实例 [CEN-115+CEN-139] 采用的方法类似的方法, 由 2-甲氧基-1-萘甲酸以浅乳白色棱晶形式获得, 熔点 $255-257^{\circ}$ (冒泡), $\text{tlc}(10\% \text{ 甲醇} + \text{氯仿})$, $R_f = 0.56$ 。

[0450] 3,5-二氨基-6-[1-(4,7-二溴-3-甲氧基萘基)-1,2,4-三嗪 [CEN-158]

[0451] 使用与实例 [CEN-115+CEN-139] 采用的方法类似的方法, 由 4,7-二溴-3-甲氧

基-2-萘甲酸以暗乳白色棱晶形式获得,熔点 $222-224^{\circ}$ (分解), tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.48$ 。

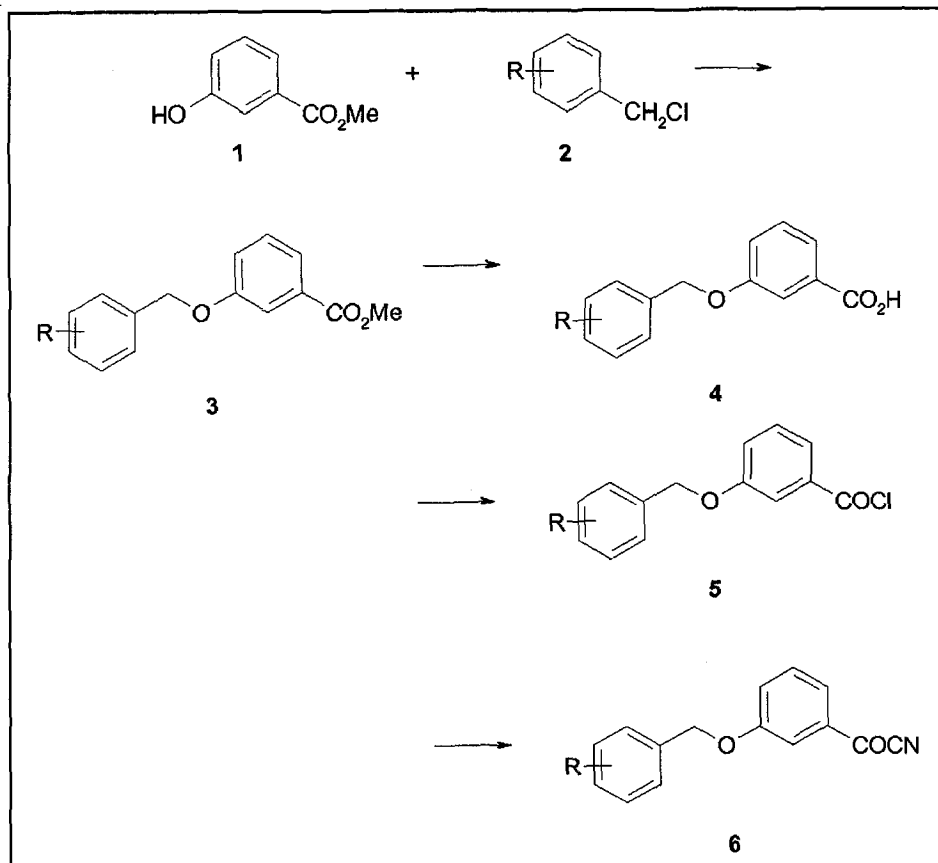
[0452] 3,5-二氨基-6-(3-联苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-159]

[0453] 使用与实例 [CEN-115] 采用的方法类似的方法,由3-联苯基羧酸 [International Laboratory, USA] 以浅金黄色片形式获得,熔点 $215-217^{\circ}$, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.34$ 。

[0454] 3,5-二氨基-6-苄氧基苯基-1,2,4-三嗪化合物-步骤 [3]

[0455] 反应方案:

[0456]



[0457] 3-苄氧基苯甲酸甲酯 [3]

[0458] 将3-羟基苯甲酸甲酯 [Aldrich] (15.2g ;0.10mol)、苄基氯 (12.7g ;0.10mol)、碳酸钾 (13.8g ;0.10mol)、碘化钾 (1.0g) 和丙酮 (150cm³) 的混合物在室温下搅拌直至无苄基氯残留 (~24 小时)。

[0459] 然后将混合物缓慢倒入经搅拌的碎冰/水 (200cm³) 中,过滤出沉淀的固体。将产物用冷水洗涤直至中性,在 45° 下在真空中干燥,从而获得作为无色粉末的标题化合物。

[0460] 产率 = 23.9g (98.8%)

[0461] Mpt = $77-78^{\circ}$

[0462] Tlc [硅胶片, 氯仿], $R_f = 0.72$

[0463] 在接下来的阶段直接使用该产物。

[0464] 类似制备的是:

[0465] 2-苄氧基苯甲酸甲酯;产率 = 96.4%, mpt = $46-48^{\circ}$

[0466] 4- 苄氧基苯甲酸甲酯 ;产率 = 98.7%, mpt = 96-98°

[0467] 3-(2,6- 二氯苄氧基) 苯甲酸甲酯 ;产率 = 94.8%, mpt = 87-88°

[0468] 3-(3,4- 二氯苄氧基) 苯甲酸甲酯 ;产率 = 97.8%, mpt = 115-117°

[0469] 3-(3,5- 双三氟苄氧基) 苯甲酸甲酯 ;产率 = 97.9%, mpt = 55-57°

[0470] 3- 苄氧基苯甲酸 [4]

[0471] 将 3- 苄氧基苯甲酸甲酯 (23.9g ;0.099mol)、氢氧化钾 (8.42g ;0.15mol) 和甲醇 (100cm³) 的混合物在室温下搅拌直至小的样品在水中变为清澈溶液 (~ 18 小时)。然后将溶液蒸发至干燥,将无色固体残余物溶解在水 (100cm³) 中,将所得经搅拌的溶液用 50% 硫酸 (30cm³) 缓慢酸化。搅拌约 30 分钟后,过滤结晶沉淀物,用水洗涤,在 40° 下在真空中干燥,从而获得作为无色粉末的标题化合物。

[0472] 产率 = 22.0g (97.5%)

[0473] Mpt = 133-135°

[0474] 在接下来的阶段直接使用该产物。

[0475] 类似制备的是 :

[0476] 2- 苄氧基苯甲酸 ;产率 = 98.4%, mpt = 77-79°

[0477] 4- 苄氧基苯甲酸 ;产率 = 97.8%, mpt = 187-189°

[0478] 3-(2,6- 二氯苄氧基) 苯甲酸 ;产率 = 98.2%, mpt = 173-174°

[0479] 3-(3,4- 二氯苄氧基) 苯甲酸 ;产率 = 97.5%, mpt = 160-162°

[0480] 3-(3,5- 双三氟苄氧基) 苯甲酸 ;产率 = 97.7%, mpt = 183-184°

[0481] 3- 苄氧基苯甲酰氯 [5]

[0482] 将经搅拌的 3- 苄氧基苯甲酸 (22.0g ;0.096mol) 和无水二甲基甲酰胺 (2 滴) 在无水二氯甲烷 (100cm³) 中的混合物经 ~ 30 分钟用以约 4 等份添加的草酰氯 (19g ;0.15mol) 处理。将混合物在室温下搅拌直至氯化氢的放出停止 (~ 6 小时)。将所得无色溶液在 40° 下在真空中蒸发至恒重以获得非常浅的棕褐色油,该棕褐色油迅速固化,从而获得作为灰白色针状物的标题化合物。产率 = 23.7g (100.0%)

[0483] 在接下来的阶段直接使用该产物。

[0484] 类似制备的是 :

[0485] 2- 苄氧基苯甲酰氯

[0486] 4- 苄氧基苯甲酰氯

[0487] 3-(2,6- 二氯苄氧基) 苯甲酰氯

[0488] 3-(3,4- 二氯苄氧基) 苯甲酰氯

[0489] 3-(3,5- 双三氟苄氧基) 苯甲酰氯

[0490] 3- 苄氧基苯甲酰肼 [6]

[0491] [步骤 A]

[0492] 将充分搅拌的 3- 苄氧基苯甲酰氯 (16.05g ;0.065mol)、无水甲苯 (30cm³)、无水乙腈 (7.5cm³)、氰化铜 I (7.7g ;0.086mol) 和硅藻土 (Celite) (4g) 的混合物 [浆式搅拌器] 在回流下加热直至无酸性氯化物残留 (~ 3.5 小时)。将暗色反应混合物冷却至 ~ 70° ,并用甲苯 (125cm³) 稀释。搅拌另外的 ~ 30 分钟后,将所得浆料过滤通过色谱硅胶的床 (~ 2.5cm),并将浅棕褐色过滤物在真空中蒸发至恒定重量,从而获得作为棕褐色油的标题化

合物。

[0493] 产率 = 14.83g (96.3%)

[0494] 在接下来的阶段直接使用该产物。

[0495] 类似制备的是：

[0496] 2-苄氧基苯甲酰基氰化物。

[0497] 4-苄氧基苯甲酰基氰化物。

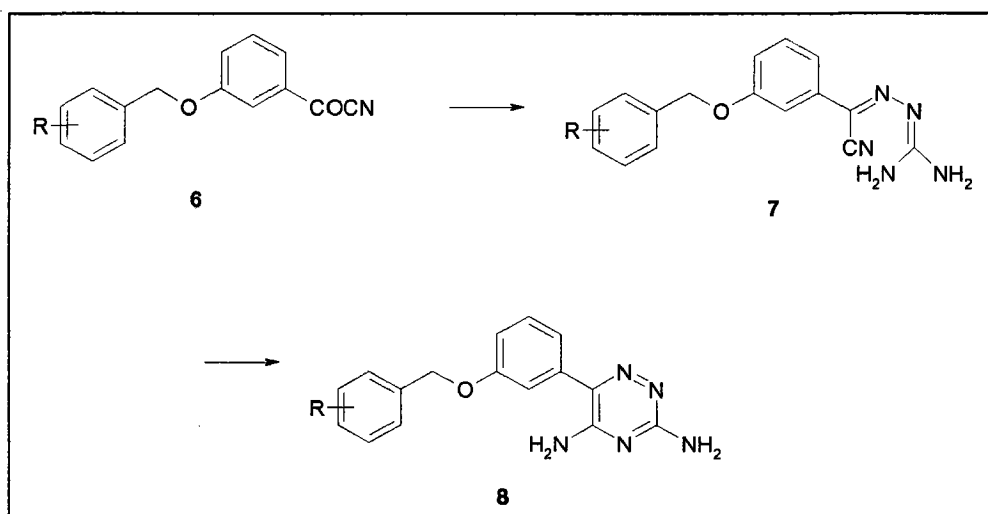
[0498] 3-(2,6-二氯苄氧基)苯甲酰基氰化物。

[0499] 3-(3,4-二氯苄氧基)苯甲酰基氰化物, 浅黄色固体 (95.5%),

[0500] mpt = 122-124°

[0501] 3-(3,5-双三氟苄氧基)苯甲酰基氰化物。

[0502]



[0503] 席夫碱, 氰基脒, R = H [7] [步骤 A, 较低温度]

[0504] 向 58-60° 下的经搅拌的双甲磺酸氨基胍 (15.47g; 0.058mol) 在 99.5% 甲磺酸 (24g) 中的溶液中经 ~ 25 分钟逐滴加入 3-苄氧基苯甲酰基氰 (7.4g; 0.032mol) 在乙腈 (20cm³) 中的溶液中。然后将混合物在 60° 下搅拌直至样品获得清澈的在水中的溶液 (~ 5.5 小时), 然后倒在碎冰 / 水 (150g) 上。将经搅拌的溶液用 48% 氢氧化钠 (20.5cm³) 中和 (pH 8-9), 将沉淀出的粘性油萃取至 1 : 1 丁酮 + 乙酸乙酯 (3 × 50cm³) 中。

[0505] 将组合的萃取物在硫酸镁上干燥, 过滤并在真空中蒸发至恒重, 获得作为浅棕褐色胶的标题化合物。

[0506] 产率 = 9.1g (97.8%)

[0507] TLC [SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.58

[0508] 在接下来的阶段直接使用该产物。

[0509] 3,5-二氨基-6-(3-苄氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [8] [CEN-123]

[0510] 将上述氰基脒 (9.1g) 在丙基-1-醇 (50cm³) 中的溶液用 20% 乙醇钠在乙醇中的溶液 (1.0cm³) 处理以调整 pH 至 9-10, 并将所述混合物在回流下加热直至无原料残留 (2 小时)。当浅米色棱晶沉积时, 将热棕褐色溶液过滤通过硅藻土垫以去除一些细小的不溶性材料, 并将过滤物在 10° 下静置几小时。将产物过滤出, 用丙酮-乙醚 (1 : 1) 洗涤, 在 45° 下在真空中干燥, 获得作为浅米色固体的标题化合物 (7.26g; 79.8%)。

[0511] Mpt = 284-286°

[0512] TLC[SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.42

[0513] 3,5-二氨基-6-(4-苄氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-131]

[0514] 使用与上述步骤类似的步骤由 4-苄氧基苯甲酸制备。以 46% 产率获得作为浅乳白色结晶固体的标题化合物。

[0515] Mpt = 205-207°

[0516] TLC[SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.44

[0517] 3,5-二氨基-6-[3-(2,4-二氯苄氧基苯基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-144]

[0518] 使用与上述步骤类似的步骤由 3-(3,4-二氯苄氧基)苯甲酸制备。以 77.5% 产率获得作为浅乳白色棱晶的标题化合物, mpt = 164-166°, tlc[10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.48。

[0519] 3,5-二氨基-6-(2-苄氧基苯基)-1,2,4-三嗪 [CEN-160]

[0520] 使用与上述步骤类似的步骤由 2-苄氧基苯甲酸制备。以 65.9% 产率获得作为浅乳白色结晶固体的标题化合物。

[0521] Mpt = 184-186°

[0522] TLC[SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.46

[0523] 3,5-二氨基-6-[3-(2,4-三氟甲基苄氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-171]

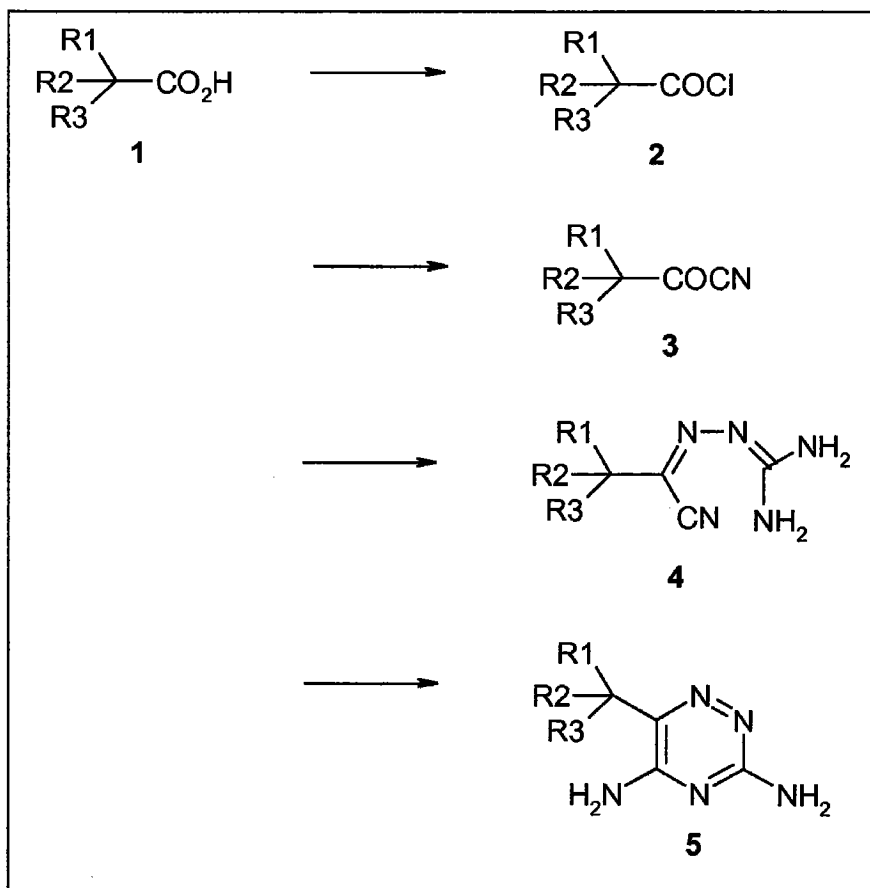
[0524] 使用与上述步骤类似的步骤由 2,4-双三氟甲基苄氧基苯甲酸制备。以 60.3% 产率获得作为细的浅乳白色针状物的标题化合物, mpt = 184-166°, tlc[SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.53。

[0525] 3,5-二氨基-6-[3-(2,6-二氯苄氧基)苯基]-1,2,4-三嗪 [CEN-185]

[0526] 使用与上述步骤类似的步骤由 2-苄氧基苯甲酸制备。以 85.1% 产率获得作为深乳白色棱晶的标题化合物, mpt = 190-192°, tlc(SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇), R_f = 0.62。

[0527] 6-烷基 / 芳烷基-3,5-二氨基-1,2,4-三嗪化合物 - 步骤 [4]

[0528]



[0529] 三苯基乙酰氯 [3 ; R₁ = R₂ = R₃ = Ph]

[0530] 将经搅拌的三苯基乙酸 (21.7g ; 0.075mol) 和无水二甲基甲酰胺 (2 滴) 在无水二氯甲烷 (100cm³) 中的混合物用经 25 分钟以约 4 等份添加的草酰氯 (14g ; 0.11mol) 处理。将混合物在 35° 下搅拌直至氯化氢的放出停止 (~ 4 小时)。将所得无色溶液在 40° 下在真空中蒸发至恒重, 从而获得作为无色结晶固体的标题化合物。

[0531] 产率 = 23.24g (100.0%)

[0532] 在接下来的阶段直接使用该产物。

[0533] 类似制备的是:

[0534] 三苯基乙酰氰 [4 ; R₁ = R₂ = R₃ = Ph] [步骤 C, 和碘化钾]

[0535] 将充分搅拌的三苯基乙酰氰 (23.24g ; 0.075mol)、无水甲苯 (40cm³)、无水乙腈 (10cm³)、氰化铜 I (9.20g ; 0.103mol)、硅藻土 (Celite) (3.5g) 和细粉状的碘化钾 (2g) 的混合物 [浆式搅拌器] 在回流下加热直至无酸性氯化物残留 (~ 18 小时)。将暗色反应混合物冷却至 ~ 75° , 并用甲苯 (150cm³) 稀释。搅拌另外的 ~ 30 分钟后, 将所得浆料过滤通过色谱硅胶的床 (~ 2.5cm), 并将无色过滤物在真空中蒸发至恒定重量, 从而获得作为无色固体的标题化合物。

[0536] 产率 = 21.97g (98.7%)

[0537] Mpt = 67-69°

[0538] 在接下来的阶段直接使用该产物。

[0539] 席夫碱, 氰基脒, (4 ; R₁ = R₂ = R₃ = Ph) [步骤 B, 较长反应时间]

[0540] 向在 65-70° 下的经搅拌的双甲磺酸氨基胍 (15.00g ; 0.0564mol) 在 99.5% 甲

磺酸 (22.5g) 中的溶液中经 ~ 25 分钟逐滴加入三苯基乙酰氰 (8.91g ;0.030mol) 在乙腈 (25cm³) 中的溶液中。然后将混合物在 68° 下搅拌直至样品获得清澈的在水中的溶液 (~ 28 小时),然后倒在碎冰 / 水 (150g) 上以获得半固体无色沉淀物。将混合物用 48% 氢氧化钠 (17.5cm³) 中和 (pH 8-9), 获得作为乳白色粒状固体的标题化合物。将产物过滤出,用水洗涤并在 45° 下在真空中干燥。

[0541] 产率 = 8.47g (80.0%)

[0542] Mpt = 112-114°

[0543] TLC[SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.68

[0544] 在接下来的阶段直接使用该产物。

[0545] 3,5-二氨基-6-(三苯基甲基)-1,2,4-三嗪 [5; R₁ = R₂ = R₃ = Ph] [CEN-153]

[0546] 将上述氰基脒 (8.4g) 在丙基-1-醇 (50cm³) 中的溶液用 20% 乙醇钠在乙醇中的溶液 (1.5cm³) 处理以调整 pH 至 9-10, 并将所述混合物在回流下加热直至无原料残留 (4.5 小时)。将热棕褐色溶液过滤通过硅藻土垫以去除一些细小的不溶性材料, 并将过滤物蒸发至几乎干燥。将所得非常浅的棕褐色油溶解在乙醚 (30cm³) 中, 并将该溶液在 0° 下静置, 此时乳白色棱晶沉积。将产物过滤出, 用己烷-乙醚 (1 : 3) 洗涤, 在 45° 下在真空中干燥, 获得作为浅乳白色固体的标题化合物 (4.42g ;52.6%)。

[0547] Mpt = 124-126°

[0548] TLC[SiO₂ 板, 10% 在氯仿中的甲醇], R_f = 0.62

[0549] 类似制备的是:

[0550] 3,5-二氨基-6-(二苯基甲基)-1,2,4-三嗪 [5; R₁ = H, R₂ = R₃ = Ph] [CEN-130]

[0551] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法, 由二苯基乙酸 [Aldrich] 以浅乳白色棱晶形式获得, 熔点 235-237°, tlc (10% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.55。

[0552] 3,5-二氨基-6-(1,1-二苯基乙基)-1,2,4-三嗪 [5; R₁ = M, R₂ = R₃ = Ph] [CEN-147]

[0553] 使用与实例 [CEN-153] 采用的方法类似的方法, 由 2,2-联苯基丙酸 [Aldrich] 以极浅粉色棱晶形式获得, 熔点 197-199°, tlc (10% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.43。

[0554] 6-金刚烷基-3,5-二氨基-1,2,4-三嗪 [CEN-083]

[0555] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法, 由金刚烷羧酸 [Aldrich] 以无色棱晶形式获得, 熔点 304-306°, tlc (20% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.37。

[0556] 3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环己基]-1,2,4-三嗪 [CEN-145]

[0557] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法, 由 1-(4-氯苯基)-1-环己烷羧酸 [Acros Organics] 以大的浅米色针状物形式获得, 熔点 205-207°, tlc (10% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.54。

[0558] 3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环戊基]-1,2,4-三嗪 [CEN-148]

[0559] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法, 由 1-(4-氯苯基)-1-环戊烷羧酸 [Acros Organics] 以大的浅米色针状物形式获得, 熔点 184-186°, tlc (10% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.39。

[0560] 3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环丁基]-1,2,4-三嗪 [CEN-152]

[0561] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法, 由 1-(4-氯苯基)-1-环丁烷羧

酸 [Acros Organics] 以浅乳白色棱晶形式获得,熔点 $187-189^{\circ}$, tlc(15% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.62$ 。

[0562] 3,5-二氨基-6-[1-(4-氯苯基)-1-环丙基]-1,2,4-三嗪 [CEN-154]

[0563] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法,由 1-(4-氯苯基)-1-环丙烷羧酸 [Acros Organics] 以浅乳白色棱晶形式获得,熔点 $157-159^{\circ}$, tlc(15% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.55$ 。

[0564] 3,5-二氨基-6-(1-环戊基-1-苯基甲基)-1,2,4-三嗪 [5; R_1 = 环戊基, R_2 = Ph, R_3 = H] 甲苯磺酸盐 (酯) [CEN-163]

[0565] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法,由 α -苯基环戊烷乙酸 [TCI Europe] 以浅乳白色棱晶形式以 16.6% 的产率获得,熔点 $268-270^{\circ}$, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.23$ 。

[0566] 3,5-二氨基-6-[1-(6-甲氧基萘)乙基]-1,2,4-三嗪 [5; R_1 = 6-甲氧基萘基, R_2 = Me, R_3 = H] [CEN-165]

[0567] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法,由 (+/-)-6-甲氧基- α -甲基-2-萘乙酸 [TCI Europe] 以浅色微晶固体形式以 10.6% 产率获得,熔点 $210-212^{\circ}$, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.32$ 。

[0568] 3,5-二氨基-6-(9-咕吨基)-1,2,4-三嗪 [5; $R_1 + R_2$ = 咕吨基, R_3 = H] [CEN-182]

[0569] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法,由咕吨-9-羧酸 [TCI Europe] 以深乳白色棱晶形式以 36.8% 产率获得,熔点 $159-161^{\circ}$, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.42$ 。

[0570] 3,5-二氨基-6-(1-异丙基-1-苯基甲基)-1,2,4-三嗪 [5; R_1 = 异丙基, R_2 = 苯基, R_3 = H] 甲苯磺酸盐 (酯) [CEN-201]

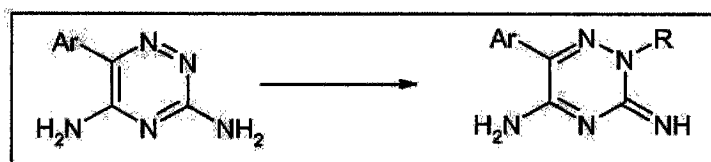
[0571] 使用与实例 [CEN-153] 中采用的方法类似的方法,由 α -异丙基苯基乙酸 [Alfa Aesar] 以浅色微晶固体形式以 6.6% 产率获得,熔点 $> 300^{\circ}$, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.32$ 。

[0572] 3,5-二氨基-6-[1,1 双-(4-氯苯基)甲基]-1,2,4-三嗪 [5; $R_1 = R_2$ = 4-氯苯基, R_3 = H] 甲苯磺酸盐 (酯) [CEN-213]

[0573] 使用与实例 [CEN-153] 采用的方法类似的方法,由双-(4-氯苯基)乙酸 [Sigma Aldrich] 以淡绿色棱晶形式获得,熔点 $> 300^{\circ}$, tlc(20% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.65$ 。

[0574] 2-烷基三嗪化合物 - 步骤 [5]

[0575]



[0576] 5(3)-氨基-6-(2-苯氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-105]

[0577] 将 3,5-二氨基-6-(2-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 (500mg)、甲磺酸甲酯 (0.50g, 4.5mmol) 和甲醇 (15cm³) 在 40° 下搅拌 60 分钟。将溶液蒸发至干燥,将残余物用 880

氨水 (880 氨水与 0.880 氨水同义, 880 氨水是指氨在水中的饱和溶液并且具有密度为 $0.880\text{g}/\text{cm}^3$) (2cm^3) 处理。搅拌 20 分钟后, 将固体通过过滤收集, 用水洗涤并干燥。将固体残余物从丙酮中重结晶, 从而获得作为非常浅的米色棱晶的标题化合物 (450mg), mpt $164-166^\circ$ (冒泡)。

[0578] 类似制备的是:

[0579] 5(3)-氨基-6-(3-苯氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-106]

[0580] 获得作为极浅黄色棱晶的标题化合物 (600mg), mpt $160-161^\circ$ (分解), tlc (20% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.31$ 。

[0581] 5(3)-氨基-6-(1-萘基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-077]

[0582] 获得作为淡感光性的乳白色棱晶的标题化合物 (420mg), mpt $191-193^\circ$, tlc (20% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.34$ 。

[0583] 5(3)-氨基-6-(1-萘基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-078]

[0584] 获得作为淡感光性的灰白色粉末的标题化合物 (470mg), mpt $248-250^\circ$, tlc (20% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.29$ 。

[0585] 5(3)-氨基-6-[3-(2,5-二氯噻吩基)]-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-080]

[0586] 获得作为浅黄色棱晶的标题化合物 (490mg), mpt $= 286-288^\circ$, tlc (10% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.21$ 。

[0587] 5(3)-氨基-6-[5-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基)]-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-081]

[0588] 获得作为浅黄色粉末的标题化合物 (510mg), mpt $= 297-298^\circ$ (分解), tlc (10% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.22$ 。

[0589] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2-二氟乙基)-1,2,4-三嗪 [CEN-085]

[0590] 将 3,5-二氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-1,2,4-三嗪 (500mg), 2,2-二氟乙基甲磺酸盐 (0.50g) 和甲醇 (15cm^3) 在 40° 下搅拌 100 分钟。将溶液蒸发至干燥, 将固体残余物用 0.880 氨水溶液 (3cm^3) 处理。搅拌 10 分钟后, 将棕褐色残余物通过过滤收集, 并从丙酮中重结晶, 从而获得作为浅棕褐色针状物的标题化合物 (145mg), mpt $168-170^\circ$ (分解)。

[0591] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪 [CEN-067]

[0592] 将 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐 (triflate) (3.00g) 和二甲基甲酰胺 (5cm^3) 的混合物在 70° 下搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 将溶液用 0.880 氨水溶液 (3cm^3) 处理。搅拌 24 小时后, 将棕褐色混合物用水 (20cm^3) 处理, 将沉淀出的橙黄色固体通过过滤收集。从丙-2-醇中重结晶获得作为浅黄色固体的标题化合物 (470mg), mpt $179-181^\circ$ (分解)。Tlc (DCM+MeOH+aq. NH_3 ; 3.5 : 0.5 : 0.25), $R_f = 0.32$

[0593] 5(3)-氨基-6-(2,3,-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-异丙氧基)乙基-1,2,4-三嗪 [CEN-091]

[0594] 将 3,5-二氨基-6-(2,3,-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.00g)、1-溴-2-氯乙烷 (3.00g) 和二甲基甲酰胺 (4cm³) 的混合物在 110° 下搅拌 48 小时。冷却至室温后,结晶出浅棕褐色固体。将其过滤后,用醚洗涤并干燥,获得粗 5(3)-氨基-6-(2,3,-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氯)乙基-1,2,4-三嗪氢溴化物 (450mg)。

[0595] 将该化合物溶解在 2-丙醇 (10cm³) 中并用碳酸钠 (1.0g) 处理。在回流 3 小时后,将热的混合物过滤以去除无机固体。通过静置,结晶出作为黄色固体的标题化合物。将其通过过滤收集。产率 = 120mg, mpt. 198-200° (分解)。Tlc (DCM+MeOH; 4.5 : 0.5), R_f = 0.21。

[0596] =====

[0597] R = 甲基

[0598] 5(3)-氨基-6-(4-苯氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-102]

[0599] 将 3,5-二氨基-6-(4-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 (500mg), 甲磺酸甲酯 (0.50g, 4.5mmol) 和甲醇 (15cm³) 在 40° 下搅拌 80 分钟。将该溶液蒸发至干燥,并将固体残余物从丙酮中重结晶,从而获得作为无色针状物的标题化合物 (525mg), mpt 174-176°。

[0600] 类似制备的是:

[0601] 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-051]

[0602] 获得作为无色粉末的标题化合物 (485mg), mpt 230-232°, tlc (20% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.32。

[0603] 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-053]

[0604] 获得作为无色粉末的标题化合物 (435mg), mpt 297-298°, tlc (20% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.35。

[0605] 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-059]

[0606] 获得作为无色粉末的标题化合物 (295mg), mpt 234-236°, tlc (10% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.13。

[0607] 5(3)-氨基-6-(2-噻吩基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-061]

[0608] 获得作为非常浅的黄色片的标题化合物 (505mg), mpt 201-202°, tlc (10% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.16。

[0609] 5(3)-氨基-6-(2-萘基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-076]

[0610] 获得作为浅黄色固体的标题化合物 (590mg), mpt 243-244°, tlc (20% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.32。

[0611] 5(3)-氨基-6-[1-(5,6,7,8-四氢化萘基)]-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲

基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-120]

[0612] 获得作为浅乳白色针状物的标题化合物 (480mg), mpt236-237°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.22$ 。

[0613] 5(3)-氨基-6-[2-(4,5-二溴呋喃基)]-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-135]

[0614] 获得作为非常浅的乳白色棱晶的标题化合物 (330mg), mpt183-185°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.21$ 。

[0615] 5(3)-氨基-6-(2-二氟甲氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-146]

[0616] 获得作为浅乳白色棱晶的标题化合物 (690mg), mpt213-215°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.33$ 。

[0617] 5(3)-氨基-6-(1,1-二苯基乙基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-149]

[0618] 获得作为无色棱晶的标题化合物 (505mg), mpt 240-242°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.29$ 。

[0619] 5(3)-氨基-6-{1-[1-(4-氯苯基)]环戊基}-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-150]

[0620] 获得作为灰白色棱晶的标题化合物 (410mg), mpt272-273°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.28$ 。

[0621] 5(3)-氨基-6-(3-联苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-161]

[0622] 获得作为非常浅的乳白色棱晶的标题化合物 (76.5%产率), mpt 180-181°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.36$ 。

[0623] 5(3)-氨基-6-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪 [CEN-177]

[0624] 获得作为浅黄色固体的标题化合物 (81.3%产率), mpt205-207°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.35$ 。

[0625] 5(3)-氨基-6-{2-(3,4,5-三氯)噻吩基}-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-194]

[0626] 获得作为非常浅的黄色棱晶的标题化合物 (85.3%), mpt192-194° (在 175-180° 下收缩), tlc(10% MeOH 在 CHCl₃) 中, $R_f = 0.36$ 。

[0627] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-202]

[0628] 获得作为浅黄色固体的标题化合物 (83.3%产率), mpt277-279°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.35$ 。

[0629] 5(3)-氨基-6-(2-氯-4,5-二氟-5-苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸 [CEN-204]

[0630] 获得作为无色棱晶的标题化合物 (87.6%产率), mpt319-321°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), $R_f = 0.37$ 。

[0631] =====

[0632] R = 乙基

[0633] 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-052]

[0634] 将3,5-二氨基-6-苯基-1,2,4-三嗪(500mg)、甲磺酸乙酯(1.0g)和乙醇(10cm³) 在60°下搅拌4小时。将该溶液蒸发至干燥。从丙酮中重结晶获得作为无色针状物的标题化合物(425mg), mpt 240-241°, tlc(20% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.37。

[0635] 类似制备的是:

[0636] 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-054]

[0637] 获得作为无色粉末的标题化合物(515mg), mpt 264-265° (分解), tlc(20% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.39。

[0638] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-055]

[0639] 获得作为无色针状物的标题化合物(340mg), mpt 269-271° (分解), tlc(20% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.29。

[0640] 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-060]

[0641] 获得作为无色棱晶的标题化合物(415mg), mpt 217-219°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.17。

[0642] 5(3)-氨基-6-(2-噻吩基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-062]

[0643] 获得作为非常浅的黄色粉末的标题化合物(390mg), mpt 194-196°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.19。

[0644] 5(3)-氨基-6-(2-萘基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-075]

[0645] 获得作为浅黄色棱晶的标题化合物(500mg), mpt 175-177°, tlc(20% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.41。

[0646] 5(3)-氨基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-119]

[0647] 获得作为浅粉色固体的标题化合物(515mg), mpt 305-306° (分解), tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.23。

[0648] 5(3)-氨基-6-(3-联苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-162]

[0649] 获得作为非常浅的乳白色棱晶的标题化合物(67.2%产率), mpt 224-226°, tlc(10% MeOH 在 CHCl₃ 中), R_f = 0.38。

[0650] 5(3)-氨基-6-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-178]

[0651] 获得作为浅黄色固体的标题化合物(76.2%产率), mpt 207-209°, tlc(10% MeOH

在 CHCl_3 中), $R_f = 0.35$ 。

[0652] 5(3)-氨基-6-(3,5-双-叔丁基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-189]

[0653] 获得作为无色针状物的标题化合物 (55.6% 产率), mpt 258-261°, tlc (10% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.44$ 。

[0654] 5(3)-氨基-6-{2-(3,4,5-三氯)噻吩基}-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-195]

[0655] 获得作为浅黄色棱晶的标题化合物 (69.2%), mpt 202-204°, tlc (10% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.40$ 。

[0656] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 (mesylate) [CEN-203]

[0657] 获得作为非常浅的乳白色棱晶的标题化合物 (90.7% 产率), mpt 277-279°, tlc (10% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.39$ 。

[0658] 5(3)-氨基-6-(2-氯-4,5-二氟-5-苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-205]

[0659] 获得作为非常浅的乳白色棱晶的标题化合物 (83.4% 产率), 分解 > 245°, tlc (10% MeOH 在 CHCl_3 中), $R_f = 0.39$ 。

[0660] =====

[0661] 5(3)-氨基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-101]

[0662] 将 3,5-二氨基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪 (500mg)、甲磺酸甲酯 (0.50g, 4.5mmol)、甲醇 (10cm³) 和二甲基甲酰胺 (2cm³) 在 40° 下搅拌 3 小时。将该混合物蒸发至干燥, 并将固体残余物从丙-2-醇中重结晶, 从而给出作为无色棱晶的标题化合物 (615mg), mpt 258-259°。

[0663] 6-金刚烷基-5(3)-氨基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-100]

[0664] 将 6-金刚烷基-3,5-二氨基-1,2,4-三嗪 (500mg)、甲磺酸甲酯 (0.50g, 4.5mmol) 和甲醇 (10cm³) 在 40° 下搅拌 2.5 小时。将该溶液蒸发至干燥, 并将固体残余物从丙酮中重结晶, 从而给出作为无色棱晶的标题化合物 (435mg), mpt 128-130°。

[0665] 5(3)-氨基-6-[3,5-(双-三氟甲基)苯基]-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 [CEN-099]

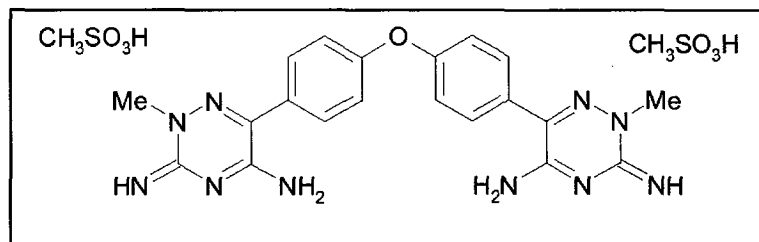
[0666] 将 3,5-二氨基-6-[3,5-(双-三氟甲基)苯基]-1,2,4-三嗪 (500mg)、甲磺酸甲酯 (0.50g, 4.5mmol) 和甲醇 (10cm³) 在 40° 下搅拌 1.5 小时。将该混合物蒸发至干燥, 并将固体残余物从丙酮中重结晶, 从而给出作为无色针状物的标题化合物 (615mg), mpt 179-181°。

[0667] 5(3)-氨基-6-(2-苯氧基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(1,1,1-三氟乙基)-1,2,4-三嗪 [CEN-098]

[0668] 将 3,5-二氨基-6-(2-苯氧基苯基)-1,2,4-三嗪 (500mg)、1-碘-2,2,2-三氟乙烷 [Fluorochem] (1.0cm³) 和乙醇 (10cm³) 在密封管中在 40° 下搅拌 124 小时。将该溶液蒸

发至干燥,将残余物用 880 氨水 (2cm³) 处理。搅拌 20 分钟后,将固体通过过滤收集,用水洗涤并干燥。将固体残余物从丙酮中重结晶,从而获得作为无色棱晶的标题化合物 (400mg), mpt 175-177° (再固化), 254-256° (分解)。

[0669] CEN-116



[0670] 将双-三嗪 (500mg)、甲磺酸甲酯 (1.00g, 9.0mmol) 和二甲基甲酰胺 (5cm³) 在 80° 下搅拌直至获得清澈溶液 (2.5 小时)。将经搅拌的混合物冷却至约 45°, 并用乙醚 (5cm³) 没过, 此时沉淀出浅黄色固体。将该粗产物通过过滤收集, 并从 2-丙醇中重结晶, 从而给出作为纯柠檬黄色针状物的标题化合物 (335mg), mpt 214-216°。

[0671] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2,3,3-四氟丙基)-1,2,4-三嗪三氟甲磺酸酯 [CEN-210]

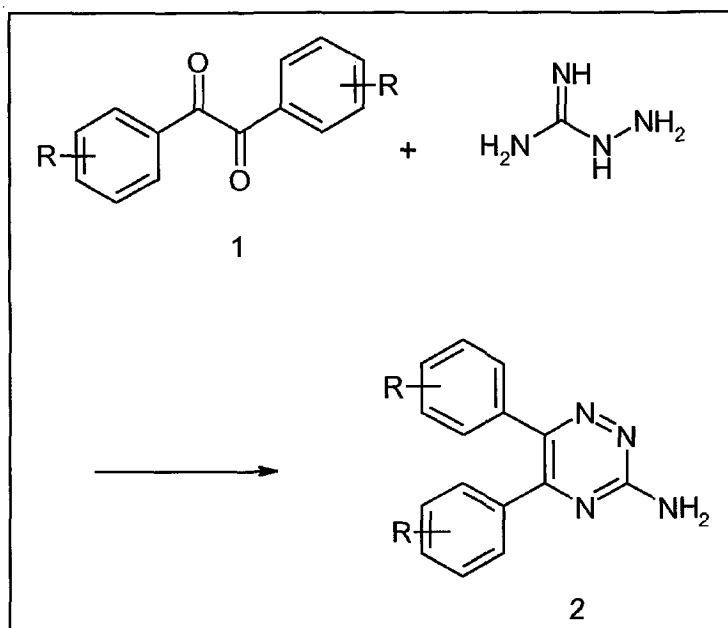
[0672] 将 3,5-二氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 (1.4g)、2,2,3,3-四氟丙基三氟甲磺酸酯 [Apollo] (1.5g)、丁-2-酮 (10cm³) 和二甲基甲酰胺 (3 滴) 在氮气下在 80° 下搅拌 1.5 小时。将溶液蒸发至干燥, 将残余物用 880 氨水 (2cm³) 处理。搅拌 20 分钟后, 将深乳白色固体通过过滤收集, 用水洗涤并干燥。将粗产品从丙酮中重结晶, 从而获得作为乳白色棱晶的标题化合物 (370mg), mpt 227-228°, tlc (10% 甲醇-氯仿), R_f = 0.44。

[0673] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1,2,4-三嗪三氟甲磺酸酯 [CEN-211]

[0674] 将 3,5-二氨基-6-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基苯基)-1,2,4-三嗪 (1.4g)、2,2,3,3,3-五氟丙基三氟甲磺酸酯 [Apollo] (1.5g)、丁-2-酮 (10cm³) 和二甲基甲酰胺 (3 滴) 在氮气下在 80° 下搅拌 2.5 小时。将该溶液蒸发至干燥, 从而获得深乳白色固体。将粗产品从丙酮-乙醚中重结晶, 从而获得作为非常浅的乳白色棱晶的标题化合物 (1.36g), mpt 221-214° (冒泡)、tlc (10% 甲醇-氯仿), R_f = 0.45。

[0675] 3-氨基-5,6-双芳基 1,2,4-三嗪化合物-步骤 [6]

[0676]



[0677] 3-氨基-5,6-双(4-甲基苯基)-1,2,4-三嗪 (2 ; R = 4-Me) [CEN-126]

[0678] 将 4,4'-二甲基苯偶酰 (2.38g ; 0.01mol)、双甲磺酸氨基胍 (3.33g ; 0.0125mol) 和乙醇 (10cm³) 在回流下加热直至无原料残留 (4 小时), 在此期间, 沉积出乳白色固体。将混合物蒸发至一半体积, 并用 880 氨水 + 水 (1 : 1 ; 4cm³) 碱化。静置过程中, 沉积出亮黄色棱晶。将产物过滤出, 用乙醇 + 水 (1 : 1) 洗涤并在 45° 下在真空中干燥。

[0679] 产率 = 2.65g (96.4%)

[0680] Mpt = 134-136° (lit. 132-134°)

[0681] 使用另一可选择的文献 * 合成, 以 92.3% (mpt = 133-135°) 获得相同的产品。

[0682] * (Synthesis and anticonvulsant activity of some potent 5,6-bis aryl 1,2,4-triazines B.P.Mallikarjuna et al. ; J Zhejiang Univ Sci B. 2007 July ; 8(7) : 526-532 [http://www.pubmed central.nih.gov/articlerender.fcgi ? artid = 1906601])

[0683] 3-氨基-5,6-双(2-氯苯基)-1,2,4-三嗪 (2 ; R = 2-Cl) [CEN-132]

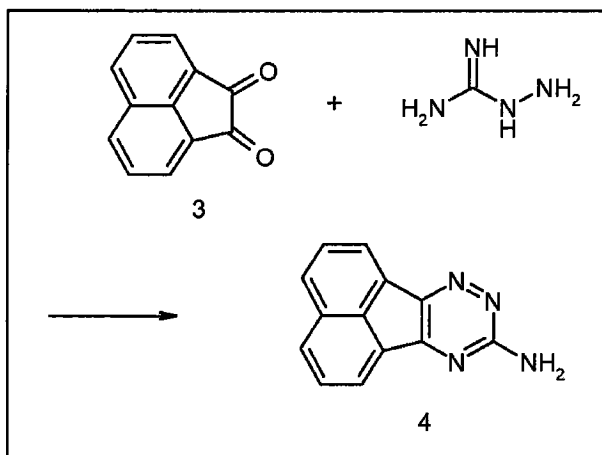
[0684] 使用上述步骤通过将 4,4'-二甲氧基苯偶酰与双甲磺酸氨基胍反应制备。以 91.8% 获得作为浅黄色棱晶的标题化合物, mpt = 240-242°。

[0685] 3-氨基-5,6-双(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪 (2 ; R = 4-MeO) [CEN-127]

[0686] 使用上述步骤通过将 4,4'-二甲氧基苯偶酰与双甲磺酸氨基胍反应制备。以 92.5% 获得作为浅黄色片的标题化合物, mpt = 179-181°。

[0687] 3-氨基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐 (4) [CEN-155]

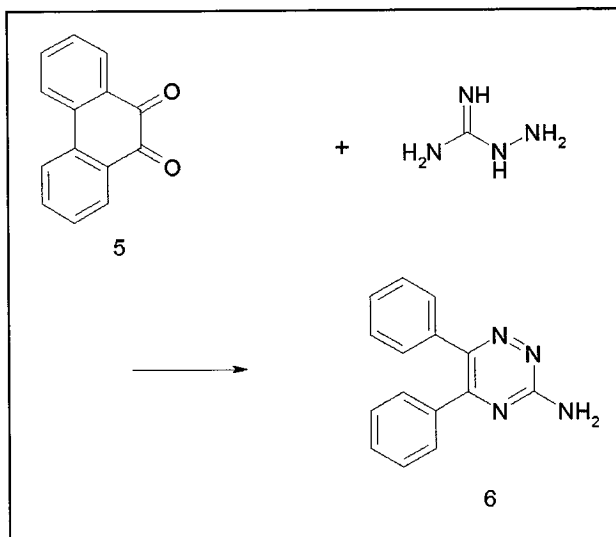
[0688]



[0689] 除了略去用氨水碱化步骤之外,使用上述步骤通过将茚醌 (3) 与双甲磺酸氨基胍反应 24 小时制备。以 83.2% 获得作为亮黄色棱晶的标题化合物, $\text{mpt} = 264-266^\circ$ (发泡)。

[0690] 3-氨基-1,2,4-三嗪 (6) [CEN-128]

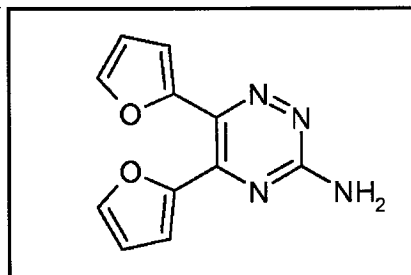
[0691]



[0692] 使用上述步骤通过将 9,10-菲醌 (5) 与双甲磺酸氨基胍反应制备。以 99.2% 获得作为亮黄色棱晶的标题化合物, $\text{mpt} = 272-274^\circ$ 。

[0693] 3-氨基-5,6-双(2-呋喃基)-1,2,4-三嗪 [CEN-196]

[0694]



[0695] 将经搅拌的 1,2-双(2-呋喃基)-1,2-二酮 [AcrosOrganics] (2.85g; 0.015mol)、双甲磺酸氨基胍 (6.0g; 0.0225mol) 和乙醇 (20cm³) 的混合物在回流下加热直至无原料残

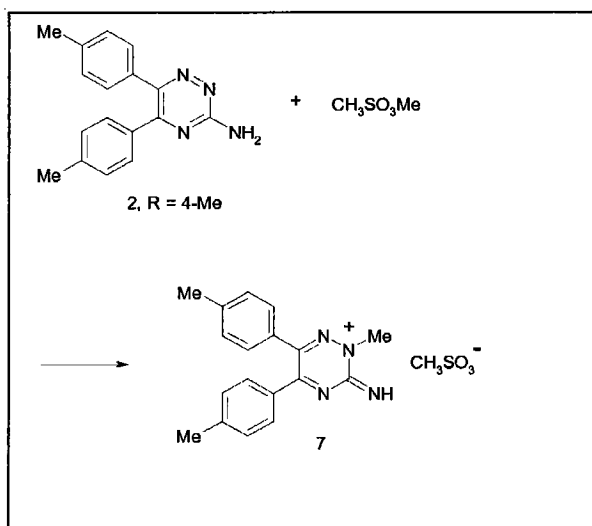
留(2小时)。将该混合物过滤通过活性炭,蒸发至一半体积,并用880氨水+水(1:1; 4cm³)碱化。静置过程中,沉积出棕色针状物。将产物过滤出,用乙醇+水(1:1)洗涤并在45°下在真空中干燥。

[0696] 产率=2.50g(73.1%)

[0697] Mpt = 211-212° (冒泡)

[0698] 3-氨基-2-甲基-5,6-双(4-甲基苯基)-1,2,4-三嗪甲磺酸盐(7) [CEN-134]

[0699]



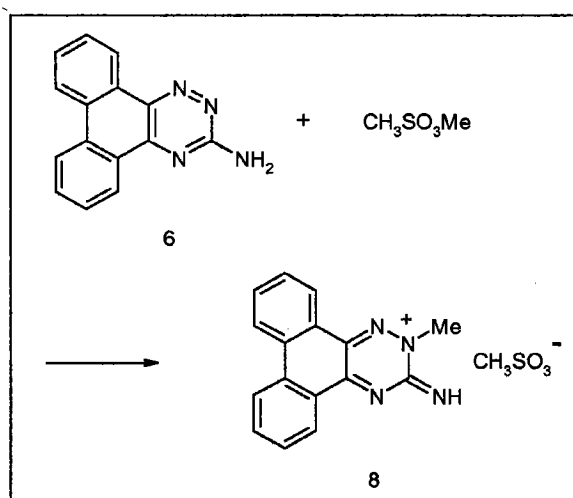
[0700] 将3-氨基-5,6-双(4-甲基苯基)-1,2,4-三嗪(500mg)、甲磺酸甲酯(0.5cm³)和甲醇(10cm³)的混合物在40°下搅拌24小时,然后蒸发至干燥。将所得黄色固体从丙酮中重结晶,从而获得作为浅黄色针状物的标题化合物。

[0701] 产率=620mg(89.2%)

[0702] Mpt = 205-207°

[0703] 3-氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸盐(8) [CEN-136]

[0704]



[0705] 将3-氨基-1,2,4-三嗪[6](500mg)、甲磺酸甲酯(0.5cm³)、二甲基甲酰胺(0.5cm³)和甲醇(10cm³)的混合物在60°下搅拌30分钟,使所得深黄色溶液在室温下静置24小时。将沉积出的深黄色片过滤出,用丙酮-乙醚(1:1)洗涤并干燥。

[0706] 产率 = 530mg (73.3%)

[0707] Mpt = 277-279°

[0708] 嘧啶

[0709] 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)嘧啶, [CEN-41]

[0710] mp 289-291°C, 通过在 EP-A-0 372 934 中描述的步骤制备。

[0711] 4(2)-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-2,4(2,5)-二氢-2(4)-亚氨基-1-甲基嘧啶 [CEN-42] 和 4(2)-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-2,4(2,5)-二氢-2(4)-亚氨基-1-甲基嘧啶 [CEN-43]

[0712] 碘甲烷 (8ml) 添加至经搅拌的 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)嘧啶 (0.75g) 在甲醇 (12ml) 中的悬浮液中。将混合物在 45°C 下搅拌 6h, 冷却至室温, 并用乙醚 (70ml) 稀释。将黄色固体沉积并通过过滤移走。将该材料 (0.9g) 与 0.88 氨水 (6ml) 和水 (10ml) 的水溶液搅拌 2h。将白色固体通过过滤移走, 在真空中干燥, 并从甲醇中重结晶, 从而获得 0.25g 4(2)-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-2,4(2,5)-二氢-2(4)-亚氨基-1-甲基-嘧啶, mp 226-228°C (分解)。

[0713] 静置过程中, 过滤物沉积出作为浅黄色晶体的 4(2)-氨基-5-(2,3-二氯苯基)-2,4(2,5)-二氢-2(4)-亚氨基-1-甲基嘧啶, 将其从甲醇中重结晶, mp 289-291°C, 产率 0.24g。

[0714] ¹H(500MHz, dmsO-d₆) 3.52 (3H, s, NCH₃), 7.37 (1H, dd, J = 7.7, 1.5Hz, 芳族 H), NH), 7.4-7.5 (1H, 宽峰, NH, 交换 (exchang.)), 7.48 (1H, t, J = 7.7Hz, 芳族 H), 7.76 (1H, dd, J = 7.7, 1.5Hz, 芳族 H), 7.95 (1H, s, 嘧啶 H), 7.8-8.2 (1H, 极宽的峰, NH, 交换 (exchang.)), 8.25 (1H, 宽峰, NH, 交换 (exchang.))。

[0715] 2,4-二氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶 [CEN-047]

[0716] 已知嘧啶-化合物 BW]003C 87。

[0717] 2,4-二氨基-5-(4-氯苯基)-6-乙基-嘧啶 [CEN-048]

[0718] 已知嘧啶, 以 PYRIMETHAMINE 商购可得。

[0719] 吡嗪

[0720] 2,6-二氨基-3-(2,3,5-三氯苯基)吡嗪 [CEN-86]

[0721] mp 168-170°C, 通过美国专利 6,255,307 中描述的方法制备。

[0722] 2,6-二氨基-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪 [CEN-87]

[0723] mp 150-153°C (分解), 通过美国专利 6,255,307 中描述的方法制备。

[0724] 2,6-二氨基-3-(2-萘基)吡嗪 [CEN-88]

[0725] mp 163-165°C (分解), 通过美国专利 6,255,307 中描述的方法制备。

[0726] 2,6-二氨基-3-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基-4-基)吡嗪 [CEN-89]

[0727] 步骤 1

[0728] 2-[[氰基-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯-4-基)甲基]氨基}乙脒溴酸盐 (hydrobromide)

[0729] 将氨基乙脒双溴酸盐 (1.14g, 4.9mmol) 逐部分添加至 4-甲酰基-2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯 (1.0g, 5.4mmol) 在甲醇 (25ml) 中的溶液。然后将氰化钾 (0.32g, 4.9mmol) 以单一部分添加并将混合物在室温下搅拌 4h, 然后在 50°C 下搅拌 24h。将混合物冷却并在

真空中去除溶剂。使残余物在乙酸乙酯 (25ml) 和水 (14ml) 中成为浆料, 并将棕褐色固体通过过滤移走并干燥。产率 0.40g

[0730] 步骤 2

[0731] 2,6-二氨基-3-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯-4-基)吡嗪

[0732] 将氢氧化锂水合物 (0.20g, 4.8mmol) 在甲醇中 (20ml) 搅拌直至完全溶解约 5 分钟。然后将 2-[[氰基-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯-4-基)甲基]氨基]乙脒溴酸盐 (0.40g, 1.1mmol) 经 5 分钟逐部分添加, 并将该溶液在室温下搅拌 3.5 小时。

[0733] 将溶液在真空中浓缩至 2ml。添加水 (40ml), 将沉淀物通过过滤移走并干燥。从甲苯-己烷中重结晶获得作为淡棕褐色固体的标题化合物 (0.14g), mp 135-136°C。

[0734] [CEN-90]

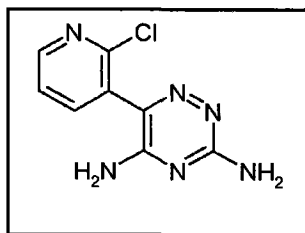
[0735] 将 2,6-二氨基-3-(2,3,5-三氯苯基)吡嗪 (180mg)、甲磺酸甲酯 (360mg) 和二甲基甲酰胺 (2.3cm³) 的混合物在 100° 下搅拌 15 分钟。冷却至室温后, 添加乙醚 (10cm³), 从而产生深红色油状沉淀。将醚层倒出, 将剩余物从丙酮中结晶, 从而获得具有不确定熔点的棕褐色吸湿性固体 (180mg)。

[0736] A. 吡啶基-、喹啉基-、异喹啉基-三嗪化合物

[0737] 这些通过与上述制备其它杂芳基化合物的类似方法制备。

[0738] 3,5-二氨基-6-[3-(2-氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-164]

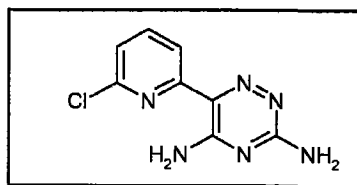
[0739]



[0740] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 2-氯烟酸 [Sigma Aldrich] 获得。以 93.3% 由腈获得作为浅乳白色微晶的产物, 熔点 265-266° (冒泡), tlc (10% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.35。

[0741] 3,5-二氨基-6-[2-(6-氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-166]

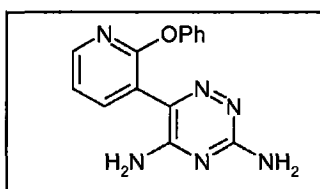
[0742]



[0743] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 2-氯吡啶羧酸 [Fluorochem] 获得。以 93.7% 由腈获得作为淡黄褐色棱晶形式的产物, 熔点 300-302°, tlc (10% 甲醇 + 氯仿), R_f = 0.67。

[0744] 3,5-二氨基-6-[3-(2-苯氧基吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-167]

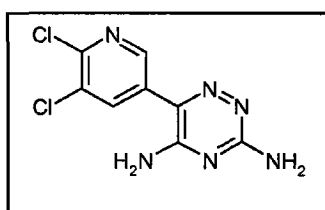
[0745]



[0746] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 2-苯氧基烟酸 [Acros Organics] 获得。以 81.7% 由腺获得作为无色结晶固体的产物,熔点 223-225° (冒泡), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.28$ 。

[0747] 3,5-二氨基-6-[3-(5,6-二氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-168]

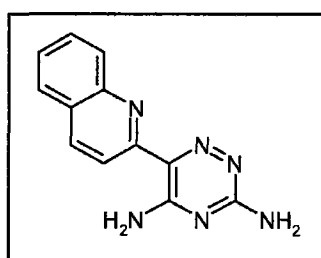
[0748]



[0749] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 5,6-二氯烟酸 [Sigma Aldrich] 获得。以 73.8% 由腺获得作为浅芥末黄棱晶的产物,熔点 258-260° (冒泡), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.28$ 。

[0750] 3,5-二氨基-6-(2-喹啉基)-1,2,4-三嗪 [CEN-173]

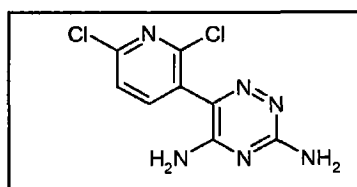
[0751]



[0752] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由喹哪啶酸 [AcrosOrganics] 获得。以 39.0% 由腺获得作为浅芥末黄微晶的产物,熔点 197-198° (冒泡), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.42$ 。

[0753] 3,5-二氨基-6-[3-(2,6-二氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-174]

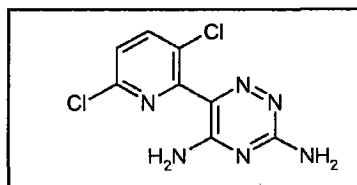
[0754]



[0755] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 2,6-二氯烟酸 [Fluorochem] 获得。以 83.4% 由腺获得作为浅芥末黄棱晶的产物,熔点 255-257° (分解), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.38$ 。

[0756] 3,5-二氨基-6-[2-(3,6-二氯吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-188]

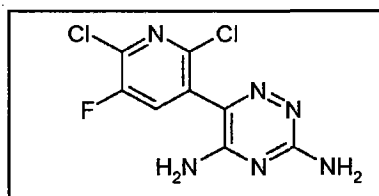
[0757]



[0758] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 3,6-二氯吡啶羧酸 [Apollo] 获得。以 86.5% 由腺获得作为浅芥末黄棱晶的产物,熔点 264-266° (分解), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.65$ 。

[0759] 3,5-二氨基-6-[3-(2,6-二氯-5-氟吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-190]

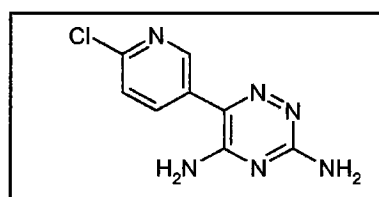
[0760]



[0761] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 2,6-二氯-5-氟吡啶羧酸 [AcrosOrganics] 获得。以 45.6% 由腺获得作为浅芥末黄棱晶的产物,熔点 255-257°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.65$ 。

[0762] 3,5-二氨基-6-[3-(6-氯-吡啶基)]-1,2,4-三嗪 [CEN-191]

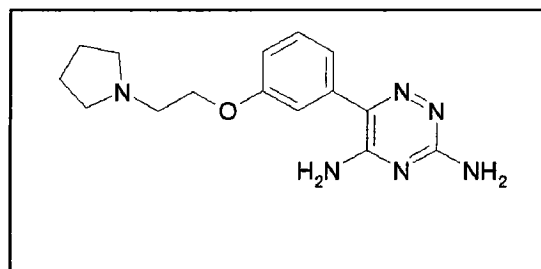
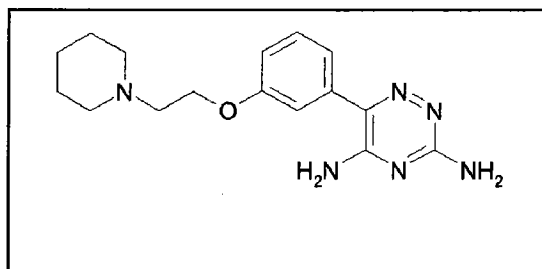
[0763]



[0764] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 6-氯-烟酸 [Fluorochem] 获得。以 80.2% 由腺获得作为浅芥末黄棱晶的产物,熔点 246-248°, tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.23$ 。

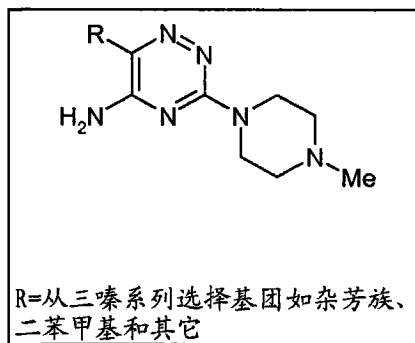
[0765] B. 基础侧链

[0766]



[0767] 将类似的目标物 (2-烷氧基-) 和 (4-烷氧基-) 取代基加至 6-苯基位置。

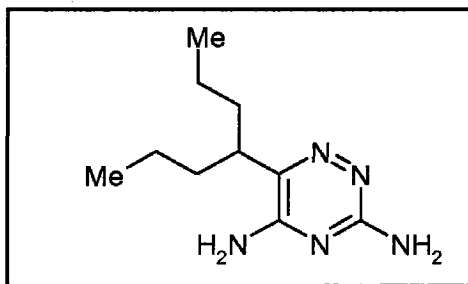
[0768]



[0769] C. 脂肪族侧链

[0770] 3,5-二氨基-6-(1-丙基丁基)-1,2,4-三嗪甲苯磺酸盐(酯) [CEN-170]

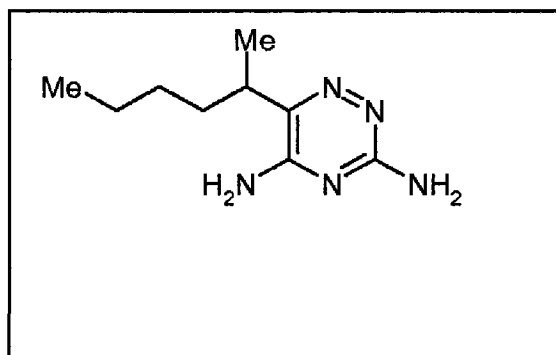
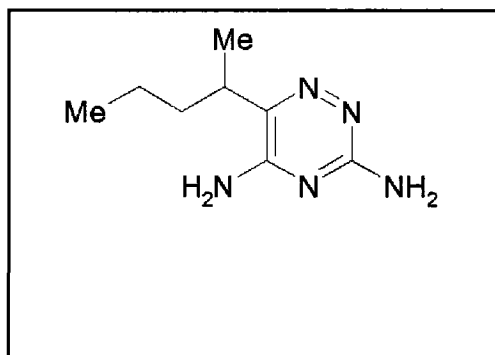
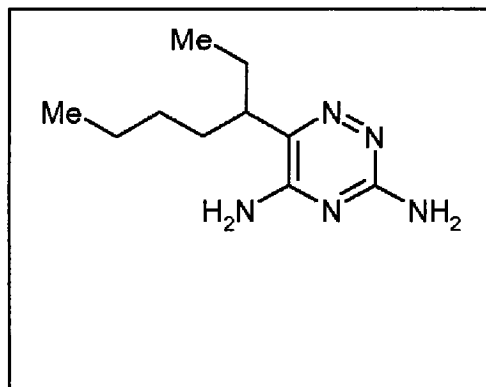
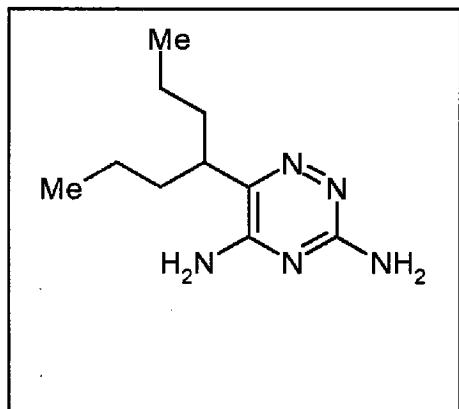
[0771]



[0772] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 2-丙基戊酸 [Acros Organics] 获得。获得作为淡乳白色微晶固体的产物,熔点 228-230°, tlc(10%甲醇+氯仿), $R_f = 0.45$ 。

[0773] 类似地制备以下化合物,参照上述步骤(4)。

[0774]

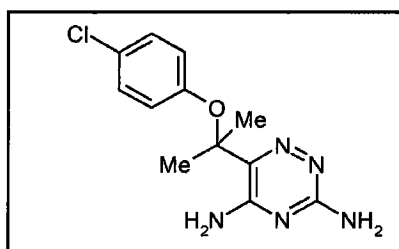


[0775] D. 苯氧基烷基侧链

[0776] 3,5-二氨基-6-{1-(4-氯苯氧基)-1-甲基}乙基-1,2,4-三嗪甲 苯磺酸盐(酯)

[CEN 215]

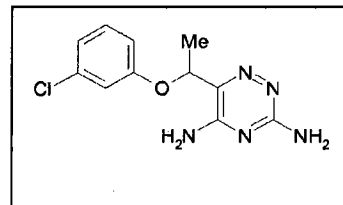
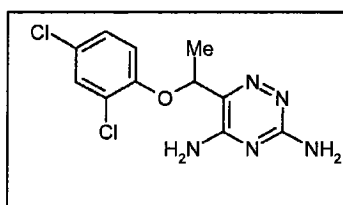
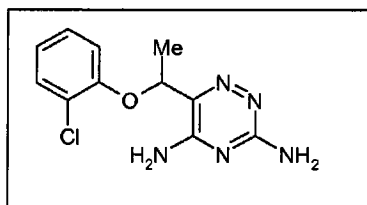
[0777]



[0778] 使用与上述 3,5-二氨基-6-芳基-1,2,4-三嗪采用的方法类似的方法由 2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酸 [Acros Organics] 获得。获得作为浅米色微晶固体的产物,熔点 266-268° (分解), tlc(10% 甲醇 + 氯仿), $R_f = 0.45$ 。

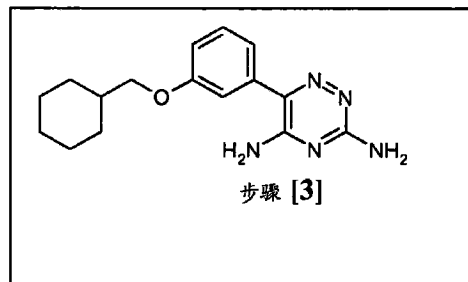
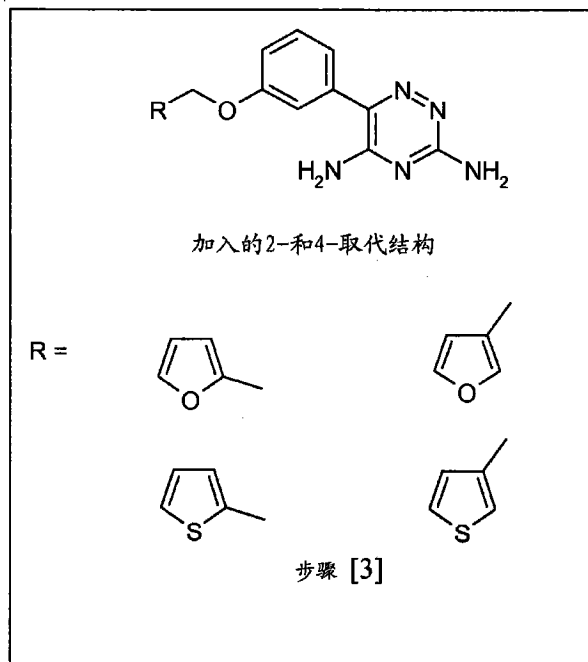
[0779] 类似地制备以下化合物,参照上述步骤 (4)。

[0780]

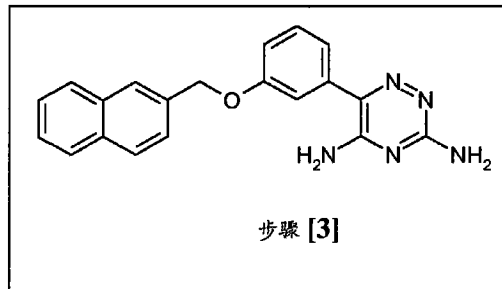
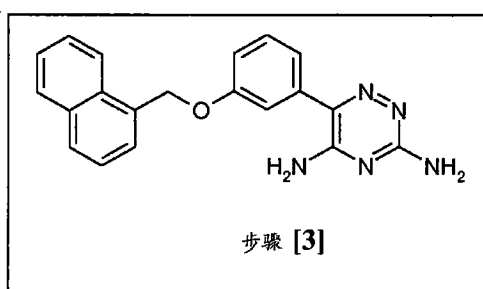


[0781] E. 改性 6-苄氧基苯基

[0782]

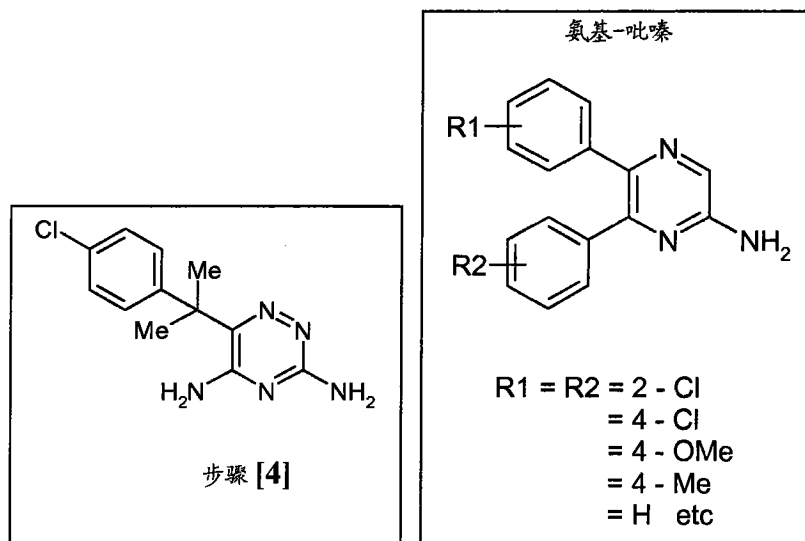


[0783]



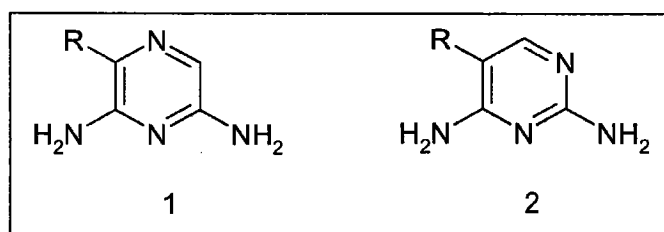
[0784] F. Misc

[0785]



[0786] G. 二氨基 - 吡嗪和嘧啶化合物

[0787]



[0788] R 基团能够通过具有以上针对取代的三嗪所述的步骤的类似方法引入。

[0789] 生物试验

[0790] 如下测试式 (I) 化合物的各种活性：

[0791] 筛选策略

[0792] 设计筛选策略以选择具有适当的钠通道阻滞活性和低副作用倾向的化合物。为此目的,将所有化合物通过初级钠通道检验(藜芦碱引起的 [^{14}C] 胍吸收至鼠前脑突触体)处理和从产生的浓度效应曲线中计算 IC_{50} 值。为了补足该数据,还测量对于所选化合物的抑制 [^3H]BTX-B 结合的 IC_{50} 。

[0793] 以前的研究显示:取代的三嗪是二氢叶酸还原酶 (DHFR) 活性的潜在抑制剂 (McCullough and Bertino 1971, Cashmore et al, 1975, Booth et al, 1987) and Sapse et al, 1994)。DHFR 的抑制剂 (例如氨甲蝶呤) 已用于各种癌症的治疗 (Suster et al, 1978 and Niculescu-Duvaz et al, 1982), 这是因为该酶的抑制干扰了细胞生长, 但是因为这种效果 (对于细胞生长), DHFR 的抑制剂也可能为致畸的 (Skalko and Gold, 1974, Feldcamp and Carey, 1993 and Buckley et al, 1997)。发现作为 DHFR 抑制剂的化合物, 而此类化合物自身可具有作为抗癌剂的潜力。几种方法可适用于测量 DHFR 活性的抑制, 并且对于本研究我们已检验化合物对抑制 [^3H] 氨甲蝶呤的结合的效果 (Myers et al, 1975 and Rothenberg et al, 1977)。

[0794] 另一普通的副作用标记是人类 Ether-a-go-go 相关基因钾 (hERG) 钾通道 (内向整流 (Inward rectifying), I_{Kr}) 活性的抑制, 该抑制由于由长期 QT 综合症的发展导致的心力衰竭是致命的。有用的评定影响该通道电位的初步筛选是通过测量 [^3H] 阿司咪唑与表

达 hERG 的细胞膜的结合的抑制来评定。通过测量在 $10\ \mu\text{M}$ 下的抑制测试所选择化合物的活性。假设抑制值位于 10% 和 90% 之间, 可以计算各化合物的外推的 IC_{50} 。

[0795] 上述筛选级联 (screening cascade) 鉴定具有带有对上述副作用倾向的低 (较低) 倾向的适当的钠通道阻滞活性的化合物。为了进一步开发这些化合物, 需要一些它们的药效学性能的知识。

[0796] 钠通道阻滞剂如西帕曲近 (Sipatrigine) (西帕曲近降低神经功能缺损和鼠的脑动脉闭塞之后的梗死体积 (Smith et al, 1997)) 和苯妥英钠 (苯妥英钠在青光眼实验模型中保护视网膜 神经节细胞死亡 (Hains and Waxman, 2005)), 显示在神经退行模型范围内神经保护功效。因为供氧的失败危害糖酵解和氧化磷酸化作用二者, 缺血性脑损伤最终导致电衰竭 (神经信号) 和泵衰竭 (细胞膜电位的恢复)。这些衰竭 (电和离子泵活性的衰竭) 与降低的 ATP 局部浓度有关 (Astrup et al 1981)。因而, 利用保持在 0.4mm 鼠海马状突起脑片中的 ATP 浓度的化合物追随严重的代谢损害的作用。

[0797] 试验过程

[0798] 鼠前脑突触体和匀浆的制备

[0799] 使用重 175-250g 的雄性 Wistar 鼠的前脑 (全脑, 较少的小脑 / 骨髓) 进行实验。尽力减少使用动物的数目, 并将所有实验根据 UK Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 和 the European Community Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) 进行。接着将动物通过休克和斩首杀死, 将前脑 (全脑, 较少的小脑 / 骨髓) 迅速地解剖并转移至容纳冰冷的 0.25M 蔗糖的称重的管中。

[0800] 突触体 (包含重的和轻的线粒体部分的突触体) 通过转移前脑 (已知湿重) 至玻璃 Potter 容器中来制备, 在该容器中已经添加 9 体积冰冷的 0.25M 蔗糖, 并使用特氟纶杵通过设置为 900rpm Braun Potter S 马达驱动的匀浆器的 8 次 ‘上下敲击’ 均匀化。将所得匀浆在 $1036 \times g$ 、 4° 下离心分离 10 分钟, 并收集上清液。将所得小粒 (pellet) 如上所述再悬浮于新鲜冰冷的 0.25M 蔗糖中, 重复离心步骤。将上清液部分汇总并在 $40,000 \times g$ (平均) 下、 4° 下离心分离 15 分钟, 将所得小粒以每毫升适当的分析缓冲液为 20-25mg 湿重的浓度再悬浮于适当的分析缓冲液中。

[0801] 匀浆通过转移已知重量的前脑至冷却的容纳有 9 体积的 50mM 冰冷的 pH 7.4 HEPES 缓冲液的试管中来制备。该混合物在 4° 下通过设置在最高速度的 Ultra-Turrax™ 匀浆器的 3×5 秒脉冲均匀化。将所得匀浆在 $40,000 \times g$ (平均) 下在 4° 下离心分离 15 分钟并去掉上清液。将所得小粒再悬浮于 9 体积新鲜冰冷的 pH 7.4 缓冲液 (如上所述) 中, 重复离心步骤, 将所得小粒以每毫升分析缓冲液为 20-25mg 湿重的浓度再悬浮于 $[^3\text{H}]$ BTX-B 结合缓冲液中。

[0802] $[^{14}\text{C}]$ 胍通量和 $[^3\text{H}]$ BTX-B 的结合

[0803] 两种分析都是使用 14ml 聚丙烯试管进行, 向试管中添加一定浓度范围的试验化合物。将试验化合物溶解于 DMSO 中并以 DMSO 最大浓度不超过 2% v/v 添加至分析物中。

[0804] $[^{14}\text{C}]$ 胍通量:

[0805] $[^{14}\text{C}]$ 胍通量分析使用 Pauwels PJ et al (1986) 的方法测量, 但是在 30° 下进行 $2\frac{1}{2}$ 分钟。

[0806] 参考文献:

[0807] Pauwels PJ, Leysen JE, Laduron PM. [3H]Batrachotoxinin A20- α -benzoate binding to sodium channels in rat brain: characterization and pharmacological significance. Eur J Pharmacol. 1986 May 27; 124(3): 291-8.

[0808] [3H]BTX-B 的结合

[0809] 除了从温育介质中省略牛血清白蛋白和 TTX 两者, [3H]BTX-B 结合利用通过 Catterall et al (1981) 描述的方法来进行。

[0810] 参考文献:

[0811] Catterall WA, Morrow CS, Daly JW, Brown GB. Binding of batrachotoxinin A 20- α -benzoate to a receptor site associated with sodium channels in synaptic nerve ending particles. J Bio. Chem. 1981 Sep. 10; 256(17): 8922-7.

[0812] [3H] 氨甲蝶呤的结合

[0813] 所有步骤在 4° 下 (或在冰中) 进行。切割新鲜切割的鼠肝脏于 0.25M 冰冷的蔗糖中, 随后在包含 15mM 二硫苏糖醇的 50mM pH 6.0 磷酸盐缓冲液 (10ml/g 组织) 中均匀化 (U-turrax)。将所得匀浆在 47,500 $\times$ g 下离心分离 20 分钟, 将上清液 (过滤通过药棉以除去脂肪块) 在使用前贮存在 -80° 下 (Rothenberg et al)。

[0814] [3H] 氨甲蝶呤与鼠肝脏匀浆上清液部分的结合的抑制本质上正如通过 Arons et al, 1975 的描述来进行。计算结果, 作为衍生自浓度效应曲线的 IC₅₀ 值 (见下文) 或作为与对照和冷的氨甲蝶呤 (10 μ M 终浓度) 结合值比较确定的百分比抑制值。

[0815] 参考文献:

[0816] Elliot Arons, Sheldon P. Rothenberg, Maria da Costa, Craig Fischer and M. Perwaiz Iqbal; Cancer Research 35, August 1, 1975, 2033-2038,

[0817] IC₅₀ 值的计算

[0818] 数据作为用括弧示出的实验数目的平均值 $\pm$ 标准误差给出。IC₅₀ 值从放射性配体置换或通过根据以下等式绘制 log₁₀ 浓度和结合配体 / 胍吸收的图获得的胍通量抑制曲线中获得。

[0819] $y = R_{min} + R_{sp} / \{1 + \exp[-n(x-C)]\}$

[0820] 其中 y = 结合 (dpm)

[0821] x = log₁₀ 化合物浓度

[0822] R_{min} = 下渐近线 (即, 100% 抑制)

[0823] R_{sp} = 上渐近线 - R_{min} (即, 特异性结合)

[0824] n = 斜率 (log_e)

[0825] 和 C = IC₅₀ (即, 抑制 50% 特异性结合所需的浓度)

[0826] 海马脑片分析

[0827] 除了将碘乙酸盐 (400 μ M)² 用作代谢损害之外, 神经保护 功效在 0.4mm 鼠海马状突起脑片中使用通过 Fowler and Li (1998)¹ 描述的方法测量。化合物 (通常 30 μ M) 总是直接与河豚毒素 (1 μ M)³ 比较它们在保持追随糖酵解抑制的 ATP 脑片浓度的能力。

[0828] 参考文献:

[0829] 1. Fowler J C, Li Y. Contributions of Na⁺ flux and the anoxic depolarization to adenosine 5' -triphosphate levels in hypoxic/hypoglycemic rat hippocampal

slices. Neuroscience 1998, 83, 717-722.

[0830] 2. Reiner PB, Laycock AG, Doll CJ. A pharmacological model of ischemia in the hippocampal slice. Neurosci Lett 1990; 119: 175-8

[0831] 3. Boening JA, Kass IS, Cottrell JE, Chambers G. The effect of blocking sodium influx on anoxic damage in the rat hippocampal slice. Neuroscience. 1989. vol 33(2), 263-268.

[0832] ATP 和蛋白质的测量

[0833] 各个脑片通过超声波降解法分解并且所得的匀浆在 $10000 \times g$ 、 4° 下离心分离 5 分钟。将上清液移出至新管中，任一残留的上清液通过真空抽吸法除去。将小粒通过超声波降解法再悬浮于 0.5 ml 0.1 M KOH 中，所得悬浮液在 37° 下轻轻搅拌加热 30 分钟。

[0834] ATP 的浓度在 $6 \mu l$ 上清液中通过与荧光素酶剂 (ATPLite 购自 Perkin Elmer) 混合并在 96-孔板计数器中测量随后的荧光来测量。

[0835] 蛋白质浓度使用 BCATM 蛋白质分析 (Pierce) 与牛血清白蛋白作为参考标准测量。

[0836] ATP 浓度表示为 n 摩尔 / mg 蛋白质和神经保护指数 (% 保护) 通过直接与 $1 \mu M$ TTX 效果的比较计算出。

[0837] hERG :

[0838] 将化合物送至 MDS Pharma 以测量它们的 [3H] 阿司咪唑与表达人类重组 hERG 的 HEK-293 细胞的结合在 $10 \mu M$ 浓度下的抑制。做出假设 : 结合斜率为 1.0, 计算化合物的 IC_{50} 值 (参见上述), 示出 5% 和 95% 之间的结合抑制。

[0839] L-型钙通道

[0840] 将化合物送至 MDS Pharma 以测量它们的 [3H] 尼寸地平与鼠大脑皮层膜结合的在 $10 \mu M$ 浓度下的抑制。做出假设 : 结合斜率为 1.0, 计算化合物的 IC_{50} 值 (参见上述), 示出 5% 和 95% 之间的结合抑制。

[0841] 鼠微粒体稳定性

[0842] 将化合物送至 BioFocus, 以在 37° 下鼠肝脏微粒体温育 40 分钟后测量它们在 $1 \mu M$ 浓度下的稳定性。

[0843] 结果

[0844] 来自各种试验过程的数据示于下表中 :

[0845]

	[¹⁴ C]脉通量	[³ H]mbx 结合	hERG	hERG	L- 型 Ca ²⁺	L- 型 Ca ²⁺	微粒体稳定性
CEN nr	平均 IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM) (%抑制 在125 μM下)	%抑制 在10 μM下	IC ₅₀ (μM) 由10 μM的抑制外推的	%抑制 在10 μM下	IC ₅₀ (μM) (由10 μM的抑制外推的)	% 新陈代谢的 (37° 温育40分钟)
1 (Llg)	219.2	631(17 ± 2(4)) 11 68	1	989	17	48.8	0.5
41	60.3	76	-3	>200	-	-	-
42	616.6	32	-	-	-	-	-
43	631.0	20	-	-	-	-	-
47	13.2	-	22	35	-	-	-
48	5.8	-	18	46	-1	>> 190	-
57	>2000	44	-	-	-	-	-
61	676.1	87	-	-	-	-	-
62	141.3	46	-13	>200	-	-	-
64	>2000	52	-	-	-	-	-
67	4.3	11	15	57	-16	>> 190	0.5
68	794.3	101	-	-	-	-	-
69	776.2	66	-	-	-	-	-
70	1513.6	66	-	-	-	-	-
71	512.9	54	-	-	-	-	-
72	131.8	101	-	-	-	-	-
73	81.2	5	3	>200	8	114.9	62.5
74	295.1	99	-	-	-	-	-
75	49.0	5	78	3	-	-	-

[0846]

76	77.6	6	74	4	-	-	-	0.0	-	-	-	33.0	-	-	-	-	-	-	-	0.0	-	-	-	-	6.0	0.0	-	-	-
77	14.5	-1	36	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	102.3	9	24	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
79	208.9	-1	3	>200	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	123.0	-1	14	61	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
81	251.1	-2	17	49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82	>1000	-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83	40.8	-5	16	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
84	43.7	-4	9	101	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
85	3.6	-5	39	16	-15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
86	14.1	-5	1	>200	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
87	288.4	-5	3	>200	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
88	190.5	82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
89	724.4	101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	97.7	53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
91	371.5	94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
92	144.5	15	4	>200	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
93	63.1	4	35	19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
94	398.1	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95	>> 1000	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	109.6	105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	363.1	101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
98	8.9	41	18	46	-18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
99	134.9	-1	23	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	77.6	10	30	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
101	>>1000	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
102	58.9	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0847]

[0848]

130	20.4	2	-2	> 200	-	-
131	288.4	94	-	-	-	-
132	69.2	4	-	-	-	-
133	>> 2000	17	-	-	-	-
134	4.9	6	-	-	-	-
135	43.7	89	-	-	-	-
136	229.1	27	-	-	-	-
137	>> 2000	23	-	-	-	-
138	>> 2000	67	-	-	-	-
139	288.4	46	-	-	-	-
140	229.1	3	-	-	-	-
141	288.0	30	-	-	-	-
142	>> 2000	12	-	-	-	-
143	>> 2000	27	-	-	-	-
144	57.5	96	-	-	-	-
145	9.6	39	-	-	-	-
146	871.0	3	-	-	-	-
147	60.3	4	-	-	-	-
148	20.4	38	-	-	-	-
149	23.4	4	-	-	-	-
150	16.2	27	-	-	-	-
151	67.6	76	-	-	-	-
152	478.6	1	-	-	-	-
153	50.1	2	-	-	-	-
154	162.2	13	-	-	-	-
155	34	-6	22	35	-	-
156	246	32	-	-	-	-

[0849]

化合物	%抑制 (在 10 μ M 下)	外推的 IC50 (μ M)
CEN-1	-28	> 200
CEN-198	23	34
CEN-199	29	25
CEN-200	14	61
CEN-201	3	> 200
CEN-202	90	1
CEN-203	102	< 0.5
CEN-204	52	9
CEN-205	79	3
CEN-206	24	32
CEN-207	30	23
CEN-208	31	22
CEN-209	36	18
CEN-210	43	13
CEN-211	106	< 0.5
CEN-212	0	> 200
CEN-213	-2	> 200
CEN-214	10	90
CEN-215	22	35

[0853] 在结合方法中的 [3H] 树蛙毒素 (batrachotoxin)-279510 钠通道的总结,位置 2

[0854] 来源:Wistar 鼠脑

[0855] 配体:5nM[. H] 树蛙毒素

[0856] 介质:1% DMS O

[0857] 温育时间 / 温度:在 37. C 下 60 分钟

[0858] 温育缓冲液:50mM HEPES,50mM Tris-HCl, pH7. 4、130mM

[0859] 氯化胆碱,

[0860] 5. 4mM KCl,0. 8mM MgCl,5. 5mM 葡萄糖,

[0861] 40 μ g/ml LqTx

[0862] K_D :0. 052 μ M*

[0863] 非特异性配体:100 μ M 藜芦定

[0864] Bmax:0. 7pmol/mg 蛋白质 *

[0865] 特异性结合:77%

[0866] 定量方法:放射性配体结合

[0867] 显著性材料:> / = 50%最大刺激或抑制

[0868] 海马脑片数据

[0869]

标准化合物	浓度 (μM)	%保护 (v 1 μM TTX) (平均值 $\pm$ 标准误差)
TTX	1	100
拉莫三嗪 [CEN-001]	30	41 $\pm$ 5 (3)
西帕曲近	30	58 $\pm$ 6 (7)
DPH	30	48

(实验编号) (no. of
expt's)

化合物	浓度 (μM)	%保护 (v 1 μM TTX) (平均值 $\pm$ 标准误差)
CEN-47	30	98
CEN-67	30	3
CEN-86	30	98
CEN-92	30	32
CEN-98	30	11
CEN-130	30	39
CEN-140	30	-11
CEN-152	30	-10
CEN-160	30	0
CEN-163	30	56

[0870] 在本发明的代表性化合物方面获得的筛选数据指向通式 (I) 的化合物用于疾病治疗的适宜性, 该化合物用于对钠通道阻滞剂和抗叶酸剂敏感的哺乳动物的疾病, 特别是疾病如癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑外伤和脑缺血、中风、头部外伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿尔茨海默病、帕金森疾病、慢性炎症痛、神经痛、偏头痛、双相情感障碍、情绪、焦虑和认知障碍、精神分裂症和三叉神经自主神经性头痛的治疗; 用于哺乳动物癌症的治疗; 和用于疟疾的治疗。