

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D241/18
C07D241/20
C07D241/12
C07D409/04
C07D401/04
C07D403/04
C07D401/12



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01805131.6

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1231473C

[22] 申请日 2001.2.16 [21] 申请号 01805131.6
[30] 优先权
[32] 2000. 2.16 [33] US [31] 60/182,934
[32] 2000. 5.22 [33] US [31] 60/206,455
[86] 国际申请 PCT/US2001/005264 2001.2.16
[87] 国际公布 WO2001/060806 英 2001.8.23
[85] 进入国家阶段日期 2002.8.16
[71] 专利权人 神经能质公司
地址 美国康涅狄格州
[72] 发明人 尹泰泳 戈 平 雷蒙·F·霍泛斯
S·德隆巴埃尔塔
凯文·J·哈德杰 达瑞尔·达尔
C·张
审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 戈 泊
C07D405/12 A61K 31/4965 A61P 25/00
C07D241/52

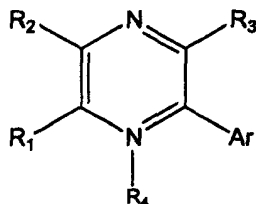
权利要求书 12 页 说明书 145 页

[54] 发明名称 取代的芳基吡嗪
[57] 摘要

本发明提供了一类芳基吡嗪类化合物，其包含可以以高亲和力及高选择性与 CRF₁受体结合的芳基吡嗪，包含人类 CRF₁受体。 本发明因而包含治疗与 CRF₁受体相关的病症及疾病的方法，包含中枢神经系统相关病症及疾病，特别是情感性病症及疾病，以及急性和慢性神经性病症及疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种下式所示的化合物或其医药上可接受盐，



其中：

R_1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；

R_2 选自 $-XR_A$ 及 Y ，其中 $-X$ 、 R_A 及 Y 在下文定义；及

R_3 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ，以及 $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基以及三氟甲氧基；

R_4 是不存在或氧原子；

Ar 是以 R_C 作单-、双-或三-取代的苯基，或

Ar 选自萘基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基及硫苯基，其中各自为未取代或以 R_C 作单-、双-或三-取代化合物；

附带条件为若 Ar 为以卤素取代的苯基、萘基或以卤素取代的萘基，则排除 R_3 为氢的化合物；

R_A 及 R_B 可相同或相异，且在每个实例中各别独立选自氢及 1 至 8 个碳原子组成的直链、支链或环状烷基，其可含有一个或多个双键或三键，并且每个可分别进一步以一个或多个取代基取代，该取代基选自含氧基、羟基、卤素、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_nNH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_nN(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 及 Z ；

R_C 在每个实例中独立选自卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、及以 0-2 R_D 选择性取代的 C_{1-6} 烷基、以 0-2 R_D 取代的 C_{2-6} 链烯基、以 0-2 R_D 取代的 C_{1-4} 炔基、以 0-2 R_D 取代的 C_{3-7} 环烷基、以 0-2 R_D 取代的 $(C_{3-7} \text{ 环烷基})C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、以 0-2 R_D 取代的 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、以 0-2 R_D 取代的 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、以 0-2 R_D 、 $-XR_A$ 及 Y 各自独立取代的 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；

R_D 在每个实例中独立选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、吗啉代基、吡咯烷基、哌啶子基、硫吗啉代基、哌嗪基、4-羟基哌啶子基、 $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 $CO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $CONH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $CON(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-XR_A$ 及 Y ;

X 在每个实例中独立选自 $-CH_2-$ 、 $-CHR_B-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_B-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_B-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、 $-S(O)_nNR_B-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_B C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiH_n(C_{1-4} \text{ 烷基})_{2-n}$ 及 $-NR_B S(O)_n-$; 和

Y 及 Z 在每个实例中分别独立选自 3-至 7-元碳环基及杂环基, 其为饱和、不饱和或芳族基, 可以一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 卤烷基、含氧基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 及 $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 的取代基取代, 及所述的 3-至 7-元杂环基含有一个或多个选自 N 、 O 及 S 的杂原子, 且该 3-至 7-元杂环基是以碳或氮为附着点; 及 n 在每个实例中为独立选自 0、1 及 2。

2. 权利要求第 1 项的化合物, 其中 Ar 为以 R_c 作单-、双-或三-取代的苯基。

3. 权利要求第 1 项的化合物, 其中 R_4 为不存在及 Ar 为以 R_c 作单-、双-或三-取代的苯基。

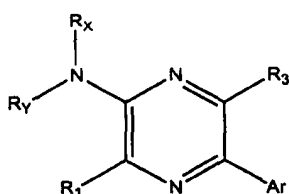
4. 权利要求第 1 项的化合物, 其中 R_4 为不存在及 Ar 为以 R_c 作单-、双-或三-取代的苯基, 及 R_1 及 R_3 为独立选自氢、卤素、甲基、乙基、乙氧基及甲氧基。

5. 权利要求第 1 项的化合物, 其中 R_4 为不存在及 Ar 为以 R_c 作单-、双-或三-取代的苯基; R_A 及 R_B 可相同或相异, 且独立为可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基。

6. 权利要求第 1 项的化合物, 其中 R_4 为不存在及 Ar 为以 R_c 作单-、双-或三-取代的苯基; R_A 及 R_B 可相同或相异, 且为独立选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基; 及

R_1 及 R_3 为独立选自氢、卤素、甲基、乙基、乙氧基及甲氧基。

7. 一种根据权利要求 1 所述的下式所示的化合物,



式 A

其中：

R_1 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 及 $S(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；

R_3 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ，以及 $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基以及三氟甲氧基；

R_x 是氢或选自含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基组成的族群化合物，并且可分别进一步以一或多个取代基取代，该取代基独立选自羟基、卤素、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 及苯基；

R_y 选自由 1 至 8 个碳原子组成的直链、支链或环状烷基组成的族群，每一烷基组群含有一个或多个双键或三键，并且进一步以一或多个取代基取代，该取代基选自含氧基、羟基、卤素、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_nNH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_nN(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 及可选择的被 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 取代的苯基；以及

Ar 是以 R_c 作单-、双-或三-取代的苯基，或

Ar 选自萘基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基及硫苯基，其中各自为未取代或以 R_c 作单-、双-或三-取代化合物；

附带条件为若 Ar 为以卤素取代的苯基、萘基或以卤素取代的萘基，则排除 R_3 为氢的化合物；

R_A 及 R_B 可相同或相异，且在每个实例中分别独立选自 1 至 8 个碳原子组成的直链、支链或环状烷基，其可含有一个或多个双键或三键，并且每个可分别进一步以一个或多个取代基取代，该取代基选自含氧基、羟基、卤素、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、

$-S(O)_nNH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-S(O)_nN(C_{1-4}\text{烷基})$ ($C_{1-4}\text{烷基}$) 及 Z ;

R_c 在每个实例中独立选自卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、及以 0-2 R_D 选择性取代的 C_{1-6} 烷基、以 0-2 R_D 取代的 C_{2-6} 链烯基、以 0-2 R_D 取代的 C_{1-4} 炔基、以 0-2 R_D 取代的 C_{3-7} 环烷基、以 0-2 R_D 取代的 $(C_{3-7}\text{环烷基})C_{1-4}\text{烷基}$ 、以 0-2 R_D 取代的 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、以 0-2 R_D 取代的 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、以 0-2 R_D 、 $-XR_A$ 及 Y 各自独立取代的 $-N(C_{1-4}\text{烷基})$ ($C_{1-4}\text{烷基}$);

R_D 在每个实例中独立选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})$ ($C_{1-4}\text{烷基}$)、吗啉代基、吡咯烷基、哌啶子基、硫吗啉代基、哌嗪基、4-羟基哌啶子基、 $-S(O)_n(C_{1-4}\text{烷基})$ 、三氟甲基、三氟甲氧基、 $CO(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $CONH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $CON(C_{1-4}\text{烷基})$ ($C_{1-4}\text{烷基}$)、 $-XR_A$ 及 Y ;

X 在每个实例中独立选自 $-CH_2-$ 、 $-CHR_B-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_B-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_B-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、 $-S(O)_nNR_B-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_BC(=O)-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiH_n(C_{1-4}\text{烷基})_{2-n}$ 及 $-NR_BS(O)_n-$; 和

Y 及 Z 在每个实例中分别独立选自 3-至 7-元碳环基及杂环基, 其为饱和、不饱和或芳族基, 可以一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 卤烷基、含氧基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})$ ($C_{1-4}\text{烷基}$) 及 $-S(O)_n(C_{1-4}\text{烷基})$ 的取代基取代, 及所述的具有 3-至 7-元杂环基含有一个或多个选自 N 、 O 及 S 的杂原子, 且该 3-至 7-元杂环基是以碳或氮为附着点; 及

n 在每个实例中为独立选自 0、1 及 2。

8. 权利要求第 7 项的化合物, 其中 Ar 为以 R_c 作单-、双-或三-取代的苯基; 及 R_1 及 R_3 为独立选自氢、卤素、甲基、乙基、乙氧基及甲氧基。

9. 权利要求第 7 项的化合物, 其中:

R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})$ ($C_{1-4}\text{烷基}$)、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基; 及

Ar 为以 1 或多个取代基作单-、双-或三-取代的苯基, 该取代基是独立选自: 卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷氧基)、单-或双 (C_{1-4}) 氨基 (C_{1-4} 烷氧基) 及单或双 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

10. 权利要求第 7 项的化合物, 其中:

R_x 是氢;

R_V 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基；

R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

Ar 是以取代基作单-、双-或三-取代的苯基，该取代基是独立选自：卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷氧基)、单-或双 (C_{1-4}) 氨基 (C_{1-4} 烷氧基)，及单-或双 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

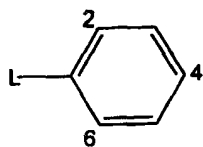
11. 权利要求第 7 项的化合物，其中：

R_X 是氢；

R_V 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基；

R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

Ar 是下式的苯基：



其中 L 示式 A 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在一、二或三个的位置 2、4 及 6 上用取代基取代化合物，该取代基独立选自：卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷氧基)、单-或双 (C_{1-4}) 氨基 (C_{1-4} 烷氧基)，及单-或双 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

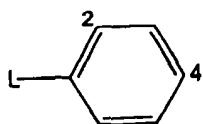
12. 权利要求第 7 项的化合物，其中：

R_X 是氢；

R_V 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基；

R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

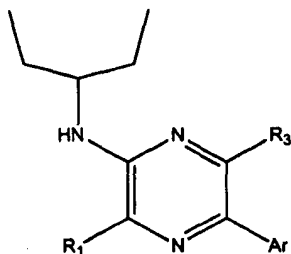
Ar 是下式的苯基：



其中 L 示式 A 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在位置 2 及 4 以取代基取代化合物，该取代基独立选自：卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷氧基)、单-或双 (C_{1-4}) 氨基 (C_{1-4} 烷氧基)，及单-或双 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

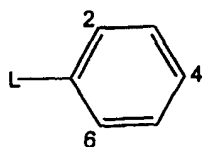
13. 权利要求第 7 项的下式化合物，



其中：

R₁ 及 R₃ 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、-O (C_{1-4} 烷基)、-NH (C_{1-4} 烷基)、-N (C_{1-4} 烷基) (C_{1-4} 烷基)、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

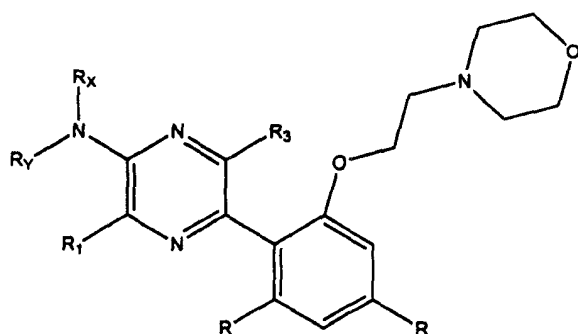
Ar 是下式的苯基：



其中 L 示式 A 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在一、二或三个的位置 2、4 及 6 以取代基取代化合物，该取代基独立选自：卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷氧基)、单-或双 (C_{1-4}) 氨基 (C_{1-4} 烷氧基)，及单-或双 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

14. 权利要求第 7 项的下式化合物，



其中：

R 是独立选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)、单-或双(C_{1-4})氨基(C_{1-4} 烷氧基)及单-或双(C_{1-4} 烷基)氨基；及

R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；以及

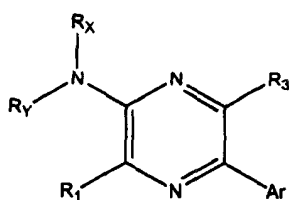
R_x 和 R_y 如权利要求 7 所定义。

15. 权利要求第 7 项的化合物，其中 Ar 是以 R_c 作单-、双-或三-取代的苯基；

R_x 及 R_y 可相同或相异，是独立选自由可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基组成的族群化合物；及

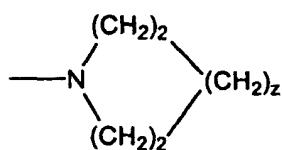
R_1 及 R_3 是独立选自氢、卤素、甲基、乙基、乙氧基及甲氧基。

16. 权利要求第 1 项的下式化合物，



其中 R_x 及 R_y 独立为氢或 C_{1-8} 烷基；或

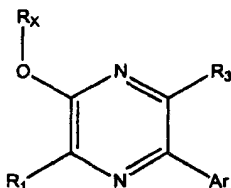
NR_xR_y 为：



其中 z 为 0 或 1；以及

R_1 、 R_3 和 Ar 如权利要求 1 所定义。

17. 第 1 项式 B 化合物:



式 B

其中:

R_x 是选自含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基和具有 1 至 8 个碳原子的环烷基—烷基, 并且可分别进一步以一或多个取代基取代, 该取代基是独立选自:

(a) 羟基、卤素、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基), 及

(b) 3-至 7-元的饱和、不饱和或芳族羰环基及杂环基, 其可以一或多个选自卤素、C₁₋₄ 卤烷基、含氧基、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)及-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)的取代基取代, 及其中该 3-至 7-元的杂环基含有一或多个选自 N、O 及 S 的杂原子, 且该 3-至 7-元的杂环基是以碳或氮为附着点; 以及

R₁、R₃ 和 Ar 如权利要求 1 所定义。

18. 权利要求第 17 项的化合物, 其中:

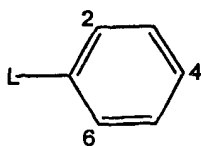
R_x 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基; 及;

R₁ 及 R₃ 是独立选自卤素、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、C₁₋₄ 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基; 及

Ar 是以一或多个取代基作单-、双-或三-取代的苯基, 该取代基是独立选自: 卤素、氰基、C₁₋₄ 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基, 及 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基(C₁₋₄ 烷氧基)、单-或双(C₁₋₄)氨基(C₁₋₄ 烷氧基), 及单-或双(C₁₋₄ 烷基)氨基。

19. 权利要求第 18 项的化合物, 其中:

Ar 是下式的苯基:

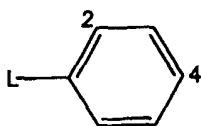


其中 L 示式 B 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在一、二或三个的位置 2、4 及 6 上用取代基取代化合物，该取代基独立选自：卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷氧基)、单-或双 (C_{1-4}) 氨基 (C_{1-4} 烷氧基) 及单-或双 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

20. 权利要求第 18 项的化合物，其中：

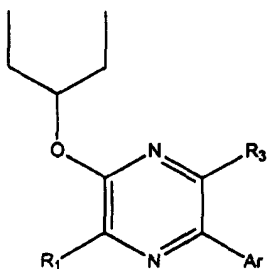
Ar 是下式的苯基：



其中 L 示式 B 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在位置 2 及 4 以取代基取代化合物，该取代基是独立选自卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷氧基)、单-或双 (C_{1-4}) 氨基 (C_{1-4} 烷氧基) 及单-或双 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

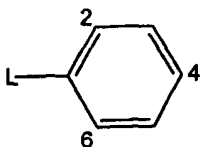
21. 权利要求第 17 项的下式化合物，



其中：

R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) (C_{1-4} 烷基)、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

Ar 是下式的苯基：

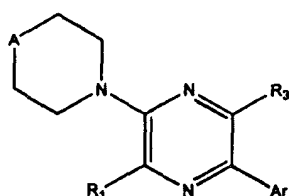


其中 L 示式 B 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在一、二或三个的位置 2、4 及 6 以取代基取代化合物，该取代基独立选自：卤素、氰基、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4} 烷氧基)、单-或双 (C_{1-4}) 氨基 (C_{1-4} 烷氧基) 及单-或双 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

22. 权利要求第 17 项的化合物，其中 R_1 及 R_3 是独立选自由氢、卤素、甲基、乙基、乙氧基及甲氧基组成的族群化合物。

23. 权利要求第 1 项的下式化合物：



其中 A 为 NR_A 或 O；以及

R_1 、 R_3 、 R_A 和 Ar 如权利要求 1 所定义。

24. 一种医药组合物，包括医药上可接受的载剂及如权利要求第 1 项的化合物。

25. 如权利要求第 1 项的化合物，名为 5-(2,4-二甲氧基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺。

26. 如权利要求第 1 项的化合物，名为 3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺。

27. 如权利要求第 1 项的化合物，名为 2-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪。

28. 如权利要求第 1 项的化合物，名为 3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡嗪-2-胺。

29. 如权利要求第 1 项的化合物，名为 3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氟苯基)吡嗪-2-胺。

30. 如权利要求第 1 项的化合物，名为 3,6-二乙基-N,N-(2-甲氧基乙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺。

31. 如权利要求第 1 项的化合物，名为 3,6-二乙基-N-丙基-N-(环丙基甲基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺。

32. 如权利要求第 1 项的化合物，名为 3,6-二乙基-2-(1-乙基丙氧

基)-5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)吡嗪。

33. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二甲基-2-(1-乙基丙氧基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪。

34. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-2-(1-乙基丙氧基)-5-(2-羟基-4,6-二甲基苯基)吡嗪。

35. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-2-(1-乙基丙氧基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪。

36. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二甲基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺。

37. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 2-(2,4-二氯苯基)-5-[2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-3,6-二甲基吡嗪。

38. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-[2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-3,6-二甲基吡嗪。

39. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二甲基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡嗪-2-胺。

40. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二甲基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲基氨基苯基)吡嗪-2-胺。

41. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-三氟甲氧基-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺。

42. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基)吡嗪-2-胺。

43. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-三氟甲基-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺。

44. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲氧基-4-甲基苯基)吡嗪-2-胺。

45. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2-氯-4-二甲基氨基苯基)吡嗪-2-胺。

46. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(1-甲基丙基)-5-(2-氯-4-二甲基氨基苯基)吡嗪-2-胺。

47. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(2-甲基丙基)-5-(2-氯-4-二甲基氨基苯基)吡嗪-2-胺。

48. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(2-苯基乙基)-5-(2-氯-4-二甲基苯基) 吡嗪-2-胺。

49. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(1-丙基丁基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲基氨基苯基) 吡嗪-2-胺。

50. 如权利要求第 1 项的化合物, 名为 3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲基氨基苯基) 吡嗪-2-胺。

取代的芳基吡嗪

发明领域

本发明涉及新颖的芳基吡嗪类化合物，其具有与细胞受体，包含 CRF 受体结合的有用药理性质。某些这些化合物可与这种受体结合并
5 调节其活性。重要的是本发明的化合物包含可以以高选择性和/或高亲和力与 CRF₁ 受体(促肾上腺皮质激素释放因子 1 型受体)结合的化合物。本发明也涉及包括这些化合物的药物组合物及这些化合物作为药剂的用途，例如，治疗包含重性抑郁症、焦虑相关病症、创伤后压力症、核上瘫痪及哺养症等精神病学的病症及神经性疾病，以及治疗免疫学、
10 心血管或心脏相关疾病及与精神病理上的失调及压力相关的结肠过敏。此外本发明也涉及这些化合物作为定位组织切片中细胞受体的探针的用途。

技术背景

15 促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)为具有 41 个氨基酸的肽，且为从垂体前叶腺的肽分泌物衍生的阿片促黑激素皮质素原(POMC)的主要生理调控物。除了其在垂体腺中的内分泌角色外，CRF 的免疫组织化学定位已说明该激素在中枢神经是统中广大分布在丘脑下部以外的部位，且在自主性、电生理及行为上产生宽广范围的作用，其与大脑
20 中神经递质或神经调质的角色相符。也有证据显示 CRF 在整合免疫是统对生理、心理及免疫应激物的反应中扮演重要角色。

临床数据提供 CRF 作用在包含抑郁、焦虑相关病症及哺养症等精神病学的病症及神经性疾病的证据。CRF 也被假定在阿兹海默症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、亨廷顿氏症
25 (Huntington's disease)、渐进性核上瘫痪及肌萎缩外侧硬化的病因学及病理学中有作用，因为其与中枢神经是统中 CRF 神经原的功能障碍有关。

在情感性病症或重性抑郁症中，无药个体的脑脊液(CSF)中的 CRF 浓度显著增加。再者，自杀受害者的额皮质中的 CRF 受体密度显著增

加,与 CRF 分泌过多一致。此外,在抑郁症病人观察到对 CRF(以静脉注射给药)的促肾上腺皮质激素(ACTH)反应迟钝。大鼠及非人类灵长类的临床前研究对 CRF 分泌过多与人类抑郁症的症状可能有关的假设提供额外的证明。也有初步的证据说明三环的抗抑郁剂可改变 CRF 的水平

5 因而调节大脑中 CRF 受体数目。

焦虑相关病症的病因学也已涉及 CRF。CRF 在动物中产生焦虑不安的效应,且在多种行为焦虑模型中已说明苯并二氮杂萆 /非苯并二氮杂萆抗焦虑剂与 CRF 间的相互作用。在多种行为范例中使用假定的 CRF 受体拮抗剂-螺旋形羊的 CRF(9-41)的初步研究说明了该拮抗剂产生与该苯并二氮杂萆在数量上相似的“类抗焦虑剂”效应。神经化学、

10 内分泌及受体结合研究都说明了 CRF 与苯并二氮杂萆抗焦虑剂的相互作用,提供 CRF 与此类病症有关的进一步证明。氯氮萆在大鼠的心冲突测试及听觉惊吓测试中减弱 CRF 的“焦虑”效应。氮杂萆受体拮抗剂 Ro15-1788 单独在自发反应冲突测试中不具有行为活性,可以剂量依存方式颠倒 CRF 的效应,而相反的是氮杂萆逆催动剂 FG7142 则增进 CRF 的作用。

某些免疫、心血管或心脏相关疾病如高血压、心搏过速及充血性心衰竭、中风及骨质疏松的病因及与精神病理失调及压力有关的早产、精神社交侏儒病、压力引起的热病、溃疡、腹泻、手术后肠梗阻及结

20 肠过敏也皆涉及 CRF。

传统抗焦虑剂及抗抑郁剂产生其治疗效果的作用机制及位置尚待完整阐明。然而,已假定其涉及抑制此类病症中观察到的 CRF 分泌过多。特别重要的是调查 CRF 受体拮抗剂肽(α -螺旋形 CRF₉₋₄₁)在种种行为范例中的效应的初步研究,说明了该 CRF 拮抗剂产生数量上与氮杂萆相似的“类抗焦虑”效应。

25

某些用在治疗 CRF 相关病症的小分子化合物已揭示在文献中(见 J. McCarthy 等, Curr. Pharm Des.5:289, 1999 年)。然而,此类化合物无一具有芳基吡嗪结构。

Cox 等(WO98/38174)已揭示某些芳基吡嗪衍生物作为治疗中枢神经是统病症中的钠通道阻断剂。该 Cox 申请案需以两个氨基或酰氨基取代该芳基吡嗪化合物。

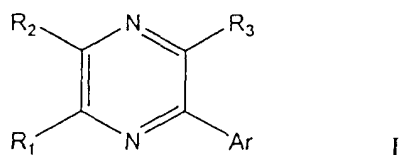
30

发明概述

本发明人现今发现新颖的芳基吡嗪化合物，包含可以以高亲和力及高选择性与 CRF_1 受体结合的芳基吡嗪类，包含人类 CRF_1 受体。本发明因而包含治疗 CRF_1 受体相关病症及疾病的方法，包含中枢神经系统相关病症及疾病，特别是情感性病症及疾病，以及急性和慢性神经性病症及疾病。

本发明的芳基吡嗪化合物优选在 2-环位置以碳环芳基如苯基、萘基等，或以杂芳族基，特别是具氮环元的杂芳族基如吡啶基、嘧啶基等取代。本发明的芳基吡嗪化合物也优选在 5-环位置(以芳基取代基而言为对位)以非氢取代基，特别是非芳族基如烷基、链烯基、炔基、杂烷基等，优选为氨基烷基及烷氧基取代。优选地，本发明吡嗪化合物的 3-环位置是未取代的(即为氢)或以氨基($-\text{NH}_2$)或烷基酰胺($-\text{NHC}(=\text{O})$ 烷基，特别是 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{3-7}$ 环烷基)以外化合物取代，和/或本发明吡嗪化合物的 5-环位置是除氢、烷基、氨基烷基或含氮杂脂环族化合物以外化合物。

本发明典型的优选化合物包含下述式 I 表示的化合物：



其中：

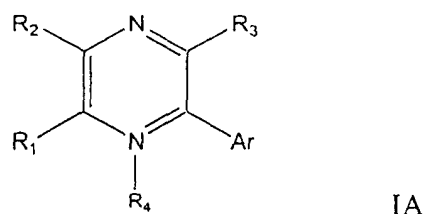
Ar 为取代的苯基、选择性取代的萘基、或选择性取代的具 1 至 3 环，每环 3 至 8 环元，且具 1 至约 3 个杂原子的杂环基。

R₁ 及 R₃ 各别独立为氢、卤素、氰基、硝基、氨基、选择性取代的烷基、选择性取代的链烯基、选择性取代的炔基、选择性取代的单或双烷氨基、选择性取代的烷氧基、选择性取代的烷硫基、选择性取代的烷亚硫酰基或选择性取代的烷磺酰基；及

R₂ 为卤素、氰基、硝基、氨基、选择性取代的烷基、选择性取代的链烯基、选择性取代的炔基、选择性取代的烷氨基、选择性取代的烷氧基、选择性取代的烷硫基、选择性取代的烷亚硫酰基或选择性取代的烷磺酰基；

附带条件为若 Ar 为以卤素取代的苯基、萘基或以卤素取代的萘基，则排除 R₃ 为氢或氨基的化合物。

本发明化合物优选也包含下述式 IA 表示的化合物：



5 或其医药上可接受的盐，其中：

R₁ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、卤素、CN、C₁₋₄ 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、-O(C₁₋₄ 烷基)及 S(O)_n(C₁₋₄ 烷基)；

R₂ 选自 -XR_A 及 Y，其中 -X、R_A 及 Y 在下文定义；及

10 R₃ 选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)，及 -S(O)_n(C₁₋₄ 烷基)、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、-XR_A 及 Y；

R₄ 是不存在或氧原子；

Ar 是以 R_C 作单-、双-或三-取代的苯基，或

15 Ar 是选自萘基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基及硫苯基，其各为未取代或以 R_C 作单-、双-或三-取代；

附带条件为若 Ar 为以卤素取代的苯基、萘基或以卤素取代的萘基，则排除 R₃ 为氢的化合物。

20 R_A 及 R_B 可相同或相异，且在每个实例中各别独立选自氢及 1 至 8 个碳原子组成的直链、支链或环状烷基，其可含有一个或多个双键或三键，其各可进一步以一个或多个取代基取代，该取代基选自含氧基、羟基、卤素、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、-NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)C(=O)(C₁₋₄ 烷基)、-NHS(O)_n(C₁₋₄ 烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄ 烷基)、-S(O)_nNH(C₁₋₄ 烷基)、-S(O)_nN(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)及 Z；

R_C 在每个实例中为独立选自卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、以 0-2 个 R_D 选择性取代的 C₁₋₆ 烷基、以 0-2

个 R_D 取代的 C_{2-6} 链烯基、以 0-2 个 R_D 取代的 C_{1-4} 炔基、以 0-2 个 R_D 取代的 C_{3-7} 环烷基、以 0-2 个 R_D 取代的 $(C_{3-7}$ 环烷基) C_{1-4} 烷基、以 0-2 个 R_D 取代的 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、以 0-2 个 R_D 取代的 $-NH(C_{1-4}$ 烷基) 及以 0-2 个 R_D 、 $-XR_A$ 及 Y 各自独立取代的 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)；

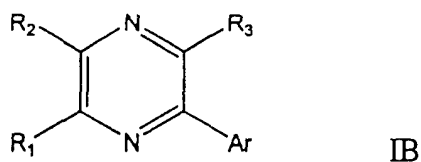
- 5 R_D 在每个实例中为独立选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、吗啉代基、吡咯烷基、哌啶子基、硫吗啉代基、哌嗪基、4-羟哌啶子基、 $-S(O)_n(C_{1-4}$ 烷基)、三氟甲基、三氟甲氧基、 $CO(C_{1-4}$ 烷基)、 $CONH(C_{1-4}$ 烷基)、 $CON(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-XR_A$ 及 Y ；

- 10 X 在每个实例中为独立选自 $-CH_2-$ 、 $-CHR_B-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_B-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_B-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、 $-S(O)_nNR_B-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_BC(=O)-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiHn(C_{1-4}$ 烷基) $_{2-n}$ 及 $-NR_BS(O)_n-$ ；及

- 15 Y 及 Z 在每个实例中为独立选自 3-至 7-元的饱和、不饱和或芳族碳环基及杂环基，该碳环基及杂环基可以以一个或多个选自卤素、卤烷基、含氧基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基) 及 $-S(O)_n(C_{1-4}$ 烷基) 的取代基取代，及该 3-至 7-元杂环基含有一个或多个以碳或氮为附着点的选自 N 、 O 及 S 的杂原子；及

- 20 n 在每个实例中为独立选自 0、1 及 2。

本发明芳基吡嗪化合物尤其优选包含下述式 IB 所示的化合物：



其中：

- 25 Ar 是选自苯基、1-或 2-萘基、2-, 3-或 4-吡啶基、2-, 4-或 5-噻啶基，每一 Ar 各以 1 至 5 个 R_6 基选择性取代，附带条件为至少一个相对于 Ar 在吡嗪环上的附着点而言的邻-或对-位被取代；

R_1 是选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 $(C_{3-6}$ 环烷基) C_{1-4} 烷基、卤素、 CN 、 C_{1-4} 卤烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、

-O(C₁₋₄ 烷基)及-S(O)_b(C₁₋₄ 烷基), 其中 b 为 0、1 或 2。

R₂ 是选自-XR₄ 及 Y, 其中 X、R₄ 及 Y 是如下文所定义;

X 在每个实例中是独立选自-CH₂、-CHR₅-、-O-、-C(=O)-、-S(O)_n-、
-NH-、-NR₅-、-C(=O)NH-、-C(=O)NR₅-、-S(O)_nNH-、-S(O)_nNR₅-、
5 -NHC(=O)-、-NR₅C(=O)-、-NHS(O)_n-及-NR₅S(O)_n- (其中 n 为 0、1 或
2);

Y 及 Z 在每个实例中是独立选自 3-至 7-元的饱和或不饱和杂环基,
该杂环基含有以碳或氮为附着点(可适用处)的选自 N、O 及 S 的杂原子,
且可进一步以选自卤素、含氧基、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、
10 -NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)及-S(O)_a(C₁₋₄ 烷基)(其中 a 为 0、
1 或 2)的取代基取代;

R₃ 是选自氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄
烷基)(C₁₋₄ 烷基)及-S(O)_c(C₁₋₄ 烷基)(其中 c 为 0、1 或 2)、三氟甲基、三
氟甲氧基、-XR₄ 及 Y, 此处 X、R₄ 及 Y 如上文所定义。

15 R₄ 及 R₅ 可相同或相异, 且在每个实例中各别独立选自氢及 1 至 8
个碳原子组成的直链、支链或环状烷基(可含有一个或多个双键或三
键), 并其可各别进一步以一个或多个取代基取代, 该取代基选自含氧
基、羟基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、
-NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)C(O)(C₁₋₄ 烷基)、-NHS(O)_m(C₁₋₄ 烷基)、
20 -S(O)_m(C₁₋₄ 烷基)、-S(O)_mNH(C₁₋₄ 烷基)、-S(O)_mN(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)(其
中 m 为 0、1 或 2)及 Z, 其中 Z 如上定义;

R₆ 是独立选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、以 0-2
个 R₇ 选择性取代的 C₁₋₆ 烷基、以 0-2 个 R₇ 取代的 C₂₋₆ 链烯基、以 0-2
个 R₇ 取代的 C₁₋₄ 炔基、以 0-2 个 R₇ 取代的 C₃₋₆ 环烷基、以 0-2 个 R₇
25 取代的(C₃₋₆ 环烷基)C₁₋₄ 烷基、以 0-2 个 R₇ 取代的 O(C₁₋₄ 烷基)、以 0-2
个 R₇ 取代的-NH(C₁₋₄ 烷基)及以 0-2 个 R₇、-XR₄、氰基及 Y 各自独立取
代的-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基); 及

R₇ 是独立选自卤素、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄
烷基)、吗啉代基、吡咯烷基、哌啶子基、硫吗啉代基、哌嗪基、4-羟
30 基哌啶子基、-S(O)_p(C₁₋₄ 烷基)、三氟甲基、三氟甲氧基、CO(C₁₋₄ 烷基)、
CONH(C₁₋₄ 烷基)、CON(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、-XR₄ 及 Y, 其中 X、R₄

及 Y 如上定义及 p 为 0、1 或 2；

及其医药上可接受的盐；

并且优选地若 Ar 为以卤素取代的苯基、萘基或以卤素取代的萘基，
则排除化合物，其中 1) R_3 为氢、氨基(-NH₂)或烷基酰胺基，特别是
5 -NHC(=O)C₁₋₄ 烷基或-NHC(=O)C₃₋₇ 环烷基，和/或 2) R_2 为氢、烷基酰
胺基，特别是-NHC(=O)C₁₋₄ 烷基或-NHC(=O)C₃₋₇ 环烷基、以 1 或 2 个
烷基，特别是 C₁₋₄ 烷基取代的氨基或含氮 6-元环。

上式 I、IA 及 IB，及如下定义的式 Ia 至 Ie、II、IIa 至 Iii、III、IIIa
至 IIIe 及 IV 中，优选的 Ar 基包含 2,4-二氯苯基、2,4-二甲氧苯基、4-
10 甲氧基-2-甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、4-甲氧基-2,6-二甲基苯基、4-
氰基-2,6-二甲基苯基、2-甲氧基-4,6-二甲基苯基、2-甲氧基-4,6-双(三氟
甲基)苯基、2,6-二氯-4-甲氧苯基、2-(2-(1-吗啉代基)乙氧基)-4,6-二甲基
苯基、2-(2-(4-羟基-1-哌啶子基)乙氧基)-4,6-二甲基苯基、2-甲基-4-(二
甲氨基)-3-吡啶基、2-氯-4-二甲氨基-3-吡啶基及 2-甲氧基-4,6-二甲基-3-
15 吡啶基。

上式 I、IA 及 IB，及如下定义的式 Ia 至 Ie、II、IIa 至 Iii、III、IIIa
至 IIIe 及 IV 中，优选的 R_1 基包含甲基、乙基、氯、溴、碘、三氟甲
基、甲氧基、二甲氨基及硫甲氧基。

上式 I、IA 及 IB，及如下定义的式 Ia 至 Ie、II、IIa 至 Iii、III、IIIa
20 至 IIIe 及 IV 中，优选的 R_2 基包含二丙胺基、双(2-甲氧乙基)胺基、
4-甲基-1-哌啶子基、3-戊胺基、4-庚胺基、1,3-二甲氧基-2-丙胺基、1-(二
甲氨基)-2-戊胺基、1-(3-吡啶基)-2-丁胺基、(2-甲氧基-5-吡啶)胺基、
3-戊氧基、4-庚氧基、1-甲氧基-2-丁氧基及 1,3-二甲氧基-2-丙基氧基。

上式 I、IA 及 IB，及如下定义的式 Ia 至 Ie、II、IIa 至 Iii、III、IIIa
25 至 IIIe 及 IV 中，优选的 R_3 基包含甲基、乙基、氯、三氟甲基、甲氧
基、二甲氨基、硫甲氧基、甲烷磺酰基、(1-吗啉代基)甲基、2-(1-吡咯
烷基)乙基及(2-甲氧基)乙氧基。

优选的本发明芳基吡嗪类在标准体外 CRF 受体结合分析中展现良
好活性，特别在后述实施例 96 中定义的分析中。尤其优选地，本发明
30 芳基吡嗪类在如此定义的标准体外 CRF 受体结合分析中具有约 1.5 毫
摩尔或更少的 IC₅₀，又更优选为 100 纳摩尔或更少的 IC₅₀，或甚至更优

选为在如此定义的标准体外 CRF 受体结合分析中具有约 10 纳摩尔或更少或甚至 1 纳摩尔或更少的 IC_{50} 。

优选的本发明芳基吡嗪类在标准体外 Na 通道功能分析中不显示活性，特别是在后述实施例 99 中定义的分析中。尤其优选的芳基吡嗪类在 $p < 0.05$ 显著性水平下，在定义的标准体外 Na 通道功能分析中不显示任何统计上有显著性的活性。

本发明进一步包括以有效量的本发明化合物治疗遭受某些病症或疾病或对其敏感(即预防治疗)的患化合物的方法。该患化合物可为人或其它哺乳类如其它灵长类。本发明包含以有效量的本发明化合物治疗遭受这些疾病的人、家中作伴动物(宠物)或家畜动物。

此外，本发明涉及本发明 CRF1 化合物作为定位组织切片中受体的探针的用途。

本发明化合物在治疗中枢神经系统病症中 useful，特别是情感性病症、焦虑病症、压力相关病症、饮食病症及物质滥用。情感性病症包含所有类型的抑郁、两极病症、躁郁性气质及心理沮丧。焦虑病症包含一般性焦虑症、惊惧、恐怖症及强迫观念及行为病症。压力相关病症包含创伤后压力症、出血性压力症、压力引发的致病性精神创伤、精神性社交侏儒症、压力性头痛、压力引发的免疫系统病症如压力引起的发热及压力相关睡眠病症。饮食病症包含厌食神经质、贪食神经质及肥胖病。这些症状此后称为主要 CRF 相关中枢神经系统病症。

本发明芳基吡嗪化合物(其包含式 I、IA 及 IB，及如下定义的式 Ia 至 Ie、II、IIa 至 IIi、III、IIIa 至 IIIe 及 IV 的化合物)也有用在治疗种种神经性疾病包含核上瘫痪、AIDS 相关痴呆、多梗塞痴呆、神经变性病症如阿兹海默症、帕金森氏症及亨廷顿氏症、头部损伤、脊髓损伤、缺血性神经元损伤、肌萎缩脊髓侧索硬化、痛觉病症如纤维肌痛及癫痫。这些症状此后称为次要 CRF 相关中枢神经系统病症。

本发明芳基吡嗪化合物在 G-蛋白偶联受体功能中用作调节物。

此外，本发明芳基吡嗪化合物在治疗数种胃肠、心血管、激素、自体免疫及发炎症状时，作为 CRF 受体的调节物是有用的。这些症状包含肠过敏征状、溃疡、局限性结肠炎、结肠痉挛、腹泻、与精神病理失调或压力有关的手术后肠梗阻及结肠过敏、高血压、心动快速、

充血性心衰竭、不孕、甲状腺官能病征状、风湿关节炎及骨关节病影响的发炎症状、疼痛、气喘、干癣及变应性。这些症状此后称为非-中枢神经系统 CRF 相关病症。

5 本发明芳基吡嗪化合物在治疗与不正常 CRF 水平有关的动物症状时, 也作为 CRF_1 受体的调节物是有用的。这些症状包含猪压力综合症、牛运输发热、马发作性纤维颤动、及鸡拘束、羊转向压力或狗的人-动物互动压力引发的官能障碍、精神性社交侏儒症及低血糖症。这些动物症状此后称为 CRF 相关动物病症。

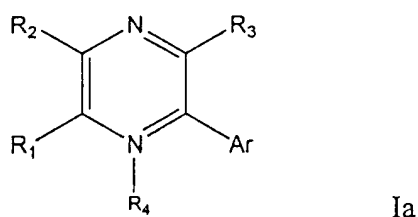
10 又依据另一方面, 本发明提供包括一种或多种本发明芳基吡嗪化合物或其医药上可接受的盐的医药组合物, 特别是用在治疗任何主要中枢神经系统病症、次要中枢神经系统病症、非-中枢神经系统 CRF 相关病症或 CRF 相关动物病症。

15 又依据本发明进一步的方面, 本发明芳基吡嗪化合物(及特别是本发明标示化合物)在作为测定潜在药物结合 CRF 受体的能力的标准及反应剂上是有用的。

本发明其它方面揭示于下文中。

发明详述

20 本发明提供上述式 I 所示的化合物。优选的本发明化合物包含下述式 Ia 所示的化合物:



或其医药上可接受盐, 其中:

25 R_1 是选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、卤素、CN、 C_{1-4} 卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 及 $\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$;

R_2 是选自 $-\text{XR}_A$ 及 Y, 其中 $-\text{X}$ 、 R_A 及 Y 是如下定义; 及

R_3 是选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$, 及 $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、

-XR_A 及 Y;

R₄ 是不存在或氧原子;

Ar 是以 R_C 作单-、双-或三-取代的苯基, 或

Ar 是选自萘基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基及硫苯基, 其中各为
5 未被取代或以 R_C 作单-、双-或三-取代;

附带条件为如 Ar 为以卤素取代的苯基、萘基或以卤素取代的萘基,
则排除 R₃ 为氢的化合物。

R_A 及 R_B 可相同或相异, 且在每个实例中各别独立选自由氢及 1
至 8 个碳原子组成的直链、支链或环状烷基(可含有一个或多个双键或
10 三键), 并其可各别进一步以一个或多个取代基取代, 该取代基选自含
氧基、羟基、卤素、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄
烷基)、-NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)C(=O)(C₁₋₄ 烷基)、-NHS(O)_n(C₁₋₄
烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄ 烷基)、-S(O)_nNH(C₁₋₄ 烷基)、-S(O)_nN(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄
烷基)及 Z;

15 R_C 为独立选自卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟
基、氨基、以 0-2 个 R_D 选择性取代的 C₁₋₆ 烷基、以 0-2 个 R_D 取代的
C₂₋₆ 链烯基、以 0-2 个 R_D 取代的 C₁₋₄ 炔基、以 0-2 个 R_D 取代的 C₃₋₇ 环
烷基、以 0-2 个 R_D 取代的(C₃₋₇ 环烷基)C₁₋₄ 烷基、以 0-2 个 R_D 取代的
-O(C₁₋₄ 烷基)、以 0-2 个 R_D 取代的-NH(C₁₋₄ 烷基)及以 0-2 个 R_D、-XR_A
20 及 Y 各自独立取代的-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基);

R_D 为独立选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄
烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、吗啉代基、吡咯烷基、哌啶子基、硫
吗啉代基、哌嗪基、4-羟基哌啶子基、-S(O)_n(C₁₋₄ 烷基)、三氟甲基、三
氟甲氧基、CO(C₁₋₄ 烷基)、CONH(C₁₋₄ 烷基)、CON(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、
25 -XR_A 及 Y;

X 为独立选自-CH₂、-CHR_B-、-O-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(O)_n-、
-NH-、-NR_B-、-C(=O)NH-、-C(=O)NR_B-、-S(O)_nNH-、-S(O)_nNR_B-、
-OC(=S)S-、-NHC(=O)-、-NR_BC(=O)-、-NHS(O)_n-、-OSiH_n(C₁₋₄ 烷基)_{2-n}-
及-NR_BS(O)_n-; 及

30 Y 及 Z 为独立选自 3-至 7-元的饱和、不饱和或芳族碳环基及杂环
基, 其可以一个或多个选自卤素、卤烷基、含氧基、羟基、氨基、C₁₋₄

烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)及-S(O)_n(C₁₋₄ 烷基)的取代基取代，及该 3-至 7-元的杂环基含有一或多个以碳或氮为附着点的选自 N、O 及 S 的杂原子；及

n 为独立选自 0、1 及 2。

5 通式 Ia 所示优选化合物是下述这些化合物，其中：

R₄ 是不存在及 Ar 是以 R_C 作单-、双-或三-取代的苯基；R₁ 及 R₃ 是选自氢、卤素、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基。

这些化合物在此处称为通式 Ib 的化合物。

本发明化合物中更优选的是通式 Ia 所示的化合物，其中：

10 R₄ 是不存在及 Ar 是以 R_C 作单-、双-或三-取代的苯基；R_A 及 R_B 可相同或相异，且独立为可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基。

这些化合物称为式 Ic 的化合物。

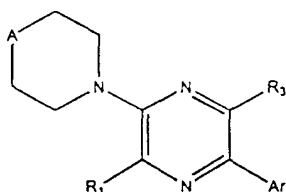
通式 Ia 化合物的尤其优选化合物是这些化合物，其中：

15 R₄ 是不存在及 Ar 是以 R_C 作单-、双-或三-取代的苯基；R_A 及 R_B 可相同或相异，且独立选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基；及

R₁ 及 R₃ 是独立选自氢、卤素、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基。

这些化合物在此处称为通式 Id 的化合物。

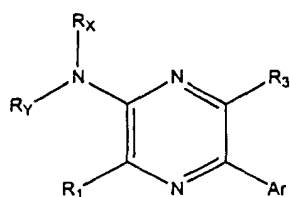
20 通式 Ia 化合物的尤其优选化合物是这些化合物，其中：



其中 A 为 NR_A 或 O。

这些化合物在此处称为通式 Ie 的化合物。

本发明甚至更优选化合物是通式 II 所示化合物：



式 II

其中

- R_X 及 R_Y 可相同或相异, 且各别独立选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基, 并其可各别进一步以一个或多个取代基取代, 该取代基独立选自羟基、卤素、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)及选择性取代的苯基。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 II 化合物及其医药上可接受盐, 其中:

- Ar 是以 R_C 作单-、双-或三-取代的苯基; 及 R_1 及 R_3 是独立选自氢、卤素、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基。

这些化合物在此处称为通式 IIa 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 II 化合物及其医药上可接受盐, 其中:

- R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基; 及

- Ar 是以一个或多个取代基在单-、双-或三-取代的苯基, 该取代基独立选自: 卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基, 及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)、单-或双(C_{1-4})氨基(C_{1-4} 烷氧基), 及单-或双(C_{1-4} 烷基)氨基。

这些化合物在此处称为通式 IIb 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 II 化合物及其医药上可接受盐, 其中:

R_X 是氢;

- R_Y 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基;

R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基; 及

Ar 是以一个或多个取代基作单-、双-或三-取代的苯基，该取代基独立选自：卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基(C₁₋₄ 烷氧基)、单-或双(C₁₋₄)氨基(C₁₋₄ 烷氧基)，及单-或双(C₁₋₄ 烷基)氨基。

5 这些化合物在此处称为通式 IIc 的化合物。

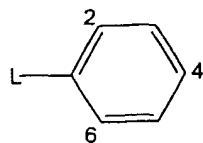
其它优选的本发明化合物包含上述通式 II 化合物及其医药上可接受盐，其中：

R_X 是氢；

R_Y 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的
10 直链、支链或环状烷基；

R₁ 及 R₃ 是独立选自卤素、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

Ar 是下式的苯基：



15 其中 L 示式 A 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在位置 2、4 及 6 的 1、2 或 3 化合物以取代基取代，该取代基独立选自：卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基(C₁₋₄ 烷氧基)、单-或双(C₁₋₄)氨基(C₁₋₄ 烷氧基)，及单-或双(C₁₋₄ 烷基)氨基。

20 这些化合物在此处称为通式 IIId 的化合物。

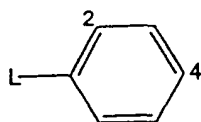
其它优选的本发明化合物包含上述通式 IIA 化合物及其医药上可接受盐，其中：

R_X 是氢；

R_Y 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的
25 直链、支链或环状烷基；

R₁ 及 R₃ 是独立选自卤素、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

Ar 是下式的苯基：

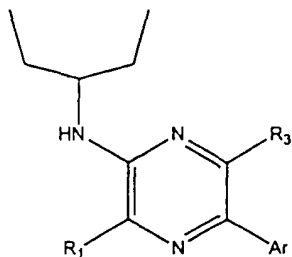


其中 L 示式 A 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在位置 2 及 4 以取代基取代，该取代基独立选自：卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基(C₁₋₄ 烷氧基)、单-或双(C₁₋₄)氨基(C₁₋₄ 烷氧基)，及单-或双(C₁₋₄ 烷基)氨基。

这些化合物在此处称为通式 IIe 的化合物。

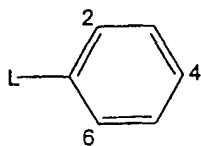
其它优选的本发明化合物包含上述通式 II 化合物及其医药上可接受盐，其中：



其中：

R₁ 及 R₃ 是独立选自卤素、C₁₋₄ 烷基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

Ar 是下式的苯基：

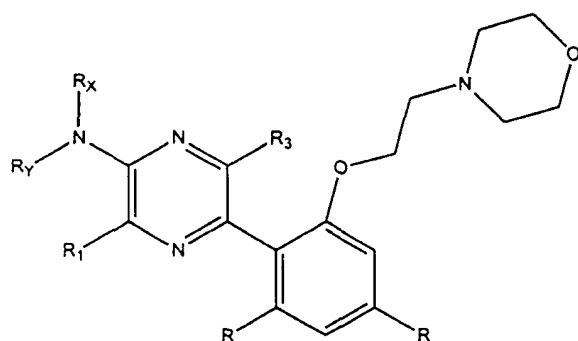


其中 L 示式 A 中与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在位置 2、4 及 6 的 1、2 或 3 化合物以取代基取代，该取代基独立选自：卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基(C₁₋₄ 烷氧基)、单-或双(C₁₋₄)氨基(C₁₋₄ 烷氧基)，及单-或双(C₁₋₄ 烷基)氨基。

这些化合物在此处称为通式 II f 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 II 化合物及其医药上可接受盐，其中：



其中

R 是独立选自氢、卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基(C₁₋₄烷氧基)、单-或双
5 (C₁₋₄)氨基(C₁₋₄烷氧基)及单-或双(C₁₋₄烷基)氨基；及

R₁ 及 R₃ 是独立选自卤素、C₁₋₄烷基、-O(C₁₋₄烷基)、-NH(C₁₋₄烷基)、
-N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)、卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基。

这些化合物在此处称为通式 IIg 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 II 化合物及其医药上可接
10 受盐，其中：

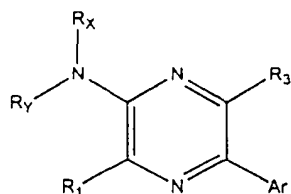
Ar 是以 R_C 作单-、双-或三-取代的苯基；

R_X 及 R_Y 可相同或相异，是独立选自可含有一个或多个双键或三键
的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基；及

R₁ 及 R₃ 是独立选自氢、卤素、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基。

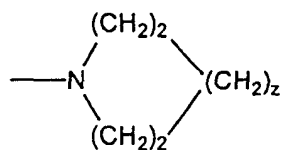
15 这些化合物在此处称为通式 IIh 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 II 化合物及其医药上可接
受盐，其中：



其中 R_X 及 R_Y 独立为氢或 C₁₋₈烷基；或

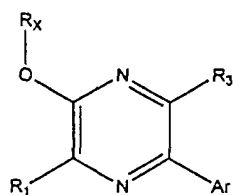
20 NR_XR_Y 为：



其中 z 为 0 或 1。

这些化合物在此处称为通式 IIIi 的化合物。

其它尤其优选的本发明化合物包含通式 III 化合物：



III

其中：

R_x 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基，包含(环烷基)烷基，并其可各别进一步以一个或多个取代基取代，该取代基选自

(a)羟基、卤素、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ，及

(b)3-至 7-元的饱和、不饱和或芳族碳环基及杂环基组成的族群，其可以一个或多个选自卤素、卤烷基、含氧基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 及 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 取代基取代，及其中该 3-至 7-元的杂环基含有一个或多个以碳或氮为附着点的选自 N、O 及 S 的杂原子。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 III 化合物及其医药上可接受盐，其中：

R_x 是选自可含有一个或多个双键或三键的具有 1 至 8 个碳原子的直链、支链或环状烷基；及；

R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

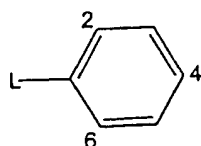
Ar 是以一个或多个取代基作单-、双-或三-取代的苯基，该取代基独立选自：卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基，及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)、单-或双(C_{1-4})

氨基(C_{1-4} 烷氧基), 及单-或双(C_{1-4} 烷基)氨基。

这些化合物在此处称为通式 IIIa 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 III 化合物及其医药上可接受盐, 其中:

5 Ar 是下式的苯基:



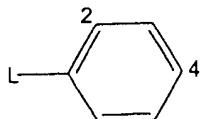
其中 L 示式 III 中与吡嗪环结合的键;

及该苯基是在位置 2、4 及 6 的 1、2 或 3 化合物以取代基取代, 该取代基独立选自: 卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)、单-或双
10 (C_{1-4})氨基(C_{1-4} 烷氧基)及单-或双(C_{1-4} 烷基)氨基。

这些化合物在此处称为通式 IIIb 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 III 化合物及其医药上可接受盐, 其中:

15 Ar 是下式的苯基:

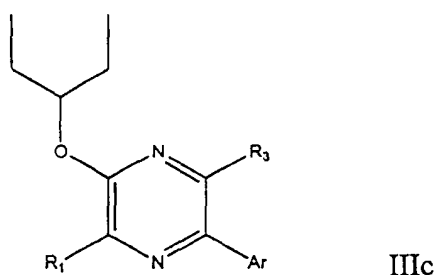


其中 L 示式 III 中与吡嗪环结合的键;

及该苯基是在位置 2 及 4 以取代基取代, 该取代基独立选自: 卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)、单-或双(C_{1-4})氨基(C_{1-4} 烷氧基)及单-或双(C_{1-4} 烷基)氨基。
20

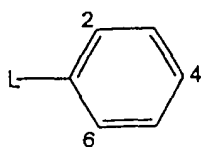
这些化合物在此处称为通式 IIIc 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 III 化合物及其医药上可接受盐, 其中:



R_1 及 R_3 是独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、卤烷基、三氟甲基及三氟甲氧基；及

Ar 是下式的苯基：



5

其中 L 示式 B 与吡嗪环结合的键；

及该苯基是在位置 2、4 及 6 的 1、2 或 3 化合物以取代基取代，
该取代基独立选自：卤素、氰基、卤烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、
羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4} 烷氧基)、单-或双
10 (C_{1-4})氨基(C_{1-4} 烷氧基)及单-或双(C_{1-4} 烷基)氨基。

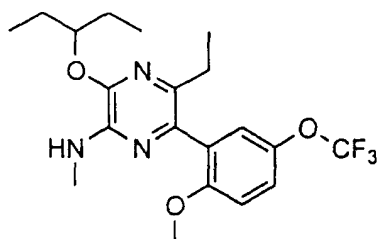
这些化合物在此处称为通式 III d 的化合物。

其它优选的本发明化合物包含上述通式 III 化合物及其医药上可接受盐，其中：

R_1 及 R_3 是独立选自氢、卤素、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基。

15 这些化合物在此处称为通式 III e 的化合物。

另一优选的本发明化合物包含 2-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氨基-5-(1-乙基丙氧基)-吡嗪及其医药上可接受盐，该化合物结构为：



20

定义

此处所述的化合物可具有 1 或多个不对称中心或平面。含有不对称取代的原子的本发明化合物可分离为旋光活性或外消旋型式。如何制备旋光活性型式，如通过解析外消旋型式(外消旋盐)、通过不对称合成或通过旋光活性起始材料合成是业界众所周知的。解析外消旋盐可通过，例如，以已知方法如在解析剂存在下结晶，或使用例如手性 HPLC 柱的色层分析法完成。许多烯烃、C=N 双键等的几何异构体也可存在在此处所述化合物中，所有这些稳定异构体皆包含在本发明中。本发明化合物的顺式及反式几何异构体皆被述及且其可分离为异构体的混合物或分别的异构体型式。除非特别指示特定立体异构性或异构体型式，一结构的所有手性(手性及非立体异构性)及外消旋型式，及所有几何异构体型式皆意图涵括。

本发明提供的 CRF 拮抗剂化合物及其标示衍生物也有用在作为测定潜在医药物结合 CRF 受体能力的标准及反应剂。

本发明提供的 CRF 拮抗剂化合物的标示衍生物也有用在作为阳电子放射局部 X 射线检法(PET)成像或单一光子放射计算局部 X 射线检法(SPECT)的放射示踪剂。

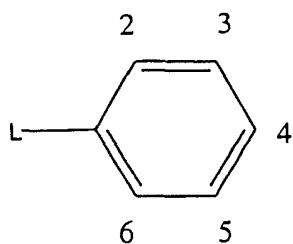
此处所用的“取代”一词意义为目标原子上的任 1 或多个氢以所示族群的选择置换，且不超过目标原子的正常原子价，且该取代导致稳定化合物。当取代基为酮(即=O)，则原子上的 2 个氢被置换。酮取代基不存在在芳香族部分上。本发明意图包含所有存在在本化合物原子的同位素。同位素包含具相同原子序数但不同质量数的原子。以一般实例且无限制而言，氢的同位素包含氕及氘。碳的同位素包含 ^{11}C ， ^{13}C 及 ^{14}C 。

当任何变量在任何化合物成分或化学式中出现不只一次时，其在每次出现时的定义是与其它出现时候的定义无关。因此，例如，若一基显示以 0-2 个 R*取代时，则该基可选择性以最多 2 个 R*基取代，且每次 R*是独立选自 R*的定义。又，取代基和/或变量的组合仅在当这些组合导致稳定化合物时被容许。

如上所示，种种化学式的不同取代基为“选择性取代”，包含式 I 的 Ar，R₁，R₂ 及 R₃，且这些取代基详述在附属式如式 Ia 等。取代时，

这些取代基(Ar, R₁, R₂及 R₃)可以非氢的 1 或多个适合的基如揭示在此化合物, 在 1 或多个位置取代, 典型为 1 至 3 或 4 个位置。可存在在被取代的 Ar, R₁, R₂及 R₃基或其它取代基上的适合基包含, 例如, 卤素如氟、氯、溴及碘; 氰基; 羟基; 硝基; 叠氮基; 烷酰基如 C₁₋₆烷酰基如酰基等; 酰胺基; 烷基包含具有 1 至约 12 个碳原子或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子化合物; 链烯基及炔基包含具有 1 或多个不饱和键结及具有自 2 至约 12 个碳, 或 2、3、4、5 或 6 个碳原子化合物; 烷氧基包含具有 1 或多个氧键结及具有自 1 至约 12 个碳原子或 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子化合物; 芳氧基如苯氧基; 烷硫基包含具有 1 或多个硫醚键结及具有自 1 至约 12 个碳原子或 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子部分化合物; 烷基亚硫酰基包含具有 1 或多个亚硫酰键结及具有自 1 至约 12 个碳原子或 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子部分化合物; 烷基磺酰基包含具有 1 或多个磺酰键结及具有自 1 至约 12 个碳原子或 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子部分化合物; 氨基烷基如具有 1 或多个 N 原子及具有自 1 至约 12 个碳原子或 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的基; 具有 6 或更多个碳的碳环芳基, 特别是苯基(例如 Ar 基为被取代或不被取代的双苯基部分); 具有 1 至 3 个分开或融合中环及自 6 至约 18 个碳环原子的芳烷基, 以苄基为优选; 具有 1 至 3 个分开或融合中环及自 6 至约 18 个碳环原子的芳烷氧基, 以 O-苄基为优选; 或具有 1 至 3 个分开或融合中环且每环具 3 至约 8 个元及 1 或多个 N、O 或 S 原子的杂芳香族或杂脂环基, 例如香豆素基、喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉代基及吡咯烷基。

如在此所用化合物, 取代基在苯环上的取代位置是依据相对在苯环在该化学化合物其它部分附着点的取代基在苯环上附着点。例如, L 示苯环在化学化合物其它部分附着点。2、3、4、5 及 6 等数字识别单独环上可被取代基附着的原子。



如在此所用化合物,“烷基”意图包含具有特定碳原子数的支链及直链饱和脂肪族烃基化合物。烷基实例包含但不限于在甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基及第二戊基。

- 5 烷基典型具有 1 至约 16 个碳原子,更典型为 1 至约 12 个碳原子。优选烷基为 C_1 - C_6 烷基。最优选烷基为甲基、乙基、丙基、丁基、3-戊基。

如在此所用化合物,“环烷基”意图包含具有特定碳原子数的饱和环基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基典型具有 3 至约 8 个环元。

- 10 如上定义的“(C₃₋₆ 环烷基) C_{1-4} 烷基”词中,附着点是在烷基上。此词包含但不限于在环丙基甲基、环己基甲基。

如在此所用化合物,“链烯基”意图包含具直链或支链结构及可发生在链上任何稳定点的 1 或多个不饱和碳-碳键的烃链,如乙链烯基及丙链烯基。链烯基典型具有 2 至约 16 个碳原子,更典型为 2 至约 12

- 15 个碳原子。

如在此所用化合物,“炔基”意图包含具直链或支链结构及可发生在链上任何稳定点的 1 或多个碳-碳三键的烃链,如乙炔基及丙炔基。炔基典型具有 2 至约 16 个碳原子,更典型为 2 至约 12 个碳原子。

- 20 如在此所用化合物,“卤烷基”意图包含具有特定碳原子数且以 1 或多个卤素[例如- C_vF_w , 其中 $v = 1$ 至 3 及 $w = 1$ 至 $(2v+1)$]取代的支链及直链饱和脂肪族烃基化合物。卤烷基实例包含但不限于在三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基及五氯乙基。典型卤烷基具有 1 至约 16 个碳原子,更典型为 1 至约 12 个碳原子。

- 25 如在此所用化合物,“烷氧基”表示如上定义的烷基,具以氧架桥附着的指定数字的碳原子。烷氧基实例包含但不限于在甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、2-己氧基、3-

己氧基及 3-甲基戊氧基。烷氧基典型具有 1 至约 16 个碳原子，更典型为 1 至约 12 个碳原子。

如在此所用化合物，“烷硫基”一词包含具有 1 或多个硫醚键及适合的自 1 至约 16 个碳原子化合物，更典型为 1 至约 12 个碳原子化合物，又更典型为 1 至约 6 或 8 个碳原子化合物。

如在此所用化合物，“烷亚硫酸基”一词包含具有 1 或多个亚砷(SO)键基及适合的自 1 至约 16 个碳原子化合物，更典型为 1 至约 12 个碳原子化合物，又更典型为 1 至约 6 或 8 个碳原子化合物。

如在此所用化合物，“烷磺酰基”一词包含具有 1 或多个磺酰(SO₂)键基及适合的自 1 至约 16 个碳原子化合物，更典型为 1 至约 12 个碳原子化合物，又更典型为 1 至约 6 或 8 个碳原子化合物。

如在此所用化合物，“烷氨基”一词包含具有 1 或多个一级、二级和/或三级氨基及适合的自 1 至约 16 个碳原子化合物，更典型为 1 至约 12 个碳原子化合物，又更典型为 1 至约 6 或 8 个碳原子化合物。

如在此所用化合物，“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴及碘；及“抗衡离子”用在表示小且带负电的种类如氯化物、溴化物、氢氧化物、乙酸盐、硫酸盐等。

如在此所用化合物，“碳环”或“碳环残基”意指稳定的 3-至 7-元单环或双环或 7-至 13-元双环或三环，其任一可为饱和、部分不饱和或芳香族。这些碳环实例包含但不限于在环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷、[2.2.2]双环辛烷、苄基、苯基、萘基、2,3-二氢化茚基、金刚烷基及四氢萘基。

如在此所用化合物，“杂环”或“杂环烷基”一词意指稳定的 5-至 7-元单环或双环或 7-至 10-元双环杂环化合物，其为饱和、部分不饱和或不饱和(芳香族)，及其组成为碳原子及自 1 至 4 个独立选自 N、O 及 S 的杂原子；及包含任何双环基其中任何如上定义的杂环与苯环融合化合物。氮及硫杂原子可选择性被氧化。杂环可在任何杂原子或碳原子附着至其附属基且导致稳定结构。如所得化合物为稳定化合物，在此所述杂环可在碳或氮原子被取代。杂环中的氮可选择性被四价化。优选为当杂环中 S 及 O 总原子数超过 1 时，则这些杂原子不彼此相邻。

优选为杂环中 S 及 O 总原子数不超过 1。如在此所用化合物,“芳族杂环系”一词或相似词如“杂烷基”意指稳定的 5-至 7-元单环或双环或 7-至 10-元双环杂环芳族环化合物,其组成为碳原子及自 1 至 4 个独立选自 N、O 及 S 的杂原子。优选为杂环中 S 及 O 总原子数不超过 1。杂环实例包含但不限于吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、
5 苯并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑烷基、呋唑基、NH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢呋喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢噌啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、假吡唑基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噌啉基、异噻唑基、
10 异噁唑基、吗啉基、蔡啶基、八氢异噌啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑烷啉基、噻唑基、噻唑烷基、噻啉基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噁基、吩噻嗪基、2,3-二氮杂蔡基、哌嗪基、哌啉基、蝶啉基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷啉基、吡唑啉基、吡唑基、吡嗪基、吡啉基、吡啉基、吡啉基(pyridinyl)、吡啉基(pyridyl)、噻啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、
20 4H-噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩噻唑基、噻吩噁唑基、噻吩咪唑基、硫苯基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及咕吨基。

25 优选杂环包含但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基、1H-吡唑基、噻唑烷基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、羧基吡唑基、苯并噻唑啉基及靛红脒基。也包含例如含有上述杂环的融合环及螺环化合物。

30 如在此所用化合物,“碳环芳基”一词包含含有 1 至 3 个分开或融合环及 6 至 18 个环原子,但无杂原子为环元的族群。最优选碳环芳基包含苯基及萘基,包含 1-萘基及 2-萘基。

此处所用“医药上可接受”一词是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在正统医学审判范围内是适合用在与人类及动物组织接触而无过多毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，且相称在合理的受益/危险比例。如在此所用化合物，“医药上可接受盐”是指所揭示化合物的衍生物其中母化合物改质产生其酸或碱盐。医药上可接受盐的实例包含但不限于在碱残基如胺的矿物或有机酸盐；酸残基如羧酸的碱或有机盐；等。医药上可接受盐的实例包含，例如，自无毒无机或有机酸形成的母化合物的传统上无毒盐或季铵盐。例如，这些传统上无毒盐包含无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的衍生物；及由有机酸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟羧酸(pamonic)、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙氧苯酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 为 0-4)等制备的盐。本发明医药上可接受盐可由含有碱或酸部分的母化合物以传统化学方法合成。一般这些盐可以这些化合物的自由酸或碱型式与适当碱或酸的化学计量，在水或有机溶剂中或在二化合物的混合物中反应制备；一般优选为非水溶液介质如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。适合盐的列表见在 Remington 氏医药科学(第 17 版)，Mack 出版社，Easton, PA, 1418 页 (1985 年)，其中揭示化合物在此并入供参考。

“前药”意图包含任何通过共价键结合的载剂，当投予该前药至哺乳类个体时在体内释放式 I 所示的活性母药。式 I 化合物的前药通过修饰存在化合物中的官能团而制备，该修饰在常规操作中或体内由母化合物分离。前药包含式 I 化合物，当投予前药或式 I 化合物至哺乳类个体时，该化合物中键合在任何基的羟基、氨基或氢硫基分离而各自形成自由羟基、自由氨基或自由氢硫基。前药实例包含但不限于在式 I 化合物中醇及胺官能团的乙酸盐、甲酸盐及苯甲酸盐衍生物等。

取代基和/或变量的组合仅在这些组合导致稳定化合物时被容许。稳定化合物或稳定结构意指化合物其够稳定而可经历从反应混合物中分离为有用程度的纯度，及配制成有效治疗剂。本发明化合物的“治疗上有效量”一词意指在宿主中可拮抗不正常 CRF 水平，或治疗精神病

症、焦虑或抑郁征状的有效量。

通式 I 化合物可以含有传统无毒性医药上可接受载剂、佐药及赋形剂的剂量单位配方，以口服、局部、非经肠的、吸入或喷雾或直肠方式投药。此处所用“非经肠的”一词包含皮下注射、静脉内、肌内、胸内注射或注入方式。此外，有提供包括通式 I 化合物及医药上可接受载剂的医药配方。1 或多个通式 I 化合物可与 1 或多个无毒性医药上可接受载剂和/或稀释剂和/或佐药，及视须要的其他活性成分一起存在。含有通式 I 化合物的医药组合物可为适合用在口服的型式，例如，片剂、锭剂、糖锭、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊或糖浆或酞剂。

意欲口服使用的组合物可根据制造医药组合物的技艺上任何已知方法制备，这些组合物可含有 1 或多种选自糖化剂、加味剂、着色剂及防腐剂，以提供医药上雅致及味美的制剂。片剂含有与适合制造片剂的无毒性医药上可接受辅药混合的活性成分。这些辅药可为，例如，惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；粒化及分散剂如玉米淀粉或藻醣酸；结合剂如淀粉、明胶或阿拉伯胶，及润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可不包覆或可以已知方法包覆以延缓在胃肠道内的分散及吸收，由而提供长期持续的效力。例如，可用延迟时间物质如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。

口服使用配方也可以硬明胶胶囊存在，其中活性成分是与惰性固体稀释剂混合，例如，碳酸钙、磷酸钙或高岭土；或以软明胶胶囊存在，其中活性成分是与水或油介质如花生油、液状石蜡或橄榄油混合。

水性悬浮液含有与适合制造水性悬浮液的辅药混合的活性物质。这些辅药为悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、氢丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙链烯基吡咯烷酮、黄耆胶树胶及阿拉伯胶树胶；分散或湿润剂可为天然存在的磷脂如卵磷脂，或环氧化物与脂肪酸的缩合产物如聚环氧乙烷硬脂酸酯，或长链脂族醇与环氧乙烷的缩合产物如十七烯氧鲸蜡醇，或衍生自脂肪酸及己糖醇的部分酯与环氧乙烷的缩合产物如聚环氧乙烷山梨糖醇单油酸酯，或衍生自脂肪酸及己糖醇酐的部分酯与环氧乙烷的缩合产物如聚乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。水性悬浮液也可含有 1 或多种防腐剂如乙基或正丙基对羟基苯甲

酸酯、1 或多种着色剂、1 或多种加味剂及 1 或多种糖化剂如蔗糖或糖精。

油性悬浮液可使活性成分悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或在矿物油如液状石蜡中而配制。油性悬浮液可含有稠化剂如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。糖化剂如上示这些，及可添加加味剂以提供美味口服制剂。这些组合物可以添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

适合以加水制备水性悬浮液的可分散粉末及颗粒提供与分散或湿润剂、悬浮剂及 1 或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散或湿润剂及悬浮剂可例示如上述的这些。额外辅药如糖化、加味及着色剂也可存在。

本发明医药组合物也可作为油在水中乳剂的型式。油相可为植物油如橄榄油或花生油，或矿物油如液状石蜡或这些的混合物。适合的乳化剂可为天然存在树胶如阿拉伯胶树胶或西黄蓍胶树胶，天然存在磷脂如大豆、卵磷脂及衍生自脂肪酸及己糖醇酐的酯或部分酯，如山梨糖醇酐单油酸酯，及环氧乙烷与该部分酯的缩合产物如聚环氧乙烷山梨糖醇酐单油酸酯。乳剂也可含有糖化及加味剂。

糖浆或酏剂可以糖化剂如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖而配制。这些配方也可含有润药、防腐剂及加味及着色剂。医药组合物可为无菌注射用水性或油性悬浮液的型式。此悬浮液可根据已知技艺使用这些上述适合的分散或湿润剂及悬浮剂配制。无菌注射制剂也可在无毒性的肠外可接受的稀释剂或溶剂，如 1,3-丁二醇的无菌注射溶液或悬浮液。在可接受赋形剂及溶剂中可使用化合物为水、林格溶液及等张氯化钠溶液。此外，无菌不挥发油传统上使用为溶剂或悬浮介质。为此目的任何温和和不挥发油，包含合成单-或双甘油酯均可使用。此外，脂肪酸如油酸发现有用于注射剂的制备。

通式 I 化合物也可以用在直肠给药的栓剂型式投予。这些组合物可以混合该药与适合的非刺激性辅药而制备，该辅药在常温下为固体但在直肠温度下为液体，因此会在直肠中融化以释出该药。这些物质为椰子脂及聚乙二醇。

通式 I 化合物可在无菌介质中以非经肠方式投予。根据使用的赋形

剂及浓度，药物可悬浮或溶解在赋形剂中。有利化合物，佐药如局部麻醉药、防腐剂及缓冲剂可溶在赋形剂中。

可投予本发明化合物的典型个体为哺乳类，特别是灵长类，尤其是人类。以兽类用途而言，广泛种类的个体皆适合，例如家畜如牛、绵羊、山羊、母牛、猪等；家禽如鸡、鸭、鹅、火鸡等；及驯养动物特别是宠物如狗及猫。以诊断或研究用途而言，广泛种类的哺乳类可为适合个体，包含啮齿动物(如鼠、大鼠、仓鼠)、兔、灵长类及猪如近亲交配猪等。此外，以体外诊断或研究用途而言，上述个体的体液及细胞样品为适用化合物，如哺乳类，特别是灵长类如人的血、尿或组织样品，或述在兽类用途的动物的血尿或组织样品。

约 0.1 毫克至约 140 毫克每公斤体重每天的本发明化合物剂量水平是有用在治疗上示情况(每天每一病人约 0.5 毫克至约 7 克)。可与载剂物质结合以制造成单一剂型的活性成分量是根据被治疗的宿主及投药的特定模式而改变。剂量单位型式通常含有介在约 1 毫克至约 500 毫克间的活性成分。

剂量频率也可根据使用的化合物及治疗特定疾病而改变。然而，治疗大部分中枢神经系统病症时，一天 4 次或更少的剂量控制为优选。治疗压力及沮丧时，一天 1 至 2 次的剂量控制为最优选。

然而，须了解任何特定病人的明确剂量水平是根据种种因素包含使用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、投药时间、投药途径、排泄速率、药物混合及所治疗特定疾病的严重性。

优选本发明化合物具有某些药理特性。这些特性包含但不限于在口服生物有效性、低毒性、低血浆蛋白结合性及合意的体外与体内半衰期。治疗中枢神经系统病症所用的化合物必需可贯穿血脑界线，而治疗周边病症所用的化合物的低脑中水平通常为优选。

分析可用在预测这些合意的药理特性。用在预测口服生物有效性的分析包含运输通过人体肠细胞单层(包含 Caco-2 细胞单层)。对培养的肝细胞的毒性可用在预测化合物毒性。贯穿人体血脑界线的化合物可从经静脉投予该化合物的实验室动物的该化合物脑中水平预测。

血浆蛋白结合性可从白蛋白结合分析预测。这些分析叙述在

Oravcová 等所著的回顾(Journal of Chromatography(色谱法期刊)B、1996年、677 期、1-27 页)。

化合物半衰期与化合物剂量频率成反比。化合物体外半衰期可从微粒体半衰期分析预测，如 Kuhnz 及 Gieschen 所述(Drug Metabolism and Disposition(药物代谢及分解)、1998 年、26 期、1120-1127 页)。

本发明也有关改变 CRF 受体活性的方法，该方法包括使表现这些受体的细胞暴露在有效量的本发明化合物中，其中该化合物是以足以特定地改变在体外表现高水平 CRF₁ 的细胞中对 CRF 的反应信号转导活性的浓度存在溶液中。此方法包含改变体内 CRF 受体的信号转导活性，例如给予病人式 I 化合物，其量足以改变在体外表现高水平 CRF₁ 的细胞中对 CRF 的反应信号转导活性。足以改变对 CRF 受体的反应信号转导活性的化合物量可以 CRF 受体媒介的信号转导分析测定，例如其中 CRF 与细胞表面 CRF 受体结合造成通讯基因表现变化的分析。

本发明也有关包装的医药组合物以治疗与 C5a 受体调节相关的病症，例如，饮食病症、抑郁或压力。该包装的医药组合物包含装有有效量的至少 1 种上述 CRF₁ 受体调节物的容器及用在治疗在病人中与 CRF₁ 受体调节相关病症的说明。

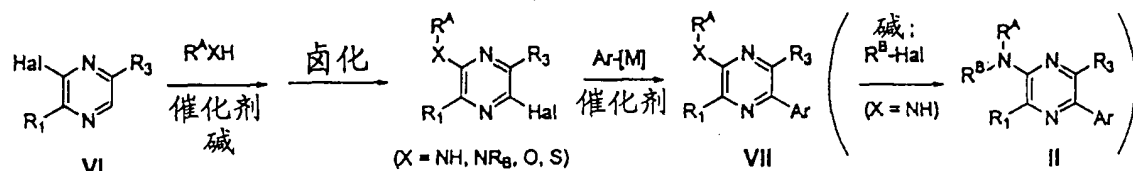
芳基吡嗪类的制备

本发明化合物可以数种在有机合成技艺领域中的技术人员广为知道的方法制备。本发明化合物可使用下述方法与合成有机化学技艺上已知的合成方法一起，或本技术领域技术人员所知的变化方法制备。优选方法包含但不限于下述这些的方法。每一下述的参考例因此在此处合并为参考。制备本发明化合物优选方法包含但不限于方法 I、方法 II 及方法 III 所述化合物。本技术领域技术人员会认同起始原料可变且可使用额外步骤以产生本发明包含的化合物。此处所有述及的参考例因此在此完整合并以为参考。此处所用的缩写如下：

AcOH	乙酸
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇

NaH	氢化钠
NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
THF	四氢呋喃
EX#	实施例编号

5 方法 I (方法 A)



根据一般方法 A, 其中 R_1 及 R_3 如式 I 定义及 Hal 示卤原子(适合化合物为氯或溴), VI 中卤化物可以胺或(硫)醇盐亲核试剂置换。因此, 氨基吡嗪可在温度范围从环境温度至 100°C , 在适合的过渡金属催化剂

10 如(但不限于)乙酸钯(II)或三(二亚苺基丙酮)二钯(0), 配位基如(但不限于)1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘基、二环己基(2-二苯基)膦、三环己基膦或三-第三丁基膦, 及碱如第三-丁氧化钠或钾存在下, 在惰性溶剂如(但不限于)甲苯、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚、DMF 或 N-甲基吡咯烷酮中由 VI 及胺制备。(硫)烃氧基吡嗪可在

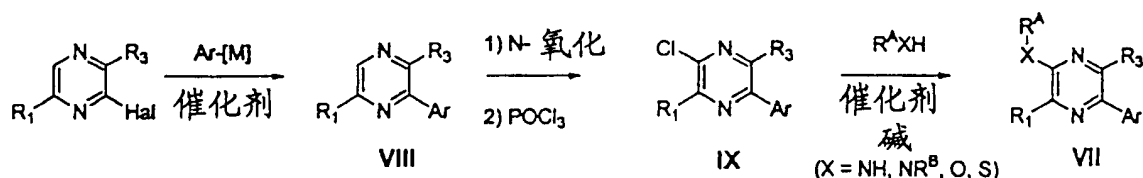
15 环境温度或高达使用溶剂沸点的温度下, 在惰性溶剂如 THF、DMF、N-甲基吡咯烷酮或甲基亚砷中以醇或硫醇的钠或钾盐处理 VI 而制备。卤化可藉本技艺上已知的多种方法完成, 包含以 N-氯代琥珀酰亚胺、溴、N-溴琥珀酰亚胺、三溴吡啶鎓、二溴三苯基膦、碘及 N-碘琥珀酰亚胺, 在溶剂如(但不限于)二氯甲烷、乙酸或甲基亚砷中处理。溴吡嗪

20 可藉与金属芳基试剂(Ar-[M])的过渡金属催化偶合反应而转变为芳基吡嗪 VII。更常使用的试剂/催化剂对包含芳基硼酸/钯(0)(Suzuki 反应; N. Miyaura 及 A. Suzuki、Chemical Review(化学回顾)、1995 年、95 期、页 2457)、芳基三烷基锡/钯(0)(Stille 反应; T. N. Mitchell、Synthesis(合成)、1992 年、803)、芳基锌/钯(0)及芳基格里雅(Grignard)/镍(II)。钯(0)

25 示以多种金属/配位基对组合构成的催化是, 该金属/配位基对组合包含但不限于四(三苯基膦)钯(0)、乙酸钯(II)/三(邻甲苯基)膦、三(二亚苺基丙酮)二钯(0)/三-第三丁基膦及二氯[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]钯(0)。镍(II)示含镍催化剂如[1,2-双(二苯基膦)乙烷]二氯镍(II)及[1,3-双(二苯基

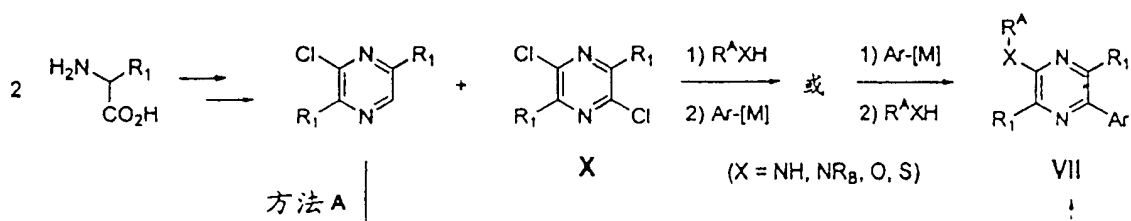
膦)丙烷]二氯镍(II)。当 X 为 NH, 芳基吡嗪 VII 可进一步以 N-烃化转变为 VIII。N-H 基在惰性溶剂如(但不限于)THF、DMF 或甲基亚 中以强碱去质子, 该强碱例如(但不限于)碱金属氢化物、碱金属氨化物或碱金属炔氧化物。烃化可使用烷基卤化物(适合化合物为溴化物或碘化物)在温度范围自 0°C 至 100°C 下进行。

方法 II (方法 B)



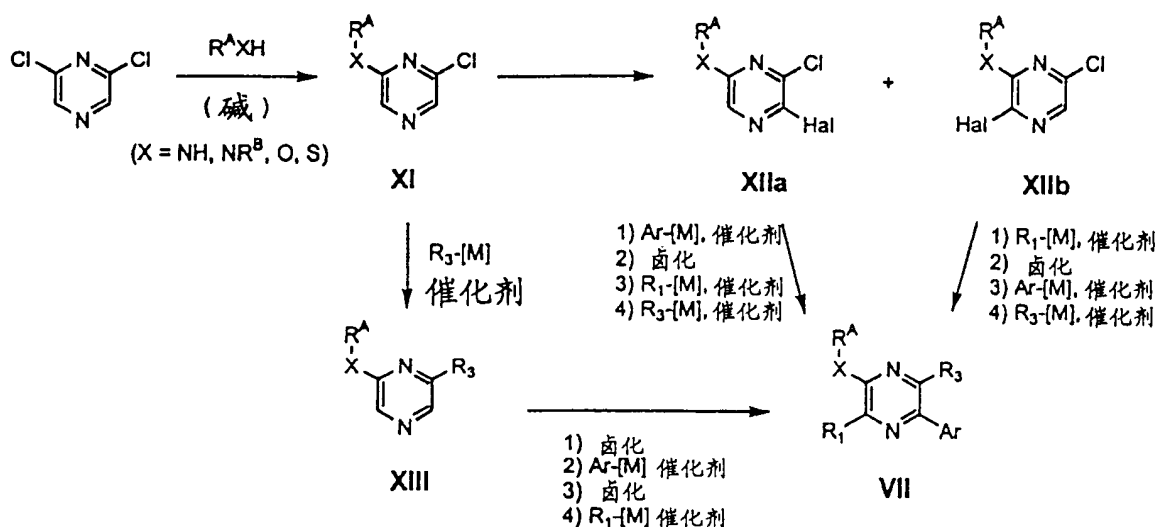
在另一方法中, 式 VII 化合物可以概述在方法 II 化合物制备。叙述在方法 A 的卤吡嗪 VI 的过渡金属催化偶合可提供中间物 VIII。较小空间位阻的氮的氧化可以使用多种本技艺上已知的氧化剂, 其包含间-氯过氧苯甲酸、三氟过乙酸、过氧化氢及单过氧苯二甲酸。N-氧化物可藉氯氧化磷的作用在温度范围自环境温度至 100°C 下进行重新排列而产生氯吡嗪 IX。如方法 A 所述以氮、氧或硫亲核试剂取代氯可提供式 VII 化合物。

方法 III (方法 C)



此外另一制备式 VII 化合物的方法说明在方法 III 中。式 X 化合物 (3,6-二烷基-2,5-二氯吡嗪)可自 2-烷基甘氨酸根据已知文献的程序制备 (参考文献: Chemical and Pharmaceutical Bulletin of Japan(日本化学及医药会刊)1979, 27, 2027)。如方法 A 所述以亲核试剂取代一个氯, 接着以 Suzuki-型偶合取代另一个可提供式 VII 化合物。

方法 IV (方法 D)



又另一制备式 VII 化合物的方法说明在方法 IV 中。

购得的 2,6-二氯吡嗪可以氮、氧或硫亲核试剂进行单一取代以产生 XI。因此，X 可与胺在溶剂如(但不限于)二氯甲烷、乙腈、THF、DMF、N-甲基吡咯烷酮、甲基亚砷、甲醇、乙醇及异丙醇中，在 0°C 至溶剂沸点的温度范围下反应。此外，X 可与钠或钾的(硫)醇盐在惰性溶剂如(但不限于)THF、DMF、N-甲基吡咯烷酮或甲基亚砷中，在 0°C 至室温的温度范围下反应。所得单氯吡嗪 XI 可使用方法 A 所述条件卤化以产生溴化物的立体异构物 XIIa 及 XIIb 混合物。如方法 A 所述的 XIIa 的过渡金属催化(杂)芳基-芳基偶合及接续的另一卤化反应可提供 VII($\text{R}_1 = [\text{Ia}]$, $\text{R}_3 = \text{Cl}$)，其可进一步藉由以多种相同或相异亲核试剂($\text{R}_1\text{-[M]}$ 及 $\text{R}_3\text{-[M]}$)在过渡金属催化剂存在或不存在下，相继或同时地取代 1 或两个卤原子而转化为 VII。前述亲核试剂可包含钠或钾的(硫)醇盐、烷基胺及有机金属试剂如(但不限于)烷基格里雅试剂、烷基硼酸或其酯、或烷基锡烷。前述过渡金属催化剂可示钯或镍催化剂，如方法 A 所述。另一立体异构物溴化物 XIIb 也可藉由改变转化顺序的次序而转化为 VII。本技术领域的技术人员也明了可进一步改变转化次序以中间物 XIII 的方法来制备式 VII 化合物。

如上讨论化合物，优选本发明芳基吡嗪类在标准体外 CRF 受体结合分析中展现良好活性，特别是如下述实施例 96 所定义的分析。此处关在“标准体外受体结合分析”意指下述实施例 96 中定义的方法。一般优选本发明化合物的优选芳基吡嗪类在该如下述实施例 96 中例示的标准体外 CRF 受体结合分析中，具有约 10 微摩尔或更少的 IC_{50} ，又优

选约 100 纳摩尔或更少的 IC_{50} ，甚至更优选约 10 纳摩尔或更少或甚至 1 纳摩尔或更少的 IC_{50} 。

实施例

5 本发明化合物的制备进一步以下述实施例说明，其不应解释为限制本发明的范围及精神在其中所述的特定程序及化合物。

使用购买的试剂而无进一步纯化。室温或环境温度指 20 至 25°C。真空浓缩意味着使用旋转蒸发器。TLC 指薄层色谱法。质子核磁共振 (1H NMR) 光谱数据是在 300 或 400 MHz 获得。质谱数据是以 CI 或 APCI
10 方法获得。

实施例 1

[N-(1-乙基)丙基]-5-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二甲氧基苯基; R_2 = -N-(1-乙基)丙基; R_1 = R_3 = CH_3]

A. 在氮气下添加 1-乙基丙基胺(1.0 毫摩尔)至 2-氯-3,6-二甲基吡嗪
15 (0.83 毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(2 摩尔%)及 BINAP(6 摩尔%)
在乙二醇二甲醚的混合物中，接着加入第三丁氧化钠(1.25 毫摩尔)。在
70 至 80°C 下搅拌混合物 2.5 小时，以氯化铵水溶液稀释，及以 1: 1
己烷-Et₂O 萃取。将混合的萃取物干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及在硅胶
(10: 1 至 4: 1 己烷-Et₂OAc 洗提液)以色谱法分析而得氨基。

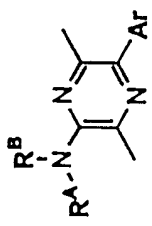
20 B. N-(1-乙基)丙基-3,6-二甲基吡嗪-2-胺(0.72 克; 3.7 毫摩尔)在二
氯甲烷(20 毫升)的溶液冷却至 0°C 及以部分地加入 N-溴琥珀酰亚胺
(0.72 克; 4.1 毫摩尔)。添加后，进一步搅拌混合物 1 小时并使其回温
至室温。然后在真空下浓缩混合物至小体积、以己烷滴定、过滤、以
己烷洗涤，及浓缩滤液及在硅胶以色谱法分析而得溴化物(1.07 克)。

25 C. 在室温下搅拌 5-溴-[N-(1-乙基)丙基]-3,6-二甲基吡嗪-2-胺(0.40
克; 1.47 毫摩尔)及四(三苯基磷)钨(0)(33 毫克; 2 摩尔%)
在乙二醇二甲醚(8 毫升)中的混合溶液 15 分钟，此时依序添加 2,4-二甲氧基苯硼酸
(1.76 毫摩尔)及碳酸钠水溶液(1.0M, 4 毫升)。加热混合物至 75°C 并搅
拌 1.5 小时，然后以 0.1N 氢氧化钠稀释及以 1: 1 己烷-乙醚萃取二次。
30 将混合的萃取物干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及在硅胶(4: 1 至 1: 1 己烷
-Et₂OAc)以色谱法分析而得标题化合物(0.50 克)：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95 (t, 6H), 1.6 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (br d, 1H), 4.1 (br q, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.55 (d, 1H) 7.2 (d, 1H); MS (CI) 330.

表 I 中实施例2-20a可依实施例1中所述方法制备。

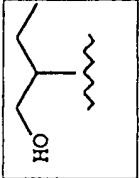
表 I



实施例#	RA	RB	Ar	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	名称
2	H	1-乙基丙基	2,4-二氧苯基	1.0 (t, 6H), 1.6 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.05 (br, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.45 (s, 1H)	338	3,6-二甲基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二氧苯基)吡嗪-2-胺
3	H	1-乙基丙基	4-甲氧基-2-甲基苯基	1.0 (t, 6H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (br, 1H), 4.1 (br, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (s, 1H)	326	3,6-二甲基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
4	H	1-乙基丙基	3-氧基苯基	0.95 (t, 6H), 1.6 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.1 (br, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (s, 1H)	295	3,6-二甲基-N-(1-乙基丙基)-5-(3-氧基苯基)吡嗪-2-胺
5	H	1-甲氧基-2-丁基	2,4-二氧苯基	1.0 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.25 (br, 1H), 4.55 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.45 (s, 1H)	354	3,6-二甲基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2,4-二氧苯基)吡嗪-2-胺

6	H	1-甲基-2-丁基	2,4-二甲氧基苯基	1.0 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.25 (br, 1H), 4.4 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.2 (d, 1H)	346	3,6-二甲基-N-(1-甲基-2-丁基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺
7	2-甲氧基甲氧基-1-吡咯烷		2,4-二氯苯基	1.9 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.3 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.4 (br, 1H), 3.6 (dd, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 7.3 (s, 2H), 7.5 (s, 1H)	366	2-(2,4-二氯苯基)-5-[2-(甲氧基甲氧基)吡咯烷-1-基]-3,6-二甲基吡啶
8	2-甲氧基甲氧基-1-吡咯烷		2,4-二甲氧基苯基	1.9 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.3 (dd, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.2 (d, 1H)	358	2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-[2-(甲氧基甲氧基)吡咯烷-1-基]-3,6-二甲基吡啶
9	H	1-丙基丁基	2,4-二氯苯基	1.0 (t, 6H), 1.3 - 1.6 (m, 8H), 2.2 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.0 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (s, 1H)	366	3,6-二甲基-N-(1-丙基丁基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-胺
10	H	1-丙基丁基	4-甲氧基-2-甲基苯基	1.0 (t, 6H), 1.3 - 1.6 (m, 8H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (d, 1H)	342	3,6-二甲基-N-(1-丙基丁基)-5-(2-甲基-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺
11	H	1-丙基丁基	4-氯-2-甲基苯基	1.0 (t, 6H), 1.3 - 1.6 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.0 (d, 1H), 4.25 (br, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (s, 1H)	346	3,6-二甲基-N-(1-丙基丁基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡啶-2-胺
12	H	1-丙基丁基	4-二甲基胺基-2-三氟甲基苯基	1.0 (t, 6H), 1.3 - 1.6 (m, 8H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.0 (s, 6H), 3.9 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (d, 1H)	409	3,6-二甲基-N-(1-丙基丁基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲胺基苯基)吡啶-2-胺
13	H	1-苯基丙基	2,4-二氯苯基	1.0 (t, 3H), 1.9 - 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.6 (d, 1H), 5.15 (q, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 8H)	386	3,6-二甲基-N-(3-苯基丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-胺

14	H	1-苯基丙基	4-甲氧基-2-甲基苯基	1.0 (t, 3H), 1.9 – 2.1 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.5 (d, 1H), 5.15 (q, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.2 – 7.4 (m, 5H)	362	3,6-二甲基-N-(3-苯基丙基)-5-(2-甲基-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺
15	H	1-苯基丙基	4-氯-2-甲基苯基	1.0 (t, 3H), 1.9 – 2.1 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.5 (d, 1H), 5.15 (q, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 – 7.4 (m, 7H)	366	3,6-二甲基-N-(3-苯基丙基)-5-(2-氯-4-甲基苯基)吡啶-2-胺
16	H	1-苯基丙基	4-二甲氧基-2-三氟甲基苯基	1.0 (t, 3H), 1.8 – 2.1 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.0 (s, 6H), 4.5 (d, 1H), 5.15 (q, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 – 7.4 (m, 5H)	429	3,6-二甲基-N-(3-苯基丙基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺
17	H	1-丙基丁基	2,4-二甲氧基苯基	1.0 (t, 6H), 1.3 – 1.6 (m, 8H), 2.2 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.9 (d, 1H), 4.25 (br, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.2 (d, 1H)	358	3,6-二甲基-N-(1-丙基丁基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺
18	H	1-苯基丙基	2,4-二甲氧基苯基	1.0 (t, 3H), 1.9 – 2.1 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.5 (d, 1H), 5.15 (q, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 – 7.4 (m, 5H)	378	3,6-二甲基-N-(3-苯基丙基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺
19	H	1-乙基丙基	4-氯-2-甲基苯基	1.0 (t, 6H), 1.4 – 1.6 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.0 – 4.1 (br, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (s, 1H)	318	3,6-二甲基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡啶-2-胺
20	H	1-乙基丙基	4-二甲氧基-2-三氟甲基苯基	1.0 (t, 6H), 1.4 – 1.6 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.0 (s, 6H), 4.0 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (d, 1H)	381	3,6-二甲基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺

20a	H		2,4-二氯苯基	0.89 (t, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.72 (s, 1H); HCl salt	340,	2-((5-(2,4-二甲基苯基)-3,6-二甲基吡嗪-2-基)胺基)丁-1-醇
-----	---	---	----------	---	------	--

实施例 21**[N-(1-乙基)丙基]-3,6-二甲基-5-(2,4,6-三甲基苯基)吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4,6-三甲基苯基; R₂ = -N-(1-乙基)丙基; R₁ = R₃ = CH₃]

在室温下添加[1,3-双(二苯膦)丙烷]二氯镍(II)(40 毫克)至实施例 1B
 5 中所得 5-溴-[N-(1-乙基)丙基]-3,6-二甲基吡嗪-2-胺(200 毫克)在 THF(4
 毫升)的溶液中。10 分钟后,缓慢滴加入 2,4,6-三甲基苯基溴化镁(1.0M
 在 THF 中, 4 毫升)。在室温下搅拌混合物 1 天,然后回流整夜。所得
 深色溶液倒入氯化铵水溶液及以乙醚萃取二次。混合的萃取物经干燥
 (硫酸钠)、过滤、浓缩及以色谱法分析而得所求产物(87 毫克):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.0 (t, 6H), 1.5 – 1.7 (m, 4H), 1.95 (s,
 10 3H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.95 (br, 1H), 4.1 (br, 1H), 6.9 (s, 2H).

实施例 22**3-乙基-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲基-5-(2,4,6-三甲基苯基)吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4,6-三甲基苯基; R₂ = -N-(1-乙基)丙基; R₁ = CH₂CH₃ R₃ =
 CH₃]

15 在 0°C 下添加正丁基锂(2.5M 在己烷中, 0.24 毫升)至[N-(1-乙基)
 丙基]-3,6-二甲基-5-(2,4,6-三甲基苯基)吡嗪-2-胺(74 毫克; 0.24 毫摩尔)
 在 THF(2 毫升)的溶液中。10 分钟后,在 0°C 下加入碘甲烷(0.020 毫升)。
 混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟,然后将混合物倒入氯化铵水溶液及以
 Et₂O 萃取。萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及残余物以制备型
 20 TLC(10%EtOAc 在己烷中, 展开 3 次)纯化而得标题化合物(17 毫克):

¹H NMR
 (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.0 (t, 6H), 1.25 (t, 3H), 1.5 – 1.7 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.3 (s,
 3H), 2.65 (q, 2H), 4.05 (m, 2H), 6.9 (s, 2H).

实施例 23**3,6-二乙基-5-(2,4-二甲氧基苯基)-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4-二甲氧基苯基; R₂ = -N-(1-乙基)丙基; R₁ = R₃ = CH₂CH₃]

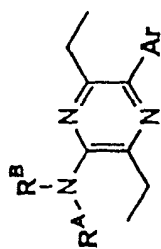
25 2-氯-3,6-二乙基吡嗪(Chem. Pharm. Bull. Jap., 27, 2027 (1979))依实
 施例1中所述步骤转化为所求产物:

¹H NMR (CDCl₃, 300
MHz) δ 0.95 (t, 6H), 1.15 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 2.45 (q, 2H), 2.65 (q, 2H), 3.75
(s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.0 - 4.2 (br, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.2 (d, 1H).LC-MS: 358

表II中实施例24-28可依实施例23所述之一般程序制备。

实施例 #	RA	RB	Ar	1H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	名稱
23a	H	1-乙基丙基	2-甲氧基-4-三氟- 甲氧基苯基	0.96 (t, 6H), 1.15 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.66 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (br. 2H), 6.77 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.27 (d, 1H)	412	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5- (2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基) 吡嗪-2-胺
23b	H	1-乙基丙基	4-甲氧基-2-三氟- 甲氧基苯基	0.96 (t, 6H), 1.15 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.45 (q, 2H), 2.63 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (br. 2H), 6.86 (brs, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H)	412	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5- (2-三氟甲氧基-4-甲氧基苯基) 吡嗪-2-胺
23c	H	1-乙基丙基	2-甲氧基-4-三氟- 甲氧基苯基	0.96 (t, 6H), 1.15 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.63 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)	396	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5- (2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基) 吡嗪-2-胺

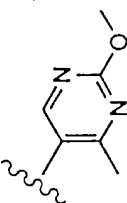
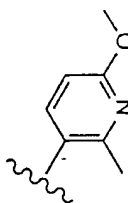
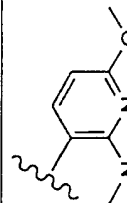
表 II

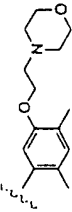
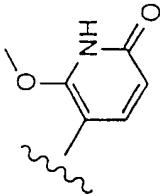


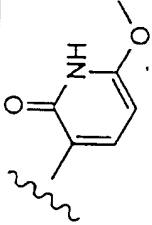
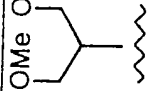
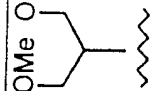
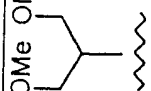
23d	H	1-乙基丙基	4-甲氧基-2,3-二氯 甲基苯基	0.96 (t,6H), 1.11 (t,3H), 1.24 (t,3H), 1.57 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.34 (q,2H), 2.63 (q,2H), 3.87 (s,3H), 4.10 (m, 2H), 7.07 (dd,1H), 7.24 (d,1H), 7.25 (s,1H)	396	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5- (2-三氟甲基-4-甲氧基苯基) 吡嗪-2-胺
23e	H	1-乙基丙基	2-甲氧基-4-甲基- 苯基	0.95 (t,6H), 1.14 (t,3H), 1.28 (t,3H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.38 (s,3H), 2.46 (m,2H), 2.64 (q,2H), 3.75 (s,3H), 4.10 (m, 2H), 6.74 (s,1H), 6.82 (d,1H), 7.14 (d,1H)	342	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5- (2-甲氧基-4-甲基苯基) 吡嗪-2-胺
23f	H	1-乙基丙基	2,4-二氯-3-甲氧基 苯基	0.96 (t,6H), 1.17 (t,3H), 1.27 (t,3H), 1.57 (m,2H), 1.69 (m,2H), 2.44 (m,2H), 2.64 (q,2H), 4.10 (m, 2H), 7.20 (s,1H), 7.22 (d,1H), 7.44 (d,1H)	466	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5- (2,4-二氯-3-甲氧基苯基) 吡嗪-2-胺
23g	H	1-乙基丙基	2,4-二氯苯基	0.96 (t,6H), 1.14 (t,3H), 1.28 (t,3H), 1.57 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.43 (m,2H), 2.64 (q,2H), 4.12 (m, 2H), 7.25 (d,1H), 7.30 (dd,1H), 7.46 (d,1H)	366	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5- (2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
24	H	1-甲氧基-2-丁基	2,4-二氯苯基		382	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)- 5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
25	H	1-甲基丙基	2,4-二氯苯基		352	3,6-二乙基-N-(1-甲基丙基)- 5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺

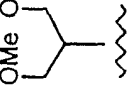
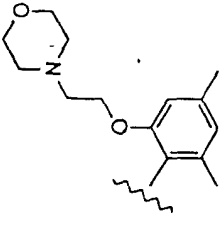
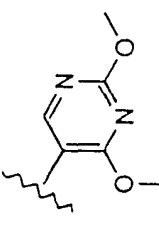
26	H	1-苯基乙基	2,4-二氯苯基		400	3,6-二乙基-N-(2-苯基乙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡啶-2-胺
27	H	1-丙基丁基	4-氯-2-甲基苯基		374	3,6-三乙基-N-(1-丙基丁基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡啶-2-胺
28	H	1-甲氧基-2-丁基	4-氯-2-甲基苯基		362	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡啶-2-胺
29	H	1-甲基丙基	4-氯-2-甲基苯基		332	3,6-二乙基-N-(1-甲基丙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡啶-2-胺
30	H	1-苯基乙基	4-氯-2-甲基苯基		380	3,6-二乙基-N-(2-苯基乙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡啶-2-胺
31	H	1-丙基丁基	4-甲氧基-2-甲基苯基		370	3,6-二乙基-N-(1-丙基丁基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡啶-2-胺
32	H	1-甲氧基-2-丁基	4-甲氧基-2-甲基苯基		358	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2-甲基-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺
33	H	1-甲基丙基	4-甲氧基-2-甲基苯基		328	3,6-二乙基-N-(1-甲基丙基)-5-(2-甲基-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

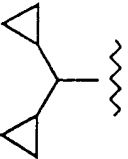
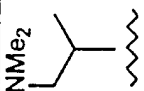
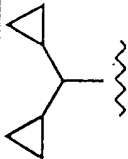
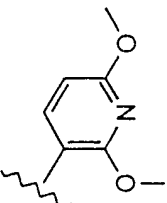
34	H	1-丙基丁基	2,4-二甲氧基苯基		386	3,6-二乙基-N-(1-丙基丁基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
35	H	1-甲氧基-2-丁基	2,4-二甲氧基苯基		374	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
36	H	1-甲基丙基	2,4-二甲氧基苯基		344	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基丙基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
37	H	1-苯基乙基	2,4-二甲氧基苯基		392	3,6-二乙基-N-(2-苯基乙基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
38	H	苄基	2,4-二甲氧基苯基		378	3,6-二乙基-N-苄基-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
39	H	2-甲基-1-苯基丙基	2,4-二甲氧基苯基		420	
40	H	1-丙基丁基	2-氯-4-(二甲基胺基)苯基		403	3,6-二乙基-N-(1-丙基丁基)-5-(2-氯-4-二甲基胺基苯基)吡嗪-2-胺
41	H	1-甲氧基-2-丁基	2-氯-4-(二甲基胺基)苯基		391	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2-氯-4-二甲基胺基苯基)吡嗪-2-胺
42	H	1-甲基丙基	2-氯-4-(二甲基胺基)苯基		361	3,6-二乙基-N-(1-甲基丙基)-5-(2-氯-4-二甲基胺基苯基)吡嗪-2-胺

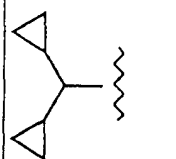
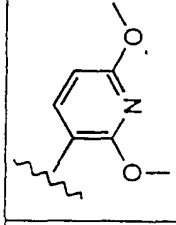
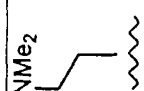
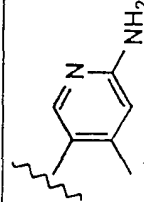
43	H	2-甲基丙基	2-氯-4-(二甲基胺基)苯基		361	3,6-二乙基-N-(2-甲基丙基)-5-(2-氯-4-二甲胺基苯基)吡嗪-2-胺
44	H	1-苯基乙基	2-氯-4-(二甲基胺基)苯基		409	3,6-二乙基-N-(2-苯基乙基)-5-(2-氯-4-二甲胺基苯基)吡嗪-2-胺
45	H	1-丙基丁基	4-二甲胺基-2-(三氟甲基)苯基		437	3,6-二乙基-N-(1-丙基丁基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲胺基苯基)吡嗪-2-胺
46	H	1-甲氧基-2-丁基	4-二甲胺基-2-(三氟甲基)苯基		425	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲胺基苯基)吡嗪-2-胺
46a	H	1-乙基丙基				5-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-5-基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
46b	H	1-乙基丙基				5-(2-甲氧基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
46c	H	1-乙基丙基				5-(2-二甲胺基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺

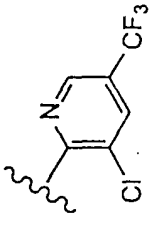
46d	H	1-乙基丙基	5-氯-2,4-二甲基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二甲基-5-氯苯基)吡嗪-2-胺
46e	H	1-乙基丙基	2,4-氯-5-甲基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二甲基-5-甲基苯基)吡嗪-2-胺
46f	H	1-乙基丙基				5-[2,4-二甲基-5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
46g	H	1-乙基丙基	2,4-二甲基-5-甲氧基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二甲基-5-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
46h	H	1-乙基丙基	2-甲基-4-甲氧基苯基		342	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
46i	H	1-乙基丙基	2-甲基-4-氯苯基		382	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡嗪-2-胺
46j	H	1-乙基丙基			345	5-[5-(1-乙基丙基胺基)-3,6-二甲基吡嗪-2-基]-6-甲氧基吡嗪-2(3H)-酮

46k	H	1-乙基丙基			345	3-[5-(1-乙基丙基胺基)-3,6-二甲基吡啶-2-基]-6-甲氧基吡啶-2(3H)-酮
47	H	1-甲基丙基	4-二甲基胺基-2-(三氟甲基)苯基		395	3,6-二乙基-N-(1-甲基丙基)-5-(2-三氟甲基-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺
47a	H		2-甲氧基-4,6-二甲基苯基	1.10 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.71 (s, 1H)	388	3,6-二乙基-N-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)吡啶-2-胺
47b	H		2,4-二甲氧基苯基	1.14 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.53 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.52 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.18 (d, 1H)	390	3,6-二乙基-N-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺
47c	H		2,4-二氯苯基	1.14 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 2.43 (b, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.56 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.48 (m, 1H)	398	3,6-二乙基-N-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-胺

47d	H	OMe OMe 		1.11 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.29 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.54 (m, 6H), 3.68 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.70 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.72 (s, 1H)	487	3,6-二乙基-N-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-5-[2,4-二甲基-6-(2-噻吩-4-基乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺
47e	H	1-乙基丙基	4-氟-2-甲基苯基	0.98 (t, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 4.1 (b, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.15 (m, 1H)	330	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氟苯基)吡嗪-2-胺
47f	2-甲氧基乙基	2-甲氧基乙基	2,4-二氯苯基	1.13 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.5 (b, 2H), 2.84 (q, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.6 (m, 8H), 7.31 (m, 2H), 7.49 (s, 1H)	413	3,6-二乙基-N,N-(2-甲氧基乙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
47g	丙基	環丙基甲基	2,4-二氯苯基	0.12 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.91 (t, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.15 (m, 3H), 1.3 (m, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.5 (b, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.49 (s, 1H)	391	3,6-二乙基-N-丙基-N-(環丙基甲基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
47h	H	1-乙基丙基		0.94 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.42 (q, 2H), 2.62 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 8.2 (s, 1H)	361	5-(2,4-二甲氧基噻吩-5-基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺

47i	H	1-乙基丙基	2,4-双(三氟甲基)-6-甲氧基苯基	0.98 (t, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.29 (q, 2H), 2.61 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.60 (s, 1H)	464	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,4-双-三氟甲基-6-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
47j	H		2,4-二氯苯基	0.5 (m, 8H), 1.03 (m, 2H), 1.1 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.4 (b, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.46 (s, 1H)	390	3,6-二乙基-N-(二环丙基甲基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
47k	H		2,4-二氯苯基	1.16 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.35 (d, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.5 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 5.15 (b, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.47 (s, 1H)	381	N'-[3,6-二乙基-(5-2,4-二氯苯基)吡嗪-2-基]-N ¹ , N ¹ -二甲基丙烷-1,2-二胺
47l	H		2,4-二甲氧基苯基	0.48 (m, 8H), 1.05 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.41 (q, 2H), 2.69 (q, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.31 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.17 (d, 1H)	382	3,6-二乙基-N-(二环丙基甲基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
47m	H	1-乙基丙基		0.97 (t, 6H), 1.15 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.6 (m, 4H), 2.46 (q, 2H), 2.65 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)	359	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-胺

47n	H			0.44 (m, 8H), 1.03 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 2.67 (q, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.34 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)	383	3,6-二乙基-N-(2-乙氧基丙基)-5-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-胺
47o	丙基	NMe ₂ 	2,4-二氯苯基	0.90 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.5 (b, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (s, 1H)	409	3,6-二乙基-N-丙基-N-(2-二甲氧基乙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
47p	H	1-乙基丙基	4-氯-2-甲基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡嗪-2-胺
47q	H	1-乙基丙基	2-氯-4-甲氧基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
47r	H	1-乙基丙基				3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-胺基-4-甲基吡啶-2-基)吡嗪-2-胺
47s	乙基	1-乙基丙基	2,4-二氯苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
47t	H	1-乙基丙基	2-氯-4-三氟甲基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡嗪-2-胺

47u	H	1-乙基丙基	4-氟基-2-甲基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲基-4-氯苯基)吡嗪-2-胺
47v	H	1-乙基丙基	4-氟基-2-三氟甲基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-三氟甲基-4-氯苯基)吡嗪-2-胺
47w	H	1-乙基丙基	2-氟基-4-甲氧基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
47x	H	1-乙基丙基				3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(3-三氟甲基-5-氯吡啶-6-基)吡嗪-2-胺
47y	H	1-乙基丙基	2-氟基-4-三氟甲基苯基			3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-氟-4-三氟甲基苯基)吡嗪-2-胺
47z	甲基	1-乙基丙基	2-氯-4-甲氧基苯基			3,6-二乙基-N-甲基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-氯-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
48	H	1-苯基乙基	4-二甲基胺基-2-(三氟甲基)苯基	443		3,6-二乙基-N-(2-苯基乙基)-5-(2-三氟甲基-4-二甲胺基苯基)吡嗪-2-胺

实施例 48a

3,6-二乙基-5-(2,4-二乙氧基)苯基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二乙氧基苯基; R₂ = -N-(1-乙基)丙基; R₁ = R₃ = CH₂CH₃]

- A. 在-78℃下添加 BBr₃(1N, 6 毫升)至 3,6-二乙基-5-(2,4-二乙氧基)苯基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(910 毫克, 2.54 毫摩尔)(在实施例 23 中获得)在二氯甲烷的溶液中。混合物搅拌 10 分钟然后逐渐回温至室温, 将其倒入冰-水中的前搅拌 3 小时, 以二氯甲烷萃取。水层以饱和 NaHCO₃ 碱化及以二氯甲烷萃取。混合的萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及残余物以管柱(20%EtOAc 在己烷中)纯化而得黄色油状的 3,6-二乙基-5-(2,4-二乙氧基)苯基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(590 毫克, 71%):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ

0.94 (t,6H), 1.30(t,3H), 1.36(t,3H), 1.57(m,2H), 1.67(m,2H), 2.62(q,2H), 2.86(q,2H), 4.15(m, 2H), 6.41(d,1H), 6.51(d,1H), 7.27(d,1H). LC-MS: 330 (M+1).

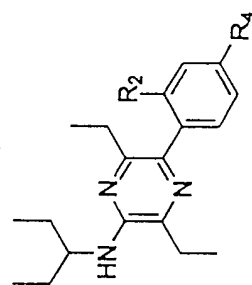
- B. 上述黄色油(60 毫克, 0.182 毫摩尔)溶在 DMF(2 毫升)及在 K₂CO₃(125 毫克)存在下在 75℃下以碘乙烷(0.072 毫升, 0.9 毫摩尔)烃化 2 小时。然后反应混合物以水稀释及以 EtOAc 萃取。萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及残余物以管柱(2.5%MeOH 在二氯甲烷中)纯化而得油状的标题化合物(49 毫克, 70%):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ 0.96 (t,6H), 1.13(t,3H), 1.27(m,6H), 1.42(t,3H), 1.57(m,2H), 1.67(m,2H), 2.47(m,2H), 2.66(q,2H), 3.95-4.15(m, 6H), 6.49(s,1H), 6.53(d,1H), 7.15(d,1H). LC-MS: 387 (M+1).

实施例 48b 至 48k 可依实施例 48a 所述一般程序制备。

表 IIa



實施例 #	R ₂	R ₄	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS(Cl)	名稱
48b	OH	OCH ₃	0.95 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.31 (d, 1H)	344 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-羟基-4-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺
48c	OH	OCH ₂ CH ₃	0.95 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.62 (q, 2H), 2.87 (q, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.30 (d, 1H)	358 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-羟基-4-乙氧基苯基)嘧啶-2-胺
48d	OH	OCH(CH ₃) ₂	0.95 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.35 (d, 6H), 1.37 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.87 (q, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.28 (d, 1H)	372 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-羟基-4-(2-丙氧基)苯基)嘧啶-2-胺
48e	OH	OCHF ₂	0.95 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.86 (q, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.18 (brs, 1H), 6.54 (t, J=74 Hz, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.36 (d, 1H)	380 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-羟基-4-二氟甲氧基苯基)嘧啶-2-胺

48f	OCH ₃	OH	0.95 (t,6H), 1.13 (t,3H), 1.29 (t,3H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.45 (q,2H), 2.70 (q,2H), 3.68 (s,3H), 4.10 (m, 2H), 6.32 (d,1H), 6.33 (s,1H), 6.99 (d,1H)	344 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲氧基-4-羟基苯基)吡嗪-2-胺
48g	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	0.95 (t,6H), 1.14 (t,3H), 1.28 (t,3H), 1.43 (t,3H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.46 (q,2H), 2.65 (q,2H), 3.74 (s,3H), 4.07 (q, 2H), 4.10 (m,2H), 6.51 (d,1H), 6.54 (dd,1H), 7.15 (d,1H)	372 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲氧基-4-乙氧基苯基)吡嗪-2-胺
48h	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	0.95 (t,6H), 1.14 (t,3H), 1.28 (t,3H), 1.33 (d,6H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.46 (q,2H), 2.65 (q,2H), 3.74 (s,3H), 4.02 (d, 1H), 4.08 (m,1H), 4.59 (m,1H), 6.51 (d,1H), 6.54 (dd,1H), 7.15 (d,1H)	386 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲氧基-4-(2-丙氧基)苯基)吡嗪-2-胺
48i	OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	0.95 (t,6H), 1.14 (t,3H), 1.18 (br, 6H), 1.28 (t,3H), 1.34 (d,6H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.46 (m,2H), 2.65 (q,2H), 4.02 (br, 1H), 4.10 (m,1H), 4.34 (m,1H), 4.55 (m,1H), 6.48 (d,1H), 6.54 (dd,1H), 7.15 (d,1H)	414 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[2,4-双-(2-丙氧基)苯基]吡嗪-2-胺
48j	OCHF ₂	OCHF ₂	0.96 (t,6H), 1.16 (t,3H), 1.28 (t,3H), 1.57 (m,2H), 1.69 (m,2H), 2.46 (q,2H), 2.63 (q,2H), 4.15 (m,2H), 6.51 (t, J=75Hz, 1H), 6.55 (t, J=74Hz, 1H), 7.03 (s,1H), 7.04 (d,1H), 7.35 (d,1H)	430 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,4-双-三氟甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
48k	OH	CH ₃	0.95 (t,6H), 1.14 (t,3H), 1.28 (t,3H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.38 (s,3H), 2.46 (q,2H), 2.65 (q,2H), 3.75 (s,3H), 4.02 (d, 1H), 4.08 (m,1H), 6.74 (s,1H), 6.69 (d,1H), 7.13 (d,1H)	342 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-羟基-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
48l	OCH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	0.95 (t,6H), 1.16 (t,3H), 1.25 (t,3H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.38 (s,3H), 2.54 (q,2H), 2.68 (q,2H), 3.74 (t,2H), 4.11 (m, 2H), 4.22 (m,2H), 6.83 (d,1H), 6.87 (s,1H), 7.07 (d,1H)	372 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-羟基乙氧基-4-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺

48m	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	CH_3	:	0.95 (t,6H), 1.12 (t,3H), 1.25 (t,3H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.36 (s,3H), 2.48 (m,2H), 2.63 (q,2H), 3.23 (s,3H), 3.58 (t,2H), 4.02 (d,1H), 4.04 (t,2H), 4.11 (m,1H), 6.76 (s,1H), 6.83 (d,1H), 7.14 (d,1H)	386 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基吡嗪-2-胺
48n	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3		0.94 (t,6H), 1.12 (t,3H), 1.25 (t,3H), 1.55 (m,2H), 1.67 (m,2H), 2.15 (s,6H), 2.36 (s,3H), 2.48 (m,2H), 2.58 (t,2H), 2.63 (q,2H), 4.00 (t,2H), 4.02 (d,1H), 4.11 (m,1H), 6.74 (s,1H), 6.83 (d,1H), 7.14 (d,1H)	399 (M+1)	3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-二甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基吡嗪-2-胺

实施例 48o

[N-(1-乙基)丙基]-5-[(2-二甲氨基-4-甲基) 吡啶-5-基]-3,6-二乙基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = (2-二甲氨基-4-甲基) 吡啶-5-基; R₂ = -N-(1-乙基)丙基; R₁ = R₃ = CH₂CH₃]

在实施例 23 中获得的 5-溴-3,6-二乙基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺与实施例 21 中获得的[(2-二甲氨基-4-甲基)吡啶-5-基]溴化镁反应以产生标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.96 (t,6H), 1.14(t,3H), 1.28(t,3H), 1.57(m,2H), 1.67(m,2H),2.12(s,3H), 2.48(m,2H), 2.64(q,2H), 3.12(s,6H), 4.10(m, 2H), 6.43(s,1H), 7.89(s,1H). LC-MS: 356

10 实施例 49

[N-(1-乙基)丙基]-5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)-3,6-二甲基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2-甲氧基-4,6-二甲基苯基; R₂ = -N-(1-乙基)丙基; R₁ = R₃ = CH₃]

A. 添加 2-甲氧基-4,6-二甲基苯硼酸(1.08 克, 6.0 毫摩尔)至 2-氯-3,6-二甲基吡嗪(0.71 克, 5.0 毫摩尔)及四(三苯膦)钯(0)(140 毫克, 2.5 摩尔%)在乙二醇二甲醚(30 毫升)的溶液中, 接着加入 1M 碳酸钠水溶液(15 毫升)。混合物在 70-75℃搅拌整夜, 让其冷却, 以饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 及以 Et₂O 萃取两次。混合的萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤及在真空下浓缩。残余物经二氧化硅胶短片过滤纯化而得 1.4 克粗产物。

B. 上述所得的粗产物溶在二氯甲烷(20 毫升), 及冷却至 0℃, 及以部分地添加间-氯过氧苯酸(70%, 1.2 克)。在环境温度 4 小时后, 混合物以正己烷(20 毫升)稀释及以 1M 氢氧化钠水溶液洗涤。分离的有机相经干燥(硫酸钠)、过滤、在真空下浓缩, 直接使用残余物在下一步骤而无进一步纯化。

C. 粗 N-氧化物溶在氯氧化磷(10 毫升)及在 80℃加热溶液整夜。氯氧化磷蒸发, 残余物依一般程序处理接着在二氧化硅上进行色谱法而得白色固体的 2-芳基-5-氯-3,6-二甲基吡嗪(0.76 克)。

D. 添加 0.2M 三-第三丁基膦在甲苯的溶液(0.10 毫升)至 C 中所得

氯吡嗪(260 毫克, 0.94 毫摩尔)及三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(11 毫克)在
 甲苯的溶液(10 毫升)。在环境温度 15 分钟后, 依序加入 1-乙基丙基胺
 (0.14 毫升)及第三丁氧化钾(1.0M 在 THF 中, 1.4 毫升)及在 80℃加热反
 应混合物 4 小时。使混合物冷却至室温, 以乙醚稀释, 以氯化铵水溶
 5 液洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤, 浓缩及在二氧化硅上进行色谱法而得白
 色固体状的所求产物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.95 (t, 6H), 1.5 - 1.7 (m, 4H),
 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (s, 6H), 3.7 (s, 3H), 3.95 (br d, 1H), 4.1 (br q, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s,
 1H).

实施例 50 至 53 可依实施例 49 所述的一般程序制备。

实施例 50

10 **N-苄基-5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)-3,6-二乙基吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2-甲氧基-4,6-二甲基苯基; $\text{R}_2 = -\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_1 = \text{R}_3 =$
 CH_2CH_3]MS(CI)376。

实施例 51

15 **5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)-3,6-二乙基吡嗪-[N-(1-苄基-2-乙基)丙
 基]-2-胺**

[式 I: Ar=2-甲氧基-4,6-二甲基苯基; $\text{R}_2 = -\text{NHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$; $\text{R}_1 =$
 $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$]MS(CI)418。

实施例 52

20 **5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)-3,6-二乙基吡嗪-[N-(丙基)丁基]-2-胺**

[式 I: Ar=2-甲氧基-4,6-二甲基苯基; $\text{R}_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_1 = \text{R}_3 =$
 CH_2CH_3]MS(CI)384。

实施例 53

[N-(1-甲基)-2-丁基]-5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)-3,6-二乙基吡嗪-2-胺

25 [式 I: Ar = 2-甲氧基-4,6-二甲基苯基; $\text{R}_2 = -\text{NCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$]MS(CI)372。

实施例 54

5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)-3,6-二乙基-2-(3-戊氧基)吡嗪

[式 I: Ar=2-甲氧基-4,6-二甲基苯基; $\text{R}_2 = -\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$]

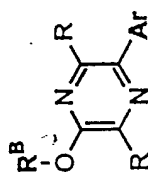
添加 3-戊醇(0.1 毫升)至 NaH(60%在矿物油中, 40 毫克)在 DMF(0.5

毫升)的悬浮液中。混合物在环境温度下搅拌直到氢釋出停止为止。添加实施例 49C 中所得 2-芳基-5-氯-3,6-二甲基吡嗪的 N-甲基吡咯烷酮溶液(20 毫克在 0.5 毫升溶剂)至所得烷氧化物溶液。在室温 1 小时后,使其冷却前在 70°C 加热混合物另 1 小时,以氯化铵水溶液稀释及以 Et₂O
5 萃取两次。混合有机物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及在二氧化硅凝胶上进行色谱法而得无色油状的标题化合物(15 毫克):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.0 (t, 6H), 1.75 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 5.1 (quint, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H): MS (CI) 329, 259.

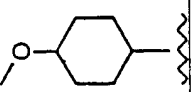
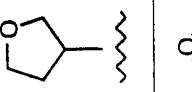
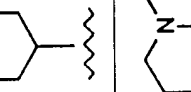
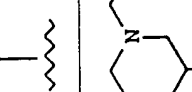
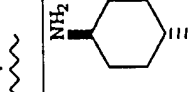
表 III 中实施例 55-62 可依实施例 54-63 中所述一般程序制备。

表 III



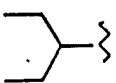
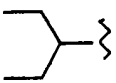
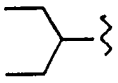
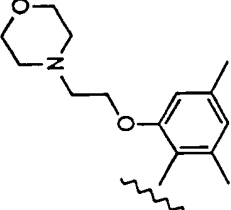
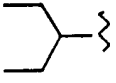
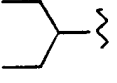
实施例#	R	RB	Ar	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	名稱
55	Me		2-甲氧基-4,6-二甲基苯基	0.4 (m, 2H), 0.6 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	313, 259	3,6-二甲基-(2-環丙基甲氧基)-5-(2-甲氧基乙氧基-4,6-二甲基苯基)吡嗪
56	Me		2,4-二氯苯基	0.4 0.6 (m, 10H), 2.2 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.5 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (s, 1H)	363, 269	3,6-二甲基-(2-二環丙基甲氧基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪
57	Me		2,4-二氯苯基		393, 269	3,6-二甲基-2-(1-環己基丙氧基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪
58	Me		2,4-二氯苯基		381, 269	3,6-二甲基-2-(1-環戊基丙氧基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪
59	Me		2,4-二氯苯基		393, 269	3,6-二甲基-2-(1-環丁基丙氧基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪
60	Me		2,4-二氯苯基		399, 269	3,6-二甲基-2-(環丙基戊基甲氧基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪

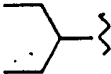
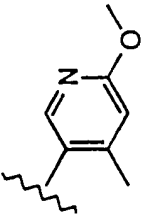
61	Me		2,4-二氯苯基		393, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[(2-丙基亚环己基)呋喃]吡啶
61a	Et		4-氯-2-甲基苯基		331	3,6-二甲基-2-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶
61b	Et		2,4-二氯苯基		399	2-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-3,6-二甲基-5-(2-甲氧基-4-三氯甲基苯基)吡啶
61b	Et		2-甲氧基-4-三氯甲基苯基		413	3,6-二甲基-2-(1-乙基丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氯苯基)吡啶
62	Et		2,4-二甲氧基苯基	1.0 (t, 6H), 1.2 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.75 (quint, 4H), 2.5 (br, 2H), 2.8 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.1 (quint, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.2 (d, 1H)	359, 289	3,6-二甲基-2-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶
62a	Me		2,4-二氯苯基	1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.7 (b, 2H), 5.2 (b, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H)	366, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[(1-甲基哌啶-4-基)苯基]吡啶
62b	Me		2,4-二氯苯基		407, 269	3,6-二甲基-2-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶

62c	Me		2,4-二氯苯基		381, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[(4-甲氧基苄基)氨基]吡嗪
62d	Me		2,4-二氯苯基	2.2 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 4H), 5.6 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.49 (s, 1H)	339, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[(四氢呋喃-3-基)氨基]吡嗪
62e	Me		2,4-二氯苯基		253, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基]吡嗪
62f	Me		2,4-二氯苯基	1.4-2.4 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.48 (s, 1H)	366, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[(1-甲基哌啶-3-基)氨基]吡嗪
62g	Me		2,4-二氯苯基		380, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[(1-乙基哌啶-3-基)氨基]吡嗪
62h	Me		2,4-二氯苯基		366, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[(1-胺基哌啶-4-基)氨基]吡嗪

62l	Me		2,4-二氯苯基		352, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-(1-哌啶-4-基)吡啶
62j	Me		2,4-二氯苯基		382, 269	2-(3,6-二甲基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基(叔基)-N,N-二乙基丙烷-1-胺
62k	Me		2,4-二氯苯基		340, 269	3-[5-(2,4-二氯苯基)-3,6-二甲基吡啶-2-基]叔基丁胺
62i	Me		2,4-二氯苯基		352, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-(哌啶-3-基)叔基吡啶
62m	Me		2,4-二氯苯基	1.16 (t, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (s, 1H)	366, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[[1-乙基吡咯烷-3-基]叔基]吡啶
62n	Me		2,4-二氯苯基		352, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6-[[1-甲基吡咯烷-3-基]叔基]吡啶

62o	Me		2,4-二氯苯基		338, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6- [(吡啶-3-基)甲基]吡啶
62p	Me		2,4-二氯苯基		383, 269	3-{[5-(2,4-二氯苯基)-3,6-二甲基 吡啶-2-基]氧基}丁酸乙酯
62q	Me		2,4-二氯苯基	1.14 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.05 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.12 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.48 (s, 1H)	383, 269	2-{[5-(2,4-二氯苯基)-3,6-二甲基 吡啶-2-基]氧基}丙酸乙酯
62r	Me		2,4-二氯苯基	2.44 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.53 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.70 (d, 2H)	346, 269	2,5-二甲基-3-(2,4-二氯苯基)-6- [(吡啶-4-基)甲基]吡啶
62s	Et		2-甲氧基-4,6-二甲氧基 苯基	0.98 (t, 6H), 1.11 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.1 (m, 1H), 6.60 (s, 1H) 6.71 (s, 1H)	357, 287	3,6-二甲基-2-{[1-(2-乙基丙基)氧基]-5- (2-甲氧基-4,6-二甲氧基苯基)}吡啶
62t	Me		2,4-二氯苯基	0.97 (t, 6H), 1.74 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 5.11 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (s, 1H)	340, 269	3,6-二甲基-2-{[1-(2-乙基丙基)氧基]-5-(2,4- 二氯苯基)}吡啶

62u	Et		2-羟基-4,6-二甲苯基	0.98 (m, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.74 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 6.4 (b, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.65 (s, 1H)	343, 273	3,6-二乙基-2-(1-乙基丙基)-5-(2-羟基-4,6-二甲苯基)吡嗪
62v	Et		2,4-二氯苯基	0.99 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.5 (b, 2H), 2.82 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.49 (s, 1H)	367, 297	3,6-二乙基-2-(1-乙基丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪
62w	Et			0.99 (t, 6H), 1.15 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.71 (s, 1H)	456, 386	3,6-二乙基-2-(1-乙基丙基)-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啡-4-基乙氧基)苯基]吡嗪
62x	Et		2,4-双(三氟甲基)苯基			3,6-二乙基-2-(1-乙基丙基)-5-(2,4-双-三氟甲基苯基)吡嗪
62y	Et		2-氯-4-三氟甲基苯基			3,6-二乙基-2-(1-乙基丙基)-5-(2-氯-4-三氟甲基苯基)吡嗪

62z	Et					3,6-二甲基-2-(1-乙基丙基)-5-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶
-----	----	---	---	--	--	---

实施例 63

[N-(1-乙基)丙基]-3,6-二甲基-5-{2-[2-(4-吗啉代基)乙基]氧基-4,6-二甲基苯基}吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2-[2-(4-吗啉代基)乙基]氧基-4,6-二甲基苯基; R₂=
5 -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₁=R₃=CH₃]

A. 使 2-氯-3,6-二甲基-5-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)吡嗪(180 毫克)在二氯甲烷的溶液冷却至 0℃, 缓慢滴加三溴化硼(0.1 毫升)。添加后, 混合物又在 0℃搅拌 1.5 小时, 以 Et₂O 稀释, 以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 经干燥(硫酸钠), 过滤及在真空下浓缩。残余物使用在下一步骤
10 而无进一步纯化。

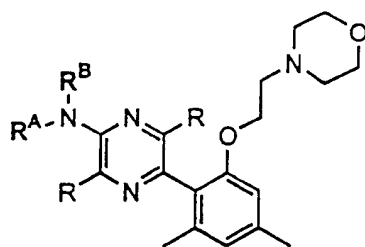
B. 添加一部分 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(200 毫克)至粗苯酚及碳酸钾(400 毫克)在 DMF(4 毫升)的悬浮液中, 混合物在 60℃搅拌 4 小时。又在室温搅拌整夜后, 将混合物倒入碳酸氢钠水溶液中及以 Et₂O-己烷萃取两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及在二氧化硅上进行色谱法(洗提液 5%三乙基胺在 1: 1EtOAc-己烷中)而得无色油状产物
15 (160 毫克)。

C. 氯吡嗪依实施例 49D 的相同方法转化为相对应的氨基吡嗪:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95 (m, 6H), 1.6 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.7 (s, 1H); MS (CI) 427.

表 IV 中实施例 64 至 67 可依实施例 63 所述一般程序制备。

表 IV



实施例#	R	R _A	R _B	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	名称
64	Me	H	1-丙基 丁基	0.95 (t, 6H), 1.3 - 1.6 (m, 8H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (m, 10H), 2.6 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.85 (d, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	455	3,6-二甲基-N-(1-丙基-4-基-乙氧基)苯基吡嗪-2-胺
65	Me	H	1-甲氧基-2-丁基	1.0 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (m, 10H), 2.6 (br, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 - 3.6 (m, 6H), 4.0 (br, 2H), 4.25 (br, 1H), 4.4 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	443	3,6-二甲基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啉代基-4-基-乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺
66	Me	丙基	丙基	0.9 (t, 6H), 1.6 (q, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	441	3,6-二甲基-N,N-二丙基-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啉代基-4-基-乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺
67	Et	H	1-乙基 丙基	0.95 (m, 6H), 1.1 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.6 (q, 2H), 3.55 (m, 4H), 4.0 (m, 3H), 4.1 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	455	3,6-二乙基-N-(1-乙基-4-基-乙氧基)苯基吡嗪-2-胺
68	Et	H	1-丙基 丁基	0.95 (t, 6H), 1.1 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.4 (br, 4H), 1.55 (br, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 2.55 (br s, 2H), 2.6 (q, 2H), 3.6 (br s, 4H), 4.0 (br, 3H), 4.25 (br q, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	483	3,6-二乙基-N-(1-丙基-4-基-乙氧基)苯基吡嗪-2-胺
69	Et	丙基	丙基	0.9 (t, 6H), 1.1 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.6 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.25 (br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.55 (br s, 2H), 2.7 - 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 6.6 (s, 3H), 6.7 (s, 1H)	469	3,6-二乙基-N,N-二丙基-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啉代基-4-基-乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺
70	Et	乙基	丁基	0.9 (t, 3H), 1.1 - 1.3 (m, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.25 (br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.55 (br s, 2H), 2.7 - 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 6.6 (s, 3H), 6.7 (s, 1H)	469	3,6-二乙基-N-乙基-N-丙基-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啉代基-4-基-乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺

71	Et	H	1-甲基丙基	1.0(t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.2 (t + d, 6 H), 1.5 - 1.7 (m, 2H), 2.0(s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 2.55 (br s, 2H), 2.6 (q, 2H), 3.55 (app t, 4H), 4.0 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	441	3,6-二乙基-N-(1-甲丙基)-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啉代基-4-基-乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺
72	Et	H	1-甲氧基-2-丁基	1.0 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.7 (br, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 2.55 (br s, 2H), 2.6 (q, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (br s, 6H), 4.0 (br, 2H), 4.25 (br, 1H), 4.45 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	471	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啉代基-4-基-乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺
73	Et	丙基	环丙烷-甲基	0.1 (app d, 2H), 0.45 (app d, 2H), 0.9 (t, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.1 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.55 (br s, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (d, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (br s, 4 H), 4.0 (br, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H)	481	3,6-二乙基-N-(1-甲氧基-2-丁基)-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啉代基-4-基-乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺
74	Et	乙基	苄基	1.0 - 1.3 (m, 9H), 2.0(s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.55 (br s, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.6 (br s, 4H), 4.0 (br, 2H), 4.45 (app q, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.4 (d, 2H)	503	3,6-二乙基-N-乙基-N-苄基-5-[2,4-二甲基-6-(2-吗啉代基-4-基-乙氧基)苯基]吡嗪-2-胺

实施例 75**3-溴-6-氯-5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R₁ = Br; R₂ = -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃ = Cl]

A. 在 140℃ 加热特氟隆刻度管中的 2,6-二氯吡嗪(2.2 克)及 1-乙基
5 丙基胺(5 毫升)在乙醇(10 毫升)的溶液。所得溶液在真空下浓缩, 以水
稀释及以己烷-乙醚萃取两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、在
真空下浓缩及残余物经二氧化硅胶短片过滤纯化。浓缩滤液而得静置
固化的褐色油状 2-(3-戊氨基)-6-(氯吡嗪)(3.0 克)。

B. 上述胺(4.09 克; 20.48 毫摩尔)在氯仿(80 毫升)的溶液冷却至 0
10 °C 及以部分地添加 N-溴琥珀酰亚胺(3.65 克; 20.48 毫摩尔)。在 0°C 搅
拌混合物 30 分钟, 将其倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液, 及以二氯甲烷萃取。
混合萃取物依序以水及盐水洗涤, 干燥(硫酸钠)及在真空下浓缩。残余
物在二氧化硅胶(6%EtOAc 在己烷中)上进行色谱法而得所求次产物 3-
15 溴吡嗪(0.53 克; 9%)及主产物 6-氯-5-溴-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(4.37
克; 77%)。

C. 如上所得的 5-溴吡嗪依实施例 1C 程序与 2,4-二氯苯硼酸进行
Suzuki 偶合而得 6-氯-5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺。

D. 如实施例 75B 所述再使用 N-溴琥珀酰亚胺溴化芳基吡嗪而得
所求产物:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.97 (t, 6H), 1.58
20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 5.20 (d, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.50 (s, 1H); MS(Cl) 422.

实施例 76**6-氯-5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]-3-(2-丙链烯基)吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R₁ = CH₂CH=CH₂; R₂ = -NHCH(CH₂CH₃)₂;
R₃ = Cl]

25 实施例 75 中所得溴吡嗪依实施例 1C 相同程序使用烯丙基硼酸转化为
所求产物:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ
0.93 (t, 6H), 1.50 – 1.71 (m, 4H), 3.50 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 5.22 (m, 2H), 5.92
(m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.48 (m, 1H); MS(Cl) 384.

实施例 77**6-氯-5-(2,4-二氯苯基)-3-乙基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$; $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $R_3 = \text{Cl}$]

实施例 75 中所得溴吡嗪依实施例 1C 相同程序使用乙烷硼酸转化为所
5 求产物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)

δ 0.96 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.35 (d, 1H),
7.32 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.48 (d, 1H); MS (CI) 372.

实施例 78**5-(2,4-二氯苯基)-6-乙基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; $R_1 = \text{H}$; $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$]

10 A. 实施例 75A 中所得 6-氯-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺与实施例 21
的乙基溴化镁反应而得 6-乙基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺。

B. 分别依实施例 75B 及 75C 所述相同程序以 2,4-二氯苯硼酸溴化
及偶合上述的胺, 得到标题化合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97 (t, 6H), 1.13 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.65
(m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.74
(s, 1H); MS (CI) 338.

15 实施例 79**3-溴-5-(2,4-二氯苯基)-6-乙基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺**

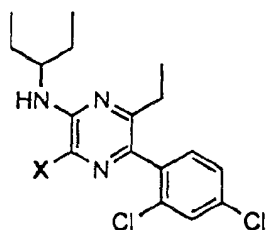
[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; $R_1 = \text{Br}$; $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$]

如实施例 75B 溴化实施例 78 产物得到标题化合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97 (t, 6H), 1.14 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.45 (m,
2H), 4.02 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H); MS (CI) 416.

20 表 V 中实施例 80 至 82 可依实施例 79 所述的一般程序使用相对应
的在表中所示卤化剂制备。

表 V



实施例#	X	试剂	¹ H NMR	MS (CI)	名称
80	F	SelectFluor (TM)	0.96 (t, 6H), 1.13 (t, 3H), 1.50 - 1.72 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H).	356	3-氟-6-乙基-N-(1-乙丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
81	Cl	N-氯琥珀酰亚胺	0.97 (t, 6H), 1.14 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.93 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H).	372	3-氯-6-乙基-N-(1-乙丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺
82	I	N-碘琥珀酰亚胺	0.97 (t, 6H), 1.14 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H).	464	3-碘-6-乙基-N-(1-乙丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺

实施例 83

5-(2,4-二氯苯基)-6-乙基-[N-(1-乙基)丙基]-甲氧基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R₁ = OCH₃; R₂ = -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃ = CH₂CH₃]

- 5 添加实施例 79 所得的 3-溴-6-乙基-5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺至 1N 甲氧化钠在 N-甲基吡咯烷酮的溶液。在 70℃ 加热混合物 6 小时后使其冷却及以水稀释, 以 20%EtOAc 在己烷中萃取反应混合物。混合萃取物以水洗涤、干燥(硫酸钠)、过滤、在真空下浓缩及在二氧化硅胶进行色谱法而得标题化合物:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.97 (t, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.40 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.48 (d, 1H); MS(Cl) 368.

实施例 84

5-(2,4-二氯苯基)-3-乙基-6-甲基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R₁ = CH₂CH₃; R₂ = -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃ = CH₃]

- A: 在室温下添加[1,3-双(二苯膦)丙烷]二氯镍(II)(540 毫克)至 2-(3-戊氨基)-6-氯吡嗪(4.26 克; 21.3 毫摩尔)(在实施例 75 中获得)在 THF(30 毫升)的溶液。10 分钟后, 在 0℃ 缓慢滴加甲基溴化镁(3.0M 在二乙醚, 15.7 毫升)。在室温搅拌混合物 1 小时。将所得深色溶液倒入氯化铵水溶液及以乙醚萃取两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及进行色谱法而得淡褐色油状所求产物(98%)。

- 20 B: 使上述油在氯仿(60 毫升)的溶液冷却至 0℃, 以部分地添加 N-溴琥珀酰亚胺(3.8 克)。添加后, 进一步搅拌混合物 1 小时且使其回温至室温。然后在真空下浓缩混合物至小体积, 以己烷滴定, 过滤, 以己烷洗涤及浓缩滤液及在二氧化硅胶(8%乙酸乙酯在己烷中洗提)进行色谱法而得 5-溴-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲基吡嗪-2-胺(92%)。

- 25 C: 在室温搅拌上述溴化物(1.2 克; 4.65 毫摩尔)及四(三苯膦)钯(0)(4 摩尔%) 在乙二醇二甲醚(60 毫升)的混合溶液 15 分钟, 同时依序添加 2,4-二氯苯硼酸(1.3 克, 7 毫摩尔)及碳酸钠水溶液(1.0M, 12 毫升)。在 75℃ 加热混合物并搅拌 1.5 小时, 然后以 0.1N 氢氧化钠稀释及以 1:1 己烷-乙醚萃取两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及在二

氧化硅胶(4: 1 己烷-EtOAc)进行色谱法而得黄色油状 5-(2,4-二氯苯基)-6-甲基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(1.46 克, 97%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97 (t, 6H), 1.54(m, 2H), 1.67(m, 2H), 2.22(s, 3H), 3.65(m, 1H), 4.50(br, 1H), 7.27(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.76(s, 1H).

D: 使上述油(1.27 克, 3.92 毫摩尔)在氯仿(40 毫升)的溶液冷却至 0°C, 以部分地添加 N-溴琥珀 亚胺(770 毫克)。添加后, 搅拌混合物 1 小时并使其回温至室温。然后在真空下浓缩混合物至小体积, 以己烷滴定, 过滤, 以己烷洗涤及浓缩滤液及在二氧化硅胶(3%乙酸乙酯在己烷中洗提)进行色谱法而得 3-溴-5-(2,4-二氯苯基)-6-甲基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(1.56 克, 98%)。

E: 在室温下搅拌 3-溴-5-(2,4-二氯苯基)-6-甲基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(960 毫克, 2.38 毫摩尔)及四(三苯膦)钯(0)(4 摩尔%)在乙二醇二甲醚(25 毫升)的混合溶液 15 分钟, 同时依序添加乙烷硼酸(1.0 克)及碳酸钠水溶液(1.0M, 8.5 毫升)。在 75°C 加热混合物并搅拌 12 小时, 然后以 0.1N 氢氧化钠稀释及以 1: 1 己烷-乙醚萃取两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及在二氧化硅胶(10: 1 己烷-EtOAc)进行色谱法而得黄色油状标题化合物(460 毫克, 55%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.95 (t, 6H), 1.28(t, 3H), 1.54(m, 2H), 1.67(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.65(q, 2H), 4.13(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.48(s, 1H). LC-MS: 352 (M+1).

实施例 84a

5-(2,4-二氯苯基)-3-乙氧基-6-乙基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; $\text{R}_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$]

如实施例 83 相同与乙氧化钠反应而得标题化合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.95 (t, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.81 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H); MS(CI) 382.

实施例 85

5-(2,4-二氯苯基)-6-乙基-[N-(1-乙基)丙基]-3-甲基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$]

得自实施例 79 的 3-溴-5-(2,4-二氯苯基)-6-乙基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺根据实施例 21 相同程序使用甲基溴化镁转化为标题化合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97 (t, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H); MS (CI) 352.

实施例 86

5 3-溴-5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲氧基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R_1 = Br; R_2 = $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; R_3 = OCH_3]

得自实施例 75C 的 6-氯-5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺根据实施例 83 相同程序使用甲基溴化镁转化为 5-(2,4-二氯苯基)-6-甲氧基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺, 其进一步根据实施例 79 相同程序

10 转化为标题化合物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97 (t, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.44 (d, 1H); MS (CI) 418.

实施例 86a

5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]-3,6-二甲氧基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R_1 = R_3 = OCH_3 ; R_2 = $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]

15 添加甲氧化钠(3.0 毫摩尔)至 3-溴-5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲氧基吡嗪-2-胺(0.8 毫摩尔, 得自实施例 86)在 1-甲基-2-吡咯烷酮(5 毫升)的溶液。加热所得混合物至 80°C 历时 3 天。然后混合物以水稀释及以乙酸乙酯萃取。混合萃取物以水然后盐水彻底洗涤及干燥。溶剂移除后, 粗产物以二氧化硅胶柱纯化(以 3% EtOAc 在己烷中洗提)而得淡黄色油状标题化合物(65%产率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97 (t, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (d, 1H). MS (CI) 370.

实施例 86b

3-乙基-5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲氧基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R_1 = CH_2CH_3 ; R_3 = OCH_3 ; R_2 = $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]

25

A: 在室温下添加甲氧化钠在甲醇中的溶液(5.0M, 10 毫升)至 2-(3-戊氨基)-6-氯吡嗪(3.3 克, 16.5 毫摩尔)(在实施例 75 中获得)在 1-甲基-2-吡咯烷酮(15 毫升)的溶液。加热所得溶液至 50℃ 历 20 小时, 然后蒸发及将其倒入水中及以乙酸乙酯/己烷(1: 1)萃取两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及进行色谱法而得淡黄色固体状 N-(1-乙基)丙基-6-甲氧基吡嗪-2-胺(98%)。

B: 上述固体在氯仿(60 毫升)的溶液冷却至 0℃ 并以部分地添加 N-溴琥珀酰亚胺(3.0 克)。添加后, 进一步搅拌混合物 1 小时且使其回温至室温。然后混合物以二氯甲烷稀释, 以饱和 NaHCO₃、水、盐水洗涤及干燥, 过滤。浓缩滤液及在二氧化硅胶(二氯甲烷/己烷 1: 1 洗提)进行色谱法而得黄色油状 3-溴-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲氧基吡嗪-2-胺(35%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (t, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.92(m, 1H), 4.85 (d, 1H), 7.18 (s, 1H).

C: 添加[1,3-双(二苯膦)丙烷]二氯镍(II)(125 毫克)至上述 3-溴-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲氧基吡嗪-2-胺(1.27 克, 4.63 毫摩尔)在 THF(30 毫升)的溶液。10 分钟后, 在 0℃ 缓慢滴加甲基溴化镁(1.0M 在 THF 中, 9.7 毫升)。在室温搅拌混合物 1 小时。将所得深色溶液倒入氯化铵水溶液及以乙醚萃取两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及进行色谱法(2.5%MeOH/CH₂Cl₂)而得淡黄色油状所求产物 3-乙基-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲氧基吡嗪-2-胺(55%)

D: 使上述油(0.55 克, 2.46 毫摩尔)在氯仿(10 毫升)的溶液冷却至 0℃ 并以部分地添加 N-溴琥珀酰亚胺(445 毫克)。添加后, 进一步搅拌混合物 30 分钟并使其回温至室温。然后在真空下浓缩混合物至干, 及在二氧化硅胶(5%乙酸乙酯在己烷中洗提)进行色谱法而得 5-溴-3-乙基-6-甲氧基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(85%)。

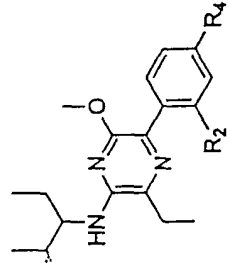
E: 在室温搅拌上述溴化物(100 毫克, 0.33 毫摩尔)及四(三苯膦)钯(0)(5 摩尔%)在乙二醇二甲醚(3 毫升)的混合溶液 15 分钟, 并依序添加 2,4-二氯苯硼酸(95 毫克)及碳酸钠水溶液(1.0M, 0.75 毫升)。在 75℃ 加热混合物并搅拌 15 小时, 然后以水稀释及以 1: 1 己烷-乙醚萃取

两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、浓缩及在二氧化硅胶(6%乙酸乙酯在己烷中)进行色谱法而得黄色油状标题化合物(121 毫克, 99%):

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97 (t,6H), 1.27(t,3H), 1.56(m,2H), 1.70(m,2H), 2.62(q,2H), 3.85(s,3H), 4.00(m, 1H), 4.18 (d,1H), 7.28(d,1H), 7.38(d,1H), 7.44(s,1H). MS: 368.

5 表 VI 中实施例 86C 至 86D 可依实施例 86b 或实施例 86e 所述的一般程序使用表中所示相对应的苯硼酸制备。

表 VI

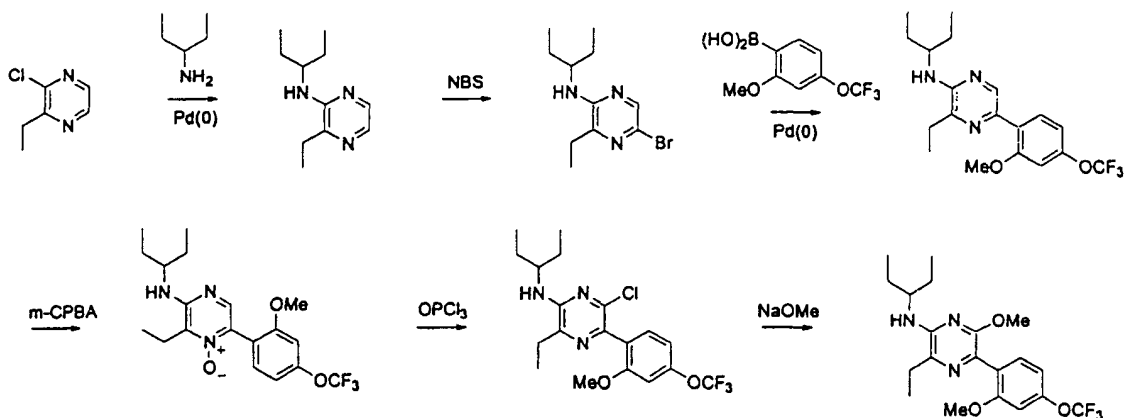


实施例#	R ₂	R ₄	¹ H NMR	MS(Cl)	名称
86C	OCH ₃	OCH ₃	0.96 (t, 6H), 1.27 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.62 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H).	360	3-乙基-6-甲氧基-N-(1-乙基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
86D	OCF ₃	OCH ₃	0.97 (t, 6H), 1.27 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.62 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).	414	3-乙基-6-甲氧基-N-(1-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基)吡嗪-2-胺
86E	OCH ₃	CF ₃	0.96 (t, 6H), 1.27 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.63 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.47 (d, 1H).	398	3-乙基-6-甲氧基-N-(1-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基)吡嗪-2-胺

实施例 86f

3-乙基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基)-[N-(1-乙基)丙基]-6-甲氧基吡嗪-2-胺

方法 V



- 5 A. (1-乙基-丙基)-(3-乙基-吡嗪-2-基)-胺。在压力管中，将 2-氯-3-乙基-吡嗪(1.4 克，10 毫摩尔)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (229 毫克，0.25 毫摩尔)及 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (100 升，0.4 毫摩尔)溶在甲苯(15 毫升)并在室温搅拌 30 分钟。添加 1-乙基-丙胺(1.75 毫升，15 毫摩尔)及 KOt-Bu (1M 在 THF 中，15 毫摩尔，15 毫升)，及在 55℃ 搅拌该深色溶液 90 分钟。使反应混合物
- 10 达到室温，以乙醚稀释(100 毫升)及以盐水洗涤(3x100 毫升)。以 MgSO_4 干燥后，在减压下移除溶剂而得深色油。快速色谱法(100% 己烷至 20% 乙酸乙酯在己烷中)产生所求产物(710 毫克，37%)。

H-1 NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7.84 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.15 (br, 1H), 4.05 (quint, 1H), 2.6 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.32 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 0.95 (t, 6H, $J=7.4\text{Hz}$).

MS: 194(M+1, 正型)及 192(M-1, 负型)。

- 15 B. (5-溴-3-乙基-吡嗪-2-基)-(1-乙基-丙基)-胺。使步骤 1 的产物(650 毫克，3.4 毫摩尔)溶在氯仿(20 毫升)并在室温以 N-溴琥珀酰亚胺(600 毫克，3.5 毫摩尔)处理。5 分钟后，混合物以氯仿(100 毫升)稀释，有机溶液以盐水洗涤(3x100 毫升)，经干燥(MgSO_4)，过滤及在减压下移除溶剂而得(5-溴-3-乙基-吡嗪-2-基)-(1-乙基-丙基)-胺(700 毫克，77%)。

H-1 NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.94 (1H, s), 4.1 (br, 1H), 3.95 (quint, 1H), 2.60 (2H, q, J=7.4Hz), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.32 (t, 3H, J=7.4Hz), 0.95 (t, 6H, J=7.4Hz).

MS: 274.1(M+1, 正型)及 270.3(M-1, 负型)。

C. [3-乙基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-(1-乙基-丙基)-胺。在压力管中, 在 80℃油浴中加热步骤 2 的产物(700 毫克, 2.6 毫摩尔)、2-甲氧基-4-三氟甲氧基硼酸(1.0 克, 4.2 毫摩尔)及 Pd(PPh₃)₄(100 毫克)在甲苯(10 毫升)、乙醇(0.5 毫升)及 K₂CO₃ 水溶液(2M, 5 毫升)中的混合物 16 小时。混合物以乙酸乙酯稀释, 有机部分以 NaOH(2M, 50 毫升)及盐水(3x50 毫升)洗涤, 干燥(MgSO₄)过滤, 及在减压下移除溶剂。快速色谱法(100%己烷至 4%乙酸乙酯在己烷中)提供油状所求产物(850 毫克, 85%)。

H-1 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.53 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.80 (s, 1H), 4.18 (1H, d, J=8.2Hz), 4.10 (quint, 1H, J=5.8Hz), 3.88 (3H, s), 2.6 (2H, q, J=7.4Hz), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.37 (t, 3H, J=7.4Hz), 0.95 (t, 6H, J=7.4Hz).

MS: 384.3(M+1, 正型)及 382.2(M-1, 负型)。

D. [3-乙基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-4-氧基-吡嗪-2-基]-(1-乙基-丙基)-胺。使得自步骤 3 的氨基吡嗪(370 毫克, 0.97 毫摩尔)溶在二氯甲烷(15 毫升)并在室温以间-氯过氧苯酸(374 毫克, 1.3cq)固体处理。3 小时后, 反应以二氯甲烷(50 毫升)稀释而终止, 并以 2M NaOH(25 毫升)及盐水(3x50 毫升)洗涤。将有机溶液干燥(MgSO₄), 过滤及在减压下蒸发溶剂。残余物以制备型薄层色谱法纯化, 以 30%乙酸乙酯在己烷中洗提, 提供所求产物(55 毫克, 14%)。

NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7.86 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.4Hz), 6.89 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.81 (s, 1H), 4.21 (1H, d, J=8.0Hz), 4.08 (quint, 1H, J=6.0Hz), 3.81 (3H, s), 2.9 (2H, q, J=7.6Hz), 1.5-1.75 (m, 4H), 1.23 (t, 3H, J=7.2Hz), 0.96 (t, 6H, J=7.6Hz). C-13: 158.96, 154.43, 150.64, 142.56, 132.86, 132.47, 131.32, 119.15, 112.22, 104.58, 104.58, 56.01, 53.35, 26.96, 17.89, 10.04, 8.86. F-19 NMR: -58.04 (s).

(MS: 400.3(M+1, 正型)及 398.3(M-1, 负型)。

E. [6-氯-3-乙基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-(1-乙

基-丙基)-胺。步骤4的胺N-氧化物(40毫克, 0.1毫摩尔)溶在 OPCl_3 (1.5毫升)并在 80°C 加热 16 小时。冷却至室温后, 反应混合物以乙醚(100毫升)稀释及以 NaOH (2M, 25 毫升)及盐水(3x50 毫升)洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤及在减压下蒸发溶剂以得所求氯吡嗪(40毫克, 96%)。

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) H-1: 7.32 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.80 (s, 1H), 4.26 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 4.07 (quint, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 2.64 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 1.5-1.75 (m, 4H), 1.29 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 0.96 (t, 6H, $J=7.2\text{Hz}$). C-13: 158.20, 150.91, 150.14, 143.80, 140.95, 134.30, 131.94, 126.07, 112.44, 104.58, 55.78, 53.01, 26.81, 25.75, 10.80, 10.02. F-19 NMR: -58.03 (s).

(MS: 418.2(M+1, 正型)及 416.2(M-1, 负型)。

F. [3-乙基-6-甲氧基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-(1-乙基-丙基)-胺。在压力管中, 使步骤5的氯吡嗪(30毫克)溶在 DMF(2 毫升)及在 80°C 以甲氧化钠(100毫克)处理 120 小时。反应混合物以乙醚(50 毫升)稀释及以盐水洗涤。残余物以制备型薄层色谱法纯化(15%乙酸乙酯在己烷中)以产生[3-乙基-6-甲氧基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-(1-乙基-丙基)-胺(10毫克, 33%), 以真实样品以 tlc 及 NMR 辨识。

实施例 87

6-氯-[N-(1-乙基)丙基]-3-甲氧基-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$; $\text{R}_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3 = \text{Cl}$]

A. 将得自实施例 75B 的次产物 3-溴-6-氯-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(0.50 克, 1.8 毫摩尔)在 DMF(2 毫升)的溶液加至甲氧化钠(以 90 毫克钠金属在甲醇中新鲜制备; 3.9 毫摩尔)在 DMF(3 毫升)的溶液。在室温搅拌混合物整夜, 然后倒入氯化铵水溶液及以己烷-乙醚萃取两次。混合萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤、在真空下浓缩及在二氧化硅胶进行色谱法而得 6-氯-3-甲氧基-[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺(410 毫克)。

B. 根据实施例 79 相同程序溴化上述物质及进一步根据实施例 1C 中相同的 Suzuki 偶合程序转化为标题化合物:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.95 (t, 6H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.8 (br d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.3 (d, 1H).

实施例 88**5-(2,4-二氯苯基)-[N-(1-乙基)丙基]-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R₁ = OCH₃; R₂ = -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃ = CH₃]

- A. 根据实施例 85 相同程序将得自实施例 87A 的 6-氯-3-甲氧基
5 -[N-(1-乙基)丙基]吡嗪-2-胺转化为 6-甲基衍生物及根据实施例 79 中相同程序进一步溴化的。

B. 根据实施例 1C 中相同程序转化上述所得 5-溴吡嗪为标题化合物:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95 (t, 6H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.8 (br d, 1H), 7.3 (s, 2H), 7.45 (s, 1H); MS (CI) 356.

- 10 实施例 89 至 90 可依实施例 88 所述一般程序制备。

实施例 89**[N-(1-乙基)丙基]-3-甲氧基-5-(2,4-二甲氧基苯基)-6-甲基吡嗪-2-胺**

[式 I: Ar = 2,4-二氯苯基; R₁ = OCH₃; R₂ = -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃ = CH₃]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.95 (t, 6H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (br d, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.2 (d, 1H); MS (CI) 346.

- 15 实施例 90

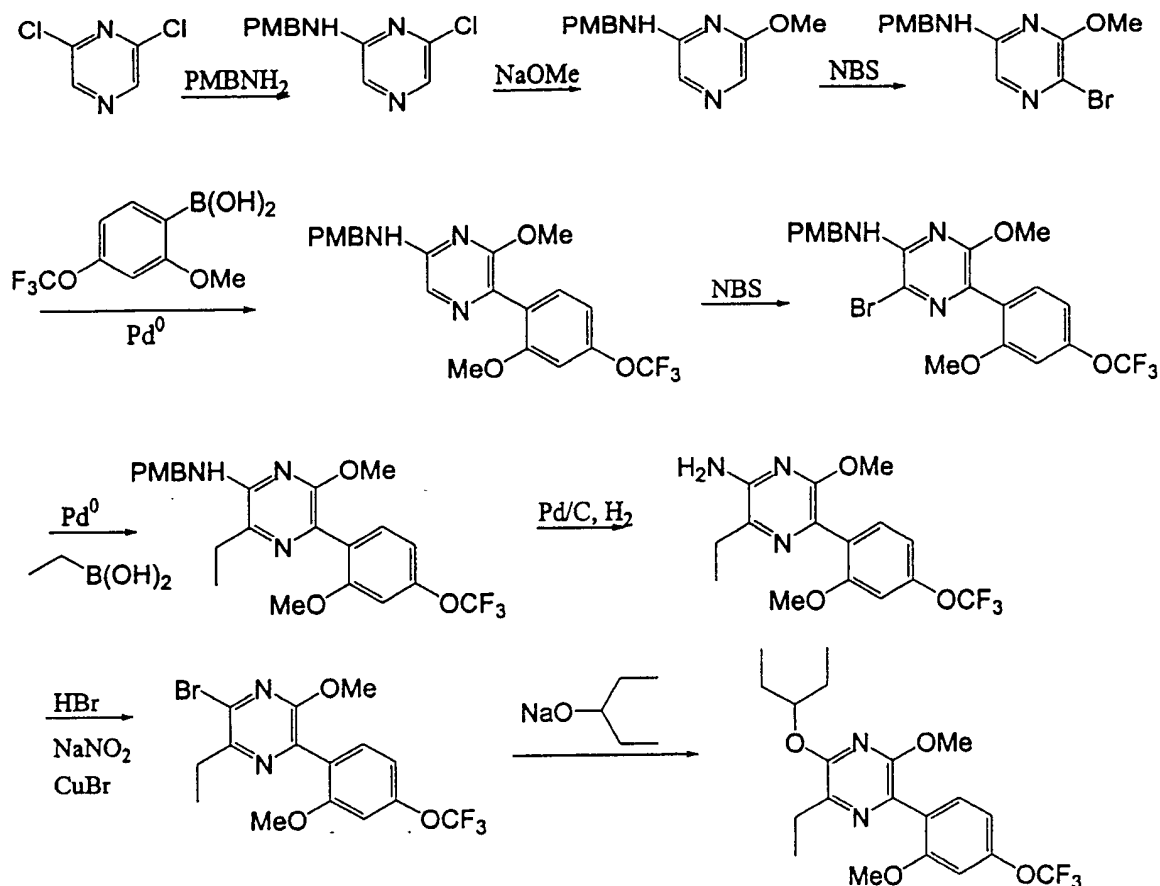
[N-(1-乙基)丙基]-3-甲氧基-5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-6-甲基吡嗪-2-胺

[式 I: Ar = 2-甲基-4-甲氧基苯基; R₁ = OCH₃; R₂ = -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃ = CH₃]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.95 (t, 6H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.7 (br d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (d, 1H); MS (CI) 330.

- 20 实施例 91

{4-[6-乙基-5-(乙基丙氧基)-3-甲氧基吡嗪-2-基]-3-甲氧基苯氧基}三氟甲烷



A. 添加 4-甲氧基苄胺(68.6 克, 0.5 摩尔)至密封管中的 2,6-二氯吡嗪(25 克, 0.167 摩尔)及乙醇(120 毫升)的搅拌溶液。加热混合物至 115 °C 历 12 小时并冷却。过滤以去除白色固体及蒸发滤液。残余物溶在乙酸乙酯并依序以 2M 氢氧化钠、水及氯化钠水溶液洗涤。有机物经干燥(硫酸镁)、过滤及蒸发而得白色固体状的(6-氯吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(35.5 克)。

B. 添加甲氧化钠(7.50 克, 125.0 毫摩尔)至(6-氯吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(5.0 克, 20.0 毫摩尔)在 DMF(30 毫升)的搅拌溶液。在回流下加热混合物 12 小时, 冷却及在乙酸乙酯(100 毫升)及水(100 毫升)间分层。将层分离, 有机层以水(3x100 毫升)洗涤。混合萃取物经干燥(硫酸镁)、过滤及蒸发而得黄色固体状的[(4-甲氧基苯基)甲基](6-甲氧基吡嗪-2-基)胺(4.65 克)。

C. [(4-甲氧基苯基)甲基](6-甲氧基吡嗪-2-基)胺(2.45 克, 10.0 毫摩尔)在氯仿(50 毫升)溶液冷却至 0 °C, 以部分地添加 N-溴琥珀酰亚胺(1.8 克, 10.0 毫摩尔)。添加后, 进一步搅拌混合物 1 小时并使其回温至室

温。混合物以饱和碳酸氢钠水溶液、氯化钠水溶液洗涤，干燥(硫酸镁)、过滤及蒸发。残余物以快速色谱法纯化，以 20%乙醚在己烷中洗提而得(5-溴-6-甲氧基吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(1.1 克)。

D. 添加四(三苯膦)钯(0)(100 毫克)及碳酸钾(2.0M, 2.0 毫升)至(5-
5 溴-6-甲氧基吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(0.80 克, 2.50 毫摩尔)及 2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯硼酸(1.75 克, 7.5 毫摩尔)在甲苯(25 毫升)的搅拌溶液。加热混合物至 85℃ 历 8 小时，冷却至室温，以 2.0M 氢氧化钠稀释及以 1: 1 己烷-乙醚萃取两次。将混合萃取物干燥(硫酸钠)、过滤及浓缩。残余物以快速色谱法纯化，以 60%己烷在乙醚中洗提而
10 得{6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基}[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(967 毫克)。

E. {6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基}[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(870 毫克, 2.0 毫摩尔)在氯仿(10 毫升)的溶液冷却至 0℃，以部分地添加 N-溴琥珀 亚胺(356 毫克, 2.0 毫摩尔)。添加后，
15 进一步搅拌混合物 1 小时并使其回温至室温。混合物以饱和碳酸氢钠水溶液、氯化钠水溶液洗涤，干燥(硫酸镁)、过滤及蒸发而得黄色固体状的{3-溴-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基}[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(920 毫克)。

F. 添加四(三苯膦)钯(0)(50 毫克)及碳酸钾(2.0M, 1.0 毫升)至{3-
20 溴-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基}[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(514 毫克, 1.0 毫摩尔)及乙基硼酸(219 毫克, 3.0 毫摩尔)在甲苯(8 毫升)的搅拌溶液。加热混合物至 85℃ 历 8 小时，冷却至室温，以 2.0M 氢氧化钠稀释及以 1: 1 己烷-乙醚萃取两次。将混合萃取物干燥(硫酸钠)、过滤及浓缩。残余物以快速色谱法纯化，以 20%乙醚在己
25 烷中洗提而得{3-乙基-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基}[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(430 毫克)。

G. 在氮气氛围下添加 1M 盐酸在乙醚中(2 毫升)及 10%钯在碳上(40 毫克)至{3-乙基-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基}[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(115 毫克, 0.25 毫摩尔)在甲醇(3 毫升)
30 中。在 1ATM 氢化混合物 18 小时，经硅藻土过滤及蒸发而得 3-乙基-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基胺(80 毫克)。

H. 在 0℃添加亚硝酸钠(21 毫克, 0.3 毫摩尔)在水(1 毫升)的溶液至 3-乙基-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基] 吡嗪-2-基胺(86 毫克, 0.25 毫摩尔)在 48%溴化氢(0.3 毫升)的搅拌溶液。1.5 小时后, 添加溴化铜(43 毫克, 0.3 毫摩尔)及加热混合物至 70℃历 1 小时。混合物冷却至室温及以乙醚萃取。萃取物经干燥(硫酸钠)、过滤及浓缩而得 [4-(5-溴-6-乙基-3-甲氧基吡嗪-2-基)-3-甲氧基苯氧基]三氟甲烷(76 毫克)。

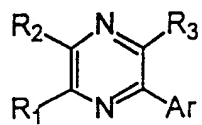
I. 添加 60%氢化钠(12 毫克, 0.3 毫摩尔)至 3-戊醇(88 毫克, 1 毫摩尔)在 THF(1 毫升)的搅拌溶液, 0.5 小时后添加[4-(5-溴-6-乙基-3-甲氧基吡嗪-2-基)-3-甲氧基苯氧基]三氟甲烷(41 毫克, 0.1 毫摩尔)。加热混合物至 50℃历 12 小时, 冷却及在乙酸乙酯与水间分层。有机层以水、盐水洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤及浓缩。残余物以制备型 TLC 纯化, 以 50%乙醚在己烷中洗提而得无色油状的 {4-[6-乙基-5-(乙基丙氧基)-3-甲氧基吡嗪-2-基]-3-甲氧基苯氧基} 三氟甲烷(19 毫克)。

NMR

(CDCl₃, 400 MHz) 0.98 (t, 6H), 1.22 (t, 3H), 1.78 (m, 4H) 2.80 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.05 (quintet, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.37 (d, 1H); MS 345 (M+1).

以此处所述方法制备及分析的额外化合物示在表 VII。

表 VII



式1

化合物 编号	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	合成 方法	IMR32 结合	名称
91a	2,4,6-三 氯苯基	CH ₃	3-戊基 胺基	CH ₃	实施 例 1	40nM	3,6-二甲基-N-(1-乙丙基)-5-(2,4,6-三甲苯基)吡嗪-2-胺
91b	2,4-二氯 苯基	Br	3-戊基 胺基	Cl	实施 例 1	28nM	3-溴-6-氯-N-(1-乙丙基)-5-(2,4-二氯苯基)吡嗪-2-胺

实施例 92

合成[3-乙基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基磺胺酰基吡嗪-2-基]-(1-乙基-丙基)-胺。



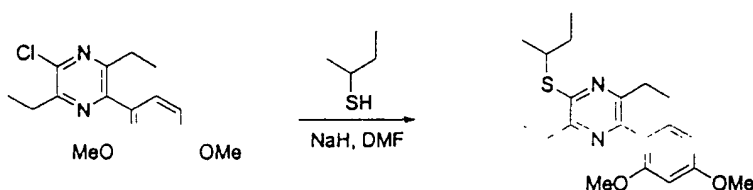
- 5 混合得自实施例 86e 步骤 E 的[6-氯-3-乙基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-(1-乙基-丙基)-胺(100 毫克)、NaSMe(200 毫克)、THF(5 毫升)及 DMF(3 毫升)在配置有特氟隆 O-环的压力管中。在 80 °C(油浴温度)加热混合物 72 小时。粗混合物以乙酸乙酯(40 毫升)及水(40 毫升)稀释, 有机相以盐水洗涤(3x100 毫升)。干燥(MgSO₄)、过滤
- 10 及在减压下去除溶剂后, 以制备型薄层色谱法(10%EtOAc 在己烷中)分离出透明油状标题化合物。产率为 50 毫克(49%)。

NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7.32 (1H, d, J=8.4Hz), 6.88 (1H, m), 6.78 (s, 1H), 4.18 (1H, d), 4.07 (m, 1H), 3.78 (3H, s), 2.64 (2H, q), 2.24 (s, 3H), 1.5-1.75 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 0.96 (t, 6H).

MS: 430.2(M+1, 正型)及 428.4(M-1, 负型)。

实施例 93

- 15 2-第二丁基磺胺酰基-5-(2,4-二甲氧基-苯基)-3,6-二乙基-吡嗪



- 添加 NaH(60 毫克, 1.5 毫摩尔, 60%在矿物油中)至丁烷-2-硫醇(170 微升, 1.5 毫摩尔)在 THF(5 毫升)溶液中。10 分钟后, 滴加得自实施例 45 步骤 A-C 的 2-氯-5-(2,4-二甲氧基-苯基)-3,6-二乙基-吡嗪(100 毫克, 0.33 毫摩尔)在 THF(1 毫升), 及在 80 °C(油浴温度)加热混合物 16 小时。
- 20 萃取完成后, 制备型薄层色谱法(己烷)提供透明油状标题化合物(60 毫克, 51%)。

NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.60 (s, 1H, J=2.4Hz), 3.99 (sext, 1H, J=6.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.75 (3H, s), 2.81 (2H, q, J=7.4Hz), 2.58 (2H, br q, J=6.8Hz), 1.6-1.9 (m, 4H), 1.44 (3H, d, J=6.4Hz), 1.28 (t, 3H, J=7.6Hz), 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.06 (t, 3H, J=7.2Hz). C-13: 161.10, 157.86, 153.49, 151.79, 151.67, 144.47, 131.68, 121.18, 104.78, 98.60, 55.44, 55.33, 40.87, 29.65, 27.54, 27.08, 20.56, 12.43, 12.09, 11.51.

MS: 414.2(M+1, 正型)及 412.2(M-1, 负型)。

实施例 93a

2-第二丁基磺胺酰基-5-(2,4-二氯-苯基)-3,6-二乙基-吡嗪

- 5 以相似程序但由得自实施例 49 步骤 A 至 C 的 2-氯-5-(2,4-二氯-苯基)-3,6-二乙基-吡嗪起始，而得 2-第二丁基磺胺酰基-5-(2,4-二氯-苯基)-3,6-二乙基-吡嗪。

NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7.19 (1H, d, J=2.0Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.18 (1H, d, J=8.0Hz), 3.92 (1H, sext, J=6.8Hz), 2.72 (2H, q, J=7.6Hz), 2.58 (2H, br), 1.6-1.8 (m, 4H), 1.36 (3H, d, J=6.8Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.6Hz), 1.12 (3H, t, J=7.6Hz), 0.98 (t, 3H, J=7.6Hz). C-13: 153.93, 152.40, 152.00, 143.69, 136.46, 134.73, 134.40, 131.94, 129.48, 127.24, 41.01, 29.56, 27.40, 27.10, 20.45, 12.48, 11.86, 11.51.

MS: 369.2(M+1, 正型)。

10 实施例 93b

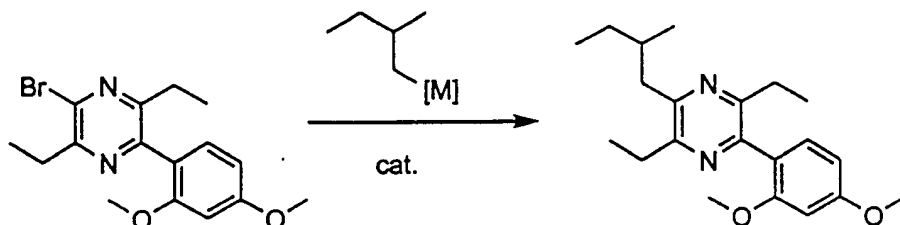
2-第二丁基磺胺酰基-3-乙基-6-甲氧基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪

- 以相似程序但由得自实施例 49 步骤 A-C 的 2-溴-3-乙基-6-甲氧基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪起始，而得 2-第二-丁基磺胺基-3-乙基-6-甲氧基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪。
- 15

NMR

(CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7.37 (1H, d, J=8.4Hz), 6.91 (1H, m), 6.80 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.89 (1H, m), 3.79 (3H, s), 2.78 (2H, q, J=7.6Hz), 1.7-1.9 (m, 4H), 1.46 (3H, d, J=6.8Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.07 (3H, t, J=7.2Hz). C-13: 158.43, 155.85, 150.32, 149.90, 146.33, 135.34, 133.73, 131.85, 124.81, 112.66, 104.85, 55.93, 53.57, 41.47, 29.61, 26.83, 20.61, 12.30, 11.54. F-19 NMR: -58.04 (s).

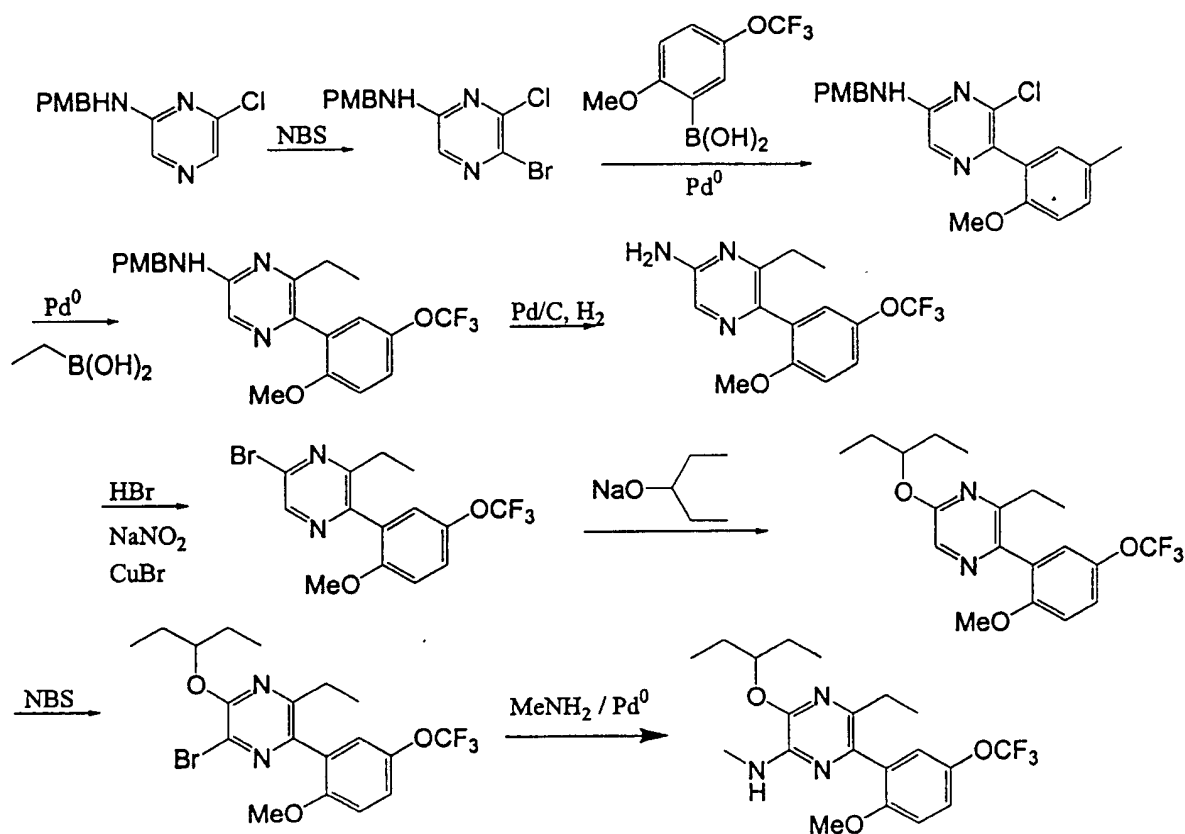
MS: 417.2(M+1, 正型)。

实施例 94**1-[3,6-二乙基-5-(2-甲基丁基)吡嗪-2-基]-2,4-二甲氧基苯**

- 添加 BBN(9-硼双环[3,3,1]壬烷)在 THF(0.5M, 6.0 毫升, 3.0 毫摩尔)的溶液至 2-甲基-1-丁烯(210 毫克, 3.0 毫摩尔)在 THF 的溶液中。在回流下在氮气氛围下加热混合物 12 小时并冷却。在该溶液添加得自实施例 49 步骤 A 至 C 的 1-(5-溴-3,6-二乙基吡嗪-2-基)-2,4-二甲氧基苯(664 毫克, 2.0 毫摩尔)、四(三苯膦)钯(0)(50 毫克)及氢氧化钠(3.0M, 3.0 毫升, 3.0 毫摩尔)。在 50℃加热混合物 12 小时并冷却。添加 30%过氧化氢(1 毫升), 搅拌溶液 1 小时及以乙醚萃取反应混合物。将混合萃取物干燥(硫酸钠)、过滤及浓缩。残余物以快速色谱法纯化, 以 40%乙醚在己烷中洗提而得 1-[3,6-二乙基-5-(2-甲基丁基)吡嗪-2-基]-2,4-二甲氧基苯(393 毫克)。

实施例 95

- 2-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基氨基-5-(1-乙基丙氧基)-吡嗪



(6-氯吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺以实施例 91 步骤 A 制备。

A. (6-氯吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺在氯仿(4 毫升/毫摩尔 NBS)的溶液冷却至 0℃, 以部分地添加 N-溴琥珀酰亚胺(1.05eq)并搅拌
5 反应混合物。完全添加后, 进一步搅拌混合物 1 小时并使其回温至室温。然后混合物以二氯甲烷稀释, 以饱和 NaHCO₃、水、盐水洗涤, 然后干燥及过滤。浓缩滤液及在二氧化硅胶进行色谱法纯化而得(5-溴-6-氯吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺。

B. 在压力管中, 加热步骤 A 的产物(1 当量)、2-甲氧基-5-三氟甲
10 氧基苯基硼酸(1.6 当量)及 Pd(PPh₃)₄(0.04 当量)在甲苯(4 毫升/毫摩尔步骤 A 的产物)、乙醇(2 毫升/毫摩尔步骤 A 的产物)及 K₂CO₃ 水溶液(2M, 2 毫升/毫摩尔步骤 A 的产物)的混合物至 80℃ 历 16 小时。混合物以乙酸乙酯稀释, 有机部分以 NaOH(2M, 20 毫升/毫摩尔步骤 A 的产物)及盐水(3x20 毫升/毫摩尔步骤 A 的产物)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤,
15 及在减压下移除溶剂。残余物进行色谱法而提供(3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-氯吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺。

C. (5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺

基)甲基]胺可以实施例 1 步骤 A 的方法以(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-氯吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺取代 2-氯-3,6-二甲基吡嗪而制备。

5 D. (5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪-2-基)胺可以实施例 91 步骤 G 的氢化方法以(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺取代 {3-乙基-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基}[(4-甲氧基苯基)甲基]胺而制备。

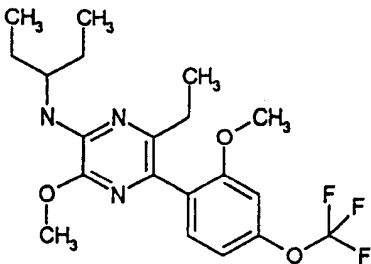
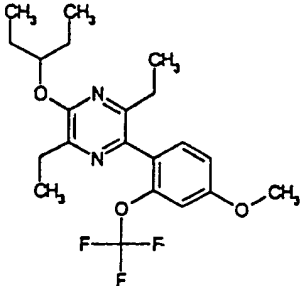
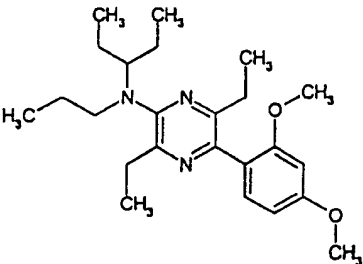
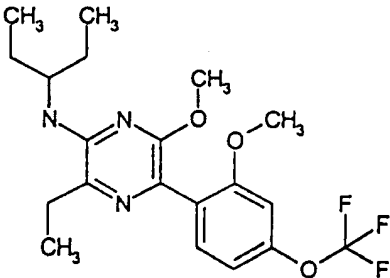
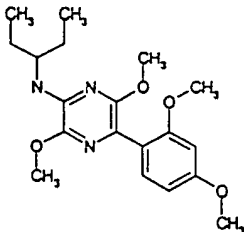
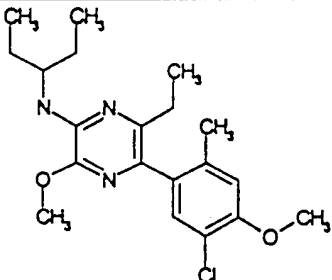
10 E. 2-溴-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪可以实施例 91 步骤 H 的氢化方法以(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪-2-基)胺取代 {3-乙基-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基}胺而制备。

15 F. 2-(3-戊氧基)-(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪)可以实施例 91 步骤 I 的方法以 2-溴-(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺取代 [4-(5-溴-6-乙基-3-甲氧基吡嗪-2-基)-3-甲氧基苯氧基]三氟甲烷而制备。

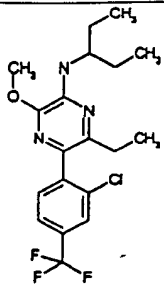
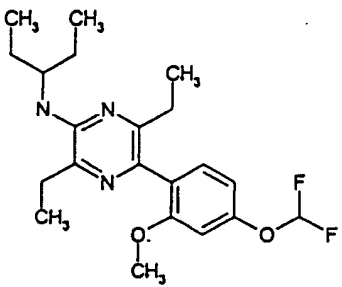
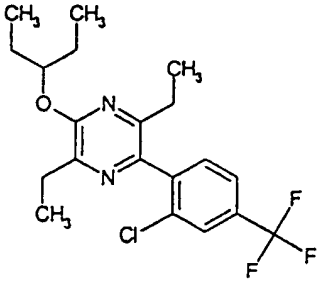
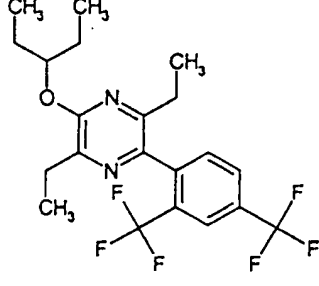
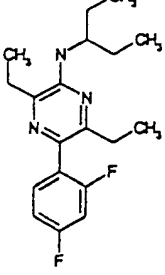
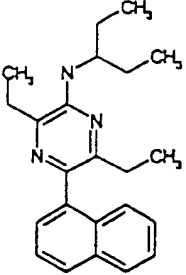
G. 2-(3-戊氧基)-3-溴-(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪)可以本实施例步骤 A 的方法以 2-(3-戊氧基)-3-溴-(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪)取代(6-氯吡嗪-2-基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺而制备。

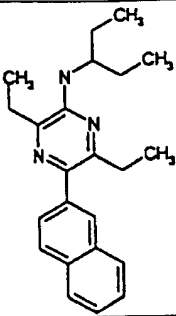
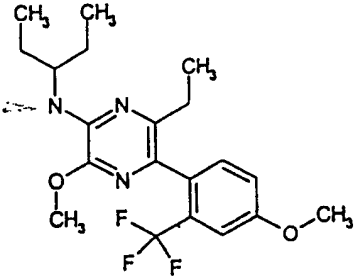
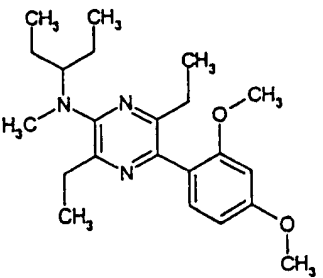
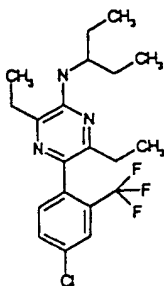
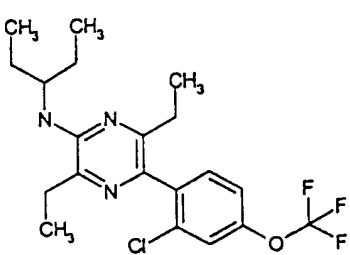
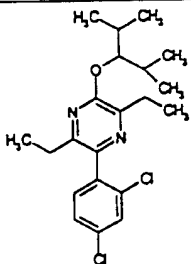
20 H. 在氮气下添加甲基胺(1.2 当量)至 2-(3-戊氧基)-3-溴-(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪(1 当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(2 摩尔%)及 1,1'-二 基-2,2'-二(二苯膦)(BINAP)(6 摩尔%)在乙二醇二甲醚(2.4 毫升/毫摩尔基质)的混合物,接着添加第四丁氧化钠(1.5 当量)。在 70 至 80℃搅拌混合物约 2.5 小时,以氯化铵水溶液稀释及以 1:1
25 己烷-二乙醚萃取。混合萃取物经干燥(硫酸钠),过滤,浓缩然后在二氧化硅胶进行色谱法纯化而得 2-(3-戊氧基)-3-(N-甲基氨基)-(5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基)-6-乙基吡嗪。

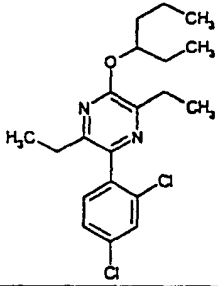
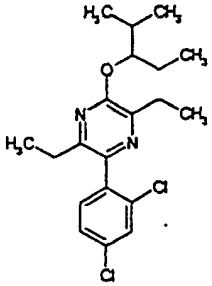
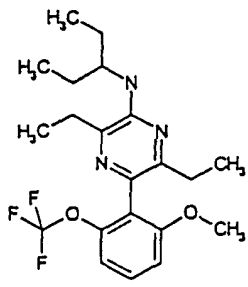
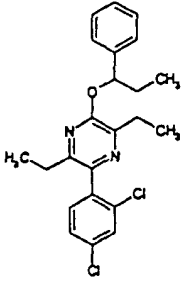
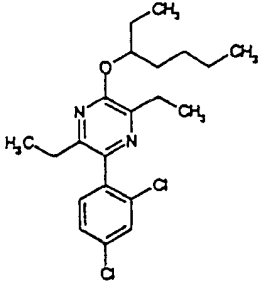
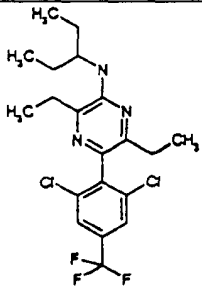
实施例	结构	名称
100		5-(2,4-二甲氧基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
101		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺
102		3-溴-5-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
103		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
104		5-[4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺

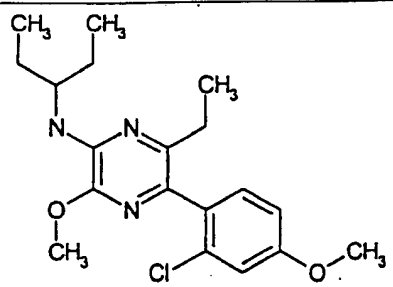
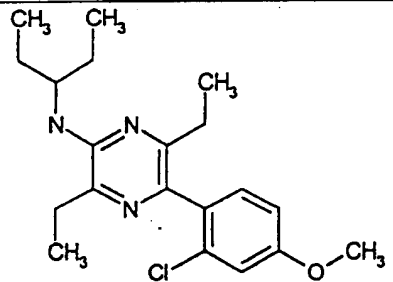
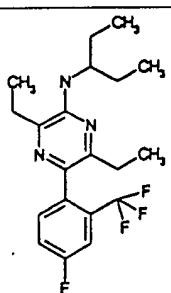
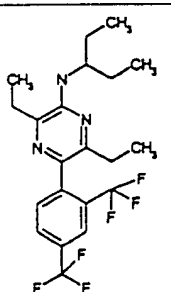
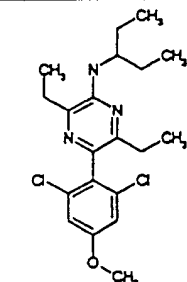
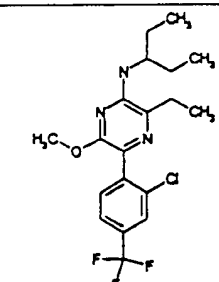
105		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
106		2,5-二乙基-3-(1-乙基丙氧基)-6-[4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪
107		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-N-丙基吡嗪-2-胺
108		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
109		5-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3,6-二甲氧基吡嗪-2-胺
110		5-(5-氯-4-甲氧基-2-甲基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺

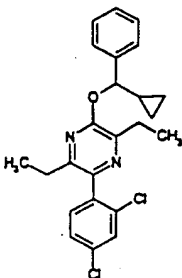
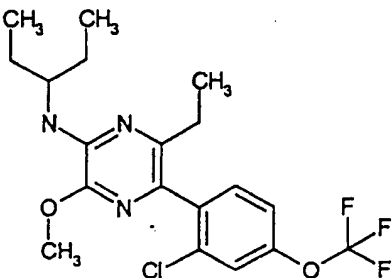
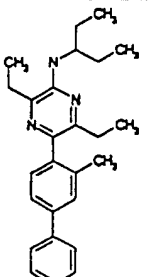
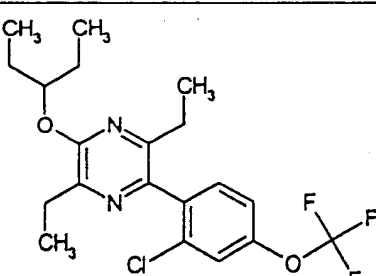
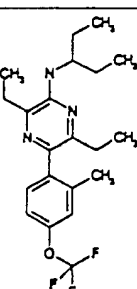
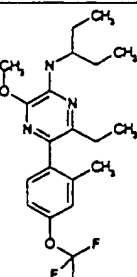
111		5-(5-氯-4-甲氧基-2-甲基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
112		5-(4-氯-2-甲基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
113		5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
114		5-(5-溴-2,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
115		5-(2,4-二氯-6-甲基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
116		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2,3,4-三甲氧基苯基)吡嗪-2-胺

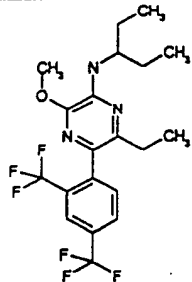
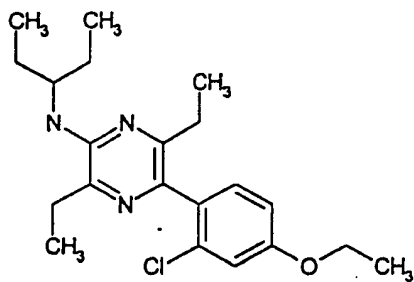
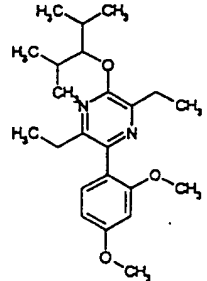
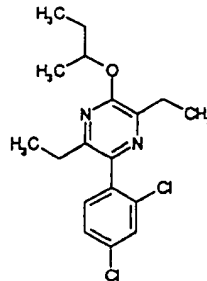
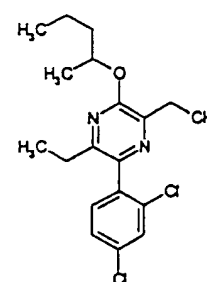
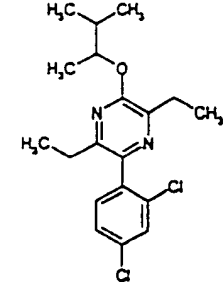
117		5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
118		5-[4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
119		2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
120		2-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
121		5-(2,4-二氟苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
122		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(1-基)吡嗪-2-胺

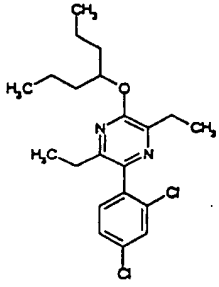
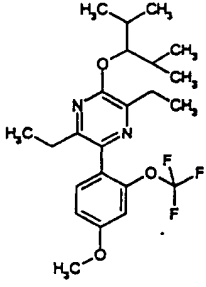
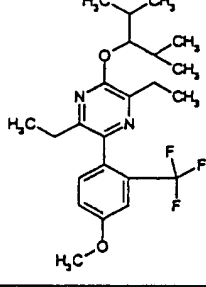
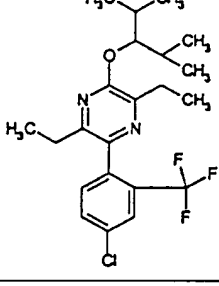
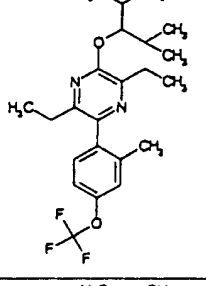
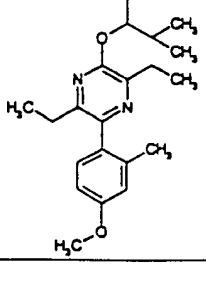
123		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(2-萘基)吡嗪-2-胺
124		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺
125		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-N-甲基吡嗪-2-胺
126		5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
127		5-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
128		2-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪

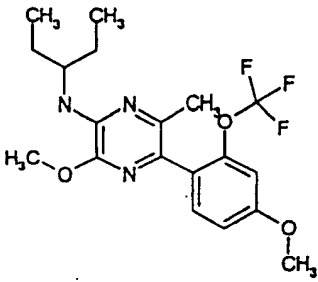
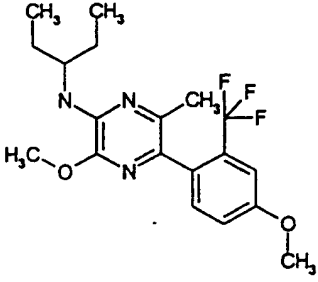
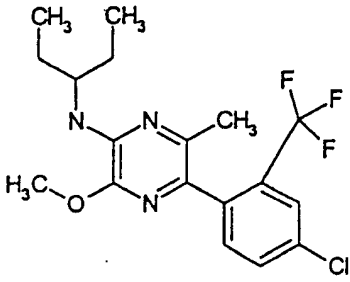
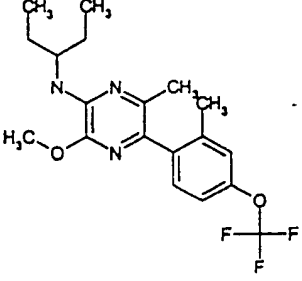
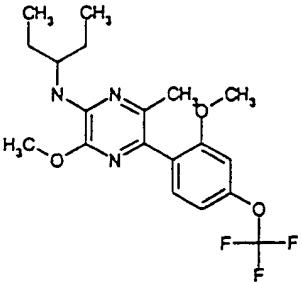
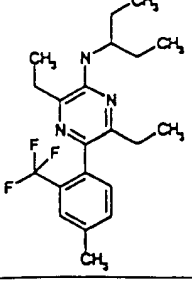
129		2-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基)吡嗪
130		2-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
131		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
132		2-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基-5-(1-苯基丙氧基)吡嗪
133		2-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基-5-[(1-乙基苯基)氧基]吡嗪
134		5-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺

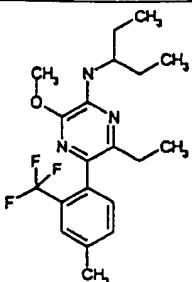
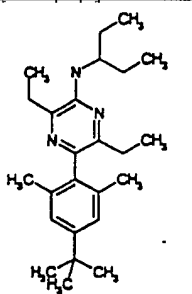
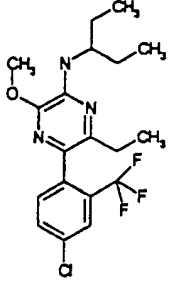
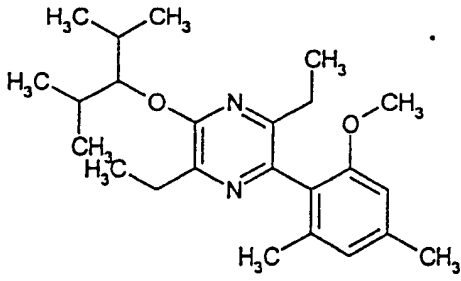
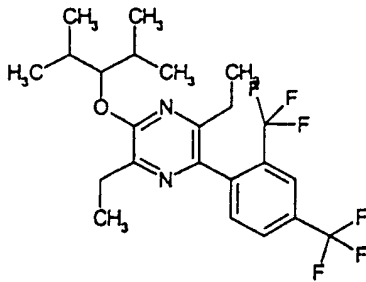
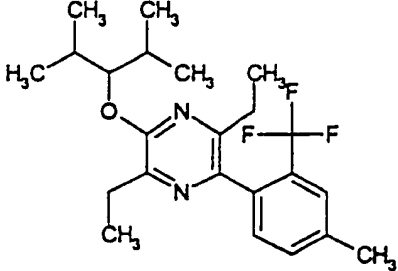
135		5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
136		5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基) 吡嗪-2-胺
137		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基] 吡嗪-2-胺
138		5-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基) 吡嗪-2-胺
139		5-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基) 吡嗪-2-胺
140		5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺

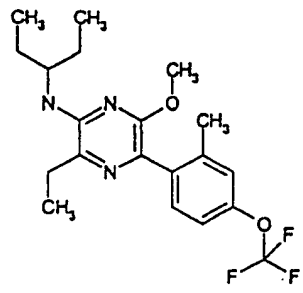
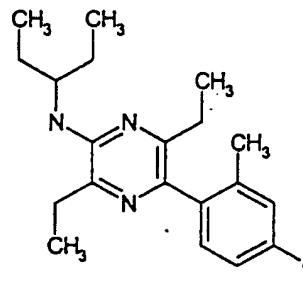
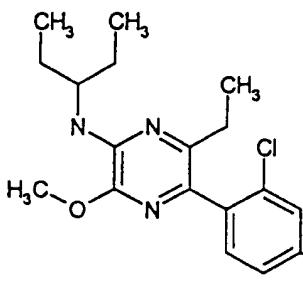
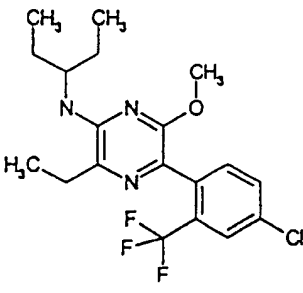
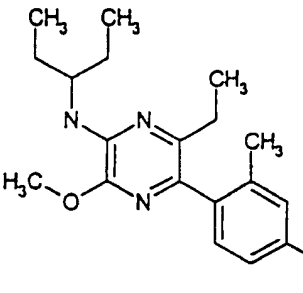
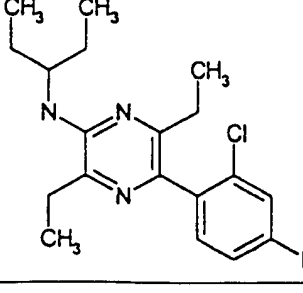
141		2-[环丙基(苯基)甲氧基]-5-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基吡嗪
142		5-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
143		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(3-甲基-1,1'-二苯基-4-基)吡嗪-2-胺
144		2-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
145		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
146		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺

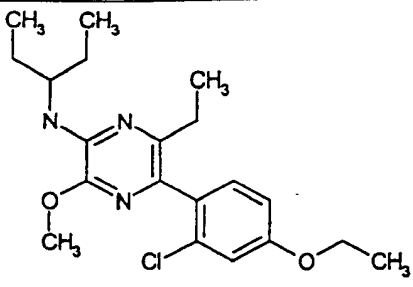
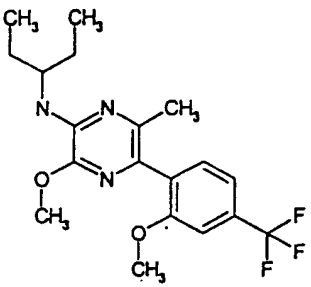
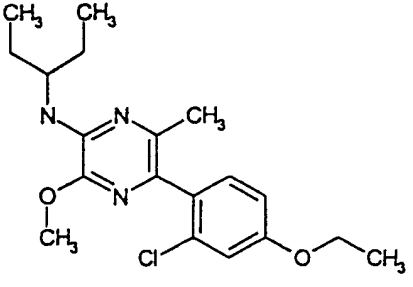
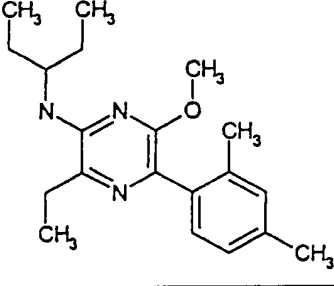
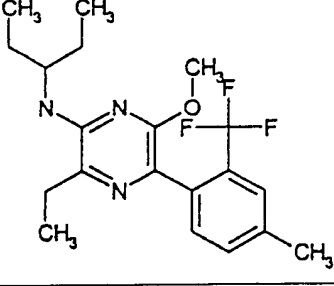
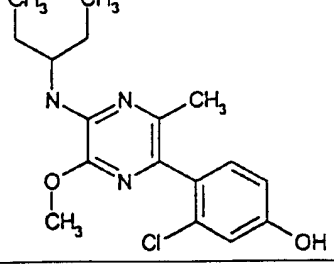
147		5-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
148		5-(2-氯-4-乙氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
149		2-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
150		2-第二丁氧基-5-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基吡嗪
151		2-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基-5-(1-甲基丁氧基)吡嗪
152		2-(2,4-二氯苯基)-5-(1,2-二甲基丙氧基)-3,6-二乙基吡嗪

153		2-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基-5-(1-丙基丁氧基)吡嗪
154		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-[4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪
155		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪
156		2-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
157		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪
158		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-(4-甲氧基-2-甲基苯基)吡嗪

159		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]-6-甲基吡嗪-2-胺
160		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡嗪-2-胺
161		5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
162		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
163		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-6-甲基吡嗪-2-胺
164		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺

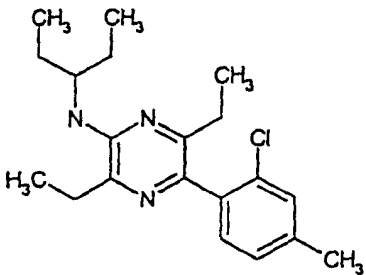
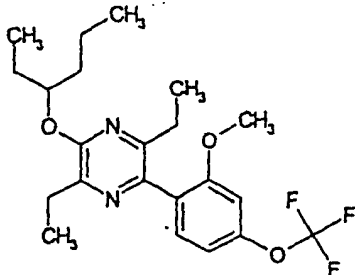
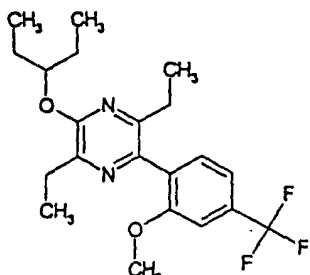
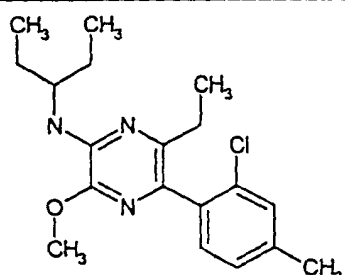
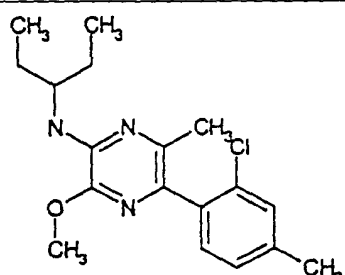
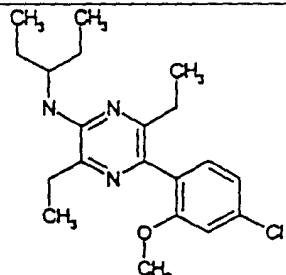
165		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺
166		5-(4-第三丁基-2,6-二甲基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
167		5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
168		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)吡嗪
169		2-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
170		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪

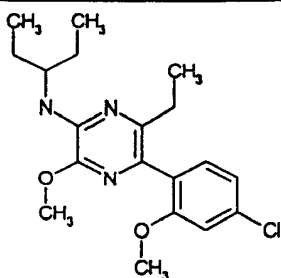
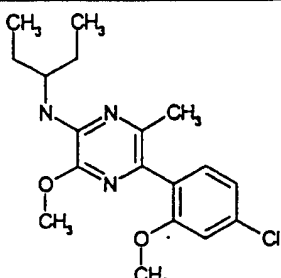
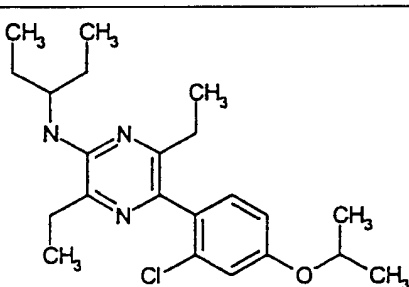
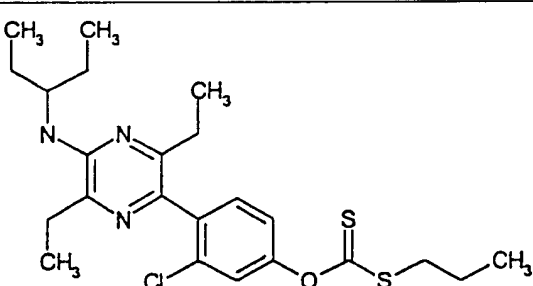
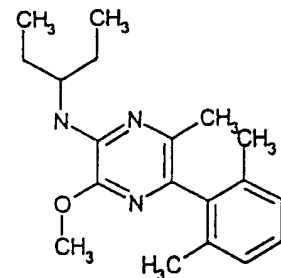
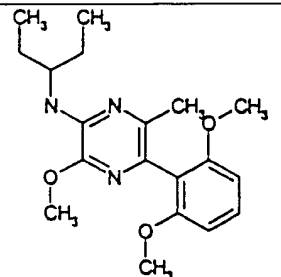
171		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
172		5-(2,4-二甲基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
173		5-(2-氯-4-氟苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
174		5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
175		5-(2,4-二甲基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
176		5-(2-氯-4-氟苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺

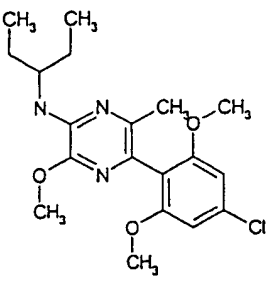
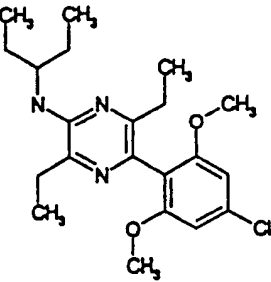
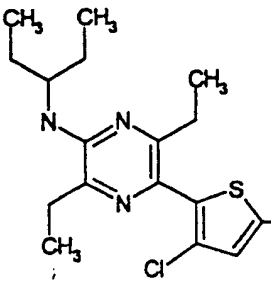
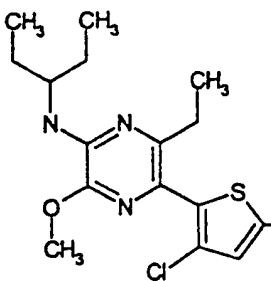
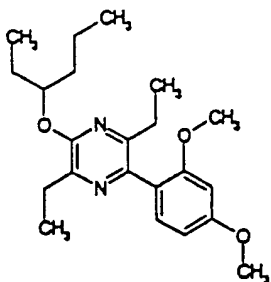
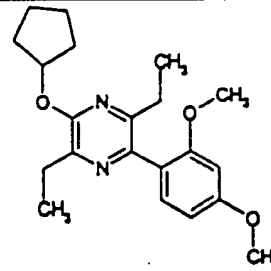
177		5-(2-氯-4-乙氧基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
178		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡嗪-2-胺
179		5-(2-氯-4-乙氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
180		5-(2,4-二甲基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
181		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺
182		3-氯-4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}酚

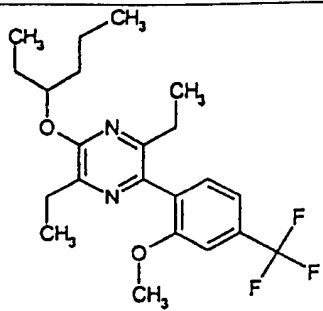
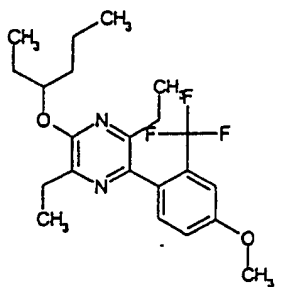
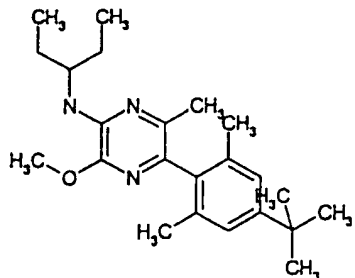
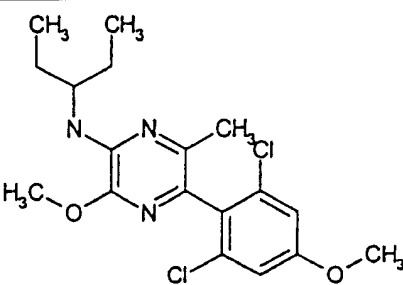
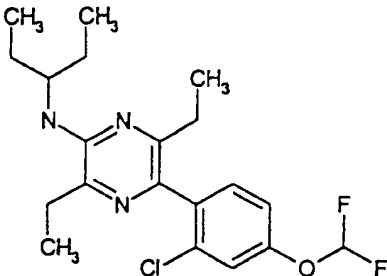
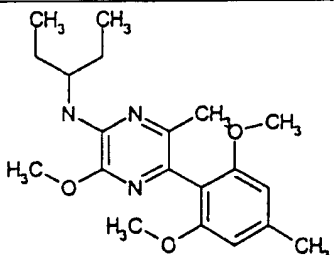
183		O-(3-氯-4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}苯基)S-丙基(二硫碳酸酯)
184		5-[2-氯-4(三氟甲氧基)苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
185		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基] 吡嗪
186		2,5-二乙基-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-(1-异丙基-2-甲基丙氧基) 吡嗪
187		2,5-二乙基-3-(1-乙基丙氧基)-6-[2-甲氧基-4,6-双(三氟甲基)苯基] 吡嗪
188		5-(2,6-二氯苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基) 吡嗪-2-胺

189		5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
190		5-(2,6-二甲基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
191		3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺
192		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
193		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
194		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[4-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺

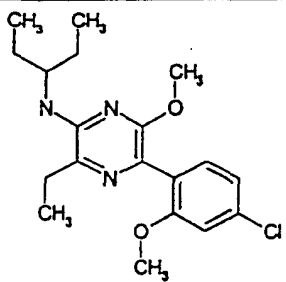
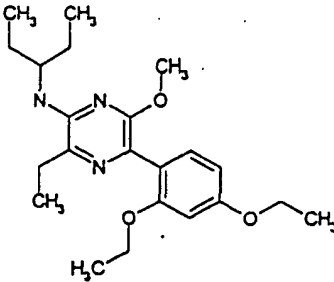
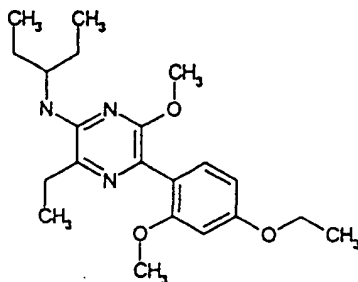
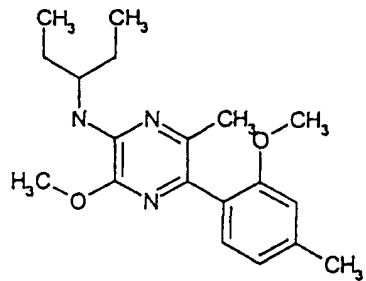
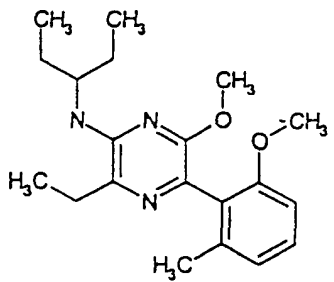
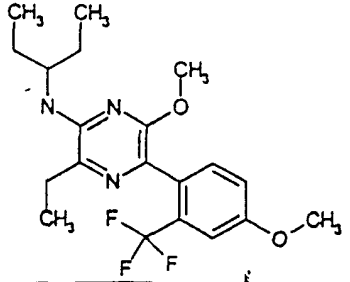
195		5-(2-氯-4-甲基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
196		2,5-二乙基-3-(1-乙基丁氧基)-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪
197		2,5-二乙基-3-(1-乙基丙氧基)-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]吡嗪
198		5-(2-氯-4-甲基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
199		5-(2-氯-4-甲基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
200		5-(4-氯-2-甲氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺

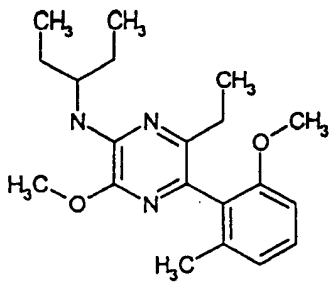
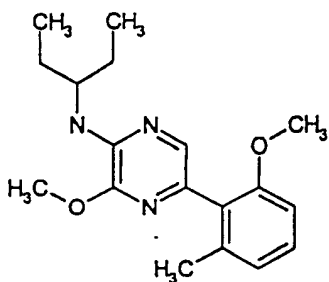
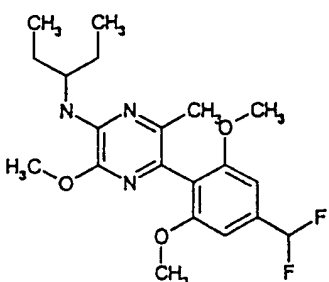
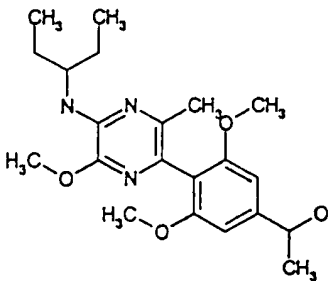
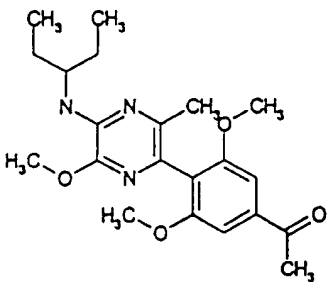
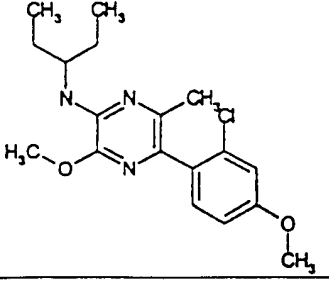
201		5-(4-氯-2-甲氧基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
202		5-(4-氯-2-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
203		5-(2-氯-4-异丙氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
204		O-(3-氯-4-{3,6-二乙基-5-[(1-乙基丙基)氨基]吡嗪-2-基}苯基)S-丙基(二硫酸酯)
205		5-(2,6-二甲基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
206		5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

207		5-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
208		5-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
209		5-(3,5-二氯噻吩-2-基)-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
210		5-(3,5-二氯噻吩-2-基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
211		2-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基)吡嗪
212		2-(环戊基氧基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基吡嗪

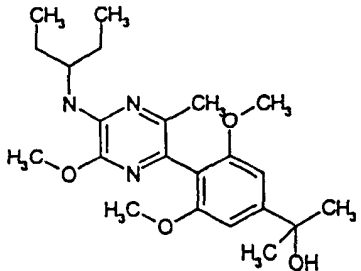
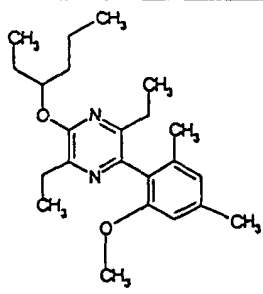
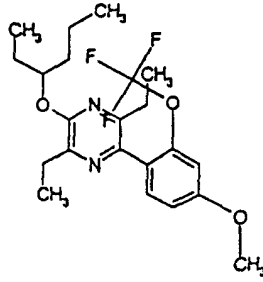
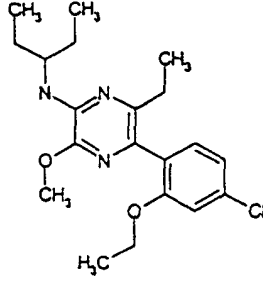
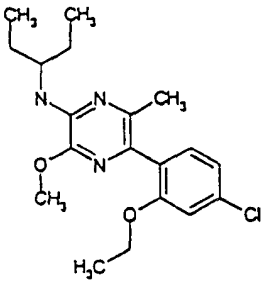
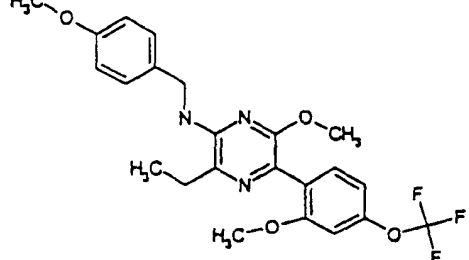
213		2,5-二乙基-3-(1-乙基丁氧基)-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]吡嗪
214		2,5-二乙基-3-(1-乙基丁氧基)-6-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪
215		5-(4-第三丁基-2,6-二甲基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
216		5-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
217		5-[2-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3,6-二乙基-N-(1-乙基丙基)吡嗪-2-胺
218		5-(2,6-二甲氧基-4-甲基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

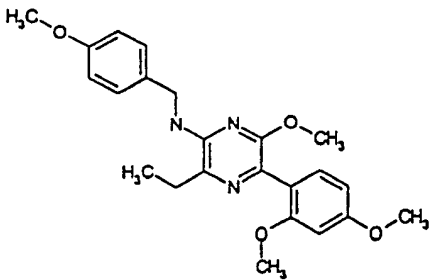
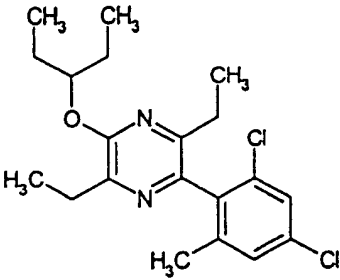
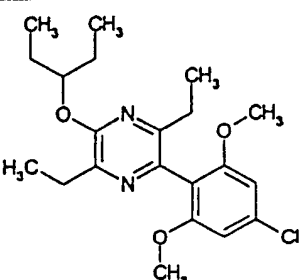
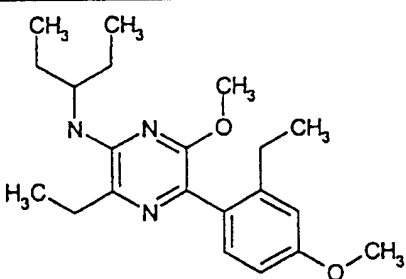
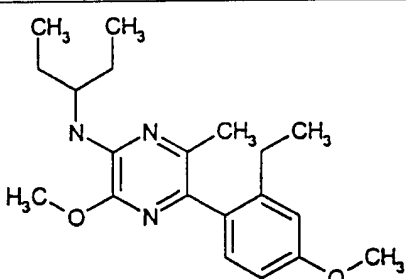
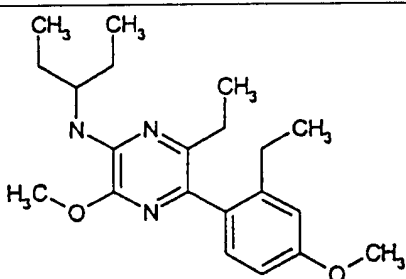
219		2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基)吡嗪
220		5-[4-(1,3-二恶茂烷-2-基)-2,6-二甲氧基苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
221		N-(1-乙基丙基)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
222		5-(2-氯-4-氟苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
223		5-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
224		5-(4-氯-2-甲基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

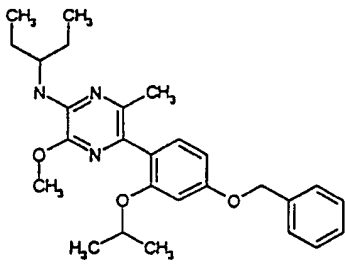
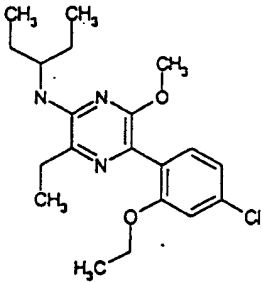
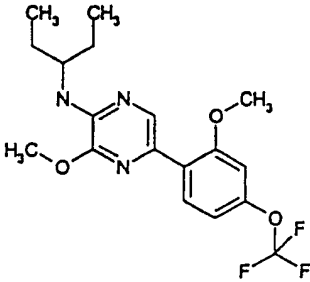
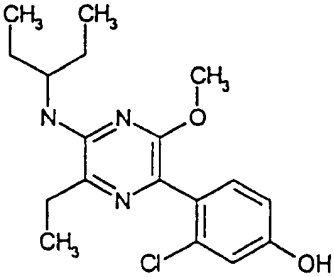
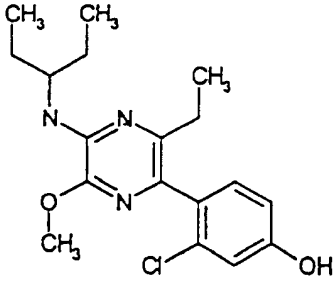
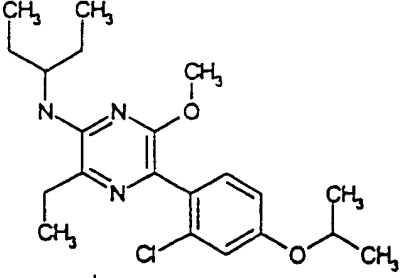
225		5-(4-氯-2-甲氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
226		5-(2,4-二乙氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
227		5-(4-乙氧基-2-甲氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
228		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-(2-甲氧基-4-甲基苯基)-6-甲基吡嗪-2-胺
229		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)吡嗪-2-胺
230		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺

231		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)吡嗪-2-胺
232		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)吡嗪-2-胺
233		5-[4-(二氟甲基)-2,6-二甲氧基苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
234		1-(4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-3,5-二甲氧基苯基)乙醇
235		1-(4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-3,5-二甲氧基苯基)乙酮
236		5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

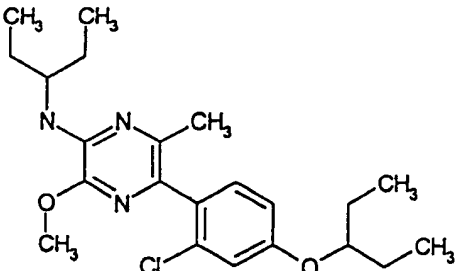
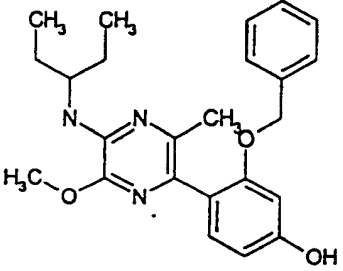
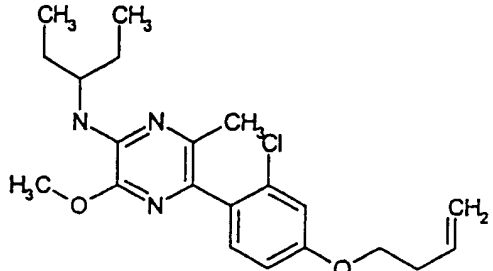
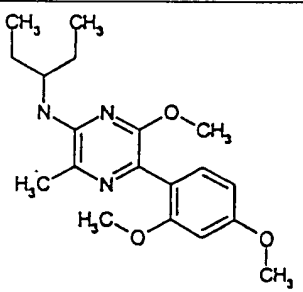
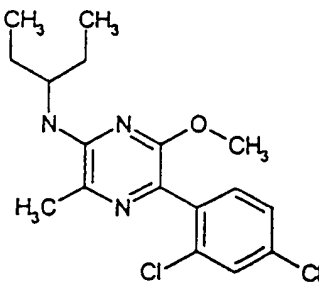
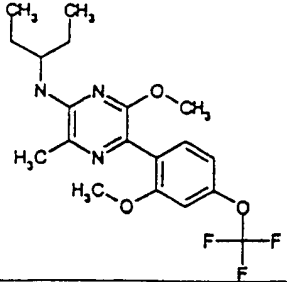
237		2-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基)吡嗪
238		2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
239		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]吡嗪
240		5-(2-氯-4-乙氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
241		5-(2-氯-4-异丙氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
242		5-(2-氯-4-异丙氧基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺

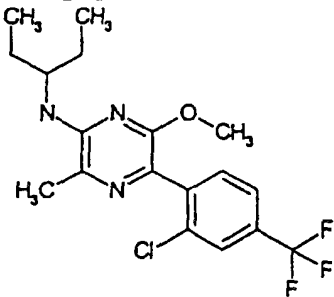
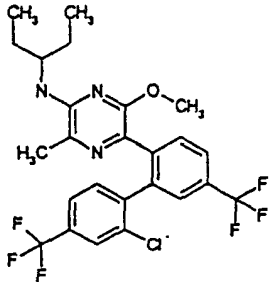
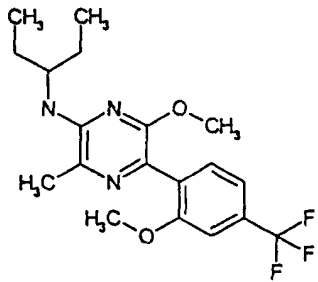
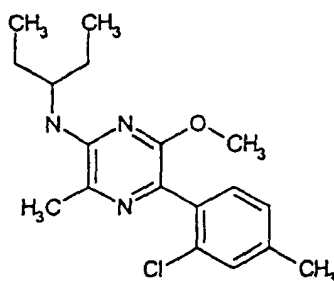
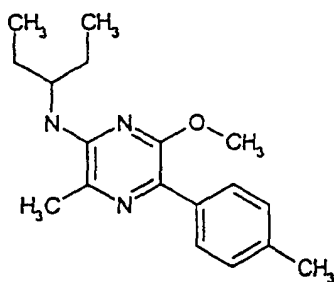
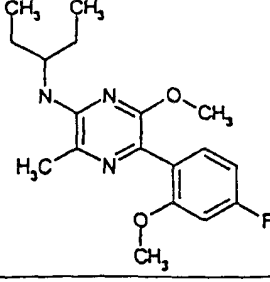
243		2-(4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-3,5-二甲氧基苯基)丙-2-醇
244		2,5-二乙基-3-(1-乙基丁氧基)-6-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)吡嗪
245		2,5-二乙基-3-(1-乙基丁氧基)-6-[4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪
246		5-(4-氯-2-乙氧基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
247		5-(4-氯-2-乙氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
248		3-乙基-6-甲氧基-N-(4-甲氧基苯基)-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺

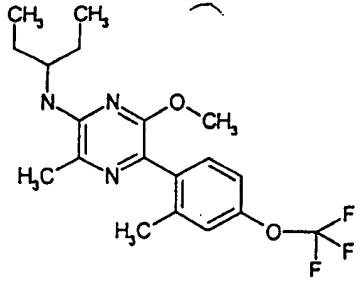
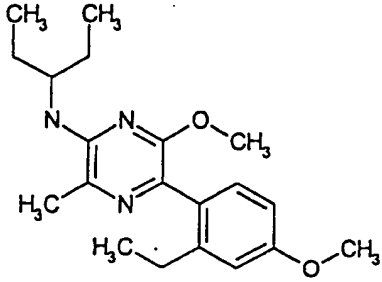
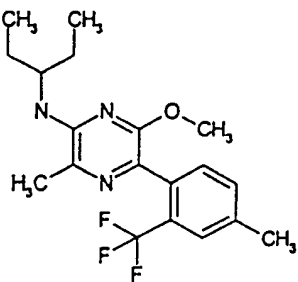
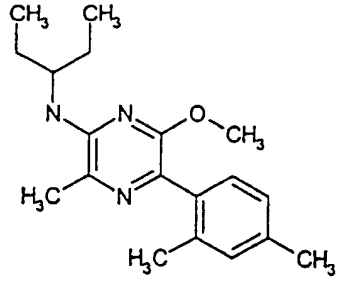
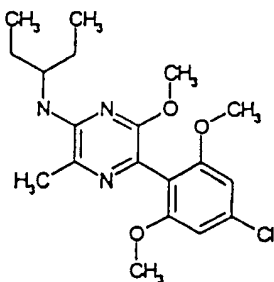
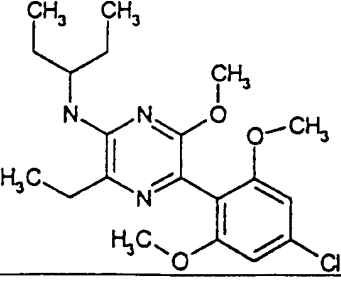
249		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)吡嗪-2-胺
250		2-(2,4-二氯-6-甲基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
251		2-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
252		3-乙基-5-(2-乙基-4-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
253		5-(2-乙基-4-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
254		6-乙基-5-(2-乙基-4-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺

255		5-[4-(苄氧基)-2-异丙氧基苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
256		5-(4-氯-2-乙氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
257		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
258		3-氯-4-{6-乙基-5-[(1-乙基丙基)氨基]-3-甲氧基吡嗪-2-基}酚
259		3-氯-4-{3-乙基-5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基吡嗪-2-基}酚
260		5-(2-氯-4-异丙氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺

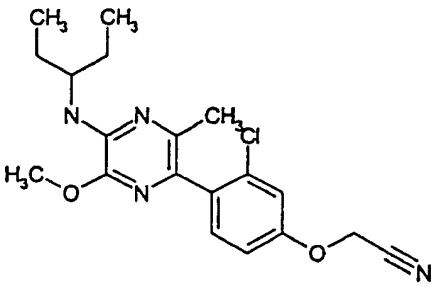
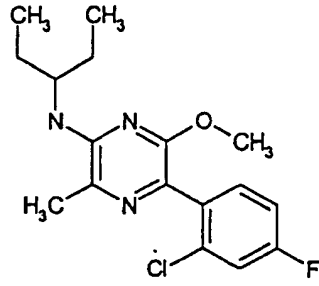
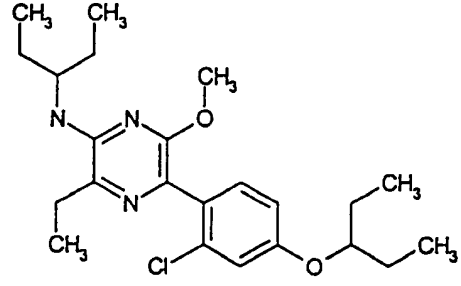
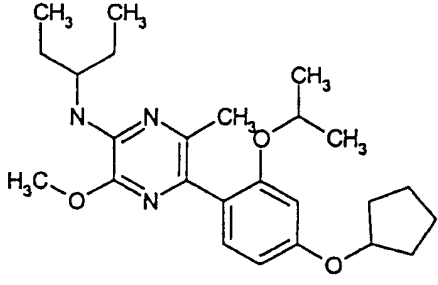
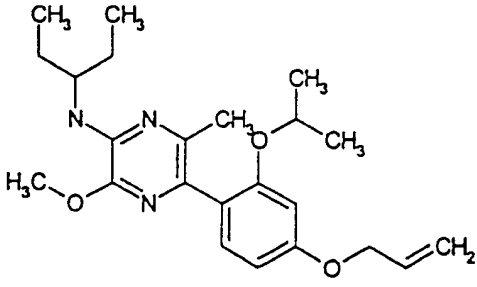
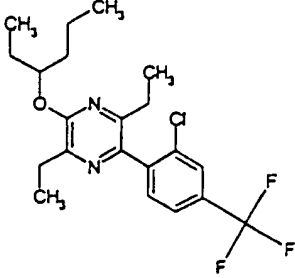
261		5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
262		5-[2-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
263		5-[2-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
264		5-[2-氯-4-(1-乙基丙氧基)苯基]-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
265		5-[2-氯-4-(2-氟乙氧基)苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
266		5-[2-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

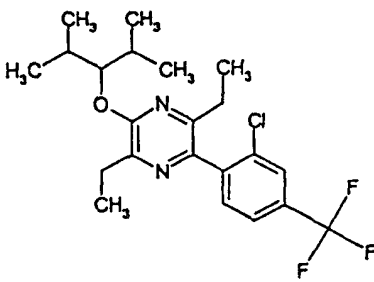
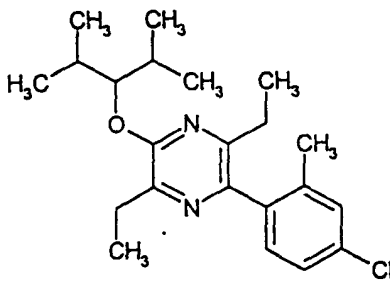
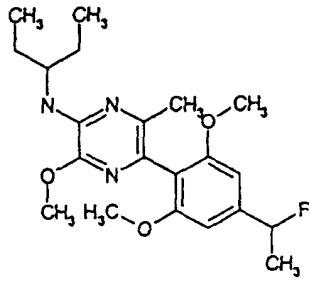
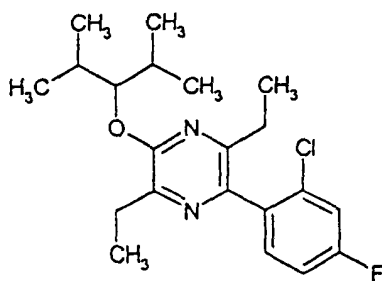
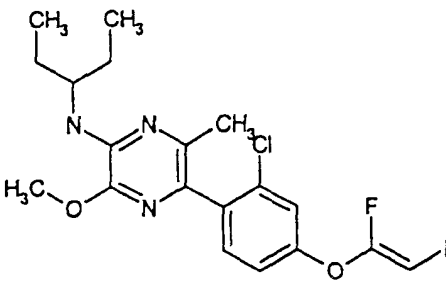
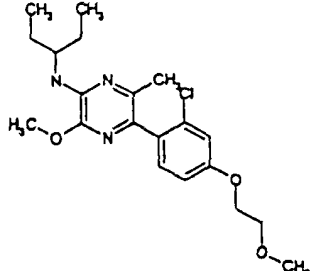
267		5-[2-氯-4-(1-乙基丙氧基)苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
268		3-(苄氧基)-4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}酚
269		5-[4-(3-链烯基氧基)-2-氯苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
270		5-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
271		5-(2,4-二氯苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
272		N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-甲基吡嗪-2-胺

273		5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
274		5-[2'-氯-4',5'-双(三氟甲基)-1,1'-二苯基-2-基]-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
275		N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基吡嗪-2-胺
276		5-(2-氯-4-甲基苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
277		N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基-5-(4-甲基苯基)吡嗪-2-胺
278		N-(1-乙基丙基)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺

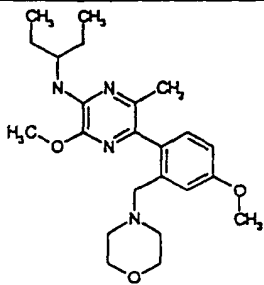
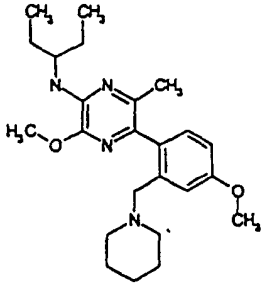
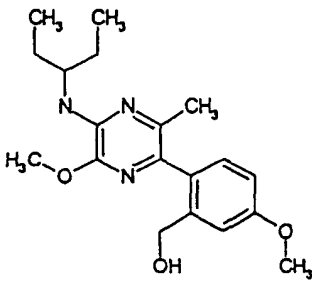
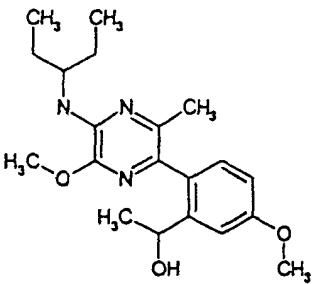
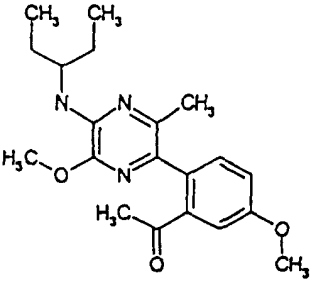
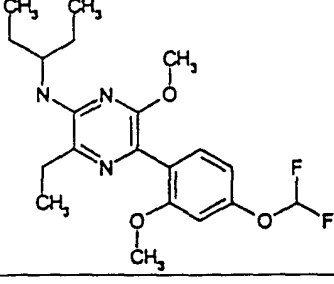
279		N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
280		5-(2-乙基-4-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
281		N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基-5-[4-甲基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪-2-胺
282		5-(2,4-二甲基苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
283		5-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
284		5-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺

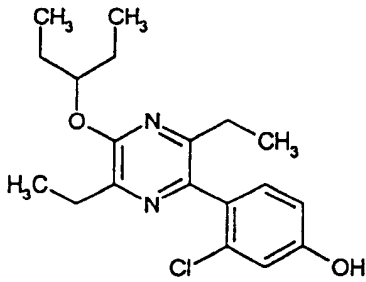
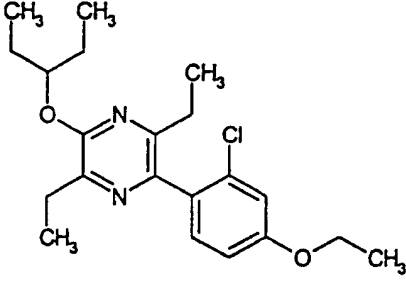
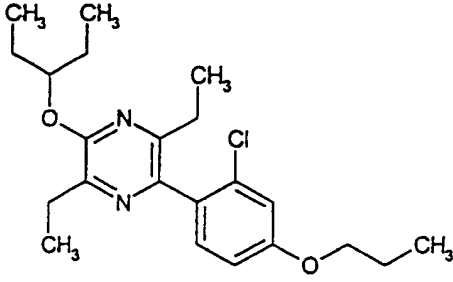
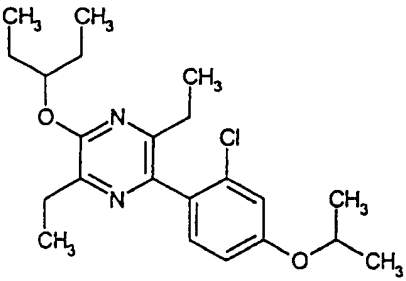
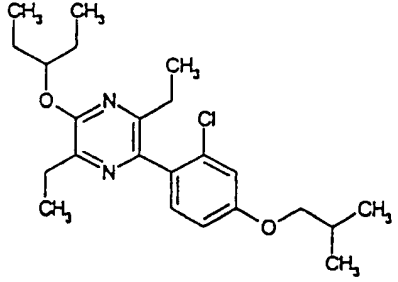
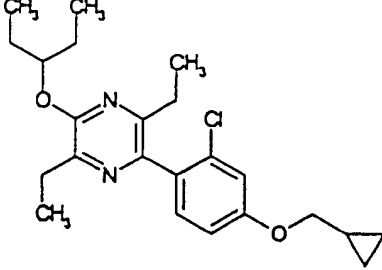
285		2,5-二乙基-3-(2-乙基-4-甲氧基苯基)-6-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
286		2-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
287		4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-3-异丙氧基酚
288		5-(2,4-二异丙氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
289		N-(1-乙基丙基)-5-(2-异丙氧基-4-丙氧基苯基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
290		5-(4-乙氧基-2-异丙氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

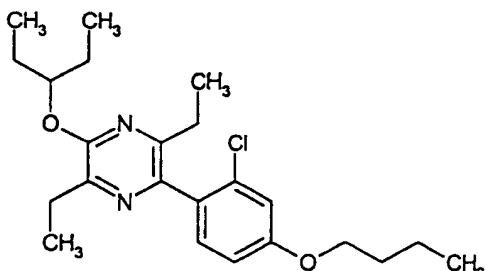
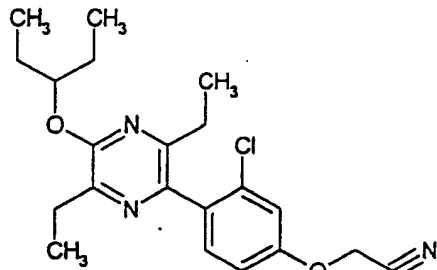
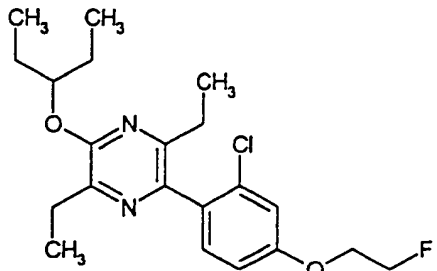
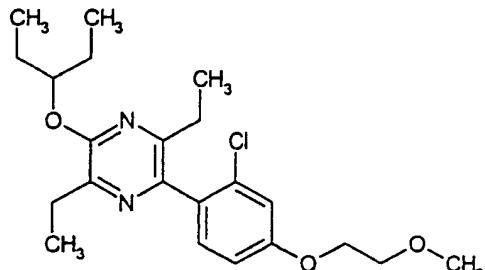
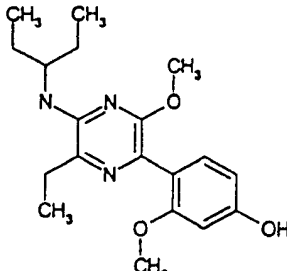
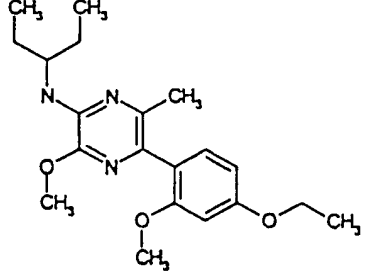
291		(3-氯-4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}苯氧基)乙腈
292		5-(2-氯-4-氟苯基)-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-胺
293		5-[2-氯-4-(1-乙基丙氧基)苯基]-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
294		5-[4-(环戊氧基)-2-异丙氧基苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
295		5-[4-(烯丙氧基)-2-异丙氧基苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
296		2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基)吡嗪

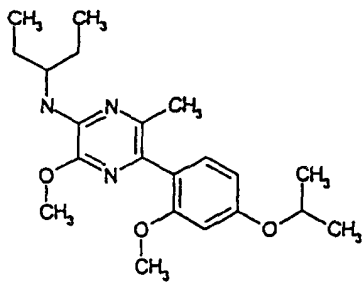
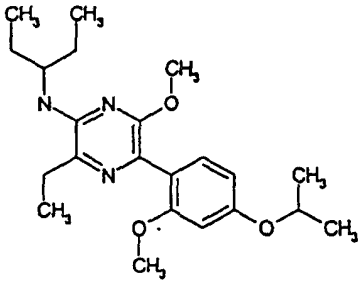
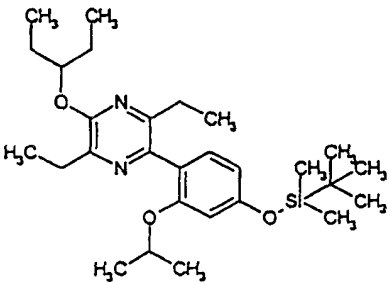
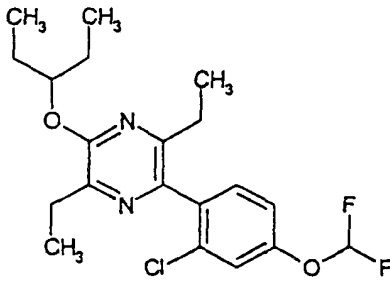
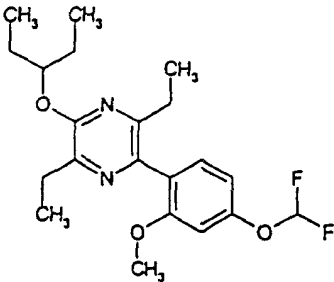
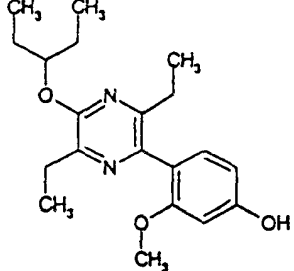
297		2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基) 吡嗪
298		2-(4-氯-2-甲基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基) 吡嗪
299		N-(1-乙基丙基)-5-[4-(1-氟乙基)-2,6-二甲氧基苯基]-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
300		2-(2-氯-4-氟苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基) 吡嗪
301		5-(2-氯-4-[(Z)-1-氟-2-碘乙链烯基]氧基)苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
302		5-[2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

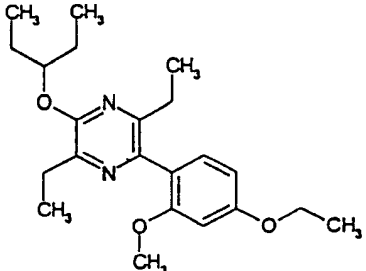
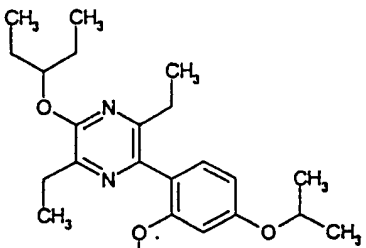
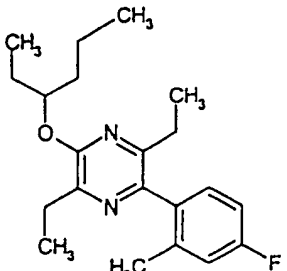
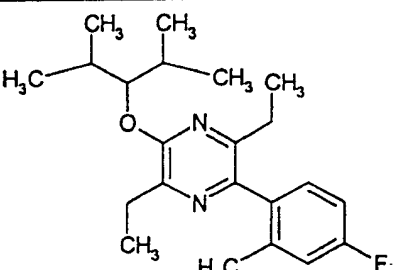
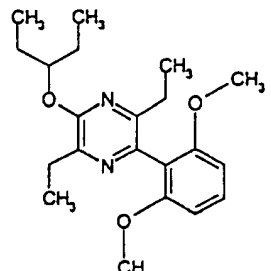
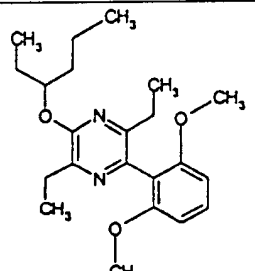
303		5-(4-{[第三丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
304		4-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-3-甲氧基酚
305		5-[4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基]-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
306		2-(2-氯-4-氟苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
307		2-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-5-甲氧基苯甲醛
308		5-{2-[(二甲基氨基)甲基]-4-甲氧基苯基}-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

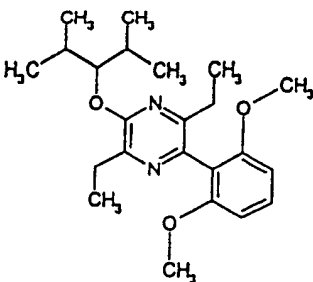
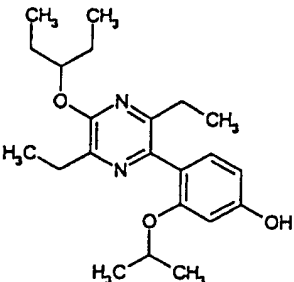
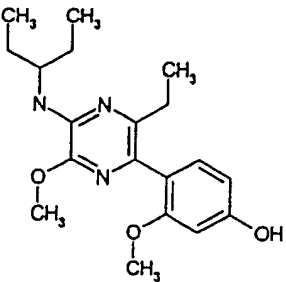
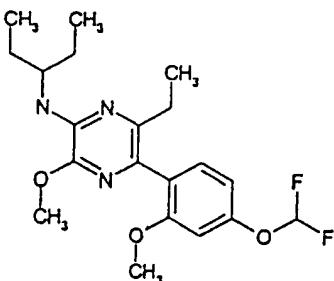
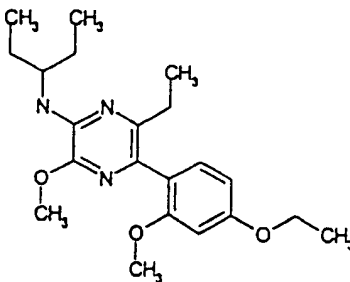
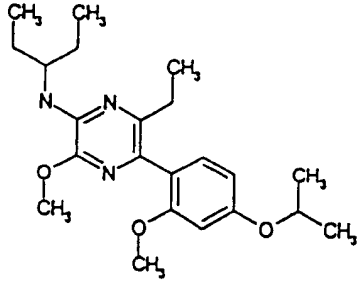
309		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[4-甲氧基-2-(吗啉代基-4-基甲基)苯基]-6-甲基吡嗪-2-胺
310		N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-[4-甲氧基-2-(哌啶-1-基甲基)苯基]-6-甲基吡嗪-2-胺
311		(2-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-5-甲氧基苯基)甲醇
312		1-(2-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-5-甲氧基苯基)乙醇
313		1-(2-{5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基}-5-甲氧基苯基)乙酮
314		5-[4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基]-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺

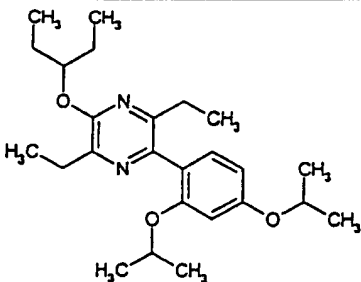
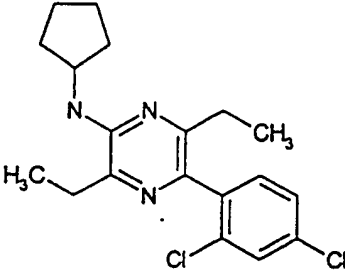
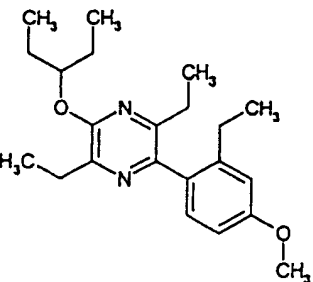
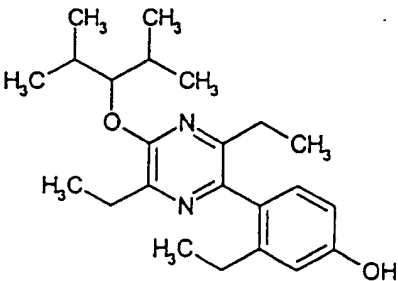
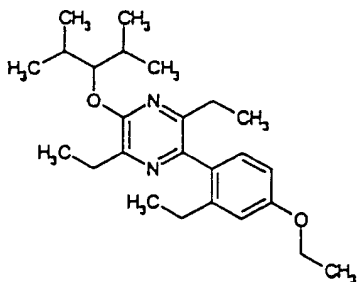
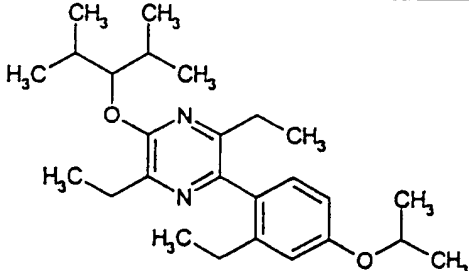
315		3-氯-4-[3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪-2-基]酚
316		2-(2-氯-4-乙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
317		2-(2-氯-4-丙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
318		2-(2-氯-4-异丙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
319		2-(2-氯-4-异丁氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
320		2-[2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪

321		2-(4-丁氧基-2-氯苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
322		{3-氯-4-[3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪-2-基]苯氧基}乙腈
323		2-[2-氯-4-(2-氟乙氧基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
324		2-[2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
325		4-{6-乙基-5-[(1-乙基丙基)氨基]-3-甲氧基吡嗪-2-基}-3-甲氧基酚
326		5-(4-乙氧基-2-甲氧基苯基)-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺

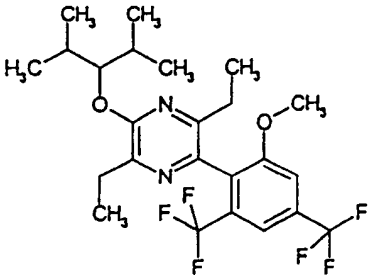
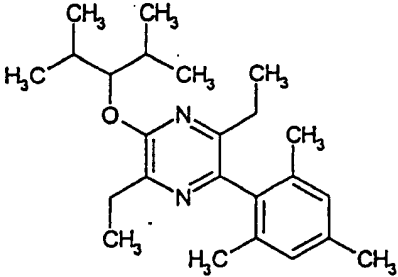
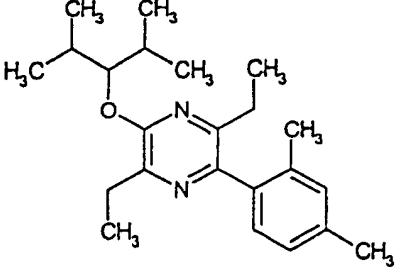
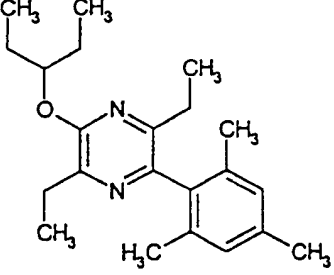
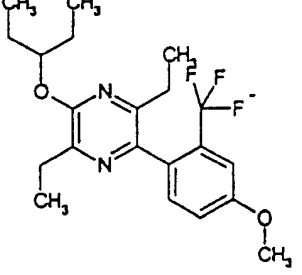
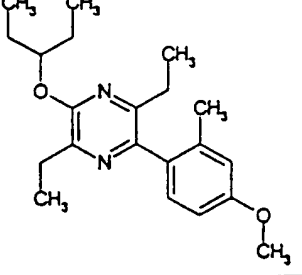
327		N-(1-乙基丙基)-5-(4-异丙氧基-2-甲氧基苯基)-3-甲氧基-6-甲基吡嗪-2-胺
328		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(4-异丙氧基-2-甲氧基苯基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
329		2-(4-{[第三丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-异丙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
330		2-[2-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
331		2-[4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
332		4-[3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪-2-基]-3-甲氧基酚

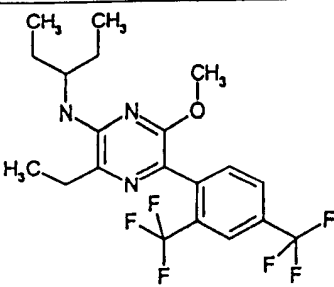
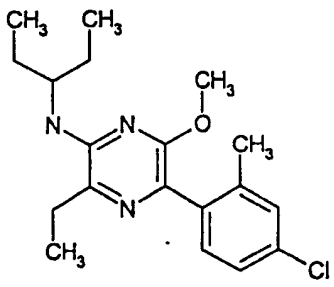
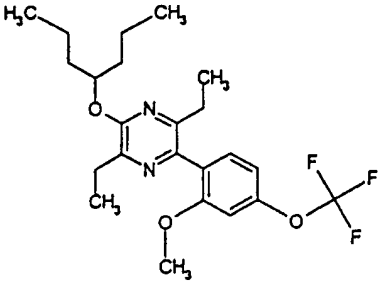
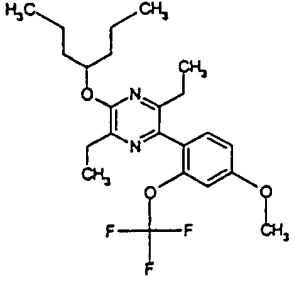
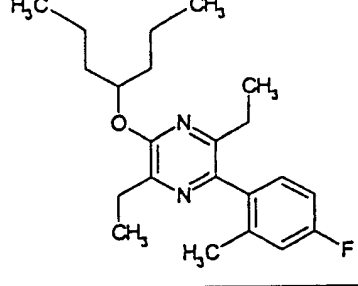
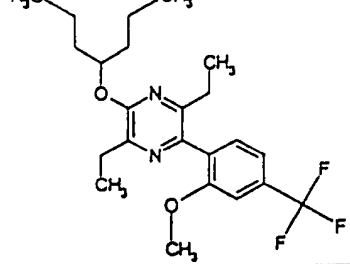
333		2-(4-乙氧基-2-甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
334		2,5-二乙基-3-(1-乙基丙氧基)-6-(4-异丙氧基-2-甲氧基苯基)吡嗪
335		2,5-二乙基-3-(1-乙基丁氧基)-6-(4-氟-2-甲基苯基)吡嗪
336		2,5-二乙基-3-(4-氟-2-甲基苯基)-6-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
337		2-(2,6-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
338		2-(2,6-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基)吡嗪

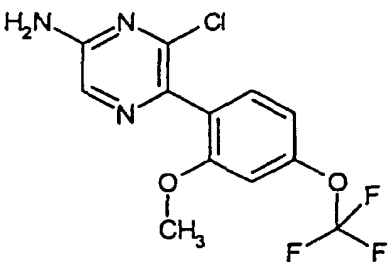
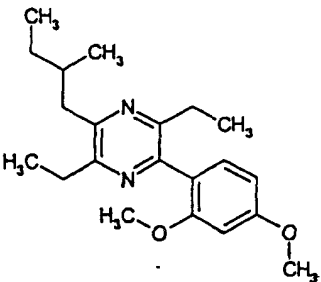
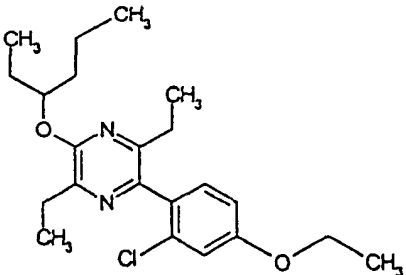
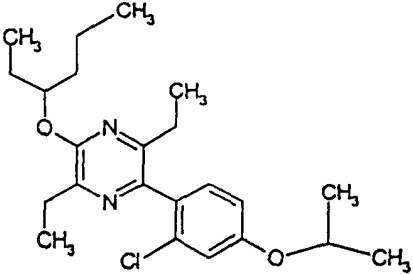
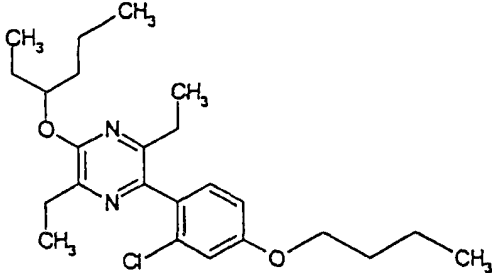
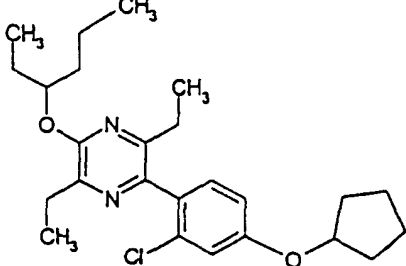
339		2-(2,6-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
340		4-[3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪-2-基]-3-异丙氧基酚
341		4-{3-乙基-5-[(1-乙基丙基)氨基]-6-甲氧基吡嗪-2-基}-3-甲氧基酚
342		5-[4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基]-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
343		5-(4-乙氧基-2-甲氧基苯基)-6-乙基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺
344		6-乙基-N-(1-乙基丙基)-5-(4-异丙氧基-2-甲氧基苯基)-3-甲氧基吡嗪-2-胺

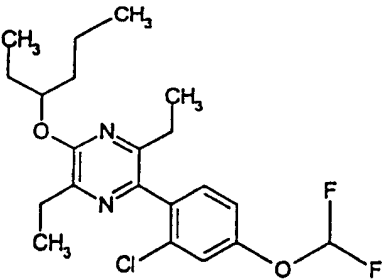
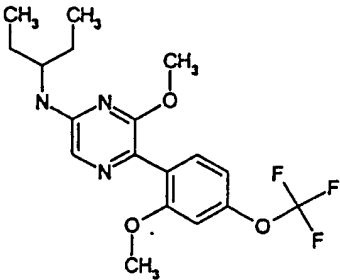
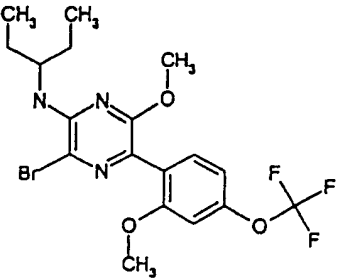
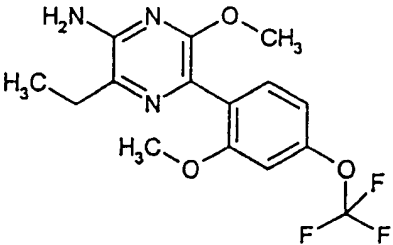
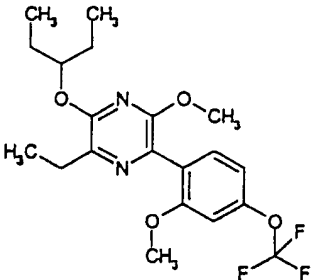
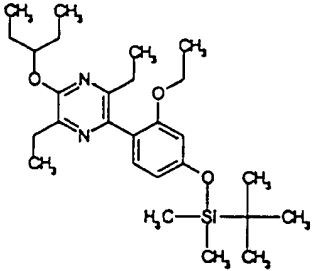
345		2-(2,4-二异丙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
346		N-环戊基-5-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基吡嗪-2-胺
347		2,5-二乙基-3-(2-乙基-4-甲氧基苯基)-6-(1-乙基丙氧基)吡嗪
348		4-[3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪-2-基]-3-乙基酚
349		2-(4-乙氧基-2-乙基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
350		2,5-二乙基-3-(2-乙基-4-异丙氧基苯基)-6-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪

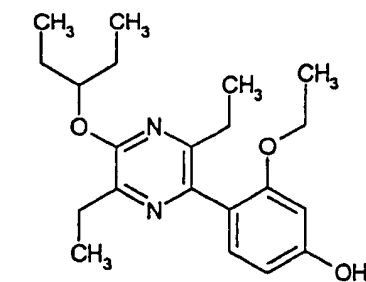
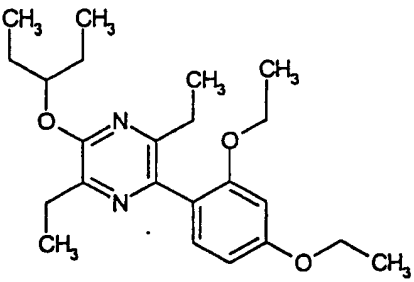
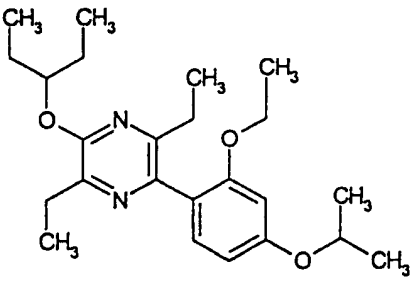
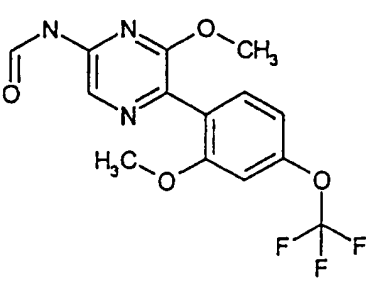
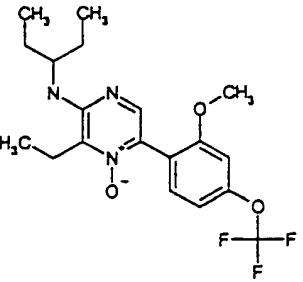
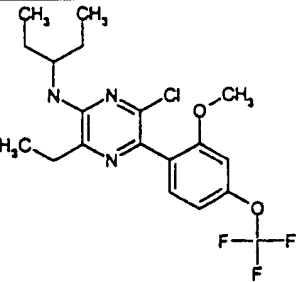
351		2-[4-(环戊基氧基)-2-乙基苯基]-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
352		2-(4-乙氧基-2-异丙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪
353		2-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-丙基丁氧基)吡嗪
354		2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-丙基丁氧基)吡嗪
355		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基吡嗪-2-胺
356		3-氯-4-{3,6-二乙基-5-[(1-乙基丙基)氨基]吡嗪-2-基}酚

357		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-[2-甲氧基-4,6-双(三氟甲基)苯基]吡嗪
358		2,5-二乙基-3-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)-6-苯基吡嗪
359		2-(2,4-二甲基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-异丙基-2-甲基丙氧基)吡嗪
360		2,5-二乙基-3-(1-乙基丙氧基)-6-甲基吡嗪
361		2,5-二乙基-3-(1-乙基丙氧基)-6-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]吡嗪
362		2,5-二乙基-3-(1-乙基丙氧基)-6-(4-甲氧基-2-甲基苯基)吡嗪

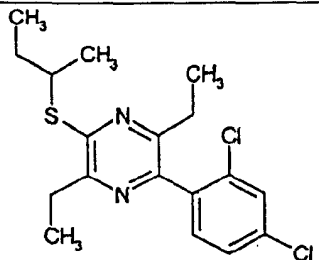
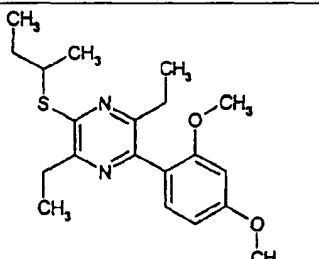
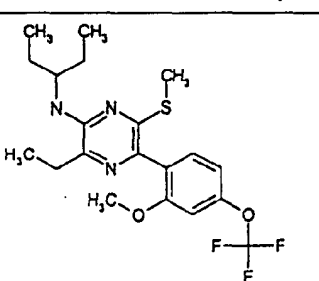
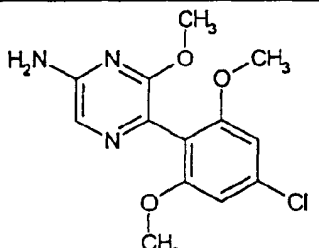
363		5-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
364		5-(4-氯-2-甲基苯基)-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺
365		2,5-二乙基-3-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-6-(1-丙基丁氧基)吡嗪
366		2,5-二乙基-3-[4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]-6-(1-丙基丁氧基)吡嗪
367		2,5-二乙基-3-(4-氟-2-甲基苯基)-6-(1-丙基丁氧基)吡嗪
368		2,5-二乙基-3-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-6-(1-丙基丁氧基)吡嗪

369		6-氯-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基] 吡嗪-2-胺
370		2-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(2-甲基丁基) 吡嗪
371		2-(2-氯-4-乙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基) 吡嗪
372		2-(2-氯-4-异丙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基) 吡嗪
373		2-(4-丁氧基-2-氯苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基) 吡嗪
374		2-[2-氯-4-(环戊基氧基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基) 吡嗪

375		2-[2-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3,6-二乙基-5-(1-乙基丁氧基)吡嗪
376		N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
377		3-溴-N-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
378		3-乙基-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺
379		2-乙基-3-(1-乙基丙氧基)-5-甲氧基-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪
380		2-(4-{[第三丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-乙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡嗪

381		4-[3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡啶-2-基]-3-乙氧基酚
382		2-(2,4-二乙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡啶
383		2-(2-乙氧基-4-异丙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基)吡啶
384		6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基甲酰胺
385		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-胺-4-氧化物
386		6-氯-3-乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-胺

387		2,5-二乙基-3-(2-乙基丁基)-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基] 吡嗪
388		2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二乙基-5-(2-乙基丁基) 吡嗪
389		2-(2-乙氧基-4-丙氧基苯基)-3,6-二乙基-5-(1-乙基丙氧基) 吡嗪
390		2,5-二乙基-3-(1-乙基丙氧基)-6-(2-异丙氧基-4-丙氧基苯基) 吡嗪
391		N-[6-氯-5-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基) 吡嗪-2-基]乙酰胺
392		2-(第二丁基硫)-3-乙基-6-甲氧基-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基] 吡嗪

393		2-(第二丁基硫)-5-(2,4-二氯苯基)-3,6-二乙基吡嗪
394		2-(第二丁基硫)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-3,6-二乙基吡嗪
395		3-乙基-N-(1-乙基丙基)-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]-6-(甲基硫)吡嗪-2-胺
396		5-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-6-甲氧基吡嗪-2-胺

实施例 96

CRF 受体结合活性分析

如上讨论,下述分析在此定义为标准体外 CRF 受体结合活性分析。

- 本发明化合物的医药上利用以下述 CRF₁ 受体活性分析所示。CRF
- 5 受体结合以使用改良型的 Grigoriadis 及 De Souza(Methods in Neurosciences(神经科学方法), 第 5 卷, 1991)所述分析进行。IMR-32 人类神经母细胞瘤细胞为自然表现 CRF₁ 受体的细胞株, 且在含有 FBS 的 DMEM 中长到铺满期。

- 细胞在洗涤缓冲液(50mM Tris HCl, 10mM MgCl₂, 2mM EGTA, pH 7.4)中同质化及在 4℃ 以 48,000xg 离心 10 分钟以制备含有受体的膜。使沉淀物重新悬浮在洗涤缓冲液, 再进行同质化及离心步骤两次。
- 10

含有 CRF 受体的膜沉淀物重新悬浮在含有 10mM MgCl_2 及 2mM EDTA 的 pH7.7 50mM 缓冲液并在 48,000g 离心 10 分钟。再洗涤膜及使其在结合缓冲液中最终浓度为 1500 毫克/毫升(含有 0.1%BSA、15mM 杆菌肽及 0.01 毫克/毫升抑蛋白酶肽的上述 Tris 缓冲液)。在结合分析时, 添加 100 毫升制备膜至含有 100 毫升 ^{125}I -CRF(SA2200 Ci/毫摩尔, 最终浓度 100pM)及 50 毫升测试化合物的 96 槽微管盘。结合在室温下 2 小时实行。然后盘以 Brandel96 槽细胞收成器收成及在 Wallac1205 β 盘液体闪烁计数器计算滤器的 γ 辐射线。非特定结合以 1mM 冷 CRF 定义。以非线性曲线拟合程序 RS/1(BBN 软件产品公司, 剑桥, MA)计算 IC_{50} 值。式 I 化合物的结合亲和力以 IC_{50} 值表示, 一般范围从约 0.5 纳摩尔至约 10 微摩尔。式 I 优选化合物表现的 IC_{50} 值小于或等于 1.5 微摩尔, 式 I 更优选化合物表现的 IC_{50} 值小于 500 纳摩尔, 式 I 更优选化合物表现的 IC_{50} 值小于 100 纳摩尔, 并且式 I 最优选化合物表现的 IC_{50} 值小于 10 纳摩尔。实施例 1-95 和实施例 100-396 所示的化合物已经在 15 本分析中进行了测试, 发现它们表现出的 IC_{50} 值小于或等于 1.5 微摩尔。

实施例 97

制备本发明放射性标示的探针化合物

本发明化合物以使用包括至少 1 个放射性同位素原子的前驱物实行合成而制备为放射性标示的探针。放射性同位素优选选自碳(优选 ^{14}C)、氢(优选 ^3H)、硫(优选 ^{35}S)或碘(优选 ^{125}I)的至少 1 化合物。这些放射性标示的探针可由专门惯例合成放射性探针化合物的放射性同位素供货商方便地合成。这些供货商包含 Amersham 公司, Arlington Heights, IL; 剑桥同位素实验室公司, Andover, MA; SRI 国际, Menlo Park, CA; Wizard 实验室, West Sacramento, CA; ChemSyn 实验室, Lexena, KS; 美国放射性标示化学制品公司, St. Louis, MO; 及 Moravsek 生化制品公司, Brea, CA。

氟标示的探针化合物也可藉在氟化乙酸中铂催化的交换、在氟化三氟乙酸中酸催化的交换或氟气异相催化的交换而方便地催化制备。 30 这些制备也可方便地由任何列在前段的供货商使用本发明化合物为受质而实行为惯例放射性标示。此外, 某些前驱物可适当施以氟气的氟-

卤素交换、不饱和键的氟气还原或使用硼氟化钠还原。

实施例 98

受体放射自显影

受体放射自显影(受体绘图)是如 Kuhar 在 Current Protocols in
5 Pharmacology(目前药理学方法)(1998)(John Wiley&Sons, New York)章节 8.1.1 至 8.1.9 所述, 使用如前实施例所述制备的本发明放射性标示化合物在体外实施。

实施例 99

本发明优选化合物的其它情况

10 本发明最优选的化合物适合在治疗人类病人中具有药物用途。相应地, 这种优选化合物是无毒性的。它们不表现单剂量或多剂量的急性或长期毒性, 致突变性(例如, 用细菌回复突变试验例如埃姆斯测验法确定), 致畸性, 致瘤性等, 并且当以治疗学上有效的剂量施用很少引发反作用(副效应)。

15 优选地, 在一定剂量施用本发明优选的这些化合物(例如, 产生体内治疗有效浓度的剂量或优选剂量为 10、50、100、150 或 200 毫克/公斤—优选 150 毫克/公斤—肠胃外给药或优选口服)不会导致心脏 QT 间隙的延长(即, 通过心电图确定, 例如, 在豚鼠、小种猪或狗中)。当每天施用连续 5 天或者优选 10 天, 这种优选化合物的这种剂量也不会引起肝脏增大, 与实验啮齿动物(例如, 小鼠和大鼠)的相应对照组
20 相比, 导致肝脏比体重的比率的增加不超过 100%, 优选不超过 75%, 更优选不超过 50%。在另外一个方面, 这种优选化合物的这种剂量也不会引起肝脏增大, 与狗或其它非啮齿动物的未处理相应对照组相比, 导致肝脏比体重的比率的增加不超过 50%, 优选不超过 25%, 更优选
25 不超过 10%。

仍在另外一个方面, 这种优选化合物的这种剂量也优选不刺激体内肝酶(例如, ATL, LDH, 或 AST)从肝细胞中释放出来。优选地, 与实验啮齿动物的相应未处理对照组相比, 这种剂量不会将这些酶提高超过 100%, 优选不超过 75%, 更优选不超过 50%。相似地, 等于体内治疗浓度的最小值的两倍, 优选五倍, 最优选十倍的浓度(在培养基中或其它与体外细胞接触和温育的溶液中)不会在体外导致这种肝
30

细胞酶中的任一种的释放。

因为通常副效应是因为不需要的受体得以激活或者是因为拮抗作用，所以本发明优选化合物是在具有高度选择性的情况下发挥它们的受体调节效应的。这意味着它们不会以高亲和性与某些其它受体结合（例如，CRF受体以外的其它受体），而是仅仅结合，激活或抑制这些特定的其它受体的活性，亲和常数大于100纳摩尔，优选大于1纳摩尔，更优选大于10纳摩尔，最优选大于100纳摩尔。这些受体优选自离子通道受体，包括钠离子通道受体、神经递质受体例如 α -肾上腺素能受体和 β -肾上腺素能受体、毒蕈碱受体（尤其是m1、m2、m3受体）、多巴胺受体和代谢性促谷氨酸受体（Metabotropic glutamate receptors）；并且也包括组胺受体和细胞因子受体，例如白介素受体，尤其是IL-8受体。优选化合物不以高亲合力与其它受体结合的受体也包括氨基丁酸受体（GABA_A受体）、生物活性肽受体（包括NPY和VIP受体）、神经激肽受体、舒缓激肽受体（例如，BK1受体和BK2受体）和激素受体（包括促甲状腺激素释放素受体和黑素细胞聚集激素受体）。

实施例 99a

无Na⁺离子通道活性

本发明优选化合物不表现作为钠离子通道阻断剂的活性。钠通道活性可以用标准的体外钠通道结合分析例如由Brown等（J. Neurosci. (1986)265:17995-18004）所给出的分析方法确定。当以4 μ M的浓度存在时，本发明优选化合物对钠通道特异性配体的结合表现出小于15%的抑制率，更优选小于10%的抑制率。所用钠通道特异性配体可以是标记的树蛙毒素、河豚毒素或蛤蚌毒素。这些分析，包括上面参考的Brown分析，是由CEREP, INC., Redmond, WA以商业服务的形式完成的。

钠离子通道活性也可以通过在体内分析抗癫痫活性来确定。化合物的抗癫痫活性可以通过在超最大电击模型中该化合物抑制后肢伸张的能力来确定。在测试前2小时，将1到20毫克的测试化合物置于0.25%的甲基纤维素中制成悬剂，对雄性Han Wistar大鼠（150毫克到200毫克）给药。就在测试共济失调存在之前，进行肉眼观察。使用电流200mA，作用时间200毫秒的心耳电极，记录是否存在或不存在后

肢伸张。当使用统计学显著性的标准参数分析例如 student's T 测试测量时,本发明优选化合物在显著性水平 $p < 0.1$ 时,不表现显著的抗癫痫活性或者更优选在显著性水平 $p < 0.05$ 时。

实施例 99b

5 体外半衰期的最适值

通过下述标准肝脏微粒体半衰期分析可以确定化合物的半衰期值 ($t_{1/2}$ 值)。从混合肝脏样品中收获并制备肝微粒体,以便 P-450 酶含量是大约为 0.5 纳摩尔/毫克蛋白质。如下所述在 5ml 孔的深孔平板进行反应:

10 磷酸盐缓冲液: 19ml 0.1 M NaH_2PO_4 , 81ml 0.1 Na_2HPO_4 , 用 H_3PO_4 滴定为 pH 7.4。

辅因子混合物: 16.2 mg NADP, 45.4 mg 葡萄糖-6-磷酸溶解于 4 ml 100 mM MgCl_2 。

15 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶: 214.3 ul 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 1285.7 ul 蒸馏水。

起始反应混合物: 制备 3 ml 辅因子混合物, 1.2 ml 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 6 个相同的样品孔中每个含有 25 ul 的微粒体, 5 ul 测试化合物 (是从 100 uM 的储存液中取出的), 和 399 ul 0.1 M 的磷酸盐缓冲液, pH 7.4。第七个孔中含有 25 ul 的微粒体, 399 ul 0.1 M 的磷酸盐缓冲液, pH 7.4, 和 5 ul 测试化合物 (是从 100 uM 的储存液中取出的), 例如二氮杂草, 氯氮平, 它们的代谢性质抑制, 被用作正对照。反应物先在 39°C 温育 10 分钟。将 71 ul 的起始反应混合物加到六个反应孔中的五个中以及正对照孔中, 将 71 ul 100 mM MgCl_2 加到第六个孔中, 作为负对照。在每一个时间点 (0, 1, 3, 5 和 10 分钟), 将 75 ul 反应物吸到 96 孔深孔平板中, 每个反应孔含有冰预冷的 75 ul 乙腈。将样品混匀, 在 6000 rpm (Sorval T 6000D 转子) 上离心 10 分钟。从每个反应孔中取 75 ul 上清转移到一个 96 孔平板, 每孔含有 150 ul 内置标准。剩余的试验化合物通过 LCMS 定量, 并绘制化合物浓度对时间的图, 可以用可以买到的统计软件来推断试验化合物的 $t_{1/2}$ 值。

30 本发明所述优选的化合物表现出的体外 $t_{1/2}$ 值大于 10 分钟, 小于 4 小时。本发明所述最优选的化合物在人类肝脏微粒体中表现出的体外

$t_{1/2}$ 值介于 30 分钟和 1 小时之间。

实施例 99c

MDCK 毒性

可以用 MDCK 细胞通过测量该化合物对其 ATP 产生的影响来确定
5 试验化合物的毒性。

产品号为 CCL-34 的 MDCK 细胞是从 ATCC, Manassas, VA 购买的,
并且用供应商的产品信息表中所描述的方法保存在无菌条件下。
PACKARD BIOSCIENCE (Groningen, The Netherlands) ATP-LITE-M 荧
光 ATP 检测试剂盒, 产品号为 6016941, 可以用来检测 MDCK 细胞中
10 的 ATP 产生。

在试验前, 将 1ul 的试验化合物或对照样品加入 PACKARD
(Meriden, CT) 底部透明的 96 孔平板。在 DMSO 中稀释试验化合物和
对照样品, 以便使分析中的最终浓度为 10 微摩尔、100 微摩尔或微摩
尔。对照样品是具有毒性的药物化合物。

15 将融合的 MDCK 细胞用胰蛋白酶酶解, 回收, 并用热的 ATCC
Eagle 基本必要培养基 (目录 # 30-2003) 稀释值至终细胞浓度 0.1×10^6
细胞/毫升。将无细胞的热 Eagle' MEM (100 ul) 加入到 96 孔板的 5
个孔中。这些孔用于确定标准曲线。将 Eagle' MEM 中的细胞 (100 ul
或 1000 个细胞) 加入到 96 孔板中的剩余孔中。所有的样品在不断振
20 荡下在 carbogen (95% O₂, 5% CO₂) 中 37°C 下温育 2 小时。温育后,
将 50 ul 哺乳动物细胞裂解溶液加入到 96 孔板的孔中, 用 Packard
topseal stickers 覆盖孔, 并在微型滴定摇床上在大约 700rpm 的条件下
将平板摇动 2 分钟。

在温育过程中, 使用 Packard ATP Lite-M 试剂平衡到室温。一旦
25 达到平衡, 冷冻的底物溶液重构在 5.5ml 的底物缓冲溶液中 (来自于试
剂盒)。冷冻的 ATP 标准溶液重构在去离子水中, 得到 10mM 的储存
液。标准量 (10 ul), 进行稀释以便达到 10 ul 等量物, 其最终浓度为
200 nM、100 nM、50 nM、25 nM 或 12.5 nM, 将其加到五个标准曲线
孔中的每一个之中, 这些孔中不含细胞。

30 将底物溶液 (50 ul) 加到所有的孔中。用 Packard topseal stickers 覆
盖孔, 并在微型滴定摇床上在大约 700rpm 的条件下将平板摇动 2 分钟。

用白色 Packard stickers 附着到每一个平板的底部，通过使用将平板包入锡纸的方法使样品处于黑暗中，并放在黑暗中保持 10 分钟。然后在 22 用荧光计数器对荧光进行计量，例如 Packard TopCount Microplate Scintillation 和荧光计数器或 Tecan Spectrafluor plus。

5 将每一浓度下的荧光值与从标准曲线计算出的那种浓度下的值进行比较。当使用 10 微摩尔的试验化合物时，优选的试验化合物表现出的荧光值是标准值的 80%或更高，或优选的是标准值的 90%或更高。当使用 100 微摩尔的试验化合物时，优选的试验化合物表现出的荧光值是标准值的 50%或更高，或优选的是标准值的 80%或更高。

10 本发明及其制造及使用的方法及过程现以完整、清楚、简明及正确术语叙述，以使任何熟悉本发明相关技艺的人员均可制造及使用。应了解前述化合物是本发明优选具体实例，可在不偏离如权利要求书所示的本发明精神及范围下将其修改。下述权利要求书总结此说明书以特定地指出及清楚地主张视为发明的标的物。

15