

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97181563.1

C07D401/04
C07D403/04 C07D405/04
C07D401/14 C07D409/14
C07D403/14 C07D417/14
C07D239/42 A61K 31/44
A61K 31/505

[43]公开日 2000 年 3 月 8 日

[11]公开号 CN 1246858A

[22]申请日 1997.12.4 [21]申请号 97181563.1
[30]优先权
[32]1996.12.5 [33]US[31]60/032,128
[32]1997.6.13 [33]US[31]60/050,950
[32]1997.11.21 [33]US[31]08/976,054
[86]国际申请 PCT/US97/22390 1997.12.4
[87]国际公布 WO98/24782 英 1998.6.11
[85]进入国家阶段日期 1999.7.27
[71]申请人 安姆根有限公司
地址 美国加利福尼亚州
[72]发明人 U·D·斯波尔 M·J·马隆
N·B·曼特罗

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 吴玉和 周慧敏

权利要求书 30 页 说明书 169 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的嘧啶化合物和它们的应用
[57]摘要

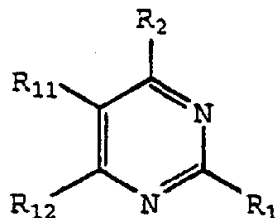
所选择的新的取代的嘧啶类化合物可有效地预防和治疗疾病,例如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和/或 IL-8 介导的疾病以及其他疾病例如疼痛和糖尿病。本发明涉及新的化合物及其类似物、前药和药物上可接受的盐、药物组合物以及预防和治疗疾病和其他病症或症状包括炎症、疼痛、糖尿病等的方法。本发明还涉及此类化合物的制备方法以及该方法中有用的中间体。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 下式化合物或其药物上可接受的盐：

5



10 其中 R₁ 和 R₂ 各自独立地是 -Z-Y, 条件是(1)每个 -Z-Y 中的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-3 个; 和(2)R₁ 和 R₂ 中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基基团的总数为 0-4 个;

其中每个 Z 独立地是

(1) 化学键;

15 (2) 被如下基团任意取代的烷基、烯基或炔基: (a) 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基或卤素的基团, 和(b) 1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团, 其可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、卤素、

20 素、烷基或卤代烷基的基团任意取代;

(3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的杂环基; 或者

(4) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

25

每个 Y 独立地是

(1) 氢;

(2) 卤素或硝基;

30 (3) -C(O)-R₂₀ 或 -C(NR₅)-NR₅R₂₁ 基团;

(4) -OR₂₁, -O-C(O)-R₂₁, -O-C(O)-NR₅R₂₁ 或 -O-C(O)-NR₂₂-S(O)₂-R₂₀ 基团;

(5) $-SR_{21}$, $-S(O)-R_{20}$, $-S(O)_2-R_{20}$, $-S(O)_2-NR_5R_{21}$, $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-R_{21}$, $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 或 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 基团; 或

(6) $-NR_5R_{21}$, $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$, $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$, $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$, $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$, $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 或 $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基团;

其中每个 R_5 独立地是

(1) 氢;

(2) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、 $-SO_3H$ 或卤素的基团任意取代的烷基、烯基或炔基; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、环烷基或环烷基烷基;

其中每个 R_{20} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的烷基、烯基或炔基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、 $N-(烷氧羰基)-N-(烷基)氨基$ 、氨基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤素或者芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷基磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团, 其可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、链烷酰基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代;

(2) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的杂环基; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、烷氧羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、卤素、叠氨基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} ;

每个 R_{22} 独立地是

(1) 氢;

(2) 被选自杂环基、芳基或杂芳基的基团任意取代的烷基, 所述取

代基可被 1-3 个选自氨基、烷基氨基、二烷基氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、烷基氨基、二烷基氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代的杂环基、芳基或杂芳基；条件是，当 Z 是化学键和 Y 是 $-NR_{22}-C(O)-NH_2$ 时， R_{22} 不是任意取代的芳基；和

R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是被 1-3 个选自下列的基团任意取代的芳基和杂芳基

(1) R_{30} ；

(2) 卤素或氰基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ ， $-C(O)-OR_{29}$ ， $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基团；

(4) $-OR_{29}$ ， $-O-C(O)-R_{29}$ ， $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基团；

(5) $-SR_{29}$ ， $-S(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ， $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 或 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基团；或

(6) $-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ， $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ ， $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 或 $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基团；

条件是，(1) R_{11} 不是被 1-2 个取代基任意取代的 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-喹啉基或 6-异喹啉基；和(2)在 R_{11} 和 R_{12} 各自上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-1；

其中每个 R_{30} 独立地是

(1)被 1-3 个选自如下的基团任意取代的烷基、烯基或炔基：

$-NR_{31}R_{31}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤素或者芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷基磺酰基、杂环基、芳基或杂芳基基团，其可被 1-3 个选自氨基、烷基氨基、二烷基氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任

意取代；

(2) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

5 (3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_{29} 独立地是氢或 R_{30} ；

每个 R_{31} 和 R_{32} 各自独立地是

10 (1) 氢；

(2) 被环烷基、芳基、杂环基或杂芳基基团任意取代的烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基的基团任意取代；或者

15 (3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、杂环基或环烷基；和

其中每个 R_{33} 独立地是

(1) 氢；或者

20 (2) 被选自杂环基、芳基或杂芳基的基团任意取代的烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基的基团任意取代；

条件是(1)当 R^1 和 R^{12} 相同并且是含有 1-3 个独立地选自 N、S 和 O 的杂原子、可任意地与苯环稠合的 5-或 6-元环时， R^{11} 是可被卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷氨基或二烷氨基任意取代的苯基或萘基，或者 R^{11} 是含有 1-3 个独立地选自 N、S 和 O 的杂原子、可任意地与苯环稠合并可被 C_1-C_6 烷基任意取代的 5-或 6-元环时， R^2 不是 OH 或 NH_2 ；(2)当 R^2 是 H， R^{11} 是苯基和 R^{12} 是苯基或 4-吡啶基时， R^1 不是 H、甲基或氨基；(3)当 R^2 是 H， R^{11} 是 2-甲基苯基和 R^{12} 是 2-吡啶基时， R^1 不是正丙基；和(4)当 R^{11} 和 R^{12} 各自是任意被取代的苯基时， R^1 不是任意被取代的 2-吡

啶基。

2. 权利要求 1 所述化合物或其药物上可接受的盐，其中

其中 R_1 和 R_2 各自独立地是 $-Z-Y$ ，条件是(1)每个 $-Z-Y$ 中的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-3 个；和(2) R_1 和 R_2 中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基基团的总数为 0-4 个；

每个 Z 独立地是

(1) 化学键；

(2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或 C_2-C_8 炔基：(a) 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或卤素的基团，和(b)1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(4) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 Y 独立地是

(1) 氢；

(2) 卤素或硝基；

(3) $-C(O)-R_{20}$ 或 $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 基团；

(4) $-OR_{21}$ ， $-O-C(O)-R_{21}$ ， $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ 或 $-O-C(O)-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基团；

(5) $-SR_{21}$ ， $-S(O)-R_{20}$ ， $-S(O)_2-R_{20}$ ， $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ， $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ ， $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 或 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 基团；或

(6)-NR₅R₂₁, -NR₂₂-C(O)-R₂₁, -NR₂₂-C(O)-OR₂₀, -NR₂₂-C(O)-NR₅R₂₁,
-NR₂₂-C(NR₅)-NR₅R₂₁, -NR₂₂-S(O)₂-R₂₀ 或 -NR₂₂-S(O)₂-NR₅R₂₁
基团;

每个 R₅ 独立地是

5 (1) 氢;

(2) 被 1-3 个选自氨基、C₁-C₄ 烷基氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、
羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基硫基、-SO₃H 或卤素的基团任意取代
的 C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基或 C₂-C₈ 炔基; 或者

10 (3) 被 1-3 个选自氨基、C₁-C₄ 烷基氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、
羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基硫基、C₁-C₄ 烷基或含 1-3 个卤素的
C₁-C₄ 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄-烷
基、杂芳基-C₁-C₄-烷基、杂环基、杂环基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈
环烷基或 C₃-C₈-环烷基-C₁-C₄-烷基;

每个 R₂₀ 独立地是

15 (1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基
或 C₂-C₈ 炔基: 氨基、C₁-C₄ 烷基氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、C₁-C₅
链烷酰氨基、(C₁-C₄ 烷氧基)羰基氨基、N-((C₁-C₄ 烷氧基)羰基)-
N-(C₁-C₄ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、C₁-C₄ 烷基磺酰氨基、羟基、
C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基硫基、C₁-C₄ 烷基亚磺酰基、C₁-C₄ 烷基磺
20 酰基、卤素或者芳基-C₁-C₄-烷氧基、芳基-C₁-C₄-烷基硫基、芳
基-C₁-C₄-烷基磺酰基、C₃-C₈ 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基
团,其可被 1-3 个选自氨基、C₁-C₄ 烷基氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、
C₁-C₅ 链烷酰氨基、(C₁-C₄ 烷氧基)羰基氨基、C₁-C₄ 烷基磺酰氨基、
C₁-C₅ 链烷酰基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基硫基、C₁-C₄ 烷基
25 亚磺酰基、C₁-C₄ 烷基磺酰基、卤素、C₁-C₄ 烷基或含 1-3 个卤素的
C₁-C₄ 卤代烷基的基团任意取代;

(2) 被 1-3 个选自氨基、C₁-C₄ 烷基氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、
C₁-C₅ 链烷酰氨基、(C₁-C₄ 烷氧基)羰基氨基、C₁-C₄ 烷基磺酰氨基、
羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基硫基、C₁-C₄ 烷基或含 1-3 个卤素的
30 C₁-C₄ 卤代烷基的基团任意取代的杂环基; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、C₁-C₄ 烷基氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、
C₁-C₅ 链烷酰氨基、(C₁-C₄ 烷氧基)羰基氨基、C₁-C₄ 烷基磺酰氨基、

(C_1-C_4 烷氧基)羰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、叠氮基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} ；

5 每个 R_{22} 独立地是

(1) 氢；

(2) 被选自杂环基、芳基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基、芳基或杂芳基；条件是，当 Z 是化学键和 Y 是 $-NR_{22}-C(O)-NH_2$ 时， R_{22} 不是任意被取代的芳基；

20 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是被 1-3 个选自下列的基团任意取代的芳基或杂芳基

(1) R_{30} ；

(2) 卤素或氰基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ ， $-C(O)-OR_{29}$ ， $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基团；

25 (4) $-OR_{29}$ ， $-O-C(O)-R_{29}$ ， $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基团；

(5) $-SR_{29}$ ， $-S(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ， $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 或 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基团；或

30 (6) $-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ， $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ ， $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 或 $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基团；

条件是, (1) R_{11} 不是被 1-2 个取代基任意取代的 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-喹啉基或 6-异喹啉基; 和(2)在 R_{11} 和 R_{12} 各自上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-1;

每个 R_{30} 独立地是

- 5 (1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_2-C_4 炔基: $-NR_{31}R_{31}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、氰基、卤素或者芳基- C_1-C_4 -烷氧基、芳基- C_1-C_4 -烷硫基、芳基- C_1-C_4 -烷基磺酰基、杂环基、芳基或杂芳基 基团, 其可被 1-3 个选自氨基、
10 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代;

- (2) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、
15 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基; 或者

- (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、
20 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

每个 R_{29} 独立地是氢或 R_{30} ;

每个 R_{31} 和 R_{32} 各自独立地是

(1) 氢;

- 25 (2) 被 C_3-C_8 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基, 所述取代基被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代; 或者

- 30 (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个

卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、杂环基或 C_3-C_8 环烷基；

每个 R_{33} 独立地是

(1) 氢；或者

5 (2) 被选自杂环基、芳基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

10 其中杂环基是其中 1-3 个环原子是氧、硫或氮杂原子，每个环为 5-8 元环的单环或双环饱和杂环系，其可以任意地部分不饱和或者与苯环稠合并且任意地被 1-2 个氧代或硫代基团取代；芳基是苯基或萘基；和杂芳基是其中 1-3 个环原子是氧、硫或氮杂原子，每个环为 5-6 元环的单环或双环芳族杂环系，其可以任意地与苯环稠合或者与饱和 C_3-C_4 -碳环稠合。

3. 权利要求 2 所述化合物或其药物上可接受的盐，其中

每个 Z 独立地是

(1) 化学键；

20 (2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或 C_2-C_8 炔基：(a) 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或卤素的基团，和(b)1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团；其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

30 (3) 被 1-2 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(4) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、

C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_5 独立地是

5 (1) 氢；

(2) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 $-SO_3H$ 或卤素的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_5 烯基或 C_2-C_5 炔基；或者

10 (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 -烷基、杂芳基- C_1-C_4 -烷基、杂环基、杂环基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_4 -烷基；

每个 R_{20} 独立地是

15 (1) 被 1-3 个选自如下基团任意取代的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_5 烯基或 C_2-C_5 炔基：氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $N-((C_1-C_4$ 烷氧基)羰基)- $N-(C_1-C_4$ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素或者芳基- C_1-C_4 -烷氧基、芳基- C_1-C_4 -烷硫基、芳基- C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 C_1-C_5 链烷酰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

20 (2) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

25 (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、

(C_1-C_4 烷氧基)羰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、叠氮基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} ；

5 每个 R_{30} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基：

(a) $-NR_{31}R_{31}$ ；

(b) C_1-C_4 -烷氧基羰基或苯氧羰基或苯基甲氧羰基，其可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、
10 (C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；或者

(c) 羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基，或者苯基- C_1-C_4 -
15 烷氧基、苯基- C_1-C_4 -烷硫基、杂环基、苯基或杂芳基基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

(2) 含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、
20 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_{29} 独立地是氢或 R_{30} ；

25 每个 R_{31} 独立地是

(1) 氢；或者

(2) 被苯基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可
30 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；和

每个 R_{32} 独立地是

(1) 氢；

(2) 被 C_3-C_6 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、杂环基或 C_3-C_6 环烷基；

每个 R_{33} 独立地是氢或 C_1-C_4 烷基。

4. 权利要求 3 所述化合物或其药物上可接受的盐，其中

R_1 是 -Z-Y，条件是 (1) R_1 中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基基团的总数为 0-3 个；

15 Z 是

(1) 化学键；

(2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基：(a) 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或卤素的基团，和 (b) 1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代；

25 (3) 被 1-2 个选自氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(4) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

Y 是

(1) 氢；

(2) 卤素；

(3) $-C(O)-R_{20}$ 或 $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 基团；

(4) $-OR_{21}$, $-O-C(O)-R_{21}$ 或 $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ 基团；

5 (5) $-SR_{21}$, $-S(O)-R_{20}$, $-S(O)_2-R_{20}$ 或 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基团；

或

(6) $-NR_5R_{21}$, $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$, $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$, $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$,
 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$, $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 或 $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$
 基团；

10 每个 R_5 独立地是

(1) 氢；

(2) 被 1-3 个选自氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 $-SO_3H$ 或卤素的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_5 烯基；或者

15 (3) 被 1-3 个选自氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代的苯基- C_1-C_2 -烷基、杂芳基- C_1-C_2 -烷基、杂环基- C_1-C_2 -烷基或 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_2 -烷基；

每个 R_{20} 独立地是

20 (1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_5 烯基：氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $N-((C_1-C_4$ 烷氧基)羰基)- $N-(C_1-C_4$ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素或者芳基- C_1-C_4 -烷氧基、芳基- C_1-C_4 -烷硫基、芳基- C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 C_1-C_5 链烷酰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代；

25 30 (2) 被 1-2 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、

C_1-C_4 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；或者

- (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、叠氮基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} ；

每个 R_{22} 独立地是

(1) 氢；或者

- (2) 被选自苯基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、二- (C_1-C_2 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代；

- R_2 是氢、 C_1-C_4 烷基、卤素、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷氧基、硫基、 C_1-C_4 烷硫基、氨基磺酰基、 C_1-C_4 烷基氨基磺酰基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基磺酰基、氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基基团；

R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是被 1-2 个选自下列的基团任意取代的芳基或杂芳基

(1) R_{30} ；

(2) 卤素或氰基；

- (3) $-C(O)-R_{30}$ ， $-C(O)-OR_{29}$ ， $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基团；或

(4) $-OR_{29}$ ， $-SR_{29}$ ， $-S(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 或 $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 基团；

- 条件是，(1) R_{11} 不是被 1-2 个取代基任意取代的 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-喹啉基或 6-异喹啉基；和(2) 在 R_{11} 和 R_{12} 各自上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-1；

每个 R_{30} 独立地是

(1) 被下列基团任意取代的 C_1-C_4 烷基：

(a) 氨基、 C_1-C_4 烷氨基或二- (C_1-C_4 烷基) 氨基；或者

(b) 羟基、 C_1-C_4 烷氧基、杂环基、苯基或杂芳基，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；

(2) 含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基；或者

(3) 芳基或杂芳基，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；

每个 R_{29} 独立地是氢或 R_{30} ；

每个 R_{31} 独立地是氢或 C_1-C_4 烷基；和

每个 R_{32} 独立地是

(1) 氢；

(2) 被苯基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的苯基或杂芳基；和

每个 R_{33} 独立地是氢或甲基；和

其中杂环基是其中 1-3 个环原子是氧、硫或氮杂原子的 5-6 元单环饱和杂环系，其可以任意地与苯环稠合并且任意地被 1-2 个选自氧代或硫代的基团取代；芳基是苯基或萘基；和杂芳基是其中 1-3 个环原子是氧、硫或氮杂原子的 5-6 元单环芳族杂环系，其可以任意地与苯环稠合或者与饱和 C_3-C_4 -碳环稠合。

5. 权利要求 4 所述化合物或其药物上可接受的盐，其中

Z 是

(1) 化学键；

(2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_5 烯基：(a) 1-3

个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或卤素的基团，和(b) 1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；

(3) 被 1-2 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(4) 被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_5 独立地是

(1) 氢；

(2) 被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或卤素的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、甲氧基、甲硫基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的苯基 - C_1-C_2 -烷基、杂芳基 - C_1-C_2 -烷基、杂环基 - C_1-C_2 -烷基或 C_3-C_6 -环烷基 - C_1-C_2 -烷基；

每个 R_{22} 独立地是氢或 C_1-C_4 烷基；

R_{11} 是芳基和 R_{12} 是杂芳基，其中所述芳基和杂芳基可被 1-2 个选自下列的基团任意取代：

(1) R_{30} ；

(2) 卤素或氰基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ ， $-C(O)-OR_{29}$ ， $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基团；或

(4) $-OR_{29}$ ， $-SR_{29}$ ， $-S(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{31}R_{32}$ 或 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基团；

条件是，在 R_{11} 和 R_{12} 各自上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-1；

每个 R_{30} 独立地是

(1) 被苯基或杂芳基任意取代的 C_1-C_4 烷基, 所述取代基可被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代;

5 (2) 三氟甲基; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

每个 R_{29} 独立地是氢或 R_{30} ; 和

10 每个 R_{32} 独立地是

(1) 氢;

(2) C_1-C_4 烷基或者被苯基或杂芳基基团取代的 C_1-C_2 烷基, 所述取代基可被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代; 或者

15 (3) 苯基或杂芳基, 其可被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代; 和

其中杂环基是其中 1-2 个环原子是氧、硫或氮杂原子的 5-6 元单环饱和杂环系, 其可以任意地与苯环稠合并且任意地被 1-2 个氧代或硫代基团取代; 芳基是苯基或萘基; 和杂芳基是其中 1-2 个环原子是氧、硫或氮杂原子的 5-6 元单环芳族杂环系, 其可以任意地与苯环稠合。

6. 权利要求 5 所述化合物或其药物上可接受的盐, 其中

25 其中 R_1 是 $-Z-Y$, 条件是(1) R_1 中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基基团的总数为 0-2 个;

Z 是

(1) 化学键;

30 (2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_5 烯基: (a) 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或卤素的基团, 和(b) 1-2 个选自芳基或杂芳基的基团, 其可被 1-2 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、乙酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2

烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、二- $(C_1-C_2$ 烷基)氨基、乙酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

5 Y 是

(1) 氢；

(2) $-C(O)-R_{20}$ 基团；

(3) $-OR_{21}$ ， $-SR_{21}$ ， $-S(O)-R_{20}$ ， $-S(O)_2-R_{20}$ 或 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基团；或

10 (4) $-NR_5R_{12}$ ， $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ ， $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ ， $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ ， $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 或 $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基团；

每个 R_5 独立地是

(1) 氢；

(2) 被 1-3 个卤素任意取代的 C_1-C_4 烷基；或者

15 (3) 被 1-3 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、甲基或三氟甲基的基团任意取代的苯基- C_1-C_2 -烷基或杂芳基- C_1-C_2 -烷基；

每个 R_{20} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_5 烯基：氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $N-((C_1-C_4$ 烷氧基)羰基)- $N-(C_1-C_4$ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素或者芳基- C_1-C_4 -烷氧基、芳基- C_1-C_4 -烷硫基、芳基- C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 C_1-C_5 链烷酰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代；

30 (2) 被 1-2 个选自氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(3) 被 1-2 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、乙酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、氰基、卤素、叠氮基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

5 每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} ；

R_2 是氢、 C_1-C_4 烷基、卤素、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲氧基、硫基、 C_1-C_4 烷基硫基、氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基或三氟甲基；

10 R_{11} 是芳基和 R_{12} 是杂芳基，其中所述芳基和杂芳基可被 1-2 个选自下列的基团任意取代：

(1) R_{30} ；

(2) 卤素或氰基；或者

(3) $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ， $-OR_{29}$ ， $-SR_{29}$ ， $-S(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{31}R_{32}$ 或 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基团；

条件是，在 R_{11} 和 R_{12} 各自上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-1；

每个 R_{30} 独立地是

(1) 被苯基或杂芳基任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、甲氧基、甲基或三氟甲基的基团任意取代；

(2) 三氟甲基；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、甲氧基、甲基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

25 每个 R_{29} 独立地是氢或 R_{30} ；

每个 R_{31} 独立地是氢、甲基或乙基；和

每个 R_{32} 独立地是

(1) 氢；

(2) C_1-C_4 烷基或者被苯基或杂芳基取代的 C_1-C_2 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基的基团任意取代；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、

(2) 被 1-2 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或卤素或者芳基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述芳基或杂芳基可被 1-2 个选自羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；

每个 R_{20} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_8 烷基：氨基、
 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$
 烷氧基)羰基氨基、N- $((C_1-C_4$ 烷氧基)羰基)-N- $(C_1-C_4$ 烷基)氨
 基、氨基羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷
 基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素或者 C_3-C_6 环烷基、杂环基、
 芳基或杂芳基基团，其可被 1-2 个选自氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、
 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、
 羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基
 的基团任意取代；

(2) 被 1-2 个选自羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；或者

20 (3) 被 1-2 个选自(C₁-C₄ 烷氧基)羰基、氨基、C₁-C₄ 烷氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基、氰基、卤素、叠氮基、C₁-C₄ 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} ;

25 R_2 是氢、甲基、乙基、氟、氯、羟基、甲氧基、三氟甲氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙酰氨基或三氟甲基；

R_{11} 是可被 1-2 个选自下列的基团任意取代的芳基, 所述基团是氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基基团; 和

30 R_{12} 是可被 1-2 个选自下列的基团任意取代的杂芳基, 所述基团是氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲基或三氟甲基基团。

9. 权利要求8所述化合物或其药物上可接受的盐, 其中

Z 是

(1) 化学键；或

(2) 被 1-2 个选自氨基、叔丁氧羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤素的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基；

5 Y 是

(1) 氢；

(2) $-C(O)-R_{20}$ 基团；

(3) $-OR_{21}$ ， $-SR_{21}$ ， $-S(O)-R_{20}$ ， $-S(O)_2-R_{20}$ 或 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基团；或

10 (4) $-NR_5R_{21}$ ， $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 或 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基团；

R_5 是氢；

每个 R_{20} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_6 烷基：氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲
15 基亚磺酰基、甲磺酰基、卤素或者 C_5-C_6 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基基团，其可被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代；

(2) 被 1-2 个选自羟基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；

20 或者

(3) 被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} ；

每个 R_{22} 独立地是氢或甲基；

25 R_{11} 是未被取代的苯基或萘基或者是可被 1-2 个选自下列的基团任意取代的苯基，所述基团是氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基基团；和

30 R_{12} 是可被下列基团任意取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-嘧啶基，所述基团是氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲基或三氟甲基基团。

10. 权利要求 9 所述化合物或其药物上可接受的盐，其中

Y 是

(1) $-C(O)-R_{20}$ 基团;

(2) $-OR_{21}$, $-SR_{21}$, $-S(O)-R_{20}$, $-S(O)_2-R_{20}$ 或 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基团; 或

5 (3) $-NR_5R_{21}$, $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 或 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基团;

每个 R_{20} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_6 烷基: 氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲
10 基亚磺酰基、甲磺酰基、卤素或者 C_5-C_6 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基基团, 其可被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代;

(2) 杂环基; 或者

(3) 被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤
15 素、甲基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} 。

11. 权利要求 10 所述化合物或其药物上可接受的盐, 其中

Y 是 $-OR_{21}$, $-SR_{21}$ 或 $-NR_5R_{21}$ 基团;

每个 R_{20} 独立地是

20 (1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_6 烷基: 氨基、甲氨基、二甲氨基、羟基或者苯基或杂芳基基团, 其可被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代;

(2) 杂环基; 或者

25 (3) 被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

每个 R_{21} 独立地是氢或 R_{20} ;

R_{11} 是未被取代的苯基或者是被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基磺酰基、甲基或
30 三氟甲基的基团任意取代的苯基; 和

R_{12} 是被氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲基或三氟甲基任意取代的 4-吡啶基。

12. 权利要求 1 所述化合物, 该化合物是:

5-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(2-噻吩基)-嘧啶,

2-(2-二乙氨基乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(4-氨基丁基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(2,6-二氯苄基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

10 2-(2,6-二氯苄基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(2,6-二甲基苄基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

15 5-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基苄基氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(4-氟苄基氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-苄硫基甲基-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(2-(4-氨基苄基)乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

20 2-(2-(2-氯苄基)乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(2-(4-氯苄基)乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

25 2-(2-(3-氯苄基)乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(2-(2,4-二氯苄基)乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(2-(4-溴苄基)乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-(2-甲氧基苄基)乙基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

30 5-(4-氟苯基)-2-(2-(3-甲氧基苄基)乙基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-((1-甲基-3-苄基丙基)-氨基)-4-(4-

吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-((4-苯基-丁基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-吗啉代-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(2-吡咯烷子基乙氨基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-吗啉代乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

10 5-(4-氟苯基)-2-(2-哌啶子基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(3-(2-吡咯烷酮-1-基)丙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-苯氧基乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶,

15 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯氨基乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶,

2-(2-氨基乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(3-氨基丙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(苄基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

20 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(N-甲基-N-(2-苯乙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-2-苯基-乙基)氨基-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

25 5-(4-氟苯基)-2-(2-(4-羟基苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-(4-氟苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

30 5-(4-氟苯基)-2-(2-(2-氟苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-((3-苯丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((2(S)-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-苯基氨基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5 5-(4-氟苯基)-2-((3-咪唑基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-吡咯烷子基-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(1-哌嗪基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

10 2-(2,6-二氟苄基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-苯基乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(3-苯丙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶,

15 2-(2-(2-氟苯基)乙氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-((3-苯丙基)-氨基)-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶,

20 5-(4-氟苯基)-2-((1-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶,

2-(2-(2-氟苯基)乙氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶;

2-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

25 2-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

30 2-((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

2-((3-氨基-3-(2-氟苯基)丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5 2-((2-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((3-羟基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

10 2-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(4-三氟甲基苯基)-嘧啶,

2-(((2R,3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

2-((S)-3-苄基哌嗪基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

15 4-(4-吡啶基)-2-(((S)-四氢异喹啉-3-基甲基)氨基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(((S)-四氢异喹啉-3-基甲基)氨基)-嘧啶,

20 2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

2-(((S)-2-N-环己基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

25 2-(((S)-2-N-丁氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(((S)-2-N-环己基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

30 5-(4-氟苯基)-2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-((3-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(((S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶，

2-(((S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

10 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-异丙基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(3-乙酰氨基苯基)-2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

15 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(苯并噻吩基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(2-萘基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，或

20 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)嘧啶酮

或其药物上可接受的盐。

13.一种药物组合物，该组合物含有权利要求1-12所述化合物和药物上可接受的载体。

14.一种预防或治疗炎症的方法，该方法包括施用有效量的权利要求1-12所述化合物。

15.一种预防或治疗炎症的方法，该方法包括施用有效量的权利要求13所述组合物。

16.一种预防或治疗哺乳动物类风湿性关节炎、佩吉特病、骨质疏松症、多发性骨髓瘤、眼色素层炎、急性和慢性骨髓性白血病、胰腺β细胞破坏、骨关节炎、类风湿性骨髓炎、痛风性关节炎、肠炎疾病、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、牛皮癣、节段性回肠炎、变应性鼻炎、溃疡性结肠炎、过敏、接触性皮炎、哮喘、肌肉退化、恶病质、赖特

尔综合征、I型和II型糖尿病、骨吸收疾病、移植物抗宿主反应、早老性痴呆、中风、心肌梗塞形成、局部缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、脑外伤、多发性硬化、脑型疟、脓毒病、脓毒性休克、中毒性休克综合征、发烧、因HIV-1、HIV-2、HIV-3、细胞肥大病毒(CMV)、
5 流行感冒、腺病毒、疱疹病毒或带状疱疹感染引起的肌痛的方法，该方法包括施用有效量的权利要求1-12所述化合物。

17. 一种预防或治疗哺乳动物类风湿性关节炎、佩吉特病、骨质疏松症、多发性骨髓瘤、眼色素层炎、急性和慢性骨髓性白血病、胰腺β细胞破坏、骨关节炎、类风湿性骨髓炎、痛风性关节炎、肠炎疾病、
10 成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、牛皮癣、节段性回肠炎、变应性鼻炎、溃疡性结肠炎、过敏、接触性皮炎、哮喘、肌肉退化、恶病质、赖特尔综合征、I型和II型糖尿病、骨吸收疾病、移植物抗宿主反应、早老性痴呆、中风、心肌梗塞形成、局部缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、脑外伤、多发性硬化、脑型疟、脓毒病、脓毒性休克、中毒性
15 休克综合征、发烧、因HIV-1、HIV-2、HIV-3、细胞肥大病毒(CMV)、流行感冒、腺病毒、疱疹病毒或带状疱疹感染引起的肌痛的方法，该方法包括施用有效量的权利要求13所述组合物。

18. 一种降低TNF-α和IL-1中任一种或两种的血浆浓度的方法，该方法施用有效量的权利要求1-12所述化合物。

20 19. 一种降低TNF-α和IL-1中任一种或两种的血浆浓度的方法，该方法施用有效量的权利要求13所述组合物。

20. 一种降低IL-6和IL-8中任一种或两种的血浆浓度的方法，该方法施用有效量的权利要求1-12所述化合物。

21. 一种降低IL-6和IL-8中任一种或两种的血浆浓度的方法，
25 该方法施用有效量的权利要求13所述组合物。

22. 一种预防或治疗哺乳动物糖尿病的方法，该方法包括施用有效量的权利要求1-12所述化合物以产生对胰高血糖素的拮抗作用。

23. 一种预防或治疗哺乳动物糖尿病的方法，该方法包括施用有效量的权利要求13所述组合物以产生对胰高血糖素的拮抗作用。

30 24. 一种预防或治疗哺乳动物疼痛疾病的方法，该方法包括施用有效量的权利要求1-12所述化合物。

25. 一种预防或治疗哺乳动物疼痛疾病的方法，该方法包括施用

有效量的权利要求 13 所述组合物。

26. 一种降低哺乳动物前列腺素产生的方法，该方法包括施用有效量的权利要求 1-12 所述化合物。

27. 一种降低哺乳动物前列腺素产生的方法，该方法包括施用有效量的权利要求 13 所述组合物。

28. 一种降低哺乳动物环氧合酶活性的方法，该方法包括施用有效量的权利要求 1-12 所述化合物。

29. 权利要求 28 所述方法，其中所述环氧合酶是 COX-2。

30. 一种降低哺乳动物环氧合酶活性的方法，该方法包括施用有效量的权利要求 13 所述组合物。

31. 权利要求 30 所述方法，其中所述环氧合酶是 COX-2。

说明书

取代的嘧啶化合物和它们的应用

发明背景

5 本申请是一份非临时申请,基于 1996 年 12 月 5 日提出的美国临时申请 60/032,128、1997 年 6 月 13 日提出的美国临时申请 60/050,950 和 1997 年 11 月 21 日提出的尚未受让的美国非临时申请,上述各申请以其全文并入本文作为本文参考。本发明涉及一种用于治疗疾病例如 THF- α 、IL-1 β 、IL-6 和/或 IL-8 介导的疾病及其他疾病例如疼痛和糖尿病的新化合物。特别是,本发明化合物用于预防和与治疗与炎症有关的疾病或病症。本发明还涉及用于制备此类化合物的中间体和方

10 法。

 白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子 α (THF- α)是在许多炎症刺激素(例如脂多糖-LPS)或外部细胞应激(例如渗透性休克和过氧化物)应答中,由各种不同细胞包括单核细胞和巨噬细胞分泌的前-炎症细胞因子。

15

 TNF- α 和/或 IL-1 水平相对基础水平升高与许多疾病的介导或加重有关,所述疾病包括类风湿性关节炎;佩吉特病;骨质疏松症;多发性骨髓瘤;眼色素层炎;急性和慢性骨髓性白血病;胰腺 β 细胞破坏;骨关节炎;类风湿性骨髓炎;痛风性关节炎;肠炎疾病;成人呼吸窘迫综合征(ARDS);牛皮癣;节段性回肠炎;变应性鼻炎;溃疡性结肠炎;过敏;接触性皮炎;哮喘;肌肉退化;恶病质;赖特尔综合征;I型和II型糖尿病;骨吸收疾病;移植物抗宿主反应;局部缺血再灌注损伤;动脉粥样硬化;脑外伤;多发性硬化;脑型疟;脓毒症;脓毒性休克;中毒性休克综合征;因感染引起的肌痛,和发烧。TNF- α 还可使 HIV-1、HIV-2、HIV-3、细胞肥大病毒(CMV)、流行感冒、腺病毒、疱疹病毒(包括 HSV-1、HSV-2)和带状疱疹恶化。

20

25

 已有报导,在脑外伤、休克和局部缺血中,TNF- α 起着重要作用。例如,在脑外伤动物模型(大鼠)中,挫伤半球的 TNF- α 水平升高(Shohami 等人, J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 615 (1994))。在其中脑动脉被闭塞的大鼠局部缺血模型中, TNF- α 的 TNF- α mRNA 水平升高(Feurstein 等人, Neurosci. Lett. 164, 125 (1993))。

30

有报导，向大鼠皮层施用 $\text{TNF} - \alpha$ ，结果发现在小血管的毛细作用和粘连作用中明显有中性白细胞聚积。 $\text{TNF} - \alpha$ 可促进其他细胞因子($\text{IL} - 1\beta$ 、 $\text{IL} - 6$)以及化学因子的渗入，其可促进中性白细胞渗入梗塞区 (Feurstein, Stroke 25, 1481(1994))。 $\text{TNF} - \alpha$ 还在 II 型糖尿病中起着重要作用 (Endocrinol. 130, 43 - 52, 1994; 和 Endocrinol. 136, 1474 - 1481, 1995)。

在增进某些病毒生命周期以及与它们有关的疾病方面， $\text{TNF} - \alpha$ 起着重要作用。例如，单核细胞分泌的 $\text{TNF} - \alpha$ 可诱导慢性感染的 T - 细胞细胞系中 HIV 表达水平升高 (Clouse 等人, J. Immunol. 142, 431 (1989))。Lahdevirta 等人 (Am. J. Med. 85, 289(1988)) 讨论了对在 HIV 有关的恶病质和肌肉退化病症中 $\text{TNF} - \alpha$ 的作用。

在炎症的细胞因子级联反应中， $\text{TNF} - \alpha$ 处于上端。结果， $\text{TNF} - \alpha$ 水平的升高可导致其他炎症和前 - 炎症细胞因子例如 $\text{IL} - 1$ 、 $\text{IL} - 6$ 和 $\text{IL} - 8$ 水平的升高。

$\text{IL} - 1$ 水平相对基础水平升高与许多病症的介导和加重有关，所述病症包括类风湿性关节炎；骨质疏松症；类风湿性骨髓炎；痛风性关节炎；肠炎疾病；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；牛皮癣；节段性回肠炎；溃疡性结肠炎；过敏；肌肉退化；恶病质；赖特尔综合征；I 型和 II 型糖尿病；骨吸收疾病；局部缺血性再灌注损伤；动脉粥样硬化；脑外伤；多发性硬化；脓毒病；脓毒性休克和中毒性休克综合征。 $\text{IL} - 1$ 还可影响对 $\text{TNF} - \alpha$ 抑制作用敏感的病毒例如 HIV - 1、HIV - 2、HIV - 3。

$\text{TNF} - \alpha$ 和 $\text{IL} - 1$ 在胰腺 β 细胞破坏和糖尿病中起着重要作用。胰腺 β 细胞可产生胰岛素，其可帮助调节血糖体内平衡。胰腺 β 细胞的退化通常伴随 I 型糖尿病。胰腺 β 细胞的功能异常可能发生在 II 型糖尿病患者身上。II 型糖尿病的特点在于对胰岛素的功能性耐受。另外，II 型糖尿病还经常伴随血浆胰高血糖素水平的升高和肝葡萄糖产生速度的提高。胰高血糖素是一种调节激素，其可使胰岛素对肝葡萄糖异生的抑制作用减弱。现在在肝、肾和脂肪组织中已发现了胰高血糖素受体。因此，胰高血糖素拮抗剂可用于降低血浆中葡萄糖水平 (WO 97/16442, 其全文并入本文作为本文参考)。可以料想，通过拮抗胰高血糖素受体，肝中胰岛素的应答性将得到改善，从而降低葡萄糖异生作用

并使肝葡萄糖产生速度降低。

在类风湿性关节炎动物模型中，多个关节内注射 IL-1 将导致急性、破坏性关节炎（Chandrasekhar 等人，Clinical Immunol Immunopathol. 55, 382 (1990)）。在用培养的类风湿性滑液细胞进行的试验中，IL-1 较 TNF- α 是一种更有效的溶基质素的诱导剂（Firestein, Am. J. Pathol. 140, 1309 (1992)）。在注射部位，观察到中性白细胞、淋巴细胞和单核细胞的白细胞渗出。白细胞渗出是化学因子(如 IL-8)诱导和粘连分子过度调节的结果(Dinareello, Eur. Cytokine Netw.5, 517-531 (1994)）。

10 在促进某些病毒生命周期方面，IL-1 也起着重要作用。例如，在慢性感染的巨噬细胞系中，细胞因子诱导的 HIV 表达增强与伴发的并且选择性的 IL-1 产生增强有关（Folks 等人，J. Immunol. 136, 40 (1986)）。Beutler 等人(J.Immunol.135, 3969 (1985))讨论了 IL-1 在恶病质中的作用。Baracos 等人(New Eng. J. Med.308, 553(1983))讨论了
15 IL-1 在肌肉退化中的作用。

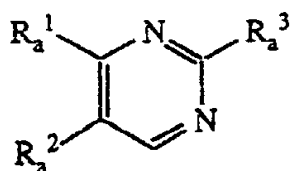
在类风湿性关节炎中，IL-1 和 TNF- α 两者均可诱导滑膜细胞和软骨细胞产生胶原酶和中性蛋白酶，其可以在患关节炎的关节中导致组织破坏。在关节炎模型(大鼠和小鼠中胶原蛋白-诱导的关节炎(CIA))中，在 CIA 诱导之前或之后，于关节内施用 TNF- α ，可导致
20 关节炎发作加速以及使所述疾病更严重（Brahm 等人，Lymphokine Cytokine Res. 11, 253 (1992)；和 Cooper, Clin. Exp. Immunol. 898, 244 (1992)）。

IL-8 与许多病症的发生和/或恶化有关，其中大量中性白细胞向炎症和损伤(例如局部缺血)部位渗入是通过 IL-8 的趋化性特性调节的，这些病症包括，但不仅限于下列病症：哮喘、肠炎疾病、牛皮癣、
25 成年人呼吸窘迫综合征、心和肾再灌注损伤、心肌梗塞和肾小球性肾炎。除了对中性白细胞的趋化性作用以外，IL-8 还能激活中性白细胞。因此，降低 IL-8 的水平，可导致中性白细胞渗入减少。

现已有几种方法用于阻断 TNF- α 的作用。一种方法是，施用 TNF- α 的可溶性受体(例如 TNFR-55 或 TNFR-75)，在 TNF- α 介导的疾病的动物模型中已表明它是有效的。第二种方法是，用对 TNF- α 特异性的单克隆抗体 cA2 中和 TNF- α ，已表明它在人 II 期类风湿性
30

关节炎试验中对肿胀的关节有改善作用 (Feldmann 等人, Immunological Reviews, pp. 195 - 223 (1995))。这些方法通过蛋白隔离或者受体拮抗作用来阻断 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-1$ 的作用。

Bennett 等人 (J. Med. Chem. 21, 623(1978)) 合成了大量下式嘧啶类化合物:



i

其中, 尤其是, R_a^1 是 2-、3- 或 4-吡啶基, R_a^2 是 H、甲基或苯基, 和 R_a^3 是 H、氨基。他们指出, 对于抗大鼠佐剂-诱导的水肿, 所试验的这些化合物显示的活性水平均不足以让人进行进一步研究, 并且, 另外的试验证实, 在角叉菜胶诱导的水肿模型中, 所述化合物得到一系列非正性作用。

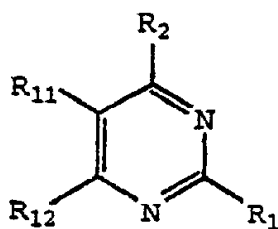
Ife 等人 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 543(1995)) 公开了比相关的 4-(2-吡啶基)-5-苯基噻唑化合物的 H^+/K^+ -ATP 酶抑制活性低数倍的另一种嘧啶化合物 ($R_a^1=2$ -甲基苯基, $R_a^2=2$ -吡啶基, 和 $R_a^3=2$ -丙基, 其中 R_a^1 、 R_a^2 和 R_a^3 如上述式 i 中所示)。

WO 97/33883 公开了用于治疗细胞因子介导的疾病的取代的嘧啶类化合物。

发明概述

本发明涉及一类用于预防和治疗疾病例如 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 和/或 $\text{IL}-8$ 介导的疾病及其他疾病例如疼痛和糖尿病的新化合物。特别是, 本发明化合物用于预防和治疗与炎症有关的疾病或病症。因而, 本发明还涉及含有所述化合物的药物组合物, 应用本发明所述化合物和组合物预防和治疗 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 和/或 $\text{IL}-8$ 介导的疾病例如炎症、疼痛和糖尿病的方法, 以及用于制备本发明所述化合物的中间体和方

本发明所述化合物由下列通式表示:



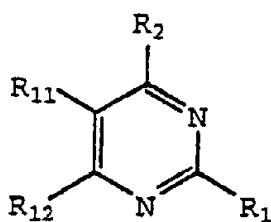
5

其中 R¹、R²、R¹¹ 和 R¹² 如下定义。

上文只是本发明某些方面的概述，并不试图，也不应该是对本发明构成任何限定。本文所引用的所有专利和其中引述的文献均以全文并
10 入本文作为本文参考。

发明详述

本发明提供了下式化合物或其药物上可接受的盐：



(I)

15

20

其中

R₁ 和 R₂ 各自独立地是 -Z-Y，条件是(1)每个 -Z-Y 中的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-3 个；优选 0-2 个；更优选 0-1 个；和(2)R₁ 和 R₂ 中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基基团的总数为 0
25 -4 个；优选 0-3 个；更优选 0-2 个；最优选 0-1 个；

优选的是，R₂ 是氢、C₁-C₄ 烷基、卤素、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、含 1-3 个卤素的 C₁-C₂ 卤代烷氧基、巯基、C₁-C₄ 烷硫基、氨基磺酰基、C₁-C₄ 烷基氨基磺酰基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基磺酰基、氨基、C₁-C₄ 烷氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、C₁-C₅ 链烷酰氨基、(C₁-C₄ 烷氧基)羰基氨基、C₁-C₄ 烷基磺酰氨基或含 1-3 个卤素的 C₁-C₂ 卤代烷基基团；
30

更优选的是， R_2 是氢、 C_1-C_4 烷基、卤素、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲氧基、巯基、 C_1-C_4 烷硫基、氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基或三氟甲基；

5

更优选的是， R_2 是氢、甲基、乙基、氟、氯、羟基、甲氧基、三氟甲氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙酰氨基或三氟甲基；并且最优选的是， R_2 是氢或羟基；

10 其中每个 Z 独立地是

(1) 化学键；

(2) 被如下基团任意取代的烷基、烯基或炔基：(a) 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基或卤素的基团，和(b) 1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团；其可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代；

(3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(4) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、氯基、溴基、碘基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

25 优选的是，每个 Z 独立地是

(1) 化学键；

(2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或 C_2-C_8 炔基：1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或卤素的基团，和(b) 1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基) 羰基

基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

5 (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

10 (4) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

更优选的是，每个 Z 独立地是

(1) 化学键；

15 (2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或 C_2-C_8 炔基：1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基或卤素的基团，和(b) 1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

20 (3) 被 1-2 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

25 (4) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 30 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

更优选的是，每个 Z 独立地是

(1) 化学键;

(2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基: 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或卤素的基团, 和(b) 1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团, 其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代;

(3) 被 1-2 个选自氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基; 或者

(4) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

更优选的是, 每个 Z 独立地是

(1) 化学键;

(2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_5 烯基: 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或卤素的基团, 和 (b) 1-2 个选自杂环基、芳基或杂芳基的基团, 其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代;

(3) 被 1-2 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基; 或者

(4) 被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_2 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂

芳基；

更优选的是，每个 Z 独立地是

(1) 化学键；

- 5 (2) 被如下基团任意取代的 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_5 烯基：1-3 个选自氨基、二- $(C_1-C_2$ 烷基)氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或卤素的基团，和 (b) 1-2 个选自芳基或杂芳基的基团，其可被 1-2 个选自氨基、二- $(C_1-C_2$ 烷基)氨基、乙酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、
- 10 卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、二- $(C_1-C_2$ 烷基)氨基、乙酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

- 15 更优选的是，每个 Z 独立地是

(1) 化学键；或

- (2) 被 1-2 个选自氨基、二- $(C_1-C_2$ 烷基)氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、卤素或者芳基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述芳基或杂芳基可被 1-2 个
- 20 选自羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；和

最优选的是，每个 Z 独立地是

(1) 化学键；或

- 25 (2) 被 1-2 个选自氨基、叔丁氧羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤素的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基；

每个 Y 独立地是

(1) 氢；

- 30 (2) 卤素或硝基；

(3) $-C(O)-R_{20}$ 或 $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 基团；

(4) $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ 或 $-O-C(O)-$

$\text{NR}_{22} - \text{S(O)}_2 - \text{R}_{20}$ 基团；

(5) $-\text{SR}_{21}$, $-\text{S(O)} - \text{R}_{20}$, $-\text{S(O)}_2 - \text{R}_{20}$, $-\text{S(O)}_2 - \text{NR}_5\text{R}_{21}$, $-\text{S(O)}_2 - \text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{R}_{21}$, $-\text{S(O)}_2 - \text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{OR}_{20}$ 或 $-\text{S(O)}_2 - \text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；或

5 (6) $-\text{NR}_5\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{OR}_{20}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{NR}_5\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(NR}_5) - \text{NR}_5\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{S(O)}_2 - \text{R}_{20}$ 或 $-\text{NR}_{22} - \text{S(O)}_2 - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；

优选的是，每个 Y 独立地是

10 (1) 氢；
(2) 卤素；
(3) $-\text{C(O)} - \text{R}_{20}$ 或 $-\text{C(NR}_5) - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；
(4) $-\text{OR}_{21}$, $-\text{O} - \text{C(O)} - \text{R}_{21}$ 或 $-\text{O} - \text{C(O)} - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；
(5) $-\text{SR}_{21}$, $-\text{S(O)} - \text{R}_{20}$, $-\text{S(O)}_2 - \text{R}_{20}$ 或 $-\text{S(O)}_2 - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；

15 或

(6) $-\text{NR}_5\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{OR}_{20}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{NR}_5\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(NR}_5) - \text{NR}_5\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{S(O)}_2 - \text{R}_{20}$ 或 $-\text{NR}_{22} - \text{S(O)}_2 - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；

20 更优选的是，每个 Y 独立地是

(1) 氢；
(2) $-\text{C(O)} - \text{R}_{20}$ 基团；
(3) $-\text{OR}_{21}$, $-\text{SR}_{21}$, $-\text{S(O)} - \text{R}_{20}$, $-\text{S(O)}_2 - \text{R}_{20}$ 或 $-\text{S(O)}_2 - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；或

25 (4) $-\text{NR}_5\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{OR}_{20}$, $-\text{NR}_{22} - \text{C(O)} - \text{NR}_5\text{R}_{21}$, $-\text{NR}_{22} - \text{S(O)}_2 - \text{R}_{20}$ 或 $-\text{NR}_{22} - \text{S(O)}_2 - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；

更优选的是，每个 Y 独立地是

30 (1) 氢；
(2) $-\text{C(O)} - \text{R}_{20}$ 基团；
(3) $-\text{OR}_{21}$, $-\text{SR}_{21}$, $-\text{S(O)} - \text{R}_{20}$, $-\text{S(O)}_2 - \text{R}_{20}$ 或 $-\text{S(O)}_2 - \text{NR}_5\text{R}_{21}$ 基团；或

(4) $-NR_5R_{12}$, $-NR_{22}-C(O)-R_{12}$ 或 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基团;

更优选的是, 每个 Y 独立地是

(1) $-C(O)-R_{20}$ 基团;

5 (2) $-OR_{21}$, $-SR_{21}$, $-S(O)-R_{20}$, $-S(O)_2-R_{20}$ 或 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基团; 或

(3) $-NR_5R_{21}$, $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 或 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基团;

最优选的是, 每个 Y 独立地是 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 或 $-NR_5R_{21}$ 基团;

10

其中每个 R_5 独立地是

(1) 氢;

(2) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、 $-SO_3H$ 或卤素的基团任意取代的烷基、烯基或炔基; 或者

15 (3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、环烷基或环烷基烷基;

优选的是, 每个 R_5 独立地是

20 (1) 氢;

(2) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 $-SO_3H$ 或卤素的基团任意取代的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或 C_2-C_8 炔基; 或者

25 (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个选自卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 -烷基、杂芳基- C_1-C_4 -烷基、杂环基、杂环基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_4 -烷基;

30 更优选的是, 每个 R_5 独立地是

(1) 氢;

(2) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、

羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 $-SO_3H$ 或卤素的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_5 烯基或 C_2-C_5 炔基；或者

- (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 - 烷基、杂芳基- C_1-C_4 - 烷基、杂环基、杂环基- C_1-C_4 - 烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 - 环烷基- C_1-C_4 - 烷基；

更优选的是，每个 R_5 独立地是

- (1) 氢；

(2) 被 1-3 个选自氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 $-SO_3H$ 或卤素的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_5 烯基；或者

- (3) 被 1-3 个选自氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代的苯基- C_1-C_2 - 烷基、杂芳基- C_1-C_2 - 烷基、杂环基- C_1-C_2 - 烷基或 C_3-C_6 - 环烷基- C_1-C_2 - 烷基；

更优选的是，每个 R_5 独立地是

- (1) 氢；

(2) 被 1-3 个选自氨基、二- (C_1-C_4 烷基) 氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基或卤素的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基；或者

- (3) 被 1-3 个选自氨基、二- (C_1-C_2 烷基) 氨基、羟基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、甲氧基、甲硫基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的苯基- C_1-C_2 - 烷基、杂芳基- C_1-C_2 - 烷基、杂环基- C_1-C_2 - 烷基或 C_3-C_6 - 环烷基- C_1-C_2 - 烷基；

更优选的是，每个 R_5 独立地是

- (1) 氢；

- (2) 被 1-3 个卤素任意取代的 C_1-C_4 烷基；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、甲基或三氟甲基的基团任意取代的苯基- C_1-C_2 - 烷基或杂芳基- C_1-

C₂-烷基;

更优选的是, 每个 R₅ 独立地是氢或 C₁-C₄ 烷基; 并且最优选的是, 每个 R₅ 独立地是氢;

5

其中每个 R₂₀ 独立的是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的烷基、烯基或炔基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、N-(烷氧羰基)-N-(烷基)氨基、氨基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、10 烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤素或者芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷基磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团, 其可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、链烷酰基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代;

15 (2) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的杂环基; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、烷氧羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、20 卤素、叠氨基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

优选的是, 每个 R₂₀ 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基或 C₂-C₈ 炔基: 氨基、C₁-C₄ 烷氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、C₁-C₅ 25 链烷酰氨基、(C₁-C₄ 烷氧基)羰基氨基、N-((C₁-C₄ 烷氧基)羰基)-N-(C₁-C₄ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、C₁-C₄ 烷基磺酰氨基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 烷基亚磺酰基、C₁-C₄ 烷基磺酰基、卤素或者芳基-C₁-C₄-烷氧基、芳基-C₁-C₄-烷硫基、芳基-C₁-C₄-烷基磺酰基、C₃-C₈ 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团, 其可被 1-3 个选自氨基、C₁-C₄ 烷氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、30 C₁-C₅ 链烷酰氨基、(C₁-C₄ 烷氧基)羰基氨基、C₁-C₄ 烷基磺酰氨基、C₁-C₅ 链烷酰基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 烷基

亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

(2) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、氰基、卤素、叠氮基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

更优选的是，每个 R_{20} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_5 烯基或 C_2-C_5 炔基：氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $N-((C_1-C_4$ 烷氧基)羰基)- $N-(C_1-C_4$ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素或者芳基- C_1-C_4 -烷氧基、芳基- C_1-C_4 -烷基硫基、芳基- C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 C_1-C_5 链烷酰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

(2) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、氰基、

卤素、叠氮基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

更优选的是，每个 R_{20} 独立地是

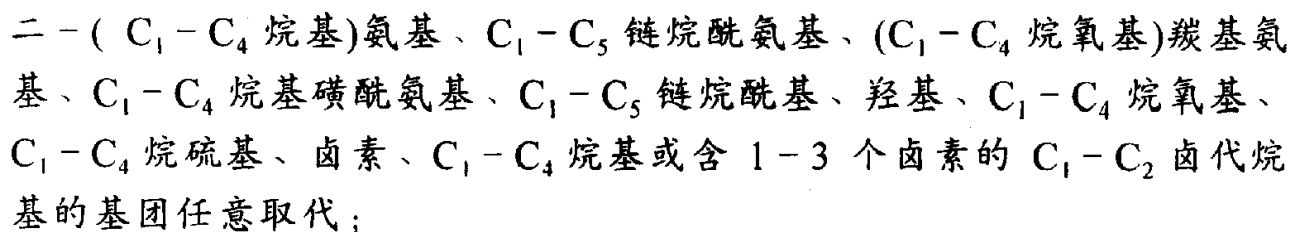
- 5 (1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_5 烯基：氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、N-((C_1-C_4 烷氧基)羰基)-N-(C_1-C_4 烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素或者芳基- C_1-C_4 -烷氧基、
10 芳基- C_1-C_4 -烷硫基、芳基- C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 C_1-C_5 链烷酰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代；
15

(2) 被 1-2 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；或者

- (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、
20 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、叠氮基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

- 25 更优选的是，每个 R_{20} 独立地是

- (1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_5 烯基：氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、N-((C_1-C_4 烷氧基)羰基)-N-(C_1-C_4 烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素或者芳基- C_1-C_4 -烷氧基、
30 芳基- C_1-C_4 -烷硫基、芳基- C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团，其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、



5 (2) 被 1-2 个选自氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；或者

(3) 被 1-2 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、乙酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、叠氮基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

更优选的是，每个 R_{20} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_8 烷基: 氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $N-((C_1-C_4$ 烷氧基)羰基)- $N-(C_1-C_4$ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、卤素或者 C_3-C_6 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基基团, 其可被 1-2 个选自氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代;

(2) 被 1-2 个选自羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基或 C_1-C_4 烷基的基团任意取代的杂环基；或者

25 (3) 被 1-2 个选自(C₁-C₄ 烷氧基)羰基、氨基、C₁-C₄ 烷氨基、二-(C₁-C₄ 烷基)氨基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基、氰基、卤素、叠氨基、C₁-C₄ 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

30 更优选的是，每个 R_{10} 独立地是

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_6 烷基：氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)

氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、卤素或者 C_5-C_6 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基基团，其可被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代；

(3) 被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_6 烷基：氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、卤素或者 C_5-C_6 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基基团，其可被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代；

(3) 被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

(1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的 C_1-C_6 烷基：氨基、甲氨基、二甲氨基、羟基或者苯基或杂芳基基团，其可被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代；

(3) 被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤素、甲基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基；

17

(1) 氢;

(2) 被选自杂环基、芳基或杂芳基的基团任意取代的烷基, 所述杂环基、芳基或杂芳基可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤素、烷基或卤代烷基的基团任意取代的杂环基、芳基或杂芳基; 条件是, 当 Z 是化学键和 Y 是 $-NR_{22}-C(O)-NH_2$ 时, R_{22} 不是任意被取代的芳基;

优选的是, 每个 R_{22} 独立地是

(1) 氢;

(2) 被选自杂环基、芳基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基, 所述杂环基、芳基或杂芳基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的杂环基、芳基或杂芳基; 条件是, 当 Z 是化学键和 Y 是 $-NR_{22}-C(O)-NH_2$ 时, R_{22} 不是任意被取代的芳基;

更优选的是, 每个 R_{22} 独立地是

(1) 氢;

(2) 被选自苯基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基, 所述苯基或杂芳基可被 1-3 个选自氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷

硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基的基团任意取代；

更优选的是，每个 R_{22} 独立地是氢或 C_1-C_4 烷基；并且最优选的是，每个 R_{22} 独立地是氢或甲基；

R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是被 1-3 个选自下列的基团任意取代的芳基或杂芳基

(1) R_{30} ；

10 (2) 卤素或氰基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ ， $-C(O)-OR_{29}$ ， $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基团；

(4) $-OR_{29}$ ， $-O-C(O)-R_{29}$ ， $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基团；

15 (5) $-SR_{29}$ ， $-S(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ， $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ ， $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 或 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基团；或

(6) $-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ， $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ ， $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ ， $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 或 $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基团；

条件是，(1) R_{11} 不是被 1-2 个取代基任意取代的 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-喹啉基或 6-异喹啉基；和(2) R_{11} 和 R_{12} 各自的取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-1；

25 优选的是， R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是被 1-2 个选自下列的基团任意取代的芳基或杂芳基

(1) R_{30} ；

(2) 卤素或氰基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ ， $-C(O)-OR_{29}$ ， $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基团；

30 (4) $-OR_{29}$ ， $-O-C(O)-R_{29}$ ， $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基团；

(5) $-SR_{29}$, $-S(O)-R_{30}$, $-S(O)_2-R_{30}$, $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$, $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$, $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 或 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基团; 或

5 (6) $-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$, $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$, $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 或 $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基团;

条件是, (1) R_{11} 不是被 1-2 个取代基任意取代的 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-喹啉基或 6-异喹啉基; 和(2) R_{11} 和 R_{12} 各自的取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0-1;

10

更优选的是, R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是被 1-2 个选自下列的基团任意取代的芳基或杂芳基

(1) R_{30} ;

(2) 卤素或氰基;

15 (3) $-C(O)-R_{30}$, $-C(O)-OR_{29}$, $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基团;

(4) $-OR_{29}$, $-SR_{29}$, $-S(O)-R_{30}$, $-S(O)_2-R_{30}$, $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$, 或 $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 基团;

20 更优选的是, R_{11} 是芳基和 R_{12} 是杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基可被 1-2 个选自下列的基团任意取代:

(1) R_{30} ;

(2) 卤素或氰基;

25 (3) $-C(O)-R_{30}$, $-C(O)-OR_{29}$, $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 或 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基团; 或

(4) $-OR_{29}$, $-SR_{29}$, $-S(O)-R_{30}$, $-S(O)_2-R_{30}$, $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$, $-NR_{31}R_{32}$ 或 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基团;

30 更优选的是, R_{11} 是芳基和 R_{12} 是杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基可被 1-2 个选自下列的基团任意取代:

(1) R_{30} ;

(2) 卤素或氰基;

(3) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{OR}_{29}$, $-\text{SR}_{29}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{30}$,
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 或 $-\text{NR}_{33}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{29}$ 基团;

更优选的是, R_{11} 是可被 1-2 个选自下列的基团任意取代的芳基,
 5 所述基团是(1) R_{30} ; (2)卤素或氰基; 或者(3) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{OR}_{29}$,
 $-\text{SR}_{29}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, $-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 或
 $-\text{NR}_{33}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{29}$ 基团; 更优选的是, R_{11} 是可被 1-2 个选自下列的
 基团任意取代的芳基, 所述基团是氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、
 卤素、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰
 10 基、甲基或三氟甲基基团; 更优选的是, R_{11} 是未被取代的苯基或萘基
 或者是可被 1-2 个选自下列的基团任意取代的苯基, 所述基团是氨基、
 二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基亚
 磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基基团; 并且最优选
 的是, R_{11} 是未被取代的苯基或者是被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、
 15 乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基磺酰基、甲基
 或三氟甲基的基团任意取代的苯基;

更优选的是, R_{12} 是可被 1-2 个选自下列的基团任意取代的杂芳
 基, 所述基团是(1) R_{30} ; (2)卤素或氰基; 或者(3) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$,
 20 $-\text{OR}_{29}$, $-\text{SR}_{29}$, $-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 或 $-\text{NR}_{33}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{29}$ 基团; 更优选的是,
 R_{12} 是可被 1-2 个选自下列的基团任意取代的杂芳基, 所述基团是氨
 基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲基或三氟
 甲基基团; 更优选的是, R_{12} 是可被下列基团任意取代的 4-吡啶基、4
 -喹啉基、4-咪唑基或 4-噻唑基, 所述基团是氨基、二甲氨基、乙
 25 酰氨基、羟基、卤素、氰基、甲氧基、甲基或三氟甲基基团; 并且最
 优选的是, R_{12} 是被选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤素、氨
 基、甲氧基、甲基或三氟甲基的基团任意取代的 4-吡啶基;

其中每个 R_{30} 独立地是

30 (1) 被 1-3 个选自如下的基团任意取代的烷基、烯基或炔基:
 $-\text{NR}_{31}\text{R}_{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$ 、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基
 磺酰基、氰基、卤素或者芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷基磺酰基、杂环

(a) $-NR_{31}R_{31}$;

(b) C_1-C_4 -烷氧基羰基或苯氧羰基或苯甲氧羰基, 其可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代; 或者

(c) 羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、或者苯基- C_1-C_4 -烷氧基、苯基- C_1-C_4 -烷硫基、杂环基、苯基或杂芳基基团, 其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的;

(2) 含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

更优选的是, 每个 R_{30} 独立地是

(1) 被下列基团任意取代的 C_1-C_4 烷基:

(a) 氨基、 C_1-C_4 烷氨基或二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基; 或者

(b) 羟基、 C_1-C_4 烷氧基、杂环基、苯基或杂芳基, 其可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代;

(2) 含 1-3 个卤素的 C_1-C_2 卤代烷基; 或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、卤素、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的芳基或杂芳基;

更优选的是, 每个 R_{30} 独立地是

(1) 被选自苯基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基, 所述苯

代烷基的基团任意取代；或者

(3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、杂环基或环烷基；

5

优选的是，每个 R_{31} 独立地是

(1) 氢；

(2) 被 C_3-C_8 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；或者

10

(3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、杂环基或 C_3-C_8 环烷基；

15

20 更优选的是，每个 R_{31} 独立地是

(1) 氢；或者

(2) 被苯基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；

25

更优选的是，每个 R_{31} 独立地是氢或 C_1-C_4 烷基；并且最优选的是，每个 R_{31} 独立地是氢、甲基或乙基；

30

每个 R_{32} 独立地是

(1) 氢；

(2) 被环烷基、芳基、杂环基或杂芳基基团任意取代的烷基，所述

取代基可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基的基团任意取代；或者

- 5 (3) 被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、杂环基或环烷基；

优选的是，每个 R_{32} 独立地是

(1) 氢；

- 10 (2) 被 C_3-C_8 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；或者
- 15 者

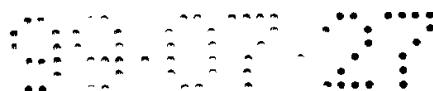
- (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、杂环基或
- 20 C_3-C_8 环烷基；

更优选的是，每个 R_{32} 独立地是

(1) 氢；

- 25 (2) 被 C_3-C_6 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；或者

- 30 (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氰基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个



卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代的芳基、杂芳基、杂环基或 C_3-C_6 环烷基；

更优选的是，每个 R_{32} 独立地是

5 (1) 氢；

(2) 被苯基或杂芳基基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代；或者

10 (3) 被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二- (C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基或三氟甲基的基团任意取代的苯基或杂芳基；

更优选的是，每个 R_{32} 独立地是

15 (1) 氢；

(2) C_1-C_4 烷基或者被苯基或杂芳基基团取代的 C_1-C_2 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基的基团任意取代；或者

20 (3) 被 1-3 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基的基团任意取代的苯基或杂芳基；

最优选的是，每个 R_{32} 独立地是

(1) 氢或 C_1-C_4 烷基；或者

25 (2) 被 1-2 个选自氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基的基团任意取代的苯基或杂芳基基团；
和

其中每个 R_{33} 独立地是

(1) 氢；或者

30 (2) 被选自杂环基、芳基或杂芳基的基团任意取代的烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷

基的基团任意取代；

优选的是，每个 R_{33} 独立地是

(1) 氢；或者

- 5 (2) 被选自杂环基、芳基或杂芳基的基团任意取代的 C_1-C_4 烷基，所述取代基可被 1-3 个选自氨基、 C_1-C_4 烷氨基、二-(C_1-C_4 烷基)氨基、 C_1-C_5 链烷酰氨基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、氟基、 C_1-C_4 烷基或含 1-3 个卤素的 C_1-C_4 卤代烷基的基团任意取代；

10

更优选的是，每个 R_{33} 独立地是氢或 C_1-C_4 烷基；并且最优选的是，每个 R_{33} 独立地是氢或甲基。

15 下列前提条件只涉及本发明所述化合物，而不涉及药物组合物或使用方法，它包括上述整个范围内的化合物(除非另有明确说明)：

1. 当 R^1 和 R^{12} 相同并且是含有 1-3 个独立地选自 N、S 和 O 的杂原子、可任意地与苯环稠合的 5-或 6-元环时， R^{11} 是可被卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷氨基或二烷氨基任意取代的苯基或萘基，或者 R^{11} 是含有 1-3 个独立地选自
20 N、S 和 O 的杂原子、可任意地与苯环稠合并可任意地被 C_1-C_6 烷基取代 5-或 6-元环烷基时，则 R^2 不是 OH 或 NH_2 ；

2. 当 R^2 是 H， R^{11} 是苯基和 R^{12} 是苯基或 4-吡啶基时， R^1 不是 H、甲基或氨基；

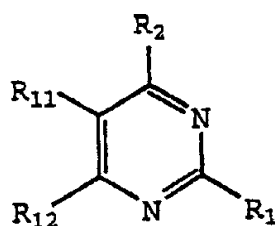
3. 当 R^2 是 H， R^{11} 是 2-甲基苯基和 R^{12} 是 2-吡啶基时， R^1 不是
25 正丙基；和

4. 当 R^{11} 和 R^{12} 各自是任意被取代的苯基时， R^1 不是任意被取代的 2-吡啶基。

30 本发明所述化合物一般可含有几个不对称中心并且典型地是以外消旋混合物形式表示。本发明包括外消旋混合物、部分外消旋混合物和单一的对映体及非对映体。

感兴趣的化合物包括下列化合物：

5



其中 R² 是 H 和 R¹¹、R¹² 和 R¹ 是下表中所列组合之一：

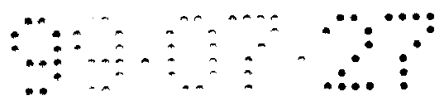
10

R ¹¹	R ¹²	R ¹
苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
4-氟苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
3-氟苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
2-氟苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
4-氯苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
3-氯苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
2-氯苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
4-甲基苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
3-甲基苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
2-甲基苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基



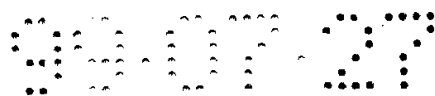
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	1-哌嗪基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
4-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基

3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基



3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	1-哌嗪基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
4-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
3-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
2-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基

2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	1-哌嗪基
苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氟苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氟苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氟苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基



3-氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-甲苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-甲苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-甲苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-甲苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-甲苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-甲苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基

2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基



2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基

4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
4-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基

2,6-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-甲苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-甲苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-甲苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-三氯甲基苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-三氯甲基苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基

2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	2-(3-氯苯基)丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(3-氯苯基)丙氨基
苄基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
苄基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2-噻吩基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-噻吩基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
环己基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基

环己基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
叔丁基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
叔丁基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	4-哌啶基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	4-哌啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	4-吡喃基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	4-吡喃基	2-(4-氟苯基)乙氨基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氟苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氟苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氟苯基)乙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-甲苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-甲苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-甲苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基

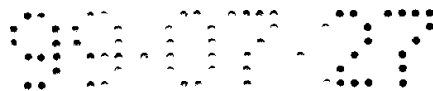
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基

3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基

4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氯苯基)乙氨基

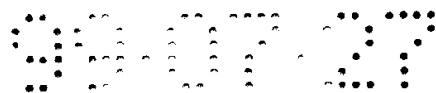
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(2-氟苯基)乙氨基
苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氟苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氟苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基

4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基



3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基

4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基

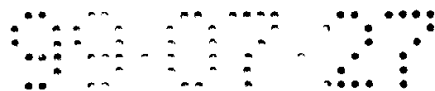


3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
4-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基

4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-甲苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-甲苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-甲苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基

2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基

2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基

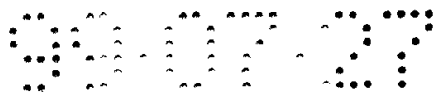


3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基

3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
4-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基

3-氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-甲基苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-甲基苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-甲基苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基

3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基



2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基

3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-咪唑基丙氨基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基

3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
2,6-二氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
3,4-二氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
2,4-二氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-咪唑基丙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	4-氟苄基氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-氟苄基氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-氟苄基氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	2-(2-氟苯基-1-甲基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(2-氟苯基-1-甲基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(2-氟苯基-1-甲基)乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(3-(4-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(3-(4-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(3-(4-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(1,1-二甲基-3-(4-氟苯基)-丙基)氨基

4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1,1-二甲基-3-(4-氟苯基)-丙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1,1-二甲基-3-(4-氟苯基)-丙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(3-(2-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(3-(2-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(3-(2-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(3-甲基-3-苯基丙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(3-甲基-3-苯基丙基)氨基

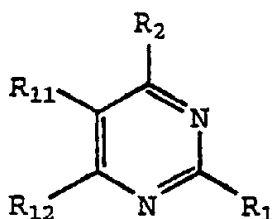
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(3-甲基-3-苯基丙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(2-甲基-3-苯基丙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(2-甲基-3-苯基丙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(2-甲基-3-苯基丙基)氨基
3-氟苯基	4-吡啶基	(S)-四氢异喹啉-3-基甲氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	(S)-3-苄基哌嗪基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(S)-2-N-甘氨酸基-3-苯基丙氨基
4-甲苯基	4-吡啶基	(S)-2-氨基-3-

		苯基丙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(R)-2-氨基-3-苯基丙氨基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(S)-2-氨基-3-(2-氟苯基)丙氨基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	(S)-2-氨基-3-(2-氟苯基)丙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-(2-氟苯基)丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-(2-甲基苯基)丙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-氨基-2-甲基-3-苯基丙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-氨基-2-甲基-3-苯基丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	(S)-2-氨基-3-苯基丙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(S)-2-氨基-3-(2-氟苯基)丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(S)-2-氨基-3-(2-甲基苯基)丙氨基
2-氟苯基	4-吡啶基	(S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙氨基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-氨基-2-甲基-3-苯基丙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(R)-2-氨基-3-苯基丙氨基

4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-氨基-3-苯基丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-(2-氟苯基)丙氨基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-(2-甲基苯基)丙氨基

2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-氨基-2-甲基-3-苯基丙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	(S)-四氢异喹啉-3-基甲氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	(S)-3-苄基哌嗪基

和



其中 R² 是 -OH 和 R¹¹、R¹² 和 R¹ 是下表中所列组合之一：

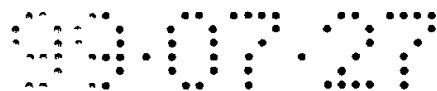
R ¹¹	R ¹²	R ¹
苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
4-氟苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
3-氟苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
2-氟苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
4-氯苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
3-氯苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
2-氯苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
4-甲苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
3-甲苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
2-甲苯基	4-吡啶基	4-吡啶基

4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	4-吡啶基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基

4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-吡啶基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-吡啶基

2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-吡啶基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-吡啶基
苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-甲基苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基

3-甲基苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-甲基苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基



4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,6-二氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3,4-二氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,4-二氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基

苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,6-二氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3,4-二氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,4-二氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基

4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基

2-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-甲基亚磺酰基苯基
苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氟苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氟苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氟苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-甲苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-甲苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-甲苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基

2,4-二氯苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2,6-二氯苄基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基

3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-三氯甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-三氯甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
4-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基

4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二氯苄基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基

3,4-二氯苄基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二氯苄基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2,6-二氯苄基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
4-氟苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3-氟苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2-氟苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
4-氯苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3-氯苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2-氯苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
4-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二氯苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二氯苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二氯苄基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2,6-二氯苄基
苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苄基)乙氨基
4-氟苄基	4-吡啶基	2-(4-氟苄基)乙氨基
3-氟苄基	4-吡啶基	2-(4-氟苄基)乙氨基
2-氟苄基	4-吡啶基	2-(4-氟苄基)乙氨基

4-氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
-------	-------	--------------

3-氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
4-甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3-甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2-甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
4-三氯甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3-三氯甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
4-三氯甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
3-三氯甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基

3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氯苯基)乙氨基
----------	------------	--------------

3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基

	吡啶基	
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基

3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氟苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氟苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基

3-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基

4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基

2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
4-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基

4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-苯基丙氨基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
4-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基

3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	3-苯基丙氨基
苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基

4-氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-甲基苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-甲基苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-甲基苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,6-二氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3,4-二氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,4-二氟苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基

3-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基

4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,6-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,4-二氯苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基

2,4-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基

4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2-甲苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
3,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
2,4-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1-甲基-3-苯基)丙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	4-氟苄基氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	4-氟苄基氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	4-氟苄基氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(2-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(2-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(2-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(1,1-二甲基-2-(4-氟苯基)乙基)氨基

4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1,1-二甲基-2-(4-氟苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1,1-二甲基-2-(4-氟苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)-2-甲基-乙氨基

4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-氟苯基)-2-甲基-乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-氟苯基)-2-甲基-乙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(2-甲基-2-苯基乙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(2-甲基-2-苯基乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(2-甲基-2-苯基乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	甲基-(2-苯乙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	甲基-(2-苯乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	甲基-(2-苯乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(2-(4-三氟甲基苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(2-(4-三氟甲基苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(2-(4-三氟甲基苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	2-(4-甲苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-(4-甲苯基)乙氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-(4-甲苯基)乙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(2-(3-氟苯基)乙基)氨基

4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(2-(3-氟苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(2-(3-氟苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(2-(2-氟苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(2-(2-氟苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(2-(2-氟苯基)乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	甲基-(2-(2-吡啶基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	甲基-(2-(2-吡啶基)乙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	甲基-(2-(2-吡啶基)乙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(1,1-二甲基-3-苯基丙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(1,1-二甲基-3-苯基丙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(1,1-二甲基-3-苯基丙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(3-(4-氟苯基)丙基)氨基

4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(3-(4-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(3-(4-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(3-(4-氟苯基)-1-甲基丙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(3-(4-氟苯基)-1

	啉基	- 甲基丙基)氨基
4- 氟苯基	2- 氨基-4- 嘧啶基	(3-(4- 氟苯基)-1- 甲基丙基)氨基
4- 氟苯基	4- 吡啶基	(1,1- 二甲基-3-(4- 氟苯基)丙基)氨基
4- 氟苯基	2- 乙酰氨基-4- 吡啶基	(1,1- 二甲基-3-(4- 氟苯基)丙基)氨基
4- 氟苯基	2- 氨基-4- 嘧啶基	(1,1- 二甲基-3-(4- 氟苯基)丙基)氨基
4- 氟苯基	4- 吡啶基	(3-(2- 氟苯基)丙基)氨基
4- 氟苯基	2- 乙酰氨基-4- 吡啶基	(3-(2- 氟苯基)丙基)氨基
4- 氟苯基	2- 氨基-4- 嘧啶基	(3-(2- 氟苯基)丙基)氨基
4- 氟苯基	4- 吡啶基	(3- 甲基-3- 苯基丙基)氨基
4- 氟苯基	2- 乙酰氨基-4- 吡啶基	(3- 甲基-3- 苯基丙基)氨基
4- 氟苯基	2- 氨基-4- 嘧啶基	(3- 甲基-3- 苯基丙基)氨基
4- 氟苯基	4- 吡啶基	(2- 甲基-3- 苯基丙基)氨基
4- 氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(2- 甲基-3- 苯基丙基)氨基
4- 氟苯基	2- 氨基-4- 嘧啶基	(2- 甲基-3- 苯基丙基)氨基
4- 氟苯基	4- 吡啶基	(3,3- 二甲基丁基)氨基
4- 氟苯基	2- 乙酰氨基-4- 吡啶基	(3,3- 二甲基丁基)氨基
4- 氟苯基	2- 氨基-4- 嘧啶基	(3,3- 二甲基丁基)氨基

		基
4-氟苯基	4-吡啶基	异戊氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	异戊氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	异戊氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	戊氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	戊氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	戊氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	(2,5-二甲基)戊氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(2,5-二甲基)戊氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(2,5-二甲基)戊氨基

4-氟苯基	4-吡啶基	哌嗪基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	哌嗪基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	哌嗪基
4-氟苯基	4-吡啶基	(3-(3-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(3-(3-氟苯基)丙基)氨基
4-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(3-(3-氟苯基)丙基)氨基
苄基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
苄基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
2-噻吩基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
2-噻吩基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
环己基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
环己基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
叔丁基	4-吡啶基	3-苯基丙氨基
叔丁基	4-吡啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	4-哌啶基	3-苯基丙氨基
4-氟苯基	4-哌啶基	2-(4-氟苯基)乙氨基
4-氟苯基	4-吡喃基	3-苯基丙氨基

4- 氟苯基	4- 吡喃基	2-(4- 氟苯基)乙氨基
苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
4- 氟苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
3- 氟苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
2- 氟苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
4- 氯苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
3- 氯苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
2- 氯苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
4- 甲苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
3- 甲苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
2- 甲苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
4- 三氟甲基苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基
3- 三氟甲基苯基	4- 吡啶基	3- 苯基-2- 氨基丙氨基

2,6-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-2-氨基丙氨基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基-2-氨基丙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-2-氨基丙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基-2-氨基丙氨基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-2-氨基丙氨基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基-2-氨基丙氨基
苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
4-氟苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
3-氟苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
2-氟苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
4-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
3-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
2-氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
4-甲苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
3-甲苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
2-甲苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基

3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
2,6-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
2,6-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
3,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
2,4-二氯苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
2,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-苯基-3-氨基丙氨基
3-氟苯基	4-吡啶基	(S)-四氢异喹啉-3-基 甲氨基
2-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	(S)-3-苄基哌嗪基
3-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(S)-2-N-异丙氨基-3- 苯基丙氨基

2-氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(S)-2-N-甘氨酸基氨 基-3-苯基丙氨基
4-甲苯基	4-吡啶基	(S)-2-氨基-3-苯基丙 氨基
3-甲苯基	2-氨基-4-吡啶基	(R)-2-氨基-3-苯基丙 氨基
2-甲苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(S)-2-氨基-3-(2-氟苯 基)丙氨基
3-三氟甲基苯基	4-吡啶基	(S)-2-氨基-3-(2-氟苯 基)丙氨基
2,6-二氯苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-(2-氟苯基) 丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-(2-甲基苯 基)丙氨基
3,4-二氯苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-氨基-2-甲基-3-苯 基丙氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	3-氨基-2-甲基-3-苯

		基丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-吡啶基	(S)-2-氨基-3-苯基丙氨基
2-氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	(S)-2-氨基-3-(2-氟苯基)丙氨基
3-氟苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(S)-2-氨基-3-(2-甲基苯基)丙氨基
2-氟苯基	4-吡啶基	(S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙氨基
4-甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	(S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙氨基
3-甲基苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	2-氨基-2-甲基-3-苯基丙氨基
2-甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	(R)-2-氨基-3-苯基丙氨基
4-三氟甲基苯基	4-吡啶基	3-氨基-3-苯基丙氨基
3-三氟甲基苯基	2-氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-(2-氟苯基)丙氨基
2,6-二氟苯基	2-乙酰氨基-4-吡啶基	3-氨基-3-(2-甲基苯基)丙氨基
2,6-二甲基苯基	2-氨基-4-嘧啶基	2-氨基-2-甲基-3-苯基丙氨基
3,4-二氟苯基	4-吡啶基	(S)-四氢异喹啉-3-基甲氨基
3,4-二甲基苯基	4-吡啶基	(S)-3-苄基哌嗪基

另外优选的化合物是下文实施例中特别列举的化合物。

本文所用下列术语具有下述含义：

单独或结合使用的“烷基”是指含有优选 1-15 个碳原子(C_1-C_{15})、

- 5 更优选 1-8 个碳原子(C_1-C_8)，进一步优选 1-6 个碳原子(C_1-C_6)，还可优选 1-4 个碳原子(C_1-C_4)，更优选 1-3 个碳原子(C_1-C_3)并且最优选 1-2 个碳原子(C_1-C_2)的直链或支链烷基。此类基团的实例包

括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基等。

单独或结合使用的“羟基烷基”是指其中至少一个氢被羟基取代，优选1-3个氢被羟基取代，更优选1-2个氢被羟基取代并且最优选1个氢被羟基取代的如上定义的烷基。此类基团的实例包括羟甲基、1-、2-羟基乙基、1-、2-、3-羟基丙基、1,3-二羟基-2-丙基、1,3-二羟基丁基、1,2,3,4,5,6-六羟基-2-己基等。

单独或结合使用的“烯基”是指具有一个或多个双键，优选1-2个双键，更优选1个双键，并且含有2-15个碳原子(C_2-C_{15})，更优选2-8个碳原子(C_2-C_8)，进一步优选2-6个碳原子(C_2-C_6)，还可优选2-4个碳原子(C_2-C_4)并且仍可进一步优选2-3个碳原子(C_2-C_3)的直链或支链烃基。此类烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。

单独或结合使用的“烷氧基”典型地是指“ $R-O-$ ”基团，其中“R”是如上定义的烷基和“O”是氧原子。此类烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

单独或结合使用的“烷氧羰基”典型地是指“ $R-O-C(O)-$ ”基团，其中“ $R-O-$ ”是如上定义的烷氧基和“ $C(O)$ ”是羰基。

单独或结合使用的“烷氧羰基氨基”典型地是指“ $R-O-C(O)-NH-$ ”基团，其中“ $R-O-C(O)-$ ”是如上定义的烷氧羰基，其中所述氨基可被例如烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等任意取代。

单独或结合使用的“烷硫基”典型地是指“ $R-S-$ ”基团，其中“R”是如上定义的烷基和“S”是硫原子。此类烷硫基的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基等。

单独或结合使用的“烷基亚磺酰基”典型地是指“ $R-S(O)-$ ”基团，其中“R”是如上定义的烷基和“ $S(O)$ ”是被一氧化的硫原子。此类烷基亚磺酰基的实例包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基等。

单独或结合使用的“烷基磺酰基”典型地是指“ $R-S(O)_2-$ ”基

团，其中“R”是如上定义的烷基和“S(O)₂”是被二氧化的硫原子。此类烷基磺酰基的实例包括甲磺酰基、乙磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基等。

- 5 单独或结合使用的“芳基”是指苯基或联苯基，其可以任意地与苯环稠合或与杂环稠合并且可被一个或多个选自下列的基团任意取代，所述基团选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、叠氮基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧羰基、环烷基、链烷酰基氨基、酰氨基、脒基、烷氧羰基氨基、N-烷基脒基、烷氨基、二烷氨基、氨基烷基、
- 10 烷氨基烷基、二烷氨基烷基、N-烷基酰氨基、N,N-二烷基酰氨基、芳烷氧羰基氨基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氧代等。芳基的实例有苯基、邻-甲苯基、4-甲氧基苯基、2-(叔丁氧基)苯基、3-甲基-4-甲氧基苯基、2-CF₃-苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、3-硝基苯基、3-氨基苯基、3-乙酰氨基苯基、2-氨基-3-(氨基甲
- 15 基)苯基、6-甲基-3-乙酰氨基苯基、6-甲基-2-氨基苯基、6-甲基-2,3-二氨基苯基、2-氨基-3-甲基苯基、4,6-二甲基-2-氨基苯基、4-羟基苯基、3-烷基-4-羟基苯基、4-(2-甲氧基苯基)苯基、2-氨基-1-萘基、2-萘基、3-氨基-2-萘基、1-甲基-3-氨基-2-萘基、2,3-二氨基-1-萘基、4,8-二甲氧基-2-萘
- 20 基等。

单独或结合使用的“芳烷基”和“芳基烷基”是指其中至少一个，优选1-2个氢原子被上述芳基取代的上述烷基基团，例如苄基、1-、2-苄乙基、二苄基甲基、羟苄基甲基、甲苄基甲基、二苄基甲基、二氯苄基甲基、4-甲氧基苄基甲基等。

- 25 单独或结合使用的“芳烷氧基”是指其中至少一个，优选1-2个氢原子被上述芳基取代的上述烷氧基基团，例如苄氧基、1-、2-苄基乙氧基、二苄基甲氧基、羟苄基甲氧基、甲苄基甲氧基、二氯苄基甲氧基、4-甲氧基苄基甲氧基等。

- 30 单独或结合使用的“芳烷氧基羰基”典型地是指“R-O-C(O)-”基团，其中“R-O-”是如上定义的芳烷氧基，而“-C(O)-”是羰基。

单独或结合使用的“链烷酰基”典型地是指“R-C(O)-”，其中

“R”是如上定义的烷基，而“-C(O)-”是羰基。此类链烷酰基的实例包括乙酰基、三氟乙酰基、羟基乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、4-甲基戊酰基等。

单独或结合使用的“链烷酰基氨基”典型地是指“R-C(O)-NH-”，其中“R-C(O)-”是如上定义的链烷酰基，其中所述氨基可被例如烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等任意取代。

单独或结合使用的“氨基羰基”是指氨基取代的羰基(氨基甲酰基)，其中所述氨基可任意地被例如烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、链烷酰基、烷氧羰基、芳烷氧基羰基等一-或二-取代。

单独或结合使用的“氨基磺酰基”是指氨基取代的磺酰基。

单独或结合使用的“苯并”是指苯环衍生的二价基团C₆H₄=。“苯并稠合”是其中苯与环烷基或芳基具有两个共享碳原子的环系，例如四氢萘等。

本文所用“双环”意指包括两个稠合环的环系例如萘基和β-咔啉基，以及取代的环系例如联苯基、苯基吡啶基和二苯基哌嗪基。

单独或结合使用的“环烷基”是指优选含有5-12个碳原子(C₅-C₁₂)、更优选5-10个碳原子(C₅-C₁₀)，进一步优选5-7个碳原子(C₅-C₇)的，饱和或部分饱和的，优选含一个双键的单环、双环或三环碳环烷基，优选单环，其可以任意地与苯环稠合或与杂环稠合并且可以如芳基定义中所述被任意取代。此类环烷基的实例包括环戊基、环己基、二羟基环己基、亚甲二氧基环己基、环庚基、八氢萘基、四氢萘基、八氢喹啉基、二甲氧基四氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、氮杂双环[3.2.1]辛基等。

“杂原子”是指氮、氧和硫杂原子。

“杂环的稠合”是其中5-6元杂环基或杂芳基和环烷基或芳基具有两个共享碳原子的环系，例如吲哚、异喹啉、四氢喹啉、亚甲二氧基苯等。

“杂环基”是指含有至少一个，优选1-4个，更优选1-3个，进一步优选1-2个氮、氧或硫环原子并且每个环优选为3-8元环、每个环更优选为5-8元环和每个环进一步优选为5-6元环的，饱和或部分饱和的，优选含一个双键的单环或双环，优选单环杂环基团。

“杂环基”意指包括硫环原子的砜和亚砜衍生物和叔氮环原子的N-

氧化物，以及与优选 3-6 个环碳原子和更优选 5-6 个环碳原子的碳环稠合及与苯环稠合的环系。“杂环基”可以被如下所述任意取代，及在至少一个，优选 1-4 个，更优选 1-3 个，进一步优选 1-2 个碳原子上被卤素、烷基、烷氧基、羟基、氧代、硫代、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、脒基、N-烷基脒基、烷氧羰基氨基、烷基磺酰氨基等取代，和/或在第二个氮原子上被羟基、烷基、芳烷氧基羰基、链烷酰基、烷氧羰基、杂芳烷基、芳基或芳烷基取代。更优选的是，单独或结合使用的“杂环基”是其中 1-3 个环原子是氧、硫或氮杂原子，可以是任意地部分不饱和的或与苯环稠合的并且任意地被 1-2 氧代或硫代基团取代的，每个环为 5-8 元环的单环或双环饱和杂环系。此类杂环基的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、4-苄基-哌嗪-1-基、嘧啶基、四氢呋喃基、吡唑烷酮基、吡唑啉基、哒嗪酮基、吡咯烷酮基、四氢噻吩基及其亚砷和砷衍生物、2,3-二氢吲哚基、四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并吡喃基、亚甲二氧基苯基、亚乙二氧基苯基等。

“杂芳基”是指含有至少一个，优选 1-4 个，更优选 1-3 个，进一步优选 1-2 个氮、氧或硫杂环原子并且每个环优选 5-6 元环的、单环或双环，优选单环芳族杂环基，其可以任意地与优选 3-4 个碳原子(C_3-C_4)的饱和碳环稠合形成 5-6 元环并且可以如上述芳基定义中所述被任意取代。此类杂芳基的实例包括咪唑基、1-苄氧羰基咪唑-4-基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、3-(2-甲基)吡啶基、3-(4-三氟甲基)吡啶基、嘧啶基、5-(4-三氟甲基)嘧啶基、吡嗪基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、吲哚基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、喹喔啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基等。

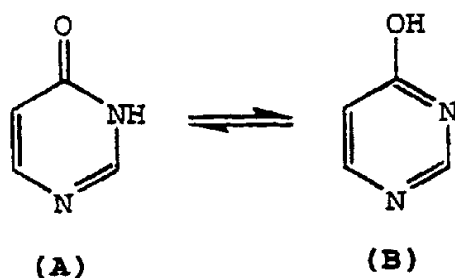
单独或结合使用的“杂芳烷基”和“杂芳基烷基”是指其中至少一个，优选 1-2 个氢原子被如上定义的杂芳基取代的上述烷基基团，例如 3-呋喃基丙基、2-吡咯基丙基、氧喹啉基甲基、2-噻吩基乙基、吡啶基甲基、1-咪唑基乙基等。

单独或结合使用的“卤素”和“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

单独或结合使用的“卤代烷基”是指其中至少一个，优选 1-3 个

氢原子被卤素，更优选氟或氯取代的上述烷基基团。此类卤代烷基的实例包括 1,1,1-三氟乙基、氯甲基、1-溴甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二(三氟甲基)甲基等。

“4(3H)-嘧啶酮”(A)和“4-羟基-嘧啶”(B)是同一化合物的两种互变异构体，其可以互换使用。可以理解的是，使用其中一个术语必然包括另一个。



10

“药物上可接受的盐”是指经常规方法制备的并且是本领域技术人员公知的盐。所述“药物上可接受的盐”包括无机和有机酸的碱性盐，包括，但不限于，盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、苹果酸、乙酸、草酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、马来酸、水杨酸、苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸等。当本发明所述化合物含有酸性功能基例如羧基时，与所述羧基配对的适宜的药物上可接受的阳离子是本领域技术人员公知的并且包括碱金属、碱土金属、铵、季铵阳离子等。其他“药物上可接受的盐”的实例可参见下文和 Berge 等人的 J. Pharm. Sci. 66, 1(1977)。

“细胞因子”是一种可影响其他细胞功能的分泌蛋白，特别是它与免疫系统细胞间相互作用或与炎症应答有关的细胞调节有关。细胞因子的实例包括，但不限于，白细胞介素 1(IL-1)，优选 IL-1 β ，白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 8(IL-8)和 TNF，优选 TNF- α (肿瘤坏死因子- α)。

“TNF、IL-1、IL-6 和/或 IL-8 介导的疾病或病症”是指所有这些的疾病，其中 TNF、IL-1、IL-6 和/或 IL-8 的作用是以 TNF、IL-1、IL-6 和/或 IL-8 自身形式发挥，或者通过 TNF、IL-1、IL-6 和/或 IL-8 诱导另一种细胞因子的释放而发挥。例如，其中 IL-1 起主要作用，但其中 IL-1 的产生或作用是 TNF 作用的结果的这种病

30

症被认为是 THF 介导的病症。

“离去基团”通常指容易被亲核试剂例如胺、硫醇或醇亲核试剂置换的基团。此类离去基团是本领域公知的。这类离去基团的实例包括，但不限于，N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤化物、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等。优选的离去基团是本文所述适宜的基团。

“保护基”通常指用于保护所选活性基团例如羧基、氨基、羟基、巯基等免受不希望的反应例如亲核反应、亲电子反应、氧化反应、还原反应等本领域公知的基团。优选的保护基是本文所述的适宜保护基。

氨基保护基的实例包括，但不限于，芳烷基、取代的芳烷基、环烯基烷基和取代的环烯基烷基、烯丙基、取代的烯丙基、酰基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、甲硅烷基等。芳烷基的实例包括，但不限于，可以被卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、酰氨基、酰基等任意取代的苄基、邻-甲基苄基、三苯甲基和二苯甲基，和盐例如盐和铵盐。

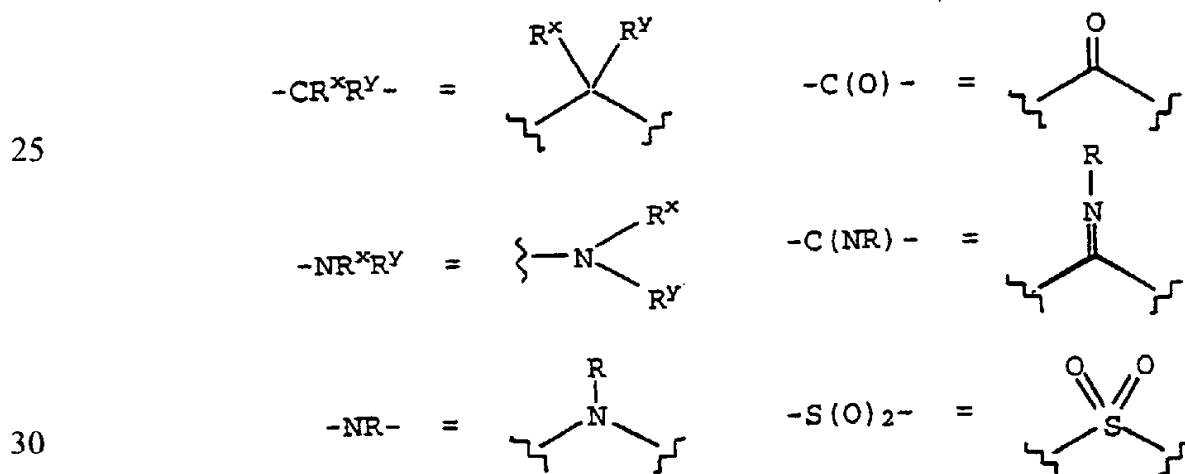
芳基的实例包括苯基、萘基、2,3-二氢化茚基、蒽基、9-(9-苯基芴基)、菲基、均四甲苯基等。环烯基烷基或取代的环烯基烷基的实例优选为 6-10 个碳原子的，包括，但不限于，环己烯基甲基等。适宜的酰基、烷氧羰基和芳烷氧羰基包括苄氧羰基、叔丁氧羰基、异丁氧羰基、苯甲酰基、取代的苯甲酰基、丁酰基、乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基等。保护基的混合物可用于保护同一氨基基团，例如伯氨基可用芳烷基和芳烷氧羰基两种保护。氨基保护基也可以与它们所连接的氮原子一起形成杂环，例如 1,2-二(亚甲基)苯、邻苯二甲酰亚氨基、琥珀酰亚氨基、马来酰亚氨基等，而该杂环可进一步包邻接的芳基和环烷基等。另外，所述杂环基可本一、二或三取代，例如硝基邻苯二甲酰亚氨基。氨基还可以通过形成加成盐加以保护以免受不希望的反应例如氧化反应，所述加成盐例如是盐酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐等。许多氨基保护基也适于保护羧基、羟基和巯基，例如芳烷基。烷基例如叔丁基也是羟基和巯基的适宜保护基。

甲硅烷基保护基是被一个或多个烷基、芳基和芳烷基任意取代的硅原子。适宜的甲硅烷基保护基包括，但不限于，三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、二甲

基苯基甲硅烷基、1,2-二(二甲基甲硅烷基)苯、1,2-二(二甲基甲硅烷基)乙烷和二苯基甲基甲硅烷基。氨基甲硅烷基环烷基可形成一-或二-甲硅烷基氨基基团。氨基醇化合物的甲硅烷基化可得到 N,N,O-三-甲硅烷基衍生物。由甲硅烷基醚功能基中脱除甲硅烷基功能基通过用例如金属氢氧化物或氟化铵试剂处理很容易地脱除，其既可以在分开的反应步骤中或者在与醇基反应过程中就地脱除。适宜的甲硅烷基化试剂是例如三甲基甲硅烷基氯化物、叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物、苯基二甲基甲硅烷基氯化物、二苯基甲基甲硅烷基氯化物或者它们与咪唑或 DMF 的结合产物。胺的甲硅烷基化方法和甲硅烷基保护基的脱除是本领域技术人员公知的。由相应的氨基酸、氨基酸酰胺或氨基酸酯制备这类胺衍生物的方法也是有机化学领域，包括氨基酸/氨基酸酯或氨基醇化学领域技术人员公知的。

保护基的脱除在不影响所述分子的其他部分的条件下进行。这些方法是本领域公知的并且包括酸水解法、氢解法等。脱除保护基的优选方法例如，在适宜溶剂系统例如醇、乙酸等或者它们的混合物中，通过用钨-碳进行氢解脱除苄氧羰基。在适宜的溶剂系统例如二噁烷或二氯甲烷中，可以用无机或有机酸例如 HCl 或三氟乙酸脱除。所得氨基盐很容易地被中和，生成游离胺。羧基保护基例如甲基、乙基、苄基、叔丁基、4-甲氧基苯基甲基等可在本领域技术人员公知的水解和氢解条件下脱除。

上文所用符号具有下列含义：



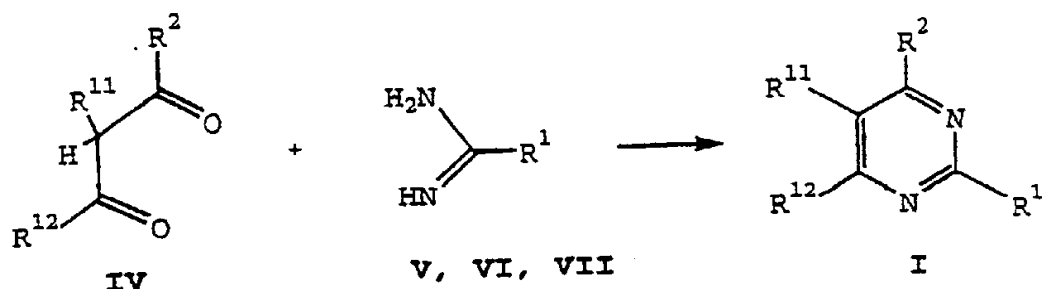
本发明所述化合物的前药也包括在本发明中。前药是一种经化学修饰的活性或非活性化合物，它在给患者施用后，经体内生理作用例如水解、代谢等转变成本发明化合物。前药制备和应用方面的适应性和方法是本领域技术人员公知的。包括酯在内的有关前药的一般性讨论可参见 Svensson 和 Tunek Drug Metabolism Reviews 165(1988)和 Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)。掩饰羧酸盐阴离子的实例包括各种酯，例如烷基(例如甲基、乙基)、环烷基(例如环己基)、芳烷基(例如苄基、对甲氧基苄基)和烷羰氧基烷基(例如新戊酰氧基甲基)酯。胺被掩饰成芳基羰氧基甲基取代的衍生物，其可以在体内被酯酶裂解，释放出游离药物和甲醛(Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。另外，含有酸性 NH 基团例如咪唑、酰亚胺、吡啶等的药物可用 N-酰氧基甲基掩饰(Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。羟基可掩饰成酯和醚。EP 039,051(Sloan 和 Little, 4/11/81)公开了曼尼期碱异羟肟酸前药、它们的制备和应用。

本发明化合物可按照下列一种或多种方法合成。可以理解的是，所述一般方法涉及制备非特定立体化学化合物的方法。但此方法通常可适用于特定立体化学化合物，例如所述立体化学涉及基团是(S)或(R)。另外，用公知方法例如转化法，某一具有立体化学特性的化合物(例如(R))通常可以用于制备具有相反立体化学特性的化合物(即(S))。

嘧啶类化合物：

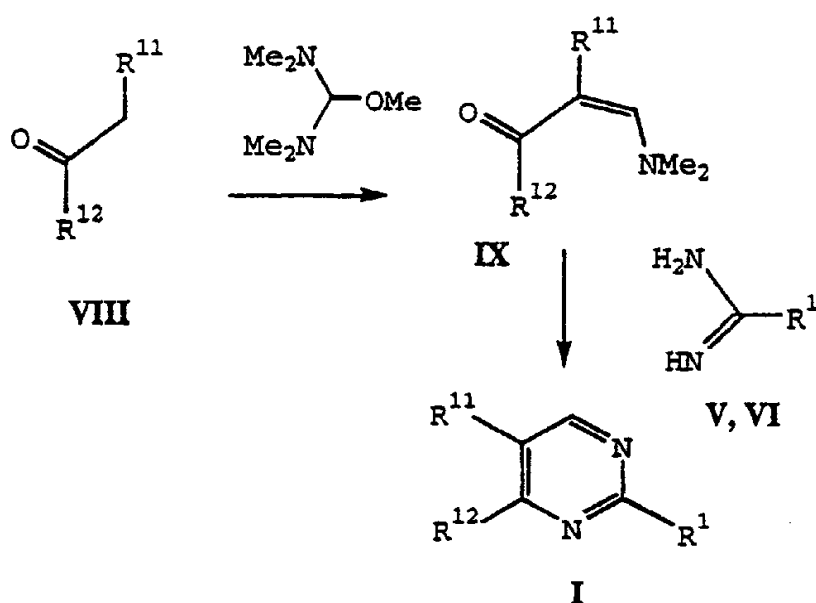
制备式 I 化合物的一般方法包括将 1,3-二羰基中间体 IV 与含 N-C-N 结构的化合物例如脒 V、胍 VI 或脲 VII 缩合(反应路线 1；有关合成方法可参见 D. J. Brown, Heterocyclic Compounds: the Pyrimidines, Chapter 3, 1994, John Wiley & Sons)。

反应路线 1

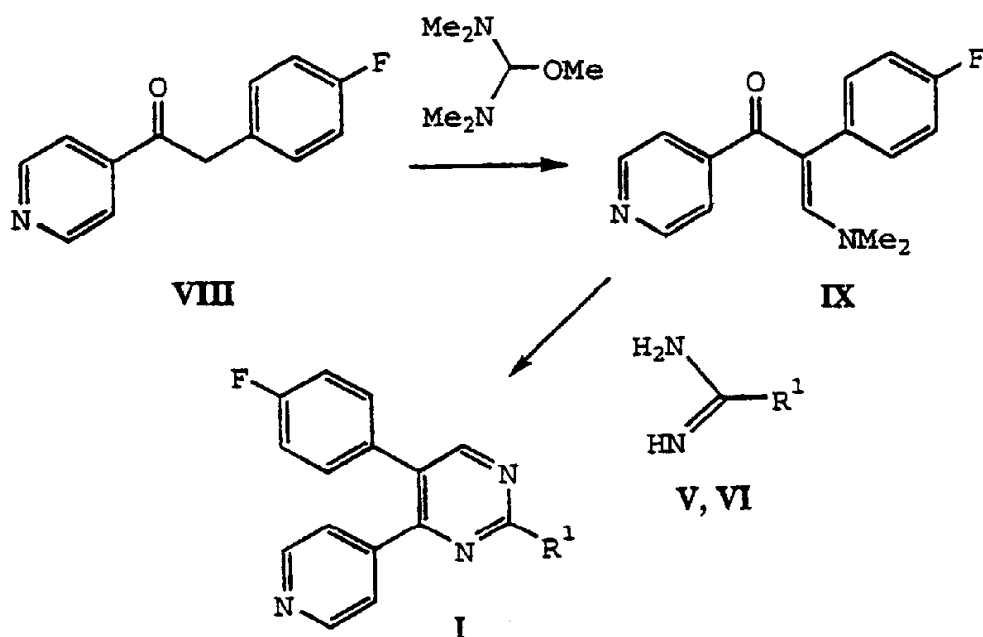


另外, 如 (G. B. Bennett 等人, J. Med. Chem. 21, 623 - 628, 1978) 所述, 作为 1, 3 - 二羰基合成单元, b - 二甲氨基 - a,b - 未被取代的酮 IX 可与脒 V 或脒 VI 反应(反应路线 2)。该 b - 二甲氨基 - a,b - 未被取代的酮 IX 可以通过将活化的亚甲基酮 VIII 用 Brederick 试剂, 即二(二甲氨基)甲氧基甲烷进行氨基甲酰化制备(H. Brederick 等人, Chem. Ber. 101, 41 - 50 (1968); G. B. Bennett 等人, J. Org. Chem. 43, 221 - 225 (1977))。

反应路线 2



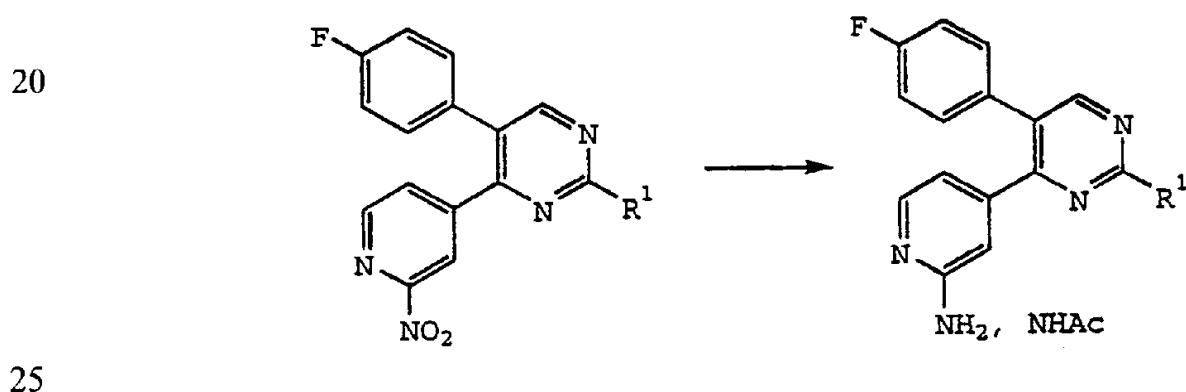
反应路线 3



根据该方法，反应路线 3 阐明了将 2-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)乙烷酮 (VIII; Sheldrake, Synthetic Communications 23, 1967(1993)) 转变成所述烯胺 IX 的方法。中间体 IX 可以与各种脒 V 和脒 VI 缩合，得到 2-取代的 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶 I。

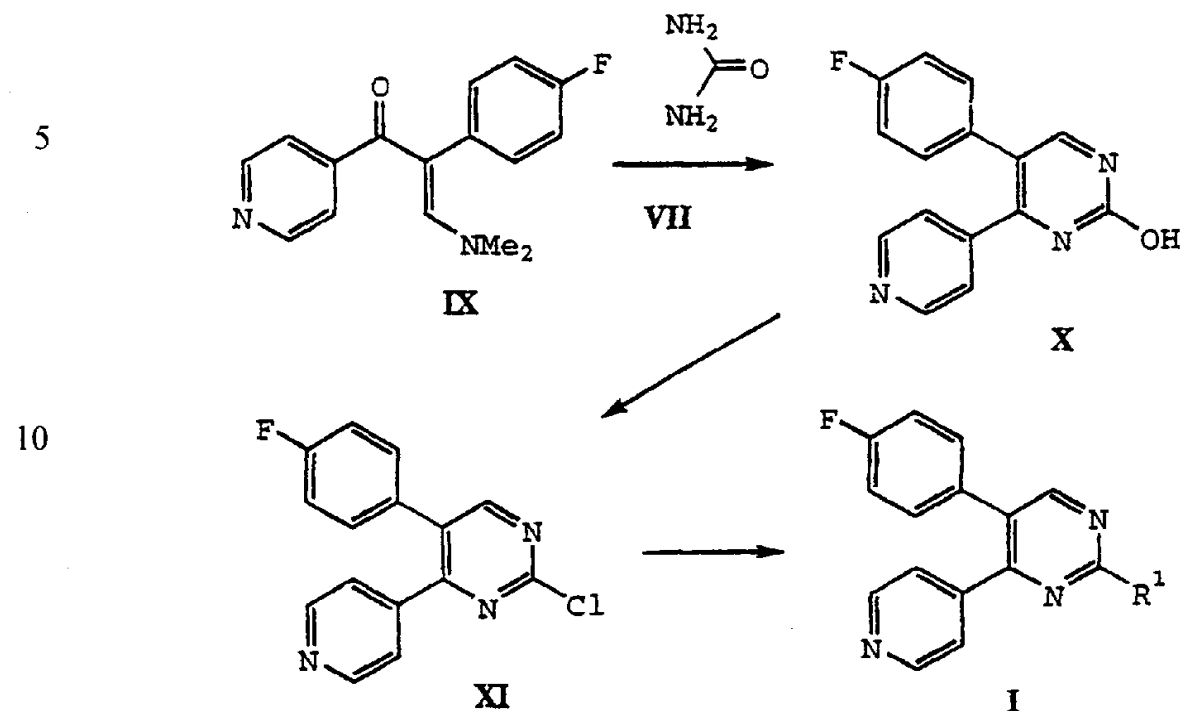
5 另外，用其他杂芳基甲醛作原料，例如 2-甲基吡啶-4-甲醛、2,6-二甲基吡啶-4-甲醛(Mathes 和 Sauermilch, Chem. Ber. 88, 1276-1283 (1995))、喹啉-4-甲醛、嘧啶-4-甲醛、6-甲基嘧啶-4-甲醛、2-甲基嘧啶-4-甲醛、2,6-二甲基嘧啶-4-甲醛(Bredereck 等人, Chem. Ber. 97, 3407 - 3417 (1964))，可制备酮 VIII(例如，按照
10 Sheldrake, Synthetic communications 23, 1967 - 1971 (1993)所述)。而且，通过所述甲基的氧化作用(Venemalm 等人, Tet. Lett. 34, 5495 - 5496 (1993))，可由 2-硝基-4-甲基吡啶 (Stanonis, J. Org. Chem. 22, 475 (1957)) 制备 2-硝基吡啶-4-甲醛，其可进一步经酮 VIII 转变成 2-硝基-4-吡啶基衍生物 I(反应路线 4)。将所述硝基催化还原成氨基，
15 可得到 R¹² 表示 2-氨基-4-吡啶基的式 I 衍生物。将所述氨基进行常规乙酰化，可转变成 2-乙酰氨基-4-吡啶基衍生物。

反应路线 4

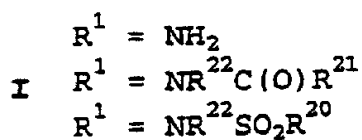
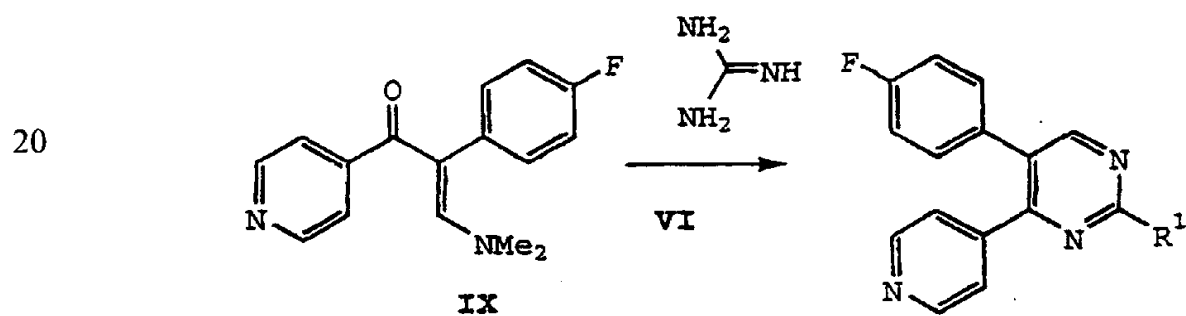


如反应路线 5 所示，中间体 IX 还可与脒 VII 缩合成 2(1H)-嘧啶酮衍生物 X。通过与卤化剂例如磷酰氯反应，X 可被转变成氯化物 XI。如上所述，用伯胺和仲胺、硫醇盐或醇盐处理氯化物 XI，可进一步制备 R¹ 表示被取代的 N、S 和 O 基团的嘧啶 I。同样，可将脒与氯化物
30 XI 反应，得到 2-脒基取代的嘧啶 I。

反应路线 5



反应路线 6

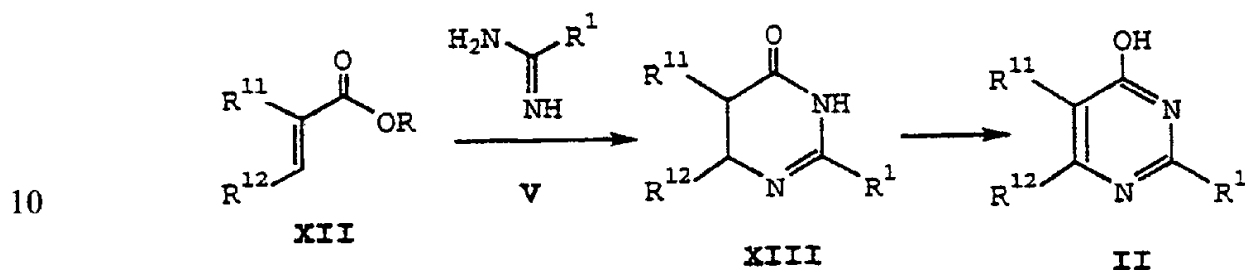


将氯化物 XI 与芳基硼酸或芳基锌卤化物进行钯或镍催化的交叉偶合，可得到其中 R^1 是芳基或杂芳基的式 I 化合物。

反应路线 6 阐明中间体 IX 与胍 VI 反应可制备 2-氨基取代的化合物 I。2-氨基化合物 I 是将所述 2-氨基进一步酰化和磺化制备酰氨基和磺酰氨基衍生物的有效中间体。

对于 4-羟基-嘧啶 II 的合成,可按照反应路线 7 所示方法进行(有关合成方法可参见: D. J. Brown, Heterocyclic Compounds: the Pyrimidines, supra)。该方法包括将丙烯酸酯 XII 与脒 V 进行环合反应,随后将所得二氢嘧啶酮 XIII 氧化,得到化合物 II。

反应路线 7

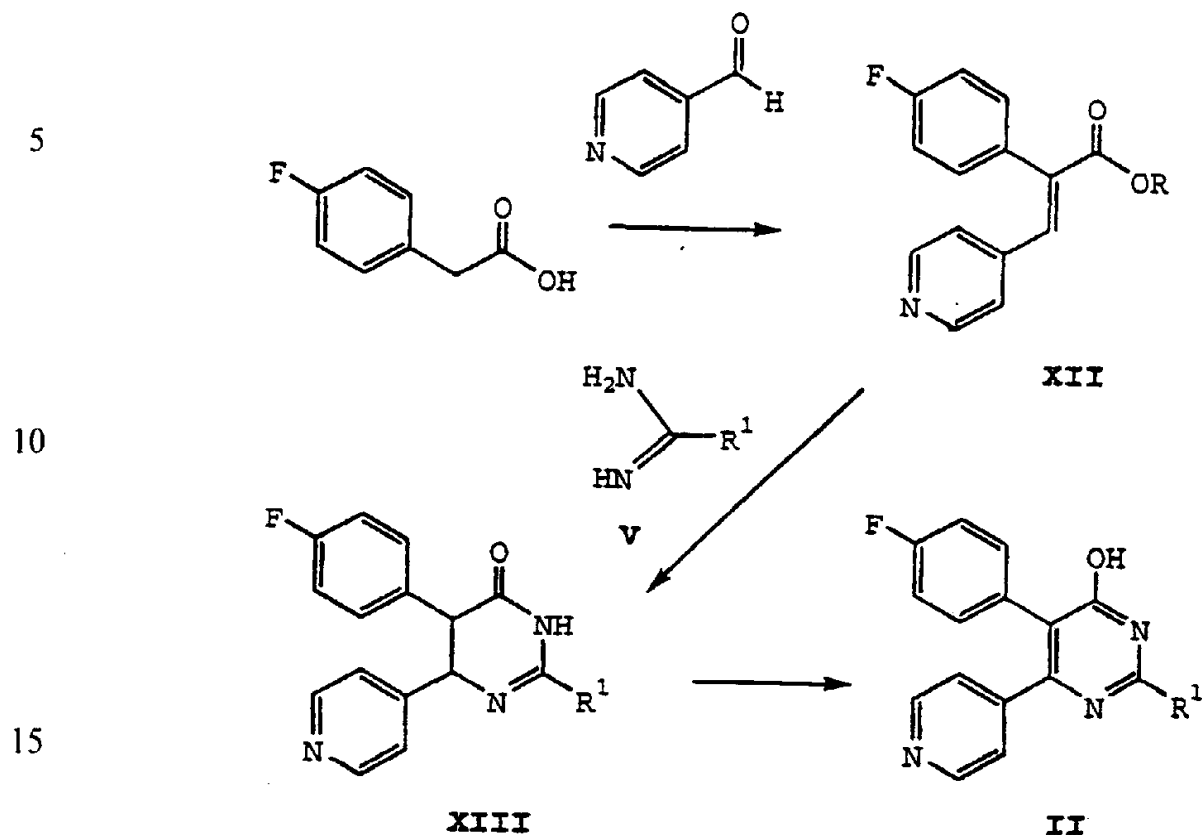


15 对于 2-取代的 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4-羟基-嘧啶 II 的合成(反应路线 8),通常可将吡啶-4-甲醛与 4-氟苯基乙酸缩合,随后酯化,可制备二取代的丙烯酸酯 XII。化合物 XII 可与各种脒 V 在升高的温度下反应。作为化合物 XIII 转变成化合物 II 反应中的脱氢剂,较适宜的是亚硝酸钠/乙酸。

20 因此,通过对原料作适宜的选择,可进一步制备其中 R^{12} 是 R^{12} 定义中任何其他杂芳基环的式 II 化合物。此类原料包括,但不限于,2-甲基吡啶-4-甲醛、2,6-二甲基吡啶-4-甲醛(Mathes 和 Sauermilch, Chem. Ber. 88, 1276-1283 (1955))、喹啉-4-甲醛、嘧啶-4-甲醛、6-甲基嘧啶-4-甲醛、2-甲基嘧啶-4-甲醛、2,6-二甲基嘧啶-4-甲醛(Bredereck 等人, Chem. Ber. 97, 3407-3417 (1964))。用 2-硝基吡啶-4-甲醛,可得到 R^{12} 表示 2-硝基-4-吡啶基的式 II 衍生物。将所述硝基催化还原成氨基,将得到 2-氨基-4-吡啶基衍生物 II。反应路线 8 所示方法可适用于用其他芳基乙酸的反应中,可得到 R^{11} 为不同芳基基团的式 II 化合物。

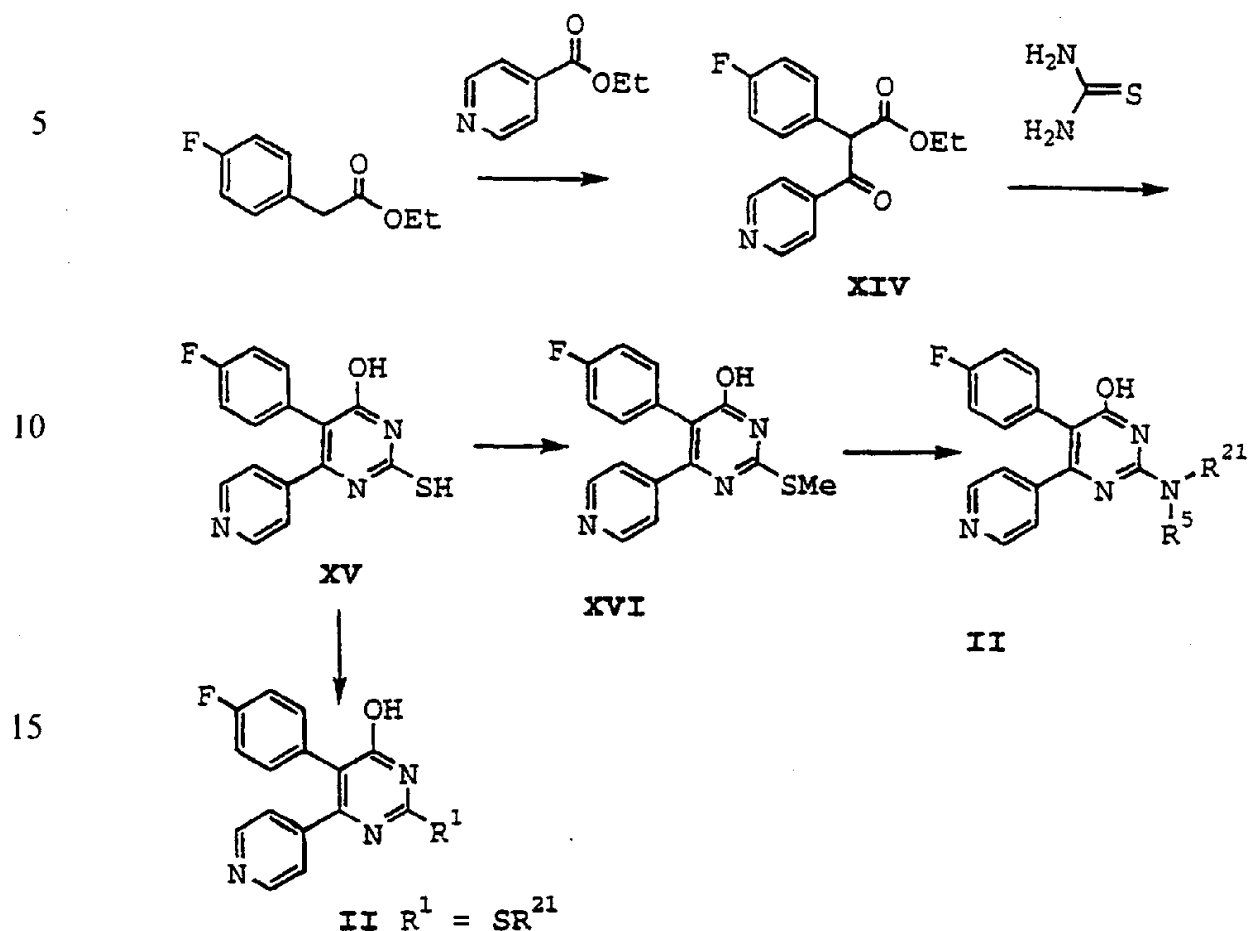
25

反应路线 8



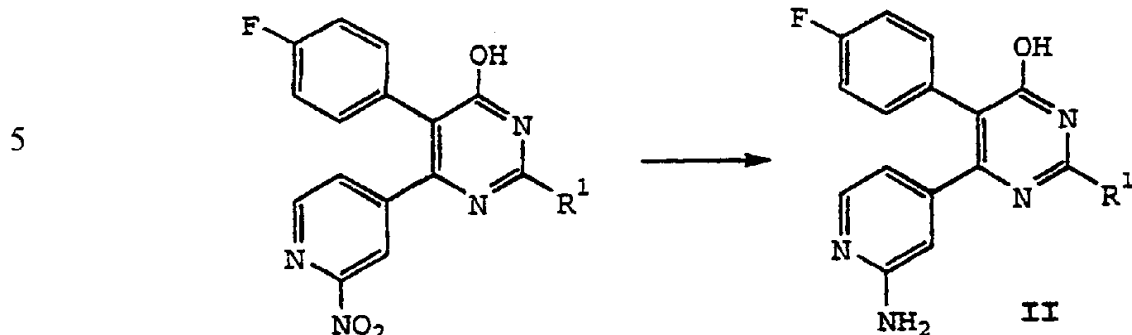
另一种制备 5,6-二芳基-4-羟基-嘧啶类化合物的方法包括，将 b-酮酯 XIV 与硫脲环合，形成硫尿嘧啶衍生物 XV。化合物 XV 可被 S-单甲基化，生成化合物 XVI。化合物 XVI 与伯胺和仲胺反应，可制备 2-氨基取代的 4-羟基-嘧啶 II。例如，用烷基卤化物将化合物 XV 烷基化，可进一步获得 $R^1 = SR^{21}$ 的 2-硫醚衍生物 II。将化合物 XV 或 XVI 用阮内镍和 H_2 处理，可制备其中 R^1 是 H 的式 II 化合物。

反应路线 9



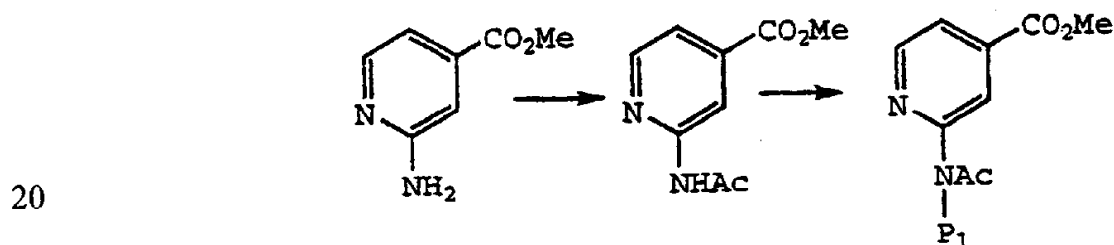
20 尽管反应路线 9 阐明的是其中 R^{12} 是 4-吡啶基的合成方法，但通过选择适宜的原料，该方法同样适用于 R^{12} 定义中的任何其他杂芳基环。此类原料包括，但不仅限于 2-甲基异烟酸甲酯 (Efimovsky 和 Rumpf, Bull. Soc. Chim. FR. 648 - 649 (1954))、嘧啶-4-羧酸甲酯、2-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯、6-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯和 2,6-二甲基嘧啶-4-羧酸甲酯 (Sakasi 等人, Heterocycles 13, 235 (1978))。同样，2-硝基异烟酸甲酯 (Stanonis, J. Org. Chem. 22, 475 (1957)) 可与芳基乙酸酯反应，随后按照反应路线 9 相似方法，将所得 β -酮酯用硫脲环合。而后，将所述硝基催化还原成氨基，将得到其中 R^{12} 表示 2-氨基-4-吡啶基的 4-羟基-嘧啶 II (反应路线 10)。

反应路线 10



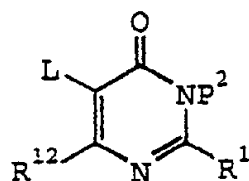
10 另外，在用例如叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基基团 (Benneche 等人, Acta Chem, Scand. B 42 384 - 389 (1988))、叔丁基二甲基甲硅烷基、苄氧基甲基、苄基等(P₁)将所述酰胺的氮原子进行适宜保护后，可将 2-乙酰氨基异烟酸甲酯(反应路线 11)进行类似于反应路线 9 的反应。

反应路线 11



25 用适宜的试剂(例如，在 P₁ 是叔丁基二甲基-甲硅烷氧基甲基情况下，用四丁基氟化铵)脱除保护基 P₁，将可得到 R¹² 表示 2-乙酰氨基-4-吡啶基的嘧啶 II。毫无疑问，在反应路线 9 所述方法中，对氟苯基乙酸乙酯可用任何一种芳基乙酸乙酯代替，从而得到带有不同 R¹¹ 芳基取代基的式 II 化合物。

30 在另一种方法，式 II 化合物可通过将适宜的 XVIII 衍生物(L 是离去基团，例如卤素等，和 P² 是保护基例如苄基等)与适宜的芳基等同物偶合制备。

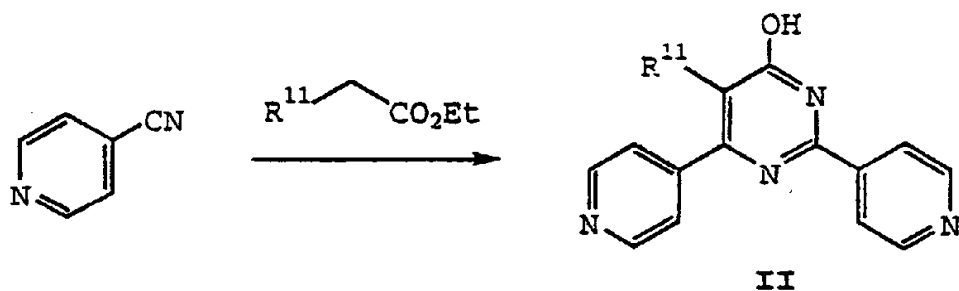


XVIII

此类芳基/杂芳基偶合反应是本领域技术人员公知的并且涉及在催化剂存在下与第二种化合物的活性衍生物例如卤代衍生物反应的有机-金属成份。所述金属-有机组份既可以在所述芳基组份提供所述活性卤素等同物的情况下由所述嘧啶酮提供, 或者所述嘧啶酮可以是可与金属有机芳基化合物反应的活性 5- 卤代衍生物形式。因此, 在惰性溶剂例如四氢呋喃中, 在钯催化剂例如二(三苯膦)钯(II)二氯化物存在下, XVIII 的 5- 溴和 5- 碘衍生物(L = Br、I)可用芳基烷基锡化合物例如三甲基甲锡烷基苯处理 (Peters 等人, J. Heterocyclic Chem. 27, 2165 - 2173, (1990))。另外, 通过与例如三丁基甲锡烷基氯化物反应, 随后用丁基锂进行锂盐化并可在催化剂存在下, 与芳基卤化物反应, 可将 XVIII 的卤素衍生物转变成三烷基锡衍生物(L=Bu₃Sn) (Sandosham 和 Undheim, Acta Chem. Scand. 43, 684 - 689 (1989))。两种方法均可得到其中 R¹¹ 表示芳基和杂芳基的嘧啶 II。

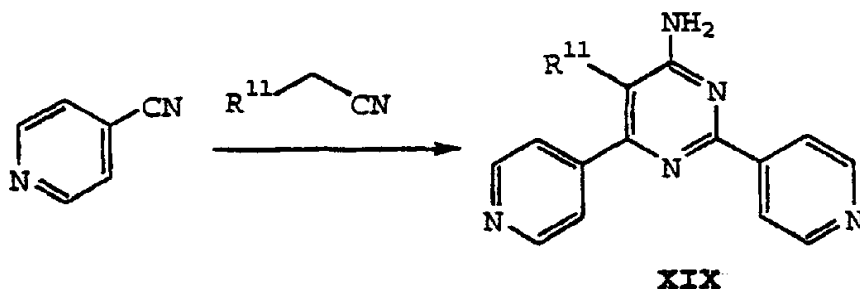
如文献中所述 (Kabbe, Lieb. Ann. Chem. 704, 144 (1967); German Patent 1271116 (1968)) 和反应路线 12 所示, 在甲醇钠存在下, 通过将氰基吡啶与芳基乙酸酯例如苯基乙酸乙酯反应, 可以以一步合成法制备 5- 芳基-2,6- 二吡啶基-4- 羟基-嘧啶 II。

反应路线 12



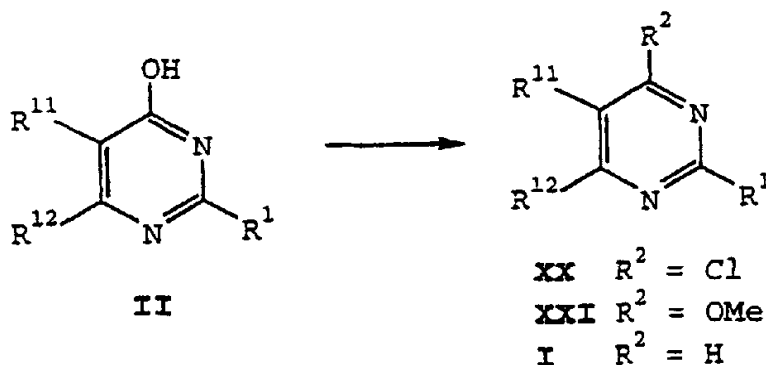
类似地，如上述 Kabbe 的文章中所述和反应路线 13 所示，通过将氰基吡啶与芳基乙腈例如 4-氟苯基乙腈反应，可以以一步合成法制备 4-氨基-5-(芳基)-2,6-二吡啶基-嘧啶 XIX。

反应路线 13



通过与磷酰氯反应转变成氯代衍生物 XX，可对嘧啶 II 的 4-位(式 I 中 R^2)进行可能的修饰(反应路线 14)。通过用醇盐进行亲核取代，可由氯代衍生物 XX 制备 4-烷氧基衍生物 XXI。另外，除了氯以外，也可以使用其他离去基团例如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯等。还有，此类离去基团还可以被氨基、硫醇盐、醇盐等亲核试剂所替代。例如，氯代衍生物 XX 可通过催化氢化还原成其中 R^2 是 H 的嘧啶 I，或者与烷基或芳基硼酸或者烷基或芳基锌卤化物反应，形成其中 R^2 是烷基或芳基的嘧啶 I。

反应路线 14



在反应路线 15 中，本发明式 XXX 化合物可以通过将甲硫基中间体 XXXI 与所述胺 NHR^5R^{21} 反应，例如优选在高于 $100^\circ C$ 温度下，更优选在 $150-210^\circ C$ 下加热所述混合物，可以很容易地制得。另外，式 XXX

5

10



20

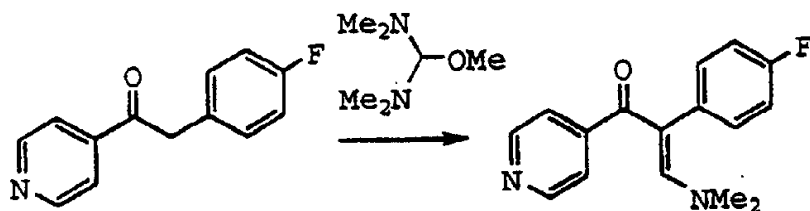
25

30

制备 2-取代的 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶类化合物的一般方法

a. 3-(二甲氨基)-2-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)-3-丙烯-1-酮:

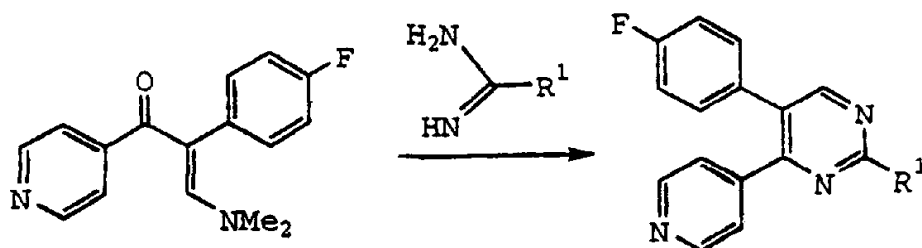
(根据 Bennett 等人在 J.Org.Chem. 43,221(1977)中所述的方法)



于氩气氛下,将 2-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)乙烷酮(300mg, 1.39mmol)和双(二甲氨基)甲氧基甲烷(300mmol, 1.95mmol)于 110 °C 下加热 1.5 小时。在进行下步反应之前,将其蒸发并将黄色结晶残余物于油泵抽真空下干燥。MS (m/z): 270.8 (M+H); C₁₆H₁₅FN₂O 理论值。270.3。¹H-NMR (CDCl₃): d 8.57, 7.25 (2m, 每个为 2H, 吡啶), 7.36 (s, 1H, CH=), 7.13, 6.99 (2m, 每个为 2H, PhF), 3.00 (bs, 6H, 2CH₃)。

b. 一般方法:

(根据 Bennett 等人在 J.Med.Chem.21 623(1978)中所述方法)



将 3-(二甲氨基)-2-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)-3-丙烯-1-酮 (1.39mmol) 的无水乙醇 (9ml) 溶液转移至由钠 (1.67mmol) 和脘或脘盐酸盐 (1.67mmol) 制备的 R¹-C(NH)NH₂ (1.67mmol) 的乙醇 (2ml) 溶液中。回流下加热 1.5-24 小时后,将其蒸发并将所得产物直接施用到硅胶柱上 (1-5% 甲醇/二氯甲烷) 或者溶于二氯甲烷中,随后用水洗涤,将有机溶液干燥并在进行柱色谱分离之前蒸发。

按照所述一般方法，通过将 3-(二甲氨基)-2-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)-3-丙烯-1-酮与脘类化合物反应可制备下列嘧啶类化合物：

5

265.3. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.70 (d, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.59, 7.32 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.20-7.00 (m, 4H, PhF), 2.88 (s, 3H, CH₃).

10 1-25-(4-氟苯基)-2-异丙基-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

293.4. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.60, 7.35 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.20-7.04 (m, 4H, PhF), 3.37 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50, 1.47 (2s, 每个为3H, 2CH_3).

1-32-叔丁基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

307.4. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 8.72 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.59, 7.38 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.21-7.06 (m, 4H, PhF), 1.52 (s, 9H, 3CH_3).

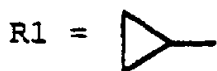
1-4 2-(1-氯-2-甲氧基乙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-
嘧啶: MS (m/z): 344.2(M+H)⁺;

$$R_1 = \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}(\text{Cl}) -$$

1-52-(环丙基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

291.3. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.60 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.57, 7.32 (2d, 每个为 2H, 吡啶.), 7.16-7.00 (m, 4H,

PhF), 2.32 (m, 1H, -CH-), 1.2, 1.1 (2m, 每个为2H, 2CH₂).



1-6 2-(金刚烷-1-基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

5

MS (m/z): 386.0 (M+H)⁺; C₂₃H₂₄FN₃, 理论值.

385.5. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.76 (s, 1H, H-6, 嘧啶.),

8.61, 7.51 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.22-7.08 (m, 4H,

PhF), -1.9-1.5 (宽峰, 15H, CH₂, CH).

10

R1 =



1-7 2-苄基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

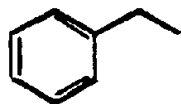
MS (m/z): 342.2 (M+H)⁺; C₂₂H₁₆FN₃, 理论值.

341.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.71 (s, 1H, H-6, 嘧啶.),

15 8.60, 7.48 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.42-7.04 (m, 9H, PhF,

Ph), 4.42 (s, 2H, CH₂Ph).

R1 =



20

1-8 2-(2,6-二氯苄基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

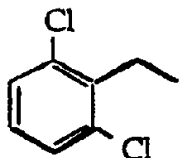
MS (m/z): 410.2 (M)⁺; C₂₂H₁₄Cl₂FN₃,

理论值. 410.3. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.68 (s, 1H, H-6,

嘧啶.), 8.57 (d, 2H, 吡啶.), 7.44-7.03 (m, 9H, 吡啶.,

25 PhF, PhCl₂), 4.93 (s, 2H, CH₂).

R1 =

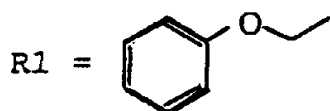


30 1-9 5-(4-氟苯基)-2-苯氧基甲基-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 358.2 (M+H)⁺; C₂₂H₁₆FN₃O 理论值.

357.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.83 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.60

(m, 2H, 吡啶.), 7.36-6.98 (m, 11H, 吡啶., PhF, Ph),
5.43 (s, 2H, CH₂).



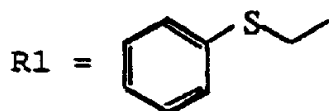
5

1-10 5-(4-氟苯基)-2-苯硫基甲基-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 374.2 (M+H)⁺; C₂₂H₁₆FN₃S

理论值. 373.5. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.56, 7.49 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.32-7.02 (m, 9H, PhF, Ph), 4.50 (s, 2H, CH₂).

10

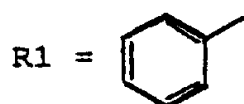


1-11 5-(4-氟苯基)-2-苯基-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

15

MS (m/z): 328.2 (M+H)⁺; C₂₁H₁₄FN₃ 理论值.

327.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.63, 7.4 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.56, 7.6-7.5, 7.25-7.05 (m, 9H, PhF, Ph).



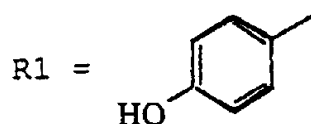
20

1-12 5-(4-氟苯基)-2-(4-羟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 344.2 (M+H)⁺; C₂₁H₁₄FN₃O

理论值. 343.4. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.2 (bs, 1H, OH), 8.90 (s, 1H, H-6, 嘧啶, 嘧啶.), 8.60, 7.42 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.35, 7.40-6.92 (m, 8H, PhF, PhOH).

25

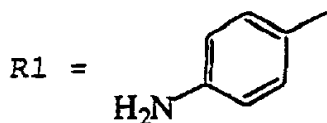


30 1-13 5-(4-氟苯基)-2-(4-氨基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 343.2 (M+H)⁺; C₂₁H₁₅FN₃ 理论值.

342.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.60,

7.41 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.40, 7.22-6.79 (m, 8H, PhF, Ph), 4.00 (bs, 2H, NH₂).



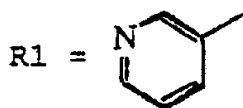
5

1-14 5-(4-氟苯基)-2-(3-吡啶基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 329.0 (M+H)⁺; C₂₀H₁₃FN₄ 理论值.

328.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 9.80 (bs, H-2, 3-吡啶.), 8.90 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.84, 8.80 (2m, 每个为1H, 3-吡啶.), 8.66, 7.45 (2m, 每个为2H, 4-吡啶.), 7.50 (m, 1H, 3-吡啶.), 7.28-7.10 (m, 4H, PhF).

10

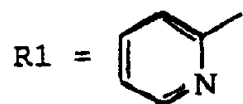


1-15 5-(4-氟苯基)-2-(2-吡啶基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 329.0 (M+H)⁺; C₂₀H₁₃FN₄ 理论值.

328.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 9.01 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.92; 8.66, 7.94, 7.48 (4m, 每个为1H, 2-吡啶.), 8.66, 7.47 (2m, 吡啶 2H, 4-吡啶.), 7.26, 7.14 (2m, 每个为2H, PhF).

15



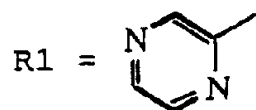
20

1-16 5-(4-氟苯基)-2-(2-吡嗪基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 330.2 (M+H)⁺; C₁₉H₁₂FN₅ 理论值

329.3. ¹H-NMR (CDCl₃): 9.84 (m, 1H, H-3, 吡嗪.), 9.01 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.84, 8.76 (2m, 每个为1H, H-5, H-6, 吡嗪.), 8.65, 7.44 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.26, 7.13 (2m, 每个为2H, PhF).

25

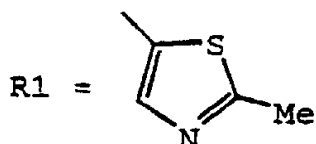


30

1-17 5-(4-氟苯基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 349.0 (M+H)⁺; C₁₉H₁₃FN₄S

理论值. 348.4. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 8.90 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.63, 7.42 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.32 (s, 1H, H-5, 噻唑.), 7.22, 7.10 (2m, 每个为2H, PhF), 2.88 (s, 3H, CH_3).

5

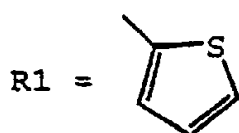


1-18 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(2-噻吩基)-嘧啶:

MS (m/z): 334.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{S}$ 理论值.

10

333.4. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 8.74 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.63, 7.41 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.13, 7.55 (2m, 每个为1H, 噻吩.), 7.20 (m, 3H, PhF, 噻吩.), 7.10 (m, 2H, PhF).



15

按照一般方法, 通过将 3-(二甲氨基)-2-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)-3-丙烯-1-酮与脒类化合物反应可制备下列嘧啶类化合物:

1-19 2-氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

20

MS (m/z): 267.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_4$ 理论值.

266.3. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): d 8.54, 7.26 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.35 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.22-7.12 (m, 4H, PhF), 6.97 (s, 2H, NH_2).

R1 = NH_2 -

25 1-20 2-乙氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 295.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4$ 理论值.

294.3. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 8.56, 7.32 (m, 每个为2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.12-6.99 (m, 4H, PhF), 5.33 不能分辨的.t, 1H, NH), 3.58 (m, 2H, CH_2), 1.32 (t, 3H, CH_3).

30

R1 = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NH-}$

1-21 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(2-磺乙氨基)-嘧啶:

MS (m/z): 375.2 (M+H)⁺;

$C_{11}H_{13}FN_3O_3S$ 理论值. 374.4. ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8.51, 7.25 (2d, 每个为2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.32 (t, 1H, NH), 7.2-7.1 (m, 4H, PhF), 3.62 (q, 2H, CH_2N), 2.72 (t, 2H, CH_2).

5 R1 = $HO_2S-CH_2-CH_2-NH-$

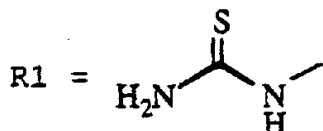
1-22 2-(2-二乙氨基乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 365.8 (M+H)⁺; $C_{21}H_{24}FN_3$

10 理论值. 365.5. ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8.55, 7.28 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.34 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.08, 7.01 (2m, 每个为2H, PhF), 5.95 (bs, 1H, NH), 3.60 (q, 2H, CH_2N), 2.76 (t, 2H, CH_2), 2.65 (q, 4H, $2CH_2CH_3$), 1.08 (t, 6H, $2CH_3$).

R1 = $(CH_3CH_2)_2NCH_2CH_2NH-$ 15 1-23 (4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(硫脲基)-嘧啶:MS (m/z): 326.2 (M+H)⁺; $C_{14}H_{12}FN_3S$ 理论值.

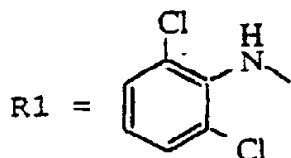
20 325.4. ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 10.84, 10.11, 9.20 (3s, 每个为1H, NH, SH), 8.75 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.59, 7.32 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.28, 7.21 (2m, 每个为2H, Ph)F.



1-24 2-(2,6-二氯苯基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

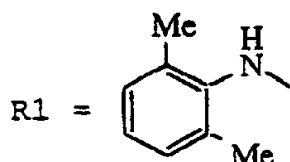
25 MS (m/z): 410.8 (M)⁺; $C_{21}H_{13}Cl_2FN_3$

理论值. 411.3. ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8.54, 7.30 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.45 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.45 (d, 2H, $PhCl_2$), 7.21 (t, 1H, $PhCl_2$), 7.12, 7.04 (2m, 每个为2H, PhF).



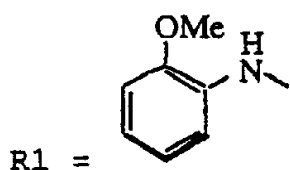
1-25 2-(2,6-二甲基苯基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 371.0 (M+H)⁺; C₂₂H₁₉FN₄,
理论值. 370.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.56, 7.32 (2d, 每个为
2H, 吡啶.), 8.40 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.20 (s, 3H,
PhCl₂), 7.11, 7.04 (2m, 每个为2H, PhF), 6.66 (s, 1H, NH),
2.20 (s, 6H, 2CH₃).



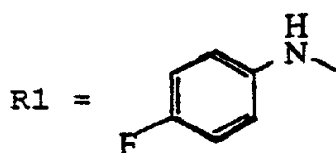
1-26 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS

(m/z): 373.0 (M+H)⁺; C₂₂H₁₇FN₄O 理论值. 372.4. ¹H-NMR
(CDCl₃): δ 8.62, 7.40 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.60 (m,
1H, PhOMe), 8.52 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.99 (s, 1H, NH),
7.18-6.94 (m, 7H, PhF, PhOMe), 3.96 (s, 3H, CH₃O).



1-27 5-(4-氟苯基)-2-(4-氟苯基氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

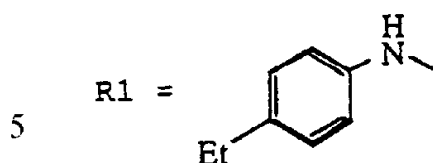
MS (m/z): 361.0 (M+H)⁺; C₂₁H₁₄F₂N₄,
理论值. 360.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.58, 7.32 (m, 2H,
吡啶.), 8.46 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.62 (m, 2H, PhF),
7.24 (bs, 1H, NH), 7.13-7.00 (m, 6H, PhF).



1-28 2-(4-乙基苯基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

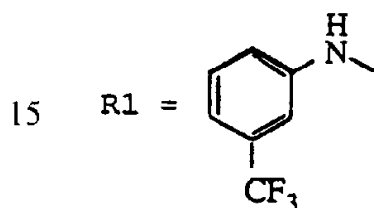
MS (m/z): 371.2 (M+H)⁺; C₂₃H₂₁FN₄,
理论值. 370.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.61, 7.41 (2m, 每个为
2H, 吡啶.), 8.49 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.60, 7.23 (2d,

每个为2H, PhEth), ~7.28 (NH), 7.13, 7.06 (2m, 每个为2H, PhF), 2.67 (q, 2H, CH₂), 1.27 (t, 3H, CH₃).



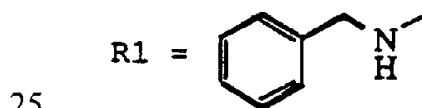
1-29 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(3-三氟甲基苯基氨基)-嘧啶: MS (m/z): 411.0

10 (M+H)⁺; C₂₂H₁₄F₄N₄ 理论值. 410.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.60, 7.35 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.52 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.23, 7.73, 7.46 (s, dd, t, 每个为1H, PhCF₃), 7.44 (s, 1H, NH), 7.31 (dd, 1H, PhCF₃), 7.13, 7.05 (2m, 每个为2H, PhF).



1-30 2-(苄基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

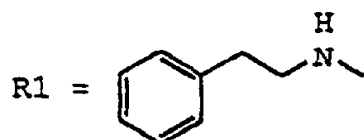
20 MS (m/z): 357.0 (M+H)⁺; C₂₂H₁₇FN₄ 理论值. 356.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.55, 7.28 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.44-7.28 (m, 5H, Ph), 7.09, 7.02 (2m, 每个为2H, PhF), 5.71 (t, 1H, NH), 4.75 (d, 1H, CH₂).



1-31 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 371.0 (M+H)⁺; C₂₃H₁₉FN₄

30 理论值. 370.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.56 (m, 2H, 吡啶.), 8.35 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.38-7.22 (m, 7H, Ph, 吡啶.), 7.08, 7.02 (2m, 每个为2H, PhF), 5.32 (t, 1H,

NH), 3.80 (q, 2H, CH₂N), 2.92 (t, 2H, CH₂).



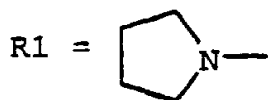
1-32 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-吡咯烷子基-嘧啶:

5

MS (m/z): 321.2 (M+H)⁺; C₁₃H₁₁FN, 理论值.

320.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.54, 7.32 (2d, 每个为2H,

吡啶.), 8.37 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.06, 7.00 (2m, 每个为2H, PhF), 3.68, 2.05 (2m, 每个为4H, 4CH₂).



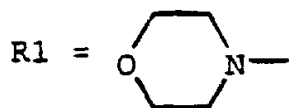
10

1-33 5-(4-氟苯基)-2-吗啉代-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 337.2 (M+H)⁺; C₁₃H₁₁FN₂O 理论值.

336.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.56, 7.31 (2m, 每个为2H,

吡啶.), 8.40 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.10, 7.03 (2m, 每个为2H, PhF), 3.94, 3.83 (2m, 每个为4H, 4CH₂).



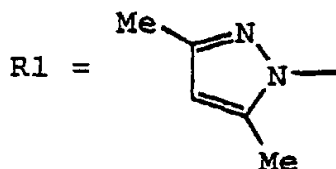
20 1-34 2-(3,5-二甲基吡唑基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 346.0 (M+H)⁺; C₂₀H₁₆FN₃,

理论值. 345.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.80 (s, 1H, H-6,

嘧啶.), 8.60, 7.35 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.18, 7.08

(2m, 每个为2H, PhF), 6.08 (s, 1H, 吡唑.), 2.70, 2.30

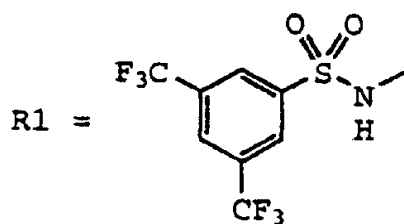
25 (2s, 每个为3H, 2CH₃).



30 1-35 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(3,5-二(三氟甲基)苯磺酰氨基)-嘧啶: MS (m/z): 542.8 (M+H)⁺; C₂₃H₁₃F₇O₂S 理论值 542.4.

¹H-NMR (DMSO-d₆): d 8.63 (s, 1H, H-6, 嘧啶), 8.56 (m, 2H, 吡啶),

8.49, 8.43 (2s, 2H, 1H, $\text{Ph}(\text{CF}_3)_2$), 7.26 - 7.15 (m, 6H, PhF, 吡啶)。

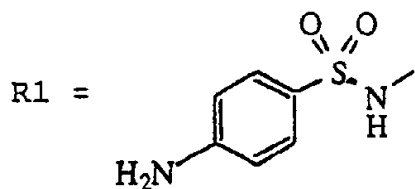


5

1-36 2-(4-氨基苯磺酰氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 421.8 (M+H)⁺;

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 理论值. 421.5. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): d 8.58 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.575 (m, 2H, 吡啶.), 7.64, 6.56 (2d, 每个为2H, PhNH_2), 7.28-7.15 (m, 6H, PhF, 吡啶.), 5.99 (s, 2H, NH_2).

10



15

1-37 2-(2-二甲氨基乙硫基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶, 按照所述一般方法, 通过将 3-(二甲氨基)-2-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)-3-丙烯-1-酮与 S-(2-二甲氨基乙基)异硫脲反应制备。MS (m/z): 355.2 (M+H)⁺;

20

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{S}$ 理论值. 354.5. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 8.59, 7.32 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.58 (s, 1H, H-6, 嘧啶.). 7.16, 7.08 (2m, 每个为2H, PhF), 3.40, 2.76 (2m, 每个为2H, 2CH_2), 2.37 (s, 6H, 2CH_3).

R1 = $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$

25

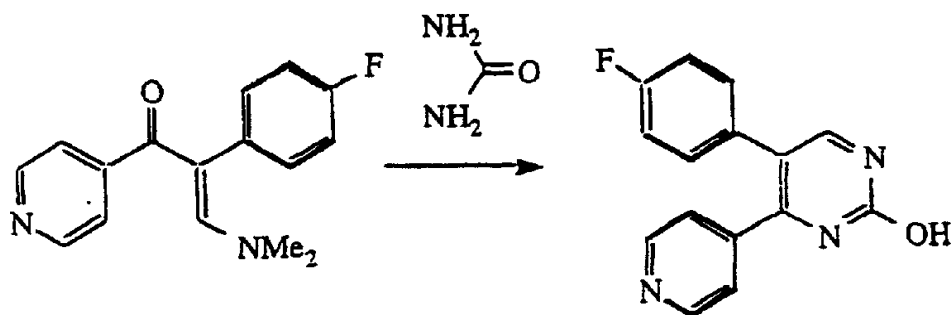
实施例 2

制备 2-N 取代的 2-氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶类化合物的一般方法

a. 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2(1H)-嘧啶酮:

30

5



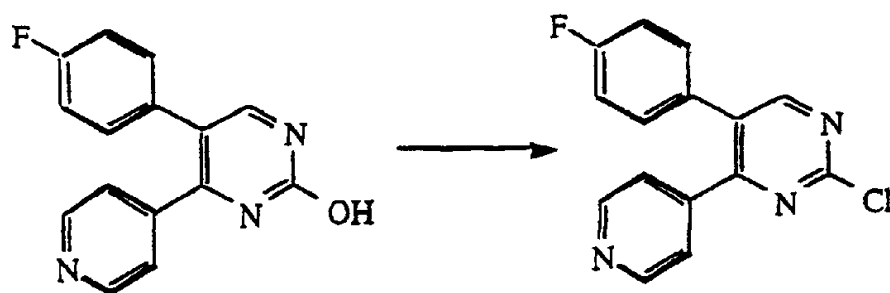
10 将尿素(0.67g, 11.15mmol)加入到搅拌下的 0.62N 乙醇钠的乙醇溶液(15ml)中, 加入 3-(二甲氨基)-2-(4-氟苯基)-1-(4-吡啶基)-3-丙烯-1-酮(9.29mmol)的乙醇溶液(60ml), 将混合物回流过夜。将其蒸发, 随后进行柱色谱(5%甲醇/二氯甲烷—100%甲醇), 将用二氯甲烷/甲醇溶解所得产物后获得的结晶(可能是尿素)过滤。将滤液蒸发, 残余物于硅胶柱上再进行色谱分离(氯仿/甲醇/水 = 70:20:1), 得到黄色泡沫状所述标题化合物。

15

MS (m/z): 268.2 ($M+H$)⁺; $C_{15}H_{10}FN_3O$ 理论值: 267.3. ¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 8.55, 7.24 (2m, 每个为 2H, 吡啶.), 8.22 (bs, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.20-7.10 (m, 4H, PhF).

b. 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

20



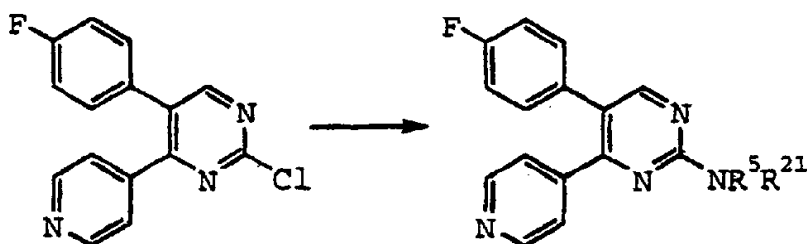
25

30 将 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2(1H)-嘧啶酮(2.41mmol)和磷酰氯(3ml)的混合物回流下加热 45 分钟。在水浴温度 >50°C 下将其蒸发至干, 将烧瓶于冰浴中冷却并加入冰水。如果发现 pH 仍为酸性, 则将混合物用 5% 氢氧化铵水溶液中和, 用二氯甲烷萃取, 随后有机溶液用氯化钠水溶液洗涤, 干燥并蒸发, 得到黄色泡沫状所述标题化合物, 无需进一步纯化。

MS (m/z): 286.1 (M+H)⁺; C₁₃H₉ClFN₃ 理论值. 285.7. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.68 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 8.62, 7.42 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.23-7.10 (m, 4H, PhF).

另外, 按照相同的反应过程, 只是用 2-(3-甲基苯基)-1-(4-吡啶基)乙烷酮(按照 I.Lantos 等人在 J.Org.Chem.53,4223-4227,1988 中所述制备)和 1-(4-吡啶基)-2-(3-三氟甲基苯基)乙烷酮(按照 P.W.Sheldrake,Synth. Commun.23(24),1967-1971,1993)和 WO 97/12876 所述制备)合成得到 2-氯-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶 (MS (m/z): 282 (M+H)⁺; C₁₆H₁₂ClN₃ 理论值 281.7) 和 2-氯-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶 (MS (m/z): 336.0 (M)⁺; C₁₆H₉ClF₃N₃ 理论值 335.7)。也可用亚硫酸氯/N,N-二甲基甲酰胺(过量/3 当量, 回流)代替磷酸氯。

c. 一般方法:



典型地是, 将 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶(50-120mg, 0.18-0.42mmol)和胺 HNR⁵R²¹(0.5-5.5mmol)的混合物于 50-100℃下加热 5-60 分钟(薄层色谱监测)。将混合物直接置于硅胶柱上, 用二氯甲烷/甲醇或者二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵展开。

如实施例 2-6、2-11、2-12、2-20 和 2-26 所述, 另一种可供选用的方法是用乙醇作溶剂。

按照该方法, 用适宜的胺和取代的 2-氯嘧啶可制备下列嘧啶类化合物:

2-1 2-(2-氨基乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐
酸盐: MS (m/z): 310.2

(M+H)⁺; C₁₇H₁₆FN₅-HCl 理论值. 309.4+36.5. ¹H-NMR (CD₃OD): d 8.84, 8.10 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.58 (s, 1H, H-6,

嘧啶.), 7.28, 7.15 (2m, 每个为2H, PhF), 3.83 (t, 2H, CH₂), 3.27 (t, 2H, CH₂).

R1 = NH₂CH₂CH₂NH-

2-2 2-(3-氨基丙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐

5 酸盐: MS (m/z): 324.0

(M+H)⁺; C₁₁H₁₀FN₅-HCl 理论值. 323.4+36.5. ¹H-NMR (CD₃OD): d 8.85, 8.10 (m, 2H, 吡啶.), 8.54 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.27, 7.14 (2m, 每个为2H, PhF); 3.84, 3.68 (2t, 每个为2H, 2CH₂N), 2.18 (m, 2H, CH₂).

R1 = NH₂CH₂CH₂CH₂NH-

10

2-3 2-(4-氨基丁氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐

酸盐: MS (m/z): 338.0

(M+H)⁺; C₁₃H₁₂FN₅-HCl 理论值 337.4+36.5. ¹H-NMR (CD₃OD): d 8.80, 8.05 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.50 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.25, 7.14 (2m, 每个为2H, PhF), 3.58 (bt, 2H, CH₂), 3.02 (bt, 1H, CH₂), 1.80 (m, 4H, 2CH₂).

R1 = NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH-

15

2-4 2-(2-二甲氨基乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶

啶: MS (m/z): 338.2 (M+H)⁺; C₁₉H₂₀FN₅

理论值. 337.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.57, 7.30 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.37 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.10, 7.03 (2m, 每个为2H, PhF), 6.00 (t, 1H, NH), 3.66 (q, 2H, CH₂), 2.71 (t, 2H, CH₂), 2.41 (s, 6H, 2CH₃).

R1 = (CH₃)₂NCH₂CH₂NH-

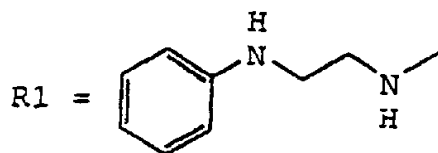
20

25 2-5 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯氨基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶

啶: MS (m/z): 386 (M+H)⁺; C₂₃H₂₀FN₅

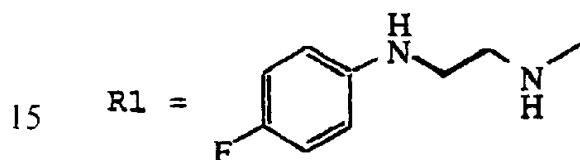
理论值. 385.5. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.57, 7.28 (m, 2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.18 (t, 2H, Ph), 7.08, 7.02 (2m, 每个为2H, PhF), 6.73 (t, 1H, Ph), 6.64 (d, 2H, Ph), 5.62 (bt, 1H, NH), 3.80 (q, 2H, CH₂), 3.47 (t, 2H, CH₂).

30



- 5 2-6 5-(4-氟苯基)-2-(2-(4-氟苯氨基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 将 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶(103mg, 0.36mmol)和 N-(4-氟苯基)乙二胺(1ml)的乙醇(1ml)溶液回流下加热 3 小时。蒸发, 随后进行柱色谱分离(3%甲醇/二氯甲烷), 得到黄色固体状所述标题化合物。MS (m/z): 404.2 (M+H)⁺; C₂₃H₁₉F₂N₅

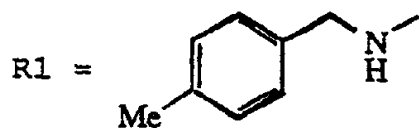
10 理论值. 403.4. ¹H-NMR (CDCl₃): 8.60 7.31 (2m, 每个为 2H, 吡啶.), 8.40 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.11-7.02 (2m, 每个为 2H, PhF), 6.90, 6.60 (t, dd, 每个为 2H, PhF), 5.62 (t, 1H, NH), 3.82 (q, 2H, CH₂), 3.44 (t, 2H, CH₂).



- 2-7 5-(4-氟苯基)-2-(4-甲基苄氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

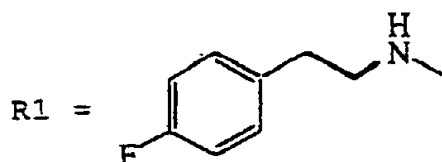
MS (m/z): 371.2 (M+H)⁺; C₂₃H₁₉FN₄

20 理论值. 370.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.55, 7.34 (2m, 每个为 2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.30, 7.18 (2d, 每个为 2H, PhMe), 7.08, 7.02 (2m, 每个为 2H, PhF), 5.69 (bs, 1H, NH), 4.69 (d, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃).



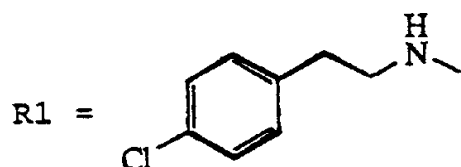
- 25 2-8 5-(4-氟苯基)-2-(2-(4-氟苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 389.2

30 (M+H)⁺; C₂₃H₁₈F₂N₅ 理论值. 388.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.57 (m, 2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.32-7.20, 7.12-6.98 (2m, 10H, 2PhF, 吡啶.), 5.37 (bt, 1H, NH), 3.79 (q, 2H, CH₂N), 2.97 (t, 2H, CH₂).



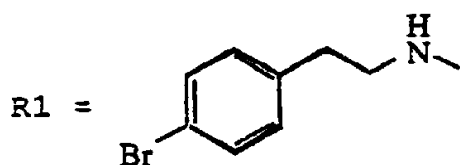
- 5 2-9 2-(2-(4-氟苯基)-乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 405.0

(M+H)⁺; C₂₃H₁₈ClFN₄, 理论值, 404.9. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.56 (bs, 2H, 吡啶.), 8.34 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.29 (m, d, 4H, 吡啶., PhCl), 7.20 (d, 2H, PhCl), 7.08, 7.02 (2m, 每个为2H, PhF), 5.35 (t, 1H, NH), 3.78 (q, CH₂N), 2.96 (t, 2H, CH₂).



- 15 2-10 2-(2-(4-溴苯基)-乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 449.0

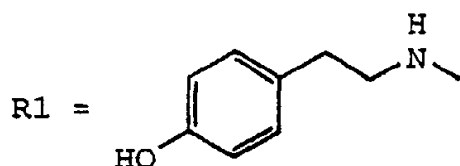
(M)⁺; C₂₃H₁₈BrFN₄, 理论值, 449.3. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.58, 7.47 (m, 2H, 吡啶.), 8.37 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.29, 7.17 (2d, 每个为2H, PhCl), 7.10, 7.02 (2d, 每个为2H, PhF), 5.34 (t, 1H, NH), 3.80 (q, 2H, CH₂N), 2.97 (t, 2H, CH₂).



- 25 2-11 5-(4-氟苯基)-2-(2-(4-羟苯基)-乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 将 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶(61mg, 0.21mmol)、酪胺盐酸盐(186mg, 1.01mmol)和碳酸氢钠(90mg, 1.07mmol)于含水乙醇(1ml)中的混合物回流下加热1小时。蒸除溶剂, 随后进行柱色谱分离(5%甲醇/二氯甲烷), 得到黄色固体状所述标题化合物。MS (m/z): 387.2 (M+H)⁺;

30 C₂₃H₁₉FN₄O 理论值, 386.4. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.12 (bs, 1H, OH), 8.54, 7.26 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.38 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.52 (t, 1H, NH), 7.20-7.10 (m, 4H, PhF), 7.05,

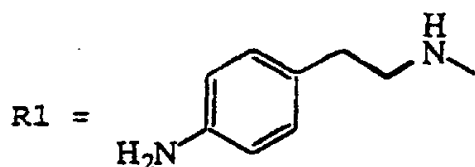
6.69 (2d, 每个为2H, PhOH), 3.52 (q, 2H, CH₂N), 2.78 (t, 2H, CH₂).



2-12 2-(2-(4-氨基苯基)-乙氧基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 将 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶(71mg, 0.25mmol)和 2-(4-氨基苯基)乙胺(0.5ml, 3.80mmol)的乙醇(1.5ml)溶液加热回流 20 分钟。蒸发, 随后于硅胶柱上进行色谱分离(2%甲醇/二氯甲烷), 得到黄色糖浆状所述标题化合物。

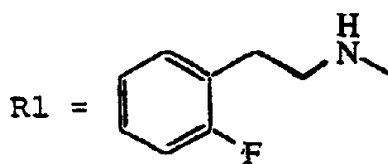
MS (m/z): 386.4 (M+H)⁺; C₂₃H₂₀FN₅ 理论值。385.5。 ¹H-NMR

(CDCl₃): δ 8.56, 7.32 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.35 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.12-6.99 (m, 6H, PhF, PhNH₂), 6.68 (d, 2H, PhNH₂), 5.37 (t, 1H, NH), 3.75 (q, 2H, CH₂N), 2.88 (t, 2H, CH₂).



20 2-13 5-(4-氟苯基)-2-(2-(2-(2-氟苯基)乙氧基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶): MS (m/z): 389.2

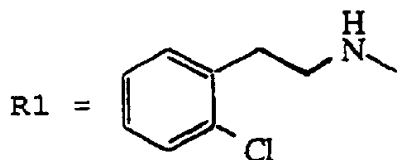
(M+H)⁺; C₂₃H₁₈F₂N₄ 理论值。388.4。 ¹H-NMR (CDCl₃): 8.57 (m, 2H, 吡啶.), 8.35 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.34-7.20, 7.14-7.00 (2m, 10H, 2PhF, 吡啶.), 5.42 (bt, 1H, NH), 3.82 (q, 2H, CH₂N), 3.05 (t, 2H, CH₂).



30 2-14 2-(2-(2-(2-氟苯基)-乙氧基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶): MS (m/z): 405.0

(M+H)⁺; C₂₃H₁₈ClFN, 理论值, 404.9. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.57 (m, 2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.40-7.00 (m, 10H, PhF, PhCl₂, 吡啶.), 5.44 (bt, 1H, NH), 3.84 (q, 2H, CH₂N), 3.15 (t, 2H, CH₂).

5

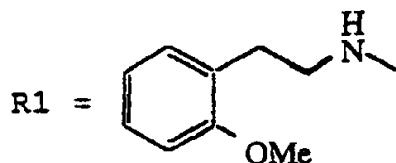


2-15 5-(4-氯苯基)-2-(2-(2-甲氧基苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 401.2

10

(M+H)⁺; C₂₄H₂₁FN₂O 理论值, 400.5 ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.56, 7.30 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.34 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.24, 7.08, 7.02, 6.92 (4m, 每个为2H, PhF, PhOMe), 5.50 (bt, 1H, NH), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.78 (q, 2H, CH₂N), 3.02 (t, 2H, CH₂).

15

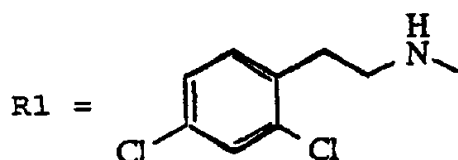


2-16 2-(2-(2,4-二氯苯基)-乙氨基)-5-(4-氯苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 439.0

20

(M)⁺; C₂₃H₁₇Cl₂FN, 理论值, 439.3. ¹H-NMR (CDCl₃): 8.56 (bs, 2H, 吡啶.), 8.34 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.37 (s, 1H, PhCl), 7.30 (bd, 2H, 吡啶.), 7.22-7.15 (m, 2H, PhCl), 7.08, 7.05 (2m, 每个为2H, PhF), 5.40 (t, 1H, NH), 3.80 (q, 2H, CH₂N), 3.10 (t, 2H, CH₂).

25

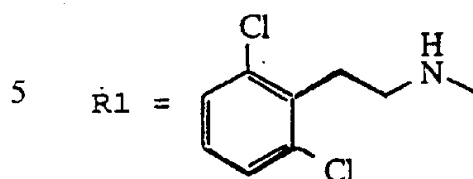


2-17 2-(2-(2,6-二氯苯基)-乙氨基)-5-(4-氯苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 439.0

30

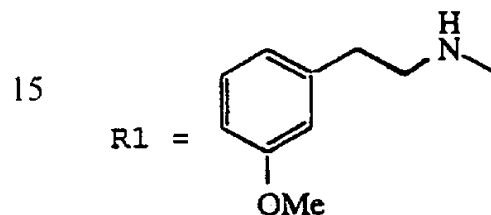
(M)⁺; C₂₃H₁₇Cl₂FN, 理论值, 439.3. ¹H-NMR (CDCl₃): 8.57 (m, 2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.35 (d, 2H,

PhCl), 7.11 (m, 3H, PhF, PhCl), 7.03 (m, 2H, PhF), 5.45 (t, 1H, NH), 3.86 (q, 2H, CH₂N), 3.38 (t, 2H, CH₂).



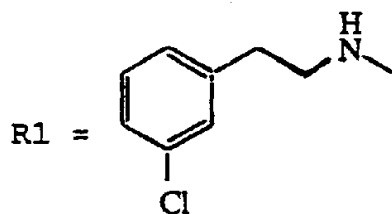
2-18 5-(4-氟苯基)-2-(2-(3-甲氧基苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 401.2

10 (M+H)⁺; C₂₄H₂₁FN₄O 理论值. 400.5. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.56 (m, 2H, 吡啶.), 8.34 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.32-7.22, 7.11-6.98, 6.89-6.77 (3m, 10H, PhF, PhOMe, 吡啶.), 5.38 (t, 1H, NH), 3.82 (m, 5H, CH₂N, CH₃), 2.96 (t, 2H, CH₂).



20 2-19 2-(2-(3-氯苯基)-乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 405.4

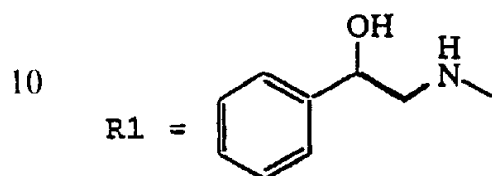
25 (M+H)⁺; C₂₃H₁₈ClFN₄ 理论值. 404.9. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.60 (d, 2H, 吡啶.), 8.38 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.32-7.24 (m, 5H, 吡啶., PhCl), 7.18 (m, 1H, PhCl), 7.11, 7.04 (2m, 每个为2H, PhF), 5.35 (t, 1H, NH), 3.83 (q, 2H, CH₂N), 3.00 (t, 2H, CH₂).



30 2-20 5-(4-氟苯基)-2-((2-羟基-2-苯基)-乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 将 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶(87mg, 0.31mmol)和 2-氨基-1-苯基乙醇(300mg, 2.19mmol)于乙醇(2ml)中

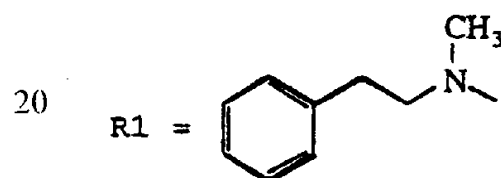
的混合物加热回流 2 小时。蒸发，随后于硅胶柱上进行色谱分离(4% 甲醇/二氯甲烷)，得到黄色泡沫状所述标题化合物。MS (m/z): 387.0

(M+H)⁺; C₂₃H₁₉FN₄O 理论值, 386.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.58 (d, 2H, 吡啶.), 8.38 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.47 (d, 2H, Ph), 7.41 (t, 2H, Ph), 7.34 (t, 1H, Ph), 7.28 (d, 2H, 吡啶.), 7.10, 7.02 (2m, 2H, PhF), 5.72 (t, 1H, NH), 5.06 (m, CHOH), 4.02-3.92 (m, 2H, OH, 1CH₂), 3.72 (ddd, 1H, 1CH₂).



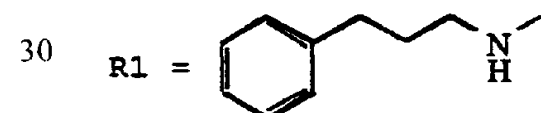
2-21 5-(4-氟苯基)-2-(甲基-(2-苯基乙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 385.0 (M+H)⁺;

15 C₂₄H₂₁FN₄ 理论值. 384.5. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.57, 7.35 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.40 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.34-7.21 (m, 5H, Ph), 7.10, 7.03 (2m, 每个为2H, PhF), 3.96 (t, 2H, CH₂N), 3.23 (s, 3H, CH₃), 3.00 (t, 2H, CH₂).



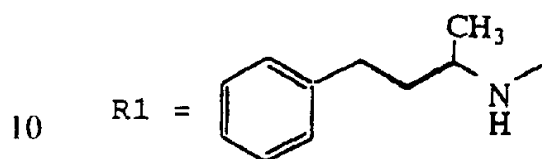
2-22 5-(4-氟苯基)-2-((3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 385.2 (M+H)⁺; C₂₄H₂₁FN₄

25 理论值. 384.5. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.56 (m, 2H, 吡啶.), 8.34 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.34-7.20 (m, 7H, Ph, 吡啶.), 7.08, 7.01 (2m, 每个为2H, PhF), 5.38 (t, 1H, NH), 3.58 (q, 2H, CH₂N), 2.78 (t, 2H, CH₂), 2.03 (m, 2H, CH₂).



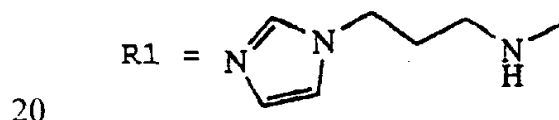
2-23 5-(4-氟苯基)-2-((1-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 339.0 (M+H)⁺;

C₂₃H₂₃FN₄ 理论值. 398.5. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.56 (m, 2H, 吡啶.), 8.32 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.32-7.17 (m, 7H, 吡啶., Ph), 7.09-7.02 (2m, 每个为2H, PhF), 5.16 (d, 1H, NH), 4.28 (m, 1H, CH), 2.77 (m, 2H, CH₂), 1.94 (m, 2H, CH₂), 1.34 (d, 3H, CH₃).



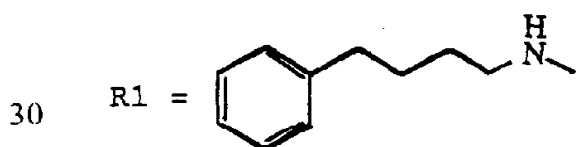
2-24 5-(4-氟苯基)-2-((3-咪唑基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 375.0 (M+H)⁺; C₂

15 C₂₃H₂₃FN₄ 理论值. 374.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.57, 7.26 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.56 (s, 1H, 咪唑.), 7.16-6.96 (m, 6H, PhF, 咪唑.), 5.38 (bt, 1H, NH), 4.12 (t, 2H, CH₂N), 3.56 (q, 2H, CH₂NH), 2.20 (m, 2H, CH₂).



2-25 5-(4-氟苯基)-2-((4-苯基-正丁基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 399.0 (M+H)⁺; C₂₅H₂₃FN₄

25 理论值. 398.5. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.56 (m, 2H, 吡啶.), 8.34 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.33-7.17 (m, 7H, Ph, 吡啶.), 7.08, 7.02 (2m, 每个为2H, PhF), 5.33 (bt, 1H, NH), 3.56 (q, 2H, CH₂N), 2.71 (t, 2H, CH₂), 1.76 (m, 4H, 2CH₂).



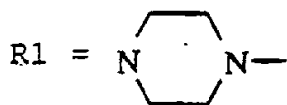
2-26 5-(4-氟苯基)-2-(1-哌嗪基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 将 2

- 氯 - 5 - (4 - 氟苯基) - 4 - (4 - 吡啶基) - 嘧啶 (71mg, 0.25mmol) 和 哌嗪 (214mg, 2.48mmol) 于乙醇 (1ml) 中的混合物加热回流 5 分钟。蒸发, 随后于硅胶柱上进行色谱分离 (5% 甲醇/二氯甲烷), 得到黄色固体状所述标题化合物。MS (m/z): 336.2 (M+H)⁺; C₁₉H₁₈FN₅ 理论值

5

335.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.54, 7.29 (2m, 每个为 2H, 吡啶), 8.37 (s, 1H, H-6, 嘧啶), 7.08, 7.00 (2m, 每个为 2H, PhF), 3.95 (t, 4H, 2CH₂), 3.01 (t, 4H, 2CH₂).

10

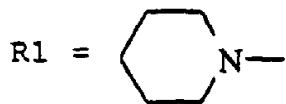


2-27 5 - (4 - 氟苯基) - 2 - (1 - 哌啶基) - 4 - (4 - 吡啶基) - 嘧啶:

MS (m/z): 335.2 (M+H)⁺; C₂₀H₁₉FN₄ 理论值.

15

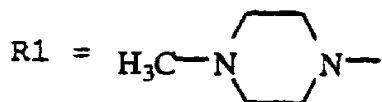
334.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.55, 7.30 (2m, 每个为 2H, 吡啶), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶), 7.08, 7.01 (2m, 2H, PhF), 3.91 (t, 4H, 2CH₂N), 1.74, 1.68 (2m, 6H, 3CH₂).



20 2-28 5 - (4 - 氟苯基) - 2 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基) - 4 - (4 - 吡啶基) - 嘧啶: MS (m/z): 350.0 (M+H)⁺; C₂₀H₂₀FN₅

理论值. 349.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.58, 7.32 (2m, 每个为 2H, 吡啶), 8.40 (s, 1H, H-6, 嘧啶), 7.10, 7.04 (2m, 每个为 2H, PhF), 4.00 (t, 4H, 2CH₂), 2.57 (t, 4H, 2CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃).

25

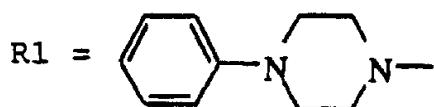


2-29 5 - (4 - 氟苯基) - 2 - (4 - 苯基 - 1 - 哌嗪基) - 4 - (4 - 吡啶基) - 嘧啶: MS (m/z): 412.2 (M+H)⁺; C₂₅H₂₂FN₅

30

理论值. 411.5. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.58 (bd, 2H, 吡啶), 8.42 (s, 1H, H-6, 嘧啶), 7.38-7.30 (m, 4H, 吡啶).

Ph), 7.15-7.00 (m, 6H, PhF, Ph), 6.94 (t, 1H, Ph), 4.13 (t, 4H, 2CH₂), 3.33 (t, 4H, 2CH₂).



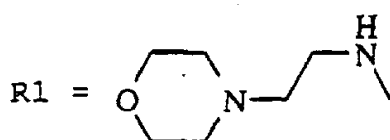
5

2-30 5-(4-氟苯基)-2-(2-吗啉代乙氧基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 380.4 (M+H)⁺; C₂₁H₂₂FN₅O

理论值. 379.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.58, 7.30 (2m, 每个为 2H, 吡啶.), 8.38 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.10, 7.03 (2m, 每个为 2H, PhF), 5.91 (bs, 1H, NH), 3.79 (bs, 4H, 2CH₂), 3.66 (bs, 2H, CH₂), 2.71 (bs, 2H, CH₂), 2.59 (bs, 4H, 2CH₂).

10

15

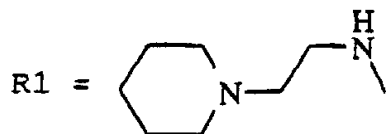


2-31 5-(4-氟苯基)-2-(2-哌啶子基乙氧基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 378.2 (M+H)⁺; C₂₂H₂₄FN₅

理论值. 377.5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.54, 7.27 (2d, 每个为 2H, 吡啶.), 8.34 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.06, 7.00 (2m, 每个为 2H, PhF), 6.04 (bt, 1H, NH), 3.66 (q, 2H, CH₂NH), 2.74 (t, 2H, CH₂), 2.61 (bs, 4H, 2CH₂), 1.68 (m, 4H, 2CH₂), 1.50 (m, 2H, CH₂).

20

25

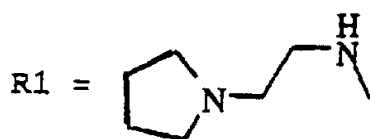


2-32 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(2-吡咯烷子基乙氧基)-嘧啶: MS (m/z): 364.0

(M+H)⁺; C₂₁H₂₂FN₅ 理论值. 363.4 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.55, 7.28 (2m, 每个为 2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.08, 7.02 (2m, 每个为 2H, PhF), 6.28 (t, 1H, NH), 3.86 (q, 2H, CH₂NH), 3.18 (t, 2H, CH₂N), 3.10 (bs, 4H, 2CH₂N), 2.02

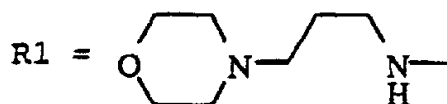
30

(bs, 4H, 2CH₂).



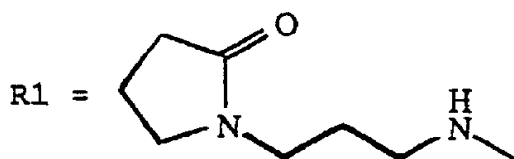
5 2-33 5-(4-氟苯基)-2-(3-吗啉代丙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 394.2 (M+H)⁺; C₂₂H₂₄FN₅O

理论值. 393.5. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.54, 7.27 (2m, 每个为 2H, 吡啶.), 8.33 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.06, 7.00 (2m, 每个为2H, PhF), 6.00 (t, 1H, NH), 3.76 (t, 4H, 2CH₂O), 3.60 (q, 2H, CH₂NH), 2.52 (t, 2H, CH₂N), 2.50 (m, 4H, CH₂N), 1.86 (m, 2H, CH₂).

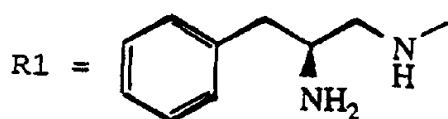


2-34 5-(4-氟苯基)-2-(3-(2-吡咯烷酮-1-基)-丙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 392.2 (M+H)⁺; C₂₂H₂₂FN₅O理论值. 391.5. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.58, 7.30 (m, 2H, 吡啶.), 8.36 (s, 1H, H-6, 嘧啶.), 7.10, 7.04 (m, 2H, PhF), 5.88 (t, 1H, NH), 3.56 (q, 2H, CH₂NH), 3.48, 3.45 (2t, 每个为2H, 2CH₂), 2.46 (t, 2H, CH₂), 2.08 (m, 2H, CH₂), 1.90 (m, 2H, CH₂).



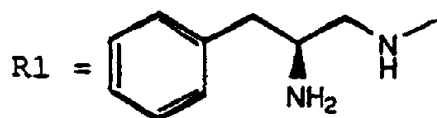
25 2-35 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 400.1 (M+H)⁺; C₂₄H₂₂FN₅ 理论值, 399.5. (游离碱)。



2-36 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5

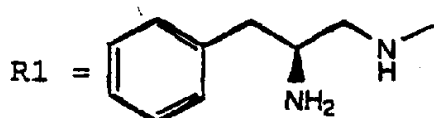
- (3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐：按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶和(S)-1,2-苄基乙二胺反应(70℃, 75 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 450.4 (M+H)⁺; C₂₅H₂₂F₃N₅ 理论值, 444.5。 (游离碱)。

5



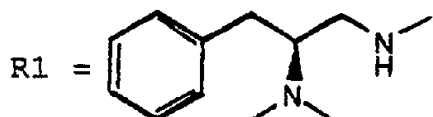
2-37 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐：按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶和(S)-1,2-苄基乙二胺反应(100℃ 20 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 396.2 (M+H)⁺; C₂₅H₂₅N₅ 理论值, 395.5。 (游离碱)。

15



2-38 2-(((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶：按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶和(S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙胺反应(100℃, 45 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 427.8 (M+H)⁺; C₂₆H₂₆FN₅ 理论值, 427.5。

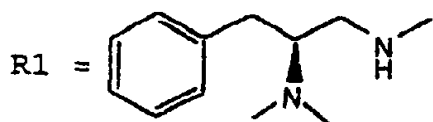
20



25

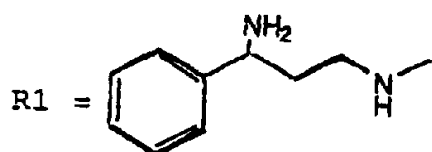
2-39 2-(((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶：按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶和(S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙胺反应(100℃, 30 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 424.2 (M+H)⁺; C₂₇H₂₉FN₅ 理论值, 423.6。

30



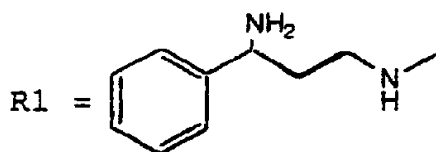
- 5 2-40 2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶和 1-苯基-1,3-丙二胺反应(100℃, 30 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 400.1. (M+H)⁺; C₂₄H₂₂FN₅ 理论值, 399.5。 (游离碱)。

10



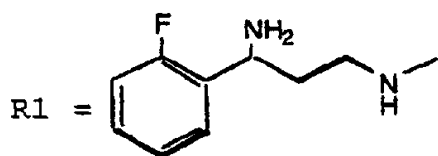
- 15 2-41 2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶和 1-苯基-1,3-丙二胺反应(100℃, 1 小时), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 450.3 (M+H)⁺; C₂₅H₂₂F₃N₅ 理论值, 449.5。 (游离碱)。

20

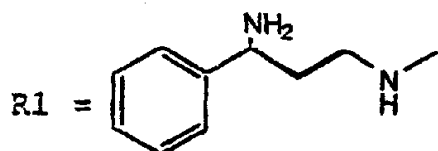


- 25 2-42 2-((3-氨基-3-(2-氟苯基)丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶和 1-(2-氟苯基)-1,3-丙二胺反应(100℃, 30 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 468.4 (M+H)⁺; C₂₅H₂₁F₄N₅ 理论值, 467.5。 (游离碱)。

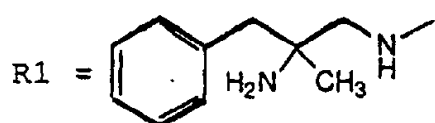
30



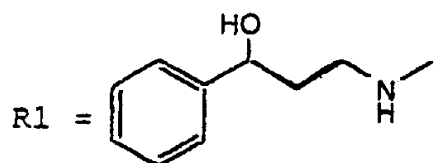
- 2-43 2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶和 1-苯基-1,3-丙二胺反应(100℃, 30 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 396.1 (M+H)⁺; C₂₅H₂₅N₅ 理论值, 395.5。(游离碱)。



- 10 2-44 2-((2-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶和 2-氨基-2-甲基-3-苯基丙胺反应(100℃, 30 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 410.2 (M+H)⁺; C₂₆H₂₇N₅ 理论值, 409.5。(游离碱)。

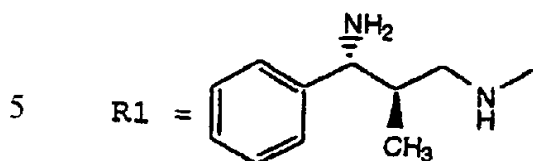


- 20 2-45 2-((3-羟基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶和 3-羟基-3-苯基丙胺反应(100℃, 30 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 397.2 (M+H)⁺; C₂₅H₂₄N₄O 理论值, 396.5。

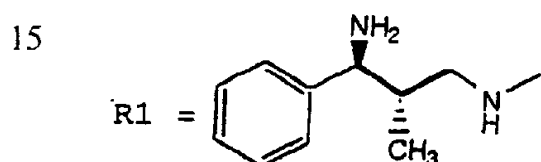


- 30 2-46 2-(((2R, 3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶和(1R, 2R)-2-甲基-1-苯基-1,3-丙二胺反应(50℃, 1 小时), 得

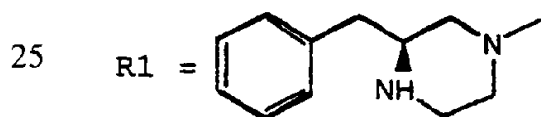
到所述标题化合物。MS (m/z): 464.4 (M+H)⁺; C₂₆H₂₄F₃N₅ 理论值, 463.5。
(游离碱)。



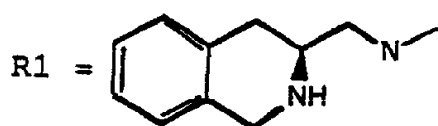
2-47 2-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶和 (1S,2S)-2-甲基-1-苯基-1,3-丙二胺反应(90℃, 45 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 464.1 (M+H)⁺; C₂₆H₂₄F₃N₅ 理论值, 463.5。
(游离碱)。



2-48 2-((S)-3-苄基哌嗪基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶和 (S)-2-苄基哌嗪反应(70℃, 30 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 475.5 (M+H)⁺; C₂₇H₂₄F₃N₅ 理论值, 476.1。(游离碱)。

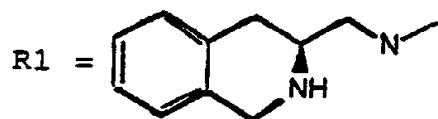


2-49 4-(4-吡啶基)-2-(((S)-四氢异喹啉-3-基甲基)氨基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶和 (S)-四氢异喹啉-3-基甲胺反应(50℃, 1.5 小时), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 462.4 (M+H)⁺; C₂₆H₂₂F₃N₅ 理论值, 461.5。(游离碱)。



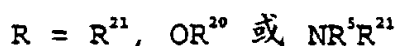
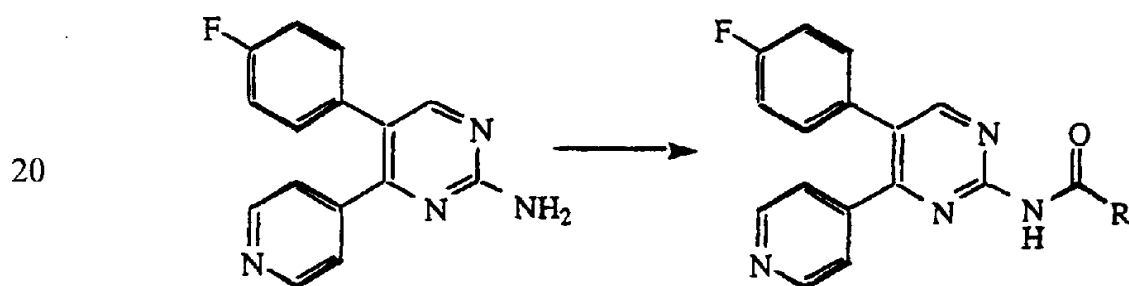
- 5 2-50 5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(((S)-四氢异喹啉-3-基甲基)氨基)-嘧啶盐酸盐: 按照所述一般方法步骤 C, 将 2-氯-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶和(S)-四氢异喹啉-3-基甲胺反应(100℃, 45 分钟), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 408.2 (M+H)⁺; C₂₆H₂₅N₅ 理论值, 407.5。(游离碱)。

10



实施例 3

- 15 制备 2-酰氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶类化合物的一般方法



25

于冰浴温度下, 将酰氯 R-C(O)Cl (0.57mmol)滴加到 2-氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶(0.38mmol)的吡啶(3ml)溶液中。将其于室温下搅拌 3 小时, 经薄层色谱监测, 倾入冰水中, 用二氯甲烷萃取, 干燥并蒸发。粗产物可经硅胶柱色谱法纯化(己烷-丙酮)并于适宜溶剂例如乙酸乙酯中重结晶。

30

按照该方法, 用适宜的酰氯可制备下列化合物:

- 3-1 2-乙酰氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 309.0 (M+H)⁺; C₁₇H₁₃FN₄O 理论值.

308.3. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.63 (s, 1H, H-6, 嘧啶.),
8.60, 7.29 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.26 (bs, 1H, NH),
7.14, 7.08 (2m, 每个为2H, PhF), 2.58 (s, 3H, CH₃CO).

R = CH₃-

3-2 2-丁酰氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 337.2 (M+H)⁺; C₁₉H₁₇FN₄O 理论值.

336.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.64, (s, 1H, H-6, 嘧啶.),
8.60, 7.31 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.17 (bs, 1H, NH),
7.14, 7.08 (2m, 每个为2H, PhF), 2.80 (t, 2H, CH₂CO), 1.82
(m, 2H, CH₂), 1.06 (t, 3H, CH₃).

R = CH₃CH₂CH₂-

3-3 5-(4-氟苯基)-2-戊酰氨基-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 351.0 (M+H)⁺; C₂₀H₁₉FN₄O 理论值.

350.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.69 (s, 1H, H-6, 嘧啶.),
8.60, 7.35 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.25 (bs, 1H, NH),
7.15, 7.08 (2m, 每个为2H, PhF), 1.4 (s, 9H, 3CH₃).

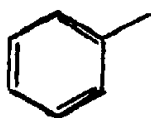
R = (CH₃)₃C-

3-4 2-苯甲酰氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 371.0 (M+H)⁺; C₂₂H₁₅FN₄O 理论值.

370.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.75 (s, 2H, NH, H-6, 嘧啶.),
8.61, 7.36 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.00, 7.63, 7.55 (d,
t, t, 2H, 1H, 2H, Ph), 7.18, 7.10 (2m, 每个为2H, PhF).

R =

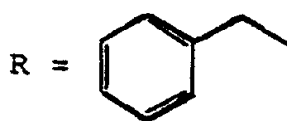


3-5 5-(4-氟苯基)-2-苯基乙酰氨基-4-(4-吡啶基)-嘧啶:

MS (m/z): 385.0 (M+H)⁺; C₂₃H₁₇FN₄O 理论值.

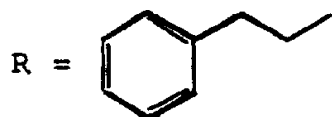
384.4. ¹H-NMR (CDCl₃): d 8.66 (s, 1H, H-6, 嘧啶.),
8.59, 7.28 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 8.21 (bs, 1H, NH),
7.43-7.30 (m, 5H, Ph), 7.14, 7.08 (2m, 每个为2H, PhF),

4.13 (s, 2H, CH₂).



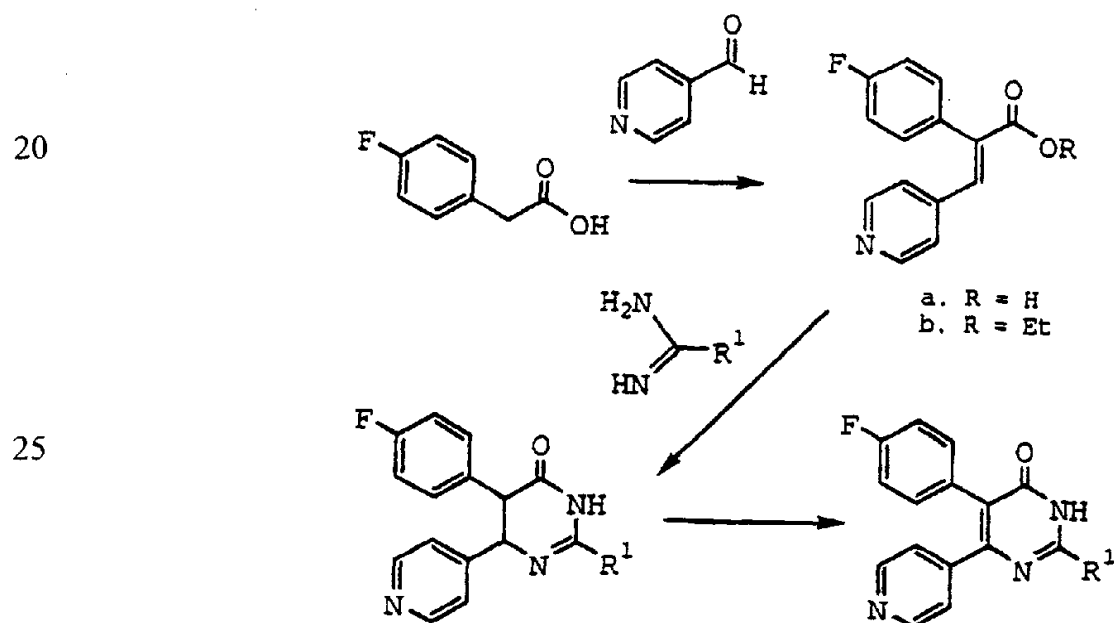
5 3-6 5-(4-氟苯基)-2-氢化肉桂酰氨基-4-(4-吡啶基)-嘧啶: MS (m/z): 399.2 (M+H)⁺; C₂₄H₁₉FN₄O

理论值. 398.4. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.60 (s, 1H, H-6, 嘧啶 -), 8.54 (m, 2H, 吡啶 -), 8.20 (bs, 1H, NH), 7.31-7.16 (m, 7H, Ph, 吡啶 -), 7.11, 7.05 (2m, 每个为2H, PhF), 3.20, 3.09 (2t, 每个为2H, 2CH₂).



实施例 4

15 制备 2-取代的 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮类化合物的一般方法



30 a. 2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-丙烯酸: 将 4-氟苯基乙酸(9g, 58.4mmol)、4-吡啶甲醛(5.6ml, 58.6mmol)、吡啶(6ml)和乙酸酐(6ml)的混合物于 150℃ 下加热 1 小时, 随后蒸发并与水共蒸馏。加入乙醇后

使所得产物结晶，过滤固体并用乙醇和乙酸乙酯洗涤，得到所述标题化合物。

MS (m/z): 244.0 (M+H)⁺; C₁₄H₁₀FNO₂ 理论值. 243.2 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.43, 6.98 (2d, 每个为2H, 吡啶.), 7.73 (s, 1H, CH=), 7.21 (d, 4H, PhF).

b. 2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯: 将浓硫酸(2.2ml)小心地加入到 2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-丙烯酸(6.7g, 27.5mmol)的乙醇(120ml)悬浮液中并将混合物于回流下加热 24 小时。

10 蒸除溶剂，残余物溶于二氯甲烷，有机溶液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤，随后干燥并蒸发。于硅胶上进行闪式柱色谱(己烷-丙酮=2:1)，得到纯的所述标题化合物。MS (m/z)271.8 (M+H)⁺; C₁₆H₁₄FNO₂ 理论值，

271.3 ¹H-NMR (CDCl₃): 8.44, 6.88 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.72 (s, 1H, CH=), 7.16, 7.06 (2m, 每个为2H, PhF), 4.28 (q, 2H, CH₂), 1.28 (t, 3H, CH₃).

c. 一般方法: 在一个密封的试管中，于 120℃下，将搅拌下的 2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-丙烯酸乙酯(357mg, 1.38mmol)、脒盐酸盐(2.61mmol)和甲醇钠(250mg, 4.62mmol)于乙醇(5ml)中的混合物加热 3 小时。在蒸发之前，将其用 2N 盐酸中和，残余物溶于乙酸(25ml)并于 44℃下用亚硝酸钠(670mg, 9.71mmol)处理 20 分钟。蒸发后，所得产物溶于二氯甲烷，溶液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤，之后干燥并蒸发。产物通过于甲醇中重结晶纯化。如果亚硝酸盐氧化反应的粗产物是水溶性的，例如 5-(4-氟苯基)-2-甲基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮，则不进行无水后处理，但是在重结晶之前，将蒸发后所得产物置于硅胶柱上(5%甲醇/二氯甲烷)。

因此，用适宜的脒盐酸盐可制备下列化合物：

4-1 5-(4-氟苯基)-2-甲基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮：

MS (m/z): 282.2 (M+H)⁺; C₁₆H₁₂FN₂O 理论值.

281.3 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.46 (m 2H, 吡啶.), 7.2-7.03 (m, 6H, PhF, 吡啶.). 2.38 (s, 3H, CH₃).

R1 = CH₃-

4-2 5-(4-氟苯基)-2-异丙基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮: MS (m/z): 310.0 (M+H)⁺; C₁₃H₁₀FN₃O 理论值

309.4 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.45 (m, 2H, 吡啶.), 7.21-7.03

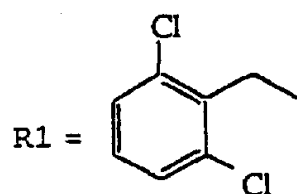
(m, 6H, PhF, 吡啶.), 2.90 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.26, 1.24

5 (2s, 每个为 3H, 2CH₃).

R1 = (CH₃)₂CH-

4-3 2-(2,6-二氯苄基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮: MS (m/z): 426.0 (M)⁺;

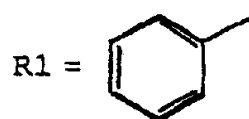
C₂₂H₁₄Cl₂FN₃O 理论值. 426.3 ¹H-NMR (DMSO-d₆): d 8.37 (m, 2H, 吡啶.), 7.50 (d, 2H, PhCl₂), 7.35 (t, 1H, PhCl₂), 7.18-7.08 (m, 4H, PhF), 6.96 (m, 2H, 吡啶.), 4.36 (s, 2H, CH₂).



4-4 5-(4-氟苯基)-2-苯基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮:

MS (m/z): 344.2 (M+H)⁺; C₂₁H₁₄FN₃O 理论值.

343.4 ¹H-NMR (DMSO-d₆): d 8.49 (d, 2H, 吡啶.), 8.20 (d, 2H, Ph), 7.66-7.50 (m, 3H, 吡啶., Ph), 7.32-7.11 (m, 6H, PhF, Ph).



25 4-5 5-(4-氟苯基)-2-(4-苯基丁基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮: 将 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(4-吡啶基)-丙酸乙酯

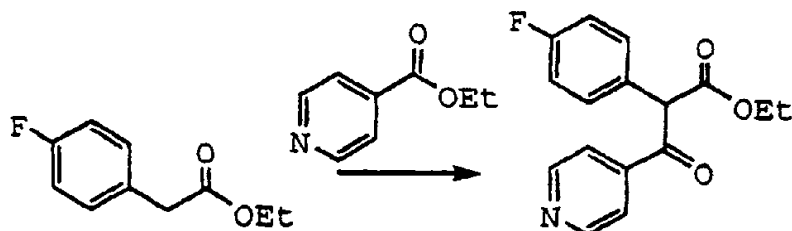
(293mg, 1.02mmol)、4-苯基丁烷甲脒(315mg, 1.79mmol)和吡啶鎓对甲苯磺酸盐(10mg)悬浮于对二甲苯(10ml)中。充分搅拌下, 用迪安-斯达克装置将混合物加热回流, 连续地脱除水。16 小时后, 蒸除溶剂, 产物于硅胶上经柱色谱纯化(3%甲醇/二氯甲烷), 随后于丙酮中重结晶。

30 MS (m/z): 400.3 (M+H)⁺; C₂₅H₂₂FN₃O 理论值, 399.5。R1 = Ph(CH₂)₄-

实施例 5

制备 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2-烷硫基-4(3H)-嘧啶酮类化合物的一般方法

步骤 A. 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(4-吡啶基)丙酸乙酯:



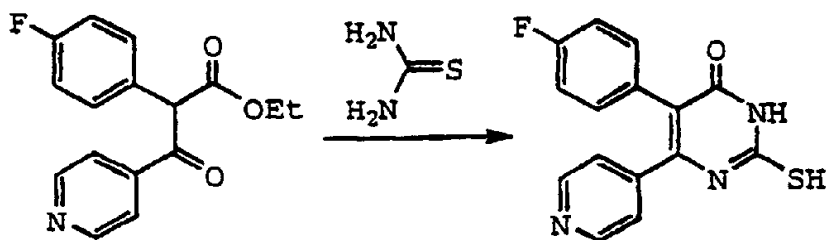
(根据: Legrand 和 Lozac'h, Bull. Soc. Chim. Fr., 79 - 81 (1955))。

氩气氛下, 将 4-氟苯基乙酸乙酯(13g,71.35mmol)、异烟酸乙酯(10.7ml, 71.4mmol)和钠颗粒(1.64g,71.34mmol)的混合物于 90-95℃下加热, 混合物开始回流并逐渐变成固体。2.5 小时后, 冷却下将混合物用稀乙酸中和, 随后用二氯甲烷萃取。有机溶液用水洗涤, 干燥并蒸发。于硅胶柱上进行闪式色谱(己烷-丙酮=4:1,3:1.2:1), 得到油状所述标题化合物。MS (m/z): 287.8 (M+H)⁺; C₁₆H₁₄FNO₃

理论值. 287.3 ¹H-NMR (CDCl₃), (H 酮: 烯醇 = 1:

0.33): δ 13.50 (s, 0.3H, OH-E), 8.81 (m, 2H, 吡啶.-K), 8.48 (m, 0.66 H, 吡啶.-E), 7.72 (m, 2H, 吡啶.-K), 7.38 (m, 2H, PhF-K), 7.14-7.04 (m, 2H, PhF-K; -0.65H, 吡啶.-E; -0.65H, PhF-E), 6.96 (t, 0.64H, PhF-E), 5.51 (s, 1H, CH-K), 4.23-4.2- (m, CH₂-K,E), 1.26 (t, CH₃-K,E)。

步骤 B. 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2-硫尿嘧啶



氨气氛下，将搅拌下的 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(4-吡啶基)丙酸乙酯(22.3g, 77.6mmol)和硫脲(5.9g, 77.6mmol)的混合物于 190℃ 下反应 40 分钟。令反应混合物冷却至室温，溶于丙酮并将沉淀过滤，得到所述标题化合物。

- 5 MS (m/z): 300.2 (M+H)⁺; C₁₅H₁₀FN₃OS 理论值. 299.3 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12.74, 12.65 (2s, 2H), 8.51 (m, 2H, 吡啶.), 7.26 (m, 2H, 吡啶.), 7.09 和 δ 7.03 (2m, 每个为 2H, PhF).

另外，在十分充分的搅拌条件下，将 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(4-吡啶基)丙酸乙酯(2.87g, 10mmol)和硫脲(2.28g, 30mmol)悬浮于对二甲苯(50ml)中，向所述混合物中加入吡啶鎓对甲苯磺酸盐(100mg)并用迪安-斯达克装置在连续脱除水(0.2ml)的条件下回流 12-16 小时。将反应混合物冷却，将黑褐色固体用布氏漏斗过滤。将收集到的固体悬浮于丙酮(25ml)中并过滤。用丙酮洗涤的产物仍含有痕量硫脲，将其热水(20-30ml)研制脱除。将产物过滤并空气干燥。

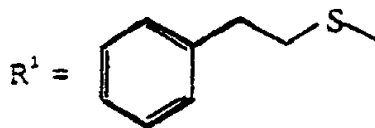
步骤 C. 一般方法:

将芳烷基溴化物(0.36mmol)滴加到搅拌下的 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2-硫脲嘧啶(100mg, 0.33mmol)和碳酸钾(46mg, 0.33mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(4.6ml)中的混合物中。继续搅拌 3 小时，随后蒸发。于硅胶柱上进行闪式色谱(己烷-丙酮 = 3:1, 2:1, 1:1)并于热甲醇中重结晶，得到目的化合物。

按照上述方法，用适宜的芳烷基溴化物可获得下列化合物:

5-1 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮: MS (m/z): 404.2 (M+H)⁺;

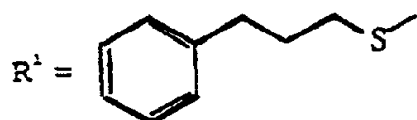
25 C₂₂H₁₈FN₃OS 理论值. 403.4. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13.08 (bs, 0.7H), 8.49 (m, 2H, 吡啶.), 7.30-7.06 (m, 11H, 吡啶. Ph, PhF), 3.41 (dd, 2H, CH₂S), 3.00 (t, 2H, CH₂).



5-2 5-(4-氟苯基)-2-(3-苯丙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)

- 嘧啶酮: MS (m/z): 418.0 (M+H)⁺;

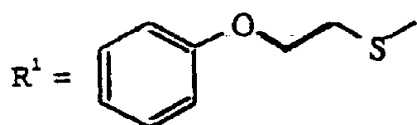
C₂₃H₂₂FN₃O₂S 理论值. 417.5. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13.10 (bs, 0.7H), 8.47 (m, 2H, 吡啶.), 7.29-7.06 (m, 11H, 吡啶., Ph, PhF), 3.18 (t, 2H, CH₂S), 2.71 (t, 2H, CH₂Ph), 2.03 (m, 2H, CH₂).



5-3 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯氧乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-

10 4(3H)-嘧啶酮: MS (m/z): 420.0 (M+H)⁺;

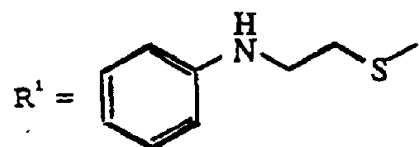
C₂₃H₁₉FN₃O₂S 理论值. 419.5. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13.20 (bs, 0.7H), 8.46 (m, 2H, 吡啶.), 7.24-7.07 (m, 8H, 吡啶., PhF, Ph), 6.95 (d, 2H, Ph), 6.92 (t, 重叠的, 1H, Ph), 4.30 (t, 2H, CH₂O), 3.58 (t, 2H, CH₂S).



5-4 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯氧基乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-

4(3H)-嘧啶酮: MS (m/z): 419.0 (M+H)⁺;

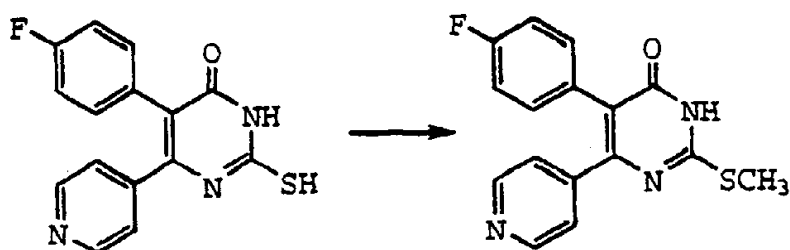
C₂₃H₁₉FN₃O₂S 理论值. 418.5. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13.20 (bs, 0.8H), 8.48, 7.22 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.16, 7.10 (2m, 每个为2H, PhF), 6.89 (t, 2H, Ph), 6.54 (d, 2H, Ph), 6.48 (t, 1H, Ph), 5.90 (bs, 0.6H, NH), 3.43-3.25 (m, 2CH₂).



实施例 6

制备 2-N 取代的 2-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮类化合物的一般方法:

30 步骤 A. 5-(4-氟苯基)-2-甲硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮:

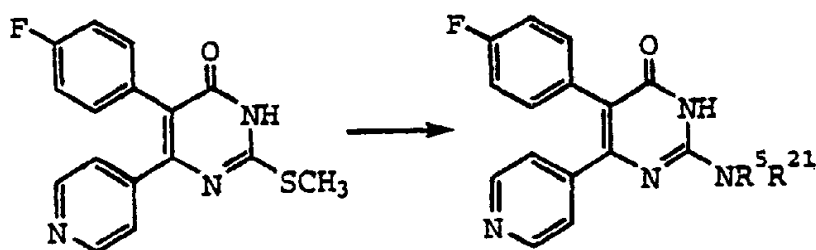


于冰浴温度下，将碘甲烷(90ml, 1.44mmol)滴加到搅拌下的 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2-硫脲嘧啶(430mg, 1.44mmol)和碳酸钾(198mg, 1.43mmol)于 N, N-二甲基甲酰胺(13ml)中的混合物中。40 分钟后，将其蒸发，粗产物于硅胶柱上经闪式色谱法纯化(己烷-丙酮 = 2:1, 1:1, 1:2)，得到固体状所述标题化合物。

MS (m/z): 314.2 ($M+H$)⁺; $C_{16}H_{12}FN_3OS$ 每个为. 313.3.

¹H-NMR (DMSO- d_6): d 13.10 (bs), 8.47, 7.22 (2m, 每个为2H, 理论值), 7.16, 7.10 (2m, 吡啶 2H, PhF), 2.56 (s, 3H, CH₃).

步骤 B. 一般方法:



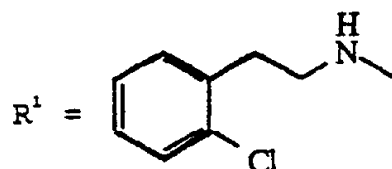
将 5-(4-氟苯基)-2-甲硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮(100mg, 0.32mmol)和胺 HNR^5R^{21} (1mmol)的混合物于 180℃ 下加热 2 小时。所得产物于硅胶柱上经闪式色谱法纯化(己烷-丙酮或甲醇-二氯甲烷或二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵)，得到所述目的化合物。

用上述一般方法和适宜的胺可制备下列化合物:

6-1 2-(2-(2-氯苯基)乙基-氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮: MS

(m/z): 421.2 ($M+H$)⁺; $C_{23}H_{18}ClFN_4O$ 理论值. 420.9. ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 11.24 (bs), 8.44, 7.16 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.43, 7.38 (2dd, 每个为1H, PhCl), 7.30, 7.26 (2dt, 每个为1H, PhCl), 7.10-7.00 (m, 2H, PhF), 6.74 (bs, 1H, NH), 3.60 (q, 2H, CH_2N), 3.03 (t, 2H, CH_2).

5

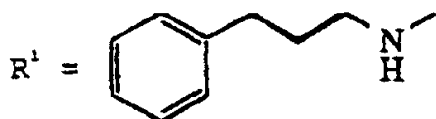


6-2 5-(4-氟苯基)-2-((3-苯基丙基)-氨基)-6-(4-吡啶基)-

10 4(3H)-嘧啶酮: MS (m/z): 401.2 ($M+H$)⁺;

$C_{24}H_{21}FN_4O$ 理论值. 400.5. ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 11.16 (bs), 8.44, 7.14 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.32-7.01 (m, 9H, Ph, PhF), 6.78 (bs, NH), 3.36 (q, 2H, CH_2N), 2.67 (t, 2H, CH_2Ph), 1.89 (m, 2H, CH_2).

15

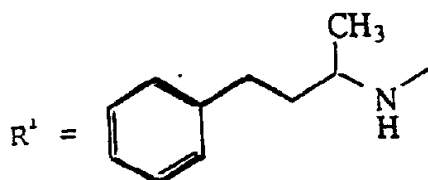


6-3 5-(4-氟苯基)-2-((1-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-6-(4-吡啶基)-
4(3H)-嘧啶酮: 需要在 180°C 反应 15 小时。

20 MS(m/z): 415.0($M+H$)⁺; $C_{25}H_{23}FN_4O$ 理论值, 414.5. ^1H -NMR($CDCl_3$): δ 8.48

(m, 2H, 吡啶.), 7.28-7.08 (m, 9H, 吡啶., Ph, PhF), 6.94 (m, 2H, PhF), 5.67 (bs, 1H, NH), 4.08 (m, 1H, $CHCH_3$), 2.61 (t, 2H, CH_2Ph), 1.67 (m, 2H, CH_2), 1.08 (d, 3H, CH_3).

25

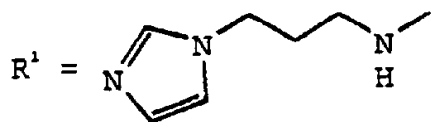


6-4 5-(4-氟苯基)-2-((3-咪唑基丙基)-氨基)-6-(4-吡啶基)-

30 -4(3H)-嘧啶酮: MS (m/z): 391.0

($M+H$)⁺; $C_{21}H_{19}FN_4O$ 理论值. 390.4. ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 11.24 (bs), 8.42, 7.12 (2m, 每个为2H, 吡啶.), 7.62, 7.18 (2s,

每个为1H, 咪唑.), 7.08-6.99 (m, 4H, PhF), 6.88 (s, 1H, 咪唑.), 4.02 (t, 2H, CH₂N), 3.28 (被水的信号覆盖, CH₂NH), 2.00 (m, 2H, CH₂).

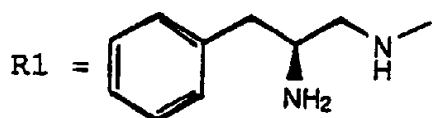


5

6-5 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐: 在 170℃ 反应 7 小时。

MS (m/z): 416.1 (M+H)⁺; C₂₆H₂₂FN₅O 理论值. 415.5.

10



实施例 7

5-(4-氟苯基)-2-胍基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮

15 将 5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-2-硫尿嘧啶(500mg, 1.66mmol)和水合肼(800ml, ~14mmol)的混合物于 120℃ 下加热 60 分钟。将其蒸发, 反应产物于热甲醇重结晶, 得到所述标题化合物。

MS (m/z): 298.0 (M+H)⁺; C₁₅H₁₁FN₃O 理论值.

297.3. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.41, 7.12 (2m, 每个为 2H,

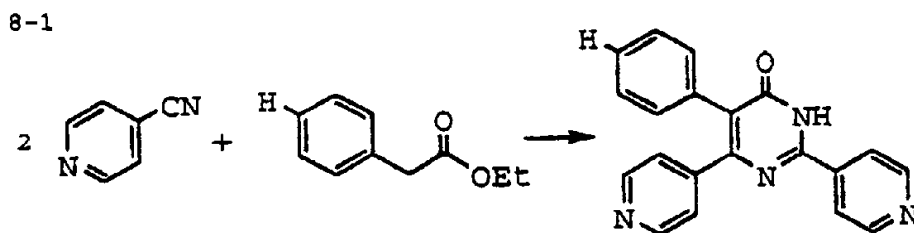
20 吡啶.), 7.05, 7.00 (2m, 每个为 2H, PhF).

R¹ = NH-NH₂

实施例 8

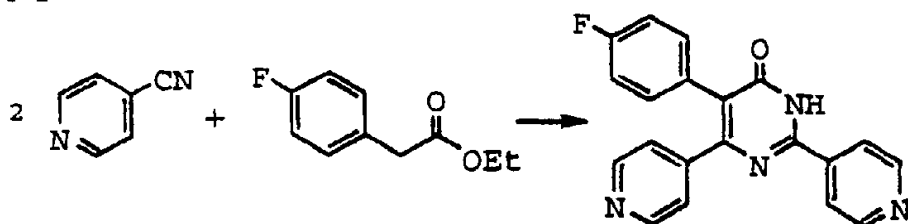
制备 5-芳基-2,6-二吡啶基-3(H)-嘧啶酮类化合物的一般方法

25

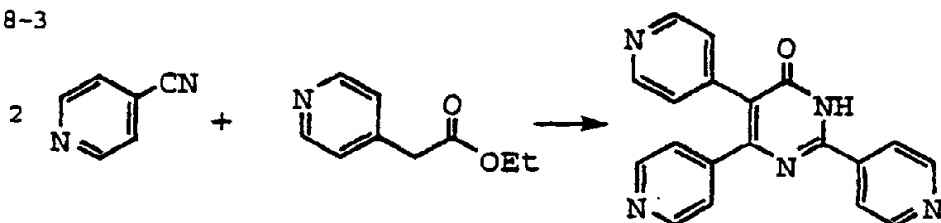


30

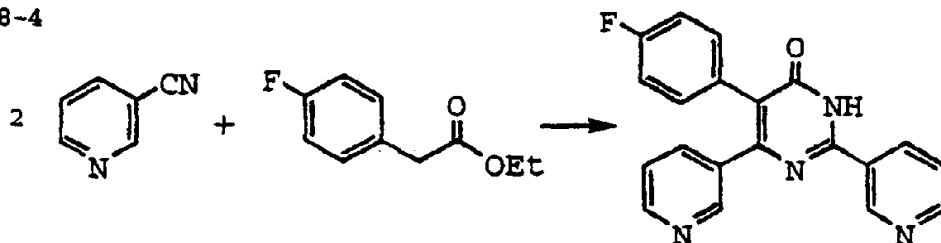
8-2



8-3



8-4



按照所述文献(上文所述 Kabbe 的文章;德国专利 1271116 (1968)),
如下所述制备这类化合物:

20 将搅拌下的苯基乙酸乙酯(3.13mmol)、氰基吡啶(6.24mmol)和甲醇
钠(3.5mmol)于正丁醇(1.2ml)中的混合物于 110℃下加热 2 小时。将反
应混合物浓缩并溶于水(4ml),随后加入饱和氯化铵水溶液(2ml)。将沉
淀过滤并于热甲醇中重结晶。

按照该方法,用适宜的原料可制备下列化合物:

8-1 5-苯基-2,6-二-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮: MS

25 (m/z): 327.2 (M+H)⁺; C₂₀H₁₄N₄O 理论值. 326.4. ¹H-NMR (DMSO-
d₆): d 8.78, 8.47, 8.13 (3m,每个为2H, 吡啶.), 7.40-7.14
(m, 7H, Ph, 吡啶.).

8-2 5-(4-氟苯基)-2,6-二-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮:

30 MS (m/z): 345.2 (M+H)⁺; C₂₀H₁₃FN₄O 理论值.
344.4 ¹H-NMR (DMSO-d₆): d 8.80, 8.49, 8.13 (3m,每个为2H,
吡啶.), 7.40-7.08 (m, 6H, PhF, 吡啶.).

8-3 2,5,6-三-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮, 按照所述一般方法, 在甲醇钠存在下, 通过将4-吡啶基乙酸乙酯和4-氰基吡啶反应制备。MS (m/z): 328.2 (M+H)⁺; C₁₉H₁₃N₅O 理论值。327.4 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.65, 8.45, 8.35, 8.18, 7.25, 7.13 (6m, 每个为2H, 吡啶)。

5 8-4 5-(4-氟苯基)-2,6-二-(3-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮:

MS (m/z): 345.2 (M+H)⁺; C₂₀H₁₃FN₅O 理论值。

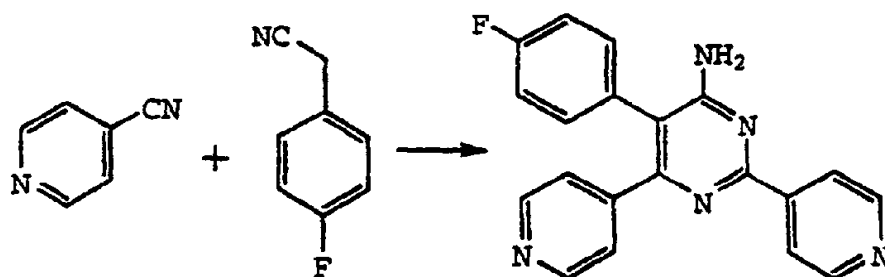
344.4 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.34, 8.77, 8.54, 8.48, 7.78, 7.60, 7.34 (7m, 3x1H, 2H, 3x1H, 吡啶.), 7.26, 7.15 (2m, 每个为2H, PhF)。

10

实施例 9

4-氨基-5-(4-氟苯基)-2,6-二-(4-吡啶基)-嘧啶

15



4-氨基-5-(4-氟苯基)-2,6-二-(4-吡啶基)-嘧啶, 按照所述文献(上文所述 Kabbe 的文章)制备:

20

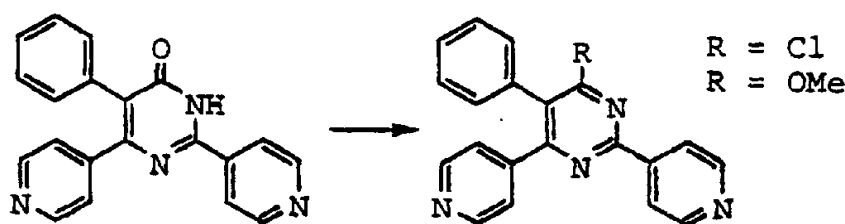
将甲醇钠(180mg, 3.33mmol)加入到搅拌下的4-氰基吡啶(650mg, 6.24mmol)和4-氟苯基乙腈(375mmol, 3.12mmol)的正丁醇(1.5ml)溶液中。将混合物于室温下搅拌20分钟, 之后将其于110℃下加热1.5小时。令其冷却至室温并加入乙醇(2.5ml)。将沉淀过滤并于乙酸/水(3.5/10ml)中重结晶, 得到所述标题化合物。MS (m/z): 344.2 (M+H)⁺; C₂₀H₁₄FN₅ 理论值。343.4 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.76, 8.47, 8.22, (3m, 每个为2H, 吡啶), 7.4-7.16 (m, 6H, PhF, 吡啶)。

25

实施例 10

4-甲氧基-5-苯基-2,6-二-(4-吡啶基)-嘧啶

30



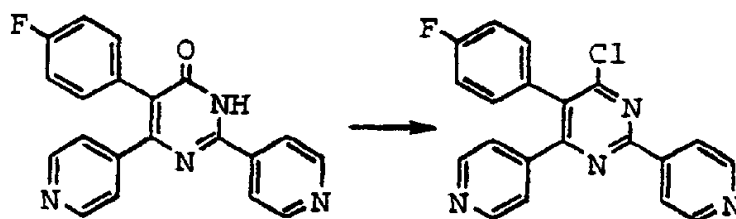
将 5-苯基-2,6-二-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮(360mg, 1.10mmol)和磷酸氯(2ml)的混合物回流下加热 1.5 小时。如制备 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶时所述进行处理。向 4-氯-5-苯基-2,6-二-(4-吡啶基)-嘧啶(250mg, 0.73mmol)粗产物的甲醇(5ml)溶液中加入 0.5N 甲醇钠的甲醇溶液(1.45ml, 0.73mmol)并将其于回流下加热 1 小时。蒸发后, 所得产物于乙酸乙酯和水之间配分, 有机溶液用水洗涤, 干燥并蒸发。所述粗产物于硅胶柱上进行色谱纯化(乙酸乙酯), 得到所述标题化合物。

MS (m/z): 341.2 ($M+H$)⁺; $C_{21}H_{16}N_4O$ 理论值 340.4
¹H-NMR ($CDCl_3$): 8.82, 8.54, 8.40 (3m, 每个为 2H, 吡啶.),
7.40-7.18 (m, 7H, Ph, 吡啶.), 4.15 (s, 3H, CH_3O).

实施例 11

5-(4-氟苯基)-2,4-二-(4-吡啶基)-嘧啶的制备方法

步骤 A. 4-氯-5-(4-氟苯基)-2,6-二-(4-吡啶基)-嘧啶:

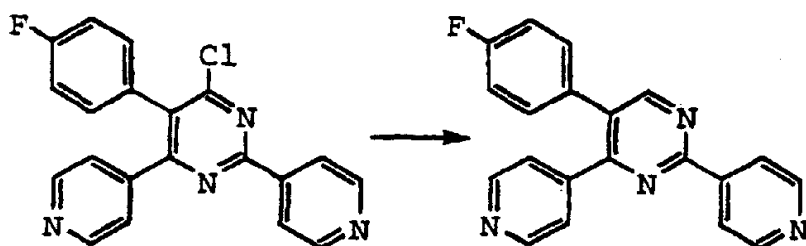


将 5-(4-氟苯基)-2,6-二-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮(760mg, 2.21mmol)和磷酸氯(3ml)的混合物回流下加热 1 小时。如制备 2-氯-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶时所述进行处理。将部分(290mg)所得产物(495mg)于硅胶上经闪式色谱法纯化(乙酸乙酯, 痕量三乙胺)。MS (m/z): 363.2 ($M+H$)⁺;

$C_{20}H_{12}ClFN_4$, 理论值. 362.8 ^1H -NMR ($CDCl_3$): d 8.84, 8.60, 8.38, 7.30 (4m, 每个为2H, 吡啶.), 7.22, 7.13 (2m, 每个为2H, PhF).

5 步骤 B. 5 - (4 - 氟苯基) - 2,4 - 二 - (4 - 吡啶基) - 嘧啶:

10

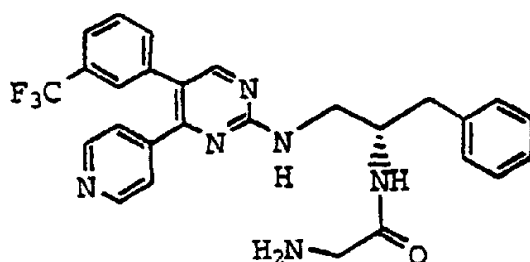


将搅拌下的 4 - 氯 - 5 - (4 - 氟苯基) - 2,6 - 二 - (4 - 吡啶基) - 嘧啶(99mg, 0.27mmol)和 10%钨 - 碳(70mg)的混合物于氢气氛下氢化 28 小时。过滤并蒸除溶剂, 随后于硅胶柱上进行闪式色谱(乙酸乙酯), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 329.2 ($M+H$) $^+$; $C_{20}H_{13}FN_4$ 理论值 328.4. ^1H -NMR ($CDCl_3$): d 8.91 (s, 1H, H-6, 嘧啶), 8.83, 8.65, 8.40, 7.45 (4m, 每个为 2H, 吡啶), 7.30 - 7.06 (m, 4H, PhF)。

实施例 12

20 2 - (((S) - 2 - N - 甘氨酸基氨基 - 3 - 苯基丙基) - 氨基) - 4 - (4 - 吡啶基) - 5 - (3 - 三氟甲基苯基) - 嘧啶盐酸盐的制备方法

25



12 - 1 2 - (((S) - 2 - N - 甘氨酸基氨基 - 3 - 苯基丙基) - 氨基) - 4 - (4 - 吡啶基) - 5 - (3 - 三氟甲基苯基) - 嘧啶盐酸盐: 于冰浴温度下, 将氯甲酸乙酯(86 μ l, 0.901mmol)加入到搅拌下的 N - (叔丁氧羰基)甘氨酸(160mg, 0.911mmol)和 4 - 甲基吗啉(110 μ l, 1.00mmol)于四氢呋喃(10ml)

中的混合物中。40 分钟后，于冰浴温度下，加入 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶(409mg, 0.911mmol)的四氢呋喃(15ml)溶液，于 1 小时内，令混合物冷却至室温。将其用二氯甲烷稀释，用碳酸氢钠水溶液洗涤，随后将有机溶液干燥并蒸发。所得产物于硅胶柱上纯化(5%甲醇/二氯甲烷)，然后溶于甲醇(2ml)并加入 4N 氯化氢/二噁烷(2ml)。室温下 1 小时后，将其蒸发并将残余物溶于二氯甲烷，随后用碳酸氢钠水溶液洗涤，将有机溶液干燥并蒸发，于硅胶上进行柱色谱(二氯甲烷—甲醇—浓氢氧化铵 = 95:5:0;90:10:0.6)，得到游离碱形式的所述标题化合物，通过向其甲醇溶液(3ml)中加入 4N 氯化氢/二噁烷(85 μ l)，随后蒸发，将其转变成盐酸盐。MS (m/z): 507.4 (M+H)⁺; C₂₇H₂₅F₃N₆O 理论值，506.5。(游离碱)。

用上述方法和适宜原料可制备下列化合物：

12-2 2-(((S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐：MS (m/z): 453.2 (M+H)⁺; C₂₇H₂₈N₆O 理论值，452.6。(游离碱)。

实施例 13

(S)-1,2-苄基乙二胺的制备方法

20

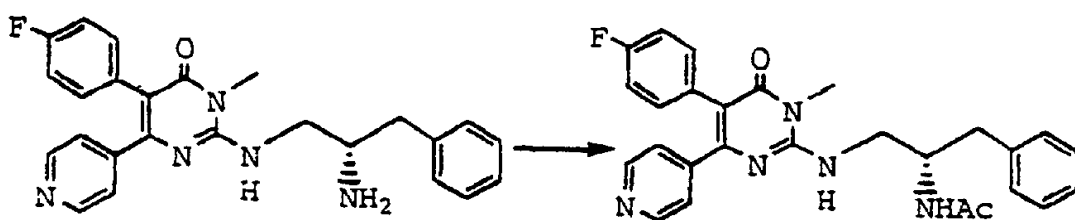


(S)-1,2-苄基乙二胺：按照所述文献 (H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treitinger 和 H. Schoenenberger, Eur, J. Med. Chem. 25, 35-44 (1990))，通过用氢化锂铝还原 L-苯丙氨酸酰胺可制备所述二胺。按照相同的方法，由 D-苯丙氨酸酰胺可制备(R)-对映体。

实施例 14

2-(((S)-2-乙酰氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮的制备方法

30



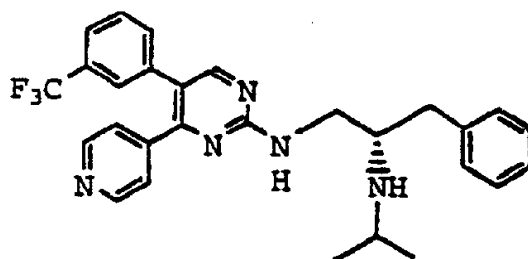
5

10 2-(((S)-2-乙酰氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮: 将 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮(25mg, 0.058mmol)和乙酸酐(200μl)的甲醇(2ml)溶液于室温下保持 1 小时。蒸发, 随后将所得产物于硅胶柱上进行色谱纯化(10%甲醇/二氯甲烷), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 472.3 (M+H)⁺; C₂₇H₂₆FN₅O₂ 理论值, 471.5。

实施例 15

15 2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐的制备方法

20



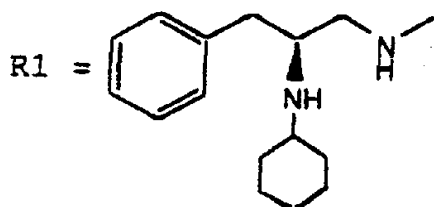
25 15-1 2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐: 将三乙酰氧基硼氢化钠(184mg, 0.868mmol)加入到搅拌下的 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶(300mg, 0.668mmol)和丙酮(50 μl, 0.675mmol)于 1, 2-二氯乙烷(4ml)中的混合物中。16 小时后, 通过加入饱和碳酸氢钠水溶液使反应中止, 随后用
30 二氯甲烷萃取, 将有机溶液干燥并蒸发。于硅胶柱上进行色谱纯化(5%甲醇/氯仿), 得到游离碱形式的所述标题化合物, 通过向其甲醇溶液(3ml)中加入 6N 盐酸盐(73 μl), 随后蒸发, 将其转变成一盐酸盐。MS (m/z):

491.7 (M)⁺; C₂₈H₂₈F₃N₅ 理论值, 491.6。 (游离碱)。

用上述方法和适宜原料可制备下列化合物:

15-2 2-(((S)-2-N-环己基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 532.0

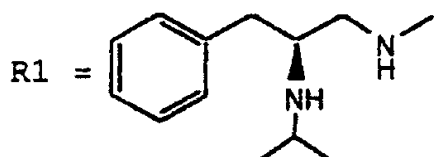
5 (M+H)⁺; C₃₁H₃₂F₃N₅ 理论值, 531.6。 (游离碱)。



10

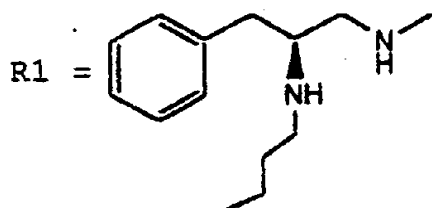
15-3 2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 439.1 (M+H)⁺; C₂₈H₃₁N₅O 理论值, 437.6。 (游离碱)。

15



15-4 2-(((S)-2-N-叔丁氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 452.1 (M+H)⁺; C₂₉H₃₃N₅ 理论值, 451.6。 (游离碱)。

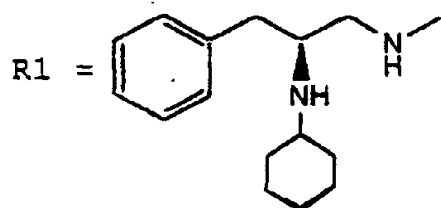
20



25

15-5 2-(((S)-2-N-环己基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 478.3 (M+H)⁺; C₃₁H₃₅N₅ 理论值, 477.7。 (游离碱)。

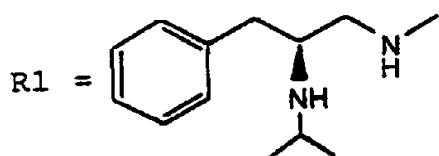
30



5

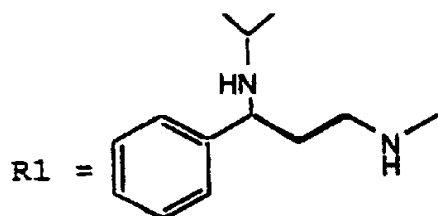
15-6 5-(4-氟苯基)-2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 442.1 (M+H)⁺; C₂₇H₂₈FN₅ 理论值, 441.6。(游离碱)。

10



15-7 5-(4-氟苯基)-2-((3-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 442.2 (M+H)⁺; C₂₇H₂₈FN₅ 理论值, 441.6。(游离碱)。

20

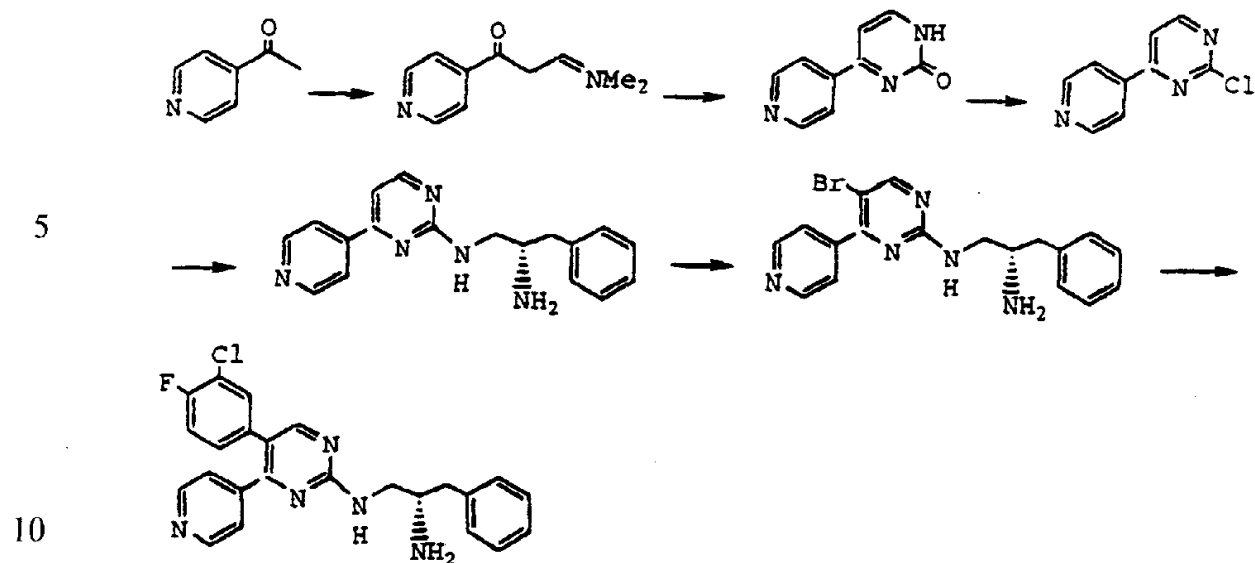


实施例 16

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐的制备方法

25

30



步骤 A: 4-(4-吡啶基)-2(1H)-嘧啶酮: 将 4-乙酰基吡啶(25ml, 226.0mmol)和双(二甲氨基)甲氧基甲烷(44ml, 293.8mmol)的混合物于 85 °C 下加热 30 分钟, 随后蒸发至干, 以回收 3-(二甲氨基)-1-(4-吡啶基)-3-丙烯-1-酮固体。将其乙醇溶液(200ml)转移至 1.13N 含有尿素(16.3g, 271mmol)的乙醇钠的乙醇溶液(200ml)中, 将混合物加热回流过夜, 然后冷却至冰浴温度。将沉淀过滤, 溶于最少量的水中并将水溶液用二氯甲烷洗涤。通过用 6N 盐酸中和由所述水溶液中沉淀出所述标题化合物并过滤。浓缩, 用最少量的水稀释并用二氯甲烷洗涤, 可由原反应物滤液中得到更多的产物。将水溶液用 6N 盐酸中和并将沉淀过滤。MS (m/z): 174.1 (M+H)⁺; C₉H₇N₃O 理论值, 173.2。

15

20

步骤 B: 2-氯-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 于氩气氛冰浴冷却下, 将 4-(4-吡啶基)-2(1H)-嘧啶酮(13.45g, 77.7mmol)和亚硫酸氯(92ml)混合。缓慢地加入 N,N-二甲基甲酰胺(13.2ml, 170.5mmol)并将混合物加热回流 1 小时。将其蒸发冰浴甲苯共蒸馏。于 0°C 下, 向所述残余物中加入水, 然后加入 10% 氢氧化铵, 直至达到中性, 随后用二氯甲烷萃取。将有机溶液干燥, 随后蒸发并将所得固体于丙酮中重结晶。MS (m/z): 192.1, 194.0 (M+H)⁺; C₉H₆ClN₃ 理论值, 191.6。

25

步骤 C: 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 将 2-氯-4-(4-吡啶基)-嘧啶(4.5g, 23.7mmol)和(S)-1, 2-苄基乙二胺(8.0g, 53.3mmol)的混合物于 100°C 下加热 25 分钟。于硅胶上进行柱色谱(二氯甲烷—甲醇—浓氢氧化铵 = 95:5:0.4), 得到所述标

30

题化合物。MS (m/z): 306.5 (M+H)⁺; C₁₈H₁₉N₅ 理论值, 305.4。

步骤 D: 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-溴-4-(4-吡啶基)-嘧啶: 将溴(787 μ l, 15.28mmol)加入到搅拌下的 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶(2.33g, 7.64mmol) 的氯仿(25ml)溶液中, 继续搅拌 2 天。将混合物于二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间配分, 有机溶液用盐水洗涤, 干燥并蒸发。所得产物于硅胶柱上纯化(二氯甲烷—甲醇—浓氢氧化铵 = 92:8:0.6)。MS (m/z): 384.0, 386.0 (M+H)⁺; C₁₈H₁₈BrN₅ 理论值, 384.0。

步骤 E: 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: 氩气氛下, 将 2-((2(S)-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-溴-4-(4-吡啶基)-嘧啶 (204mg, 0.53mmol)、2M 碳酸钠水溶液 (1.66ml, 3.32mmol) 和 3-氯-4-氟苯硼酸 (103mg, 0.637mmol) 于甲苯 (5ml) 中的混合物搅拌 10 分钟。将混合物充分脱气 (10 次), 之后加入四(三苯膦)钯 (0) (18mg, 0.016mmol)。回流下加热 16 小时后, 反应混合物用甲苯稀释并用盐水洗涤。将有机溶液干燥并蒸发, 随后于硅胶上进行柱色谱 (二氯甲烷—甲醇—浓氢氧化铵=95:5:0.4), 得到所述标题化合物, 通过向其甲醇溶液 (2ml) 中加入 6N 盐酸(64 μ l), 随后蒸发, 将其转变成盐酸盐。MS (m/z): 434.1 (M)⁺; C₂₄H₂₁ClFN₅ 理论值, 433.9。(游离碱)。

按照该方法步骤 E, 用适宜的硼酸和 5-溴嘧啶可制备下列化合物:

16-2 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 400.1 (M+H)⁺; C₂₄H₂₂FN₅ 理论值, 399.5 (游离碱)。

16-3 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-异丙基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 424.2 (M+H)⁺; C₂₇H₂₉N₅ 理论值, 423.6(游离碱)。

16-4 5-(3-乙酰氨基苯基)-2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 439.1 (M+H)⁺; C₂₆H₂₆N₆O 理论值, 438.5 (游离碱)。

16-5 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 416.3 (M+H)⁺; C₂₄H₂₂ClN₅ 理

论值, 415.9 (游离碱)。

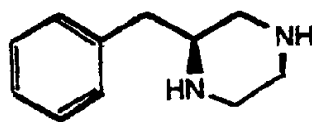
16-6 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(苯并噻吩基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 438.3 (M+H)⁺; C₂₆H₂₃N₅S 理论值, 437.6 (游离碱)。

5 16-7 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(2-萘基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶盐酸盐: MS (m/z): 432.5 (M+H)⁺; C₂₈H₂₅N₅ 理论值, 431.5 (游离碱)。

实施例 17

(S)-2-苄基哌嗪的制备方法

10



(S)-2-苄基哌嗪: 于冰浴温度下, 将氢化锂铝(1.6g, 42.16mmol)分批加入到搅拌下的(S)-2-苄基哌嗪-3, 6-二酮(3.0g, 14.70mmol)和四氢呋喃(80ml)混合物中。于冰浴温度下 30 分钟后, 将混合物搅拌下回流 4 小时。通过分批加入硫酸钠十水合物和一些甲醇使反应骤冷, 直至没有氢气放出。将其过滤, 固体用二氯甲烷洗涤数次。将合并的滤液蒸发, 得到一白色固体。MS (m/z): 177.1 (M+H)⁺; C₁₁H₁₆N₂ 理论值, 176.3。

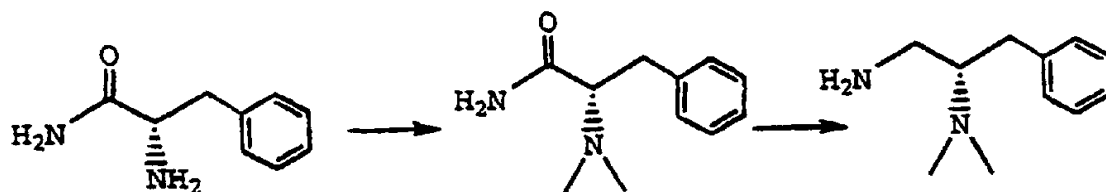
15

20

实施例 18

(S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙胺的制备方法

25



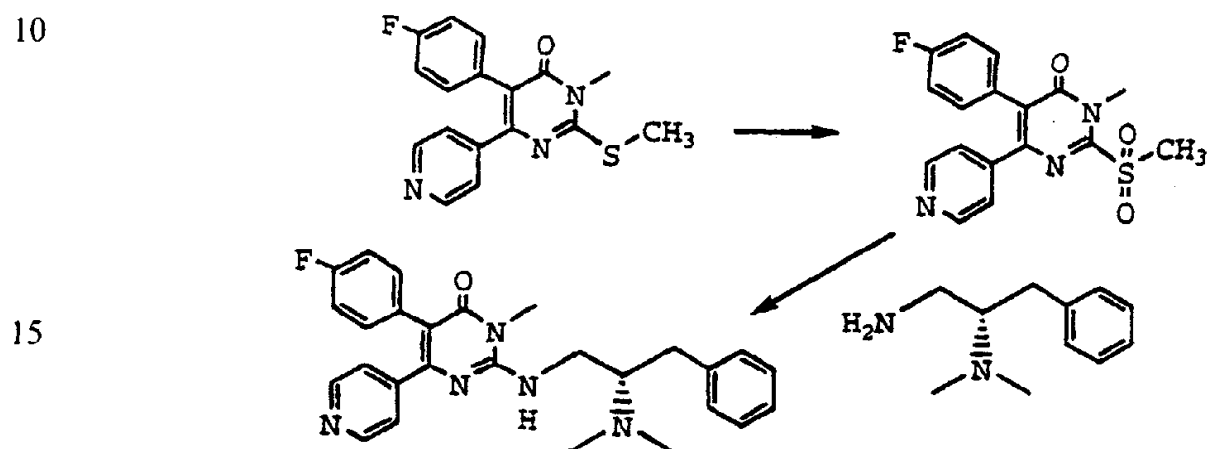
(S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙胺: 将三乙酰氧基氢化钠(13.0g, 61.3mmol)加入到搅拌下的苯丙氨酸酰胺(3.6g, 21.9mmol)和 37% 甲醛溶液(4.4ml, 58.7mmol)于 1,2-二氯乙烷(77ml)中的混合物中。搅拌 2 小时后, 通过加入饱和碳酸氢钠水溶液使反应中止, 然后加入氢氧化钾

30

颗粒，随后用二氯甲烷萃取，将有机溶液干燥并蒸发。按照所述文献的方法（H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treitinger 和 H. Schoenenberger, Eur. J. Med. Chem. 25, 35 - 44 (1990)），将所得(S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯丙酰胺用氢化锂铝还原，得到所述标题化合物。

实施例 19

2-(((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐的制备方法



- 步骤 A. 5-(4-氟苯基)-3-甲基-2-甲磺酰基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮：将 5-(4-氟苯基)-3-甲基-2-甲硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮(400mg, 1.22mmol)和 Oxone[®](过一硫酸钾, 2.3g, 3.74mmol)于甲醇(100ml)和水(45ml)中的混合物搅拌 13 小时。将溶剂浓缩至约 50ml，随后用二氯甲烷萃取。将有机溶液干燥并蒸发。无需纯化，所得白色固体直接用于下一步骤。
- 步骤 B. 2-(((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐：将 5-(4-氟苯基)-3-甲基-2-甲磺酰基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮粗产物(430mg, 1.19mmol)和(S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙胺(600mg, ~3.4mmol)的混合物于室温下搅拌 1 小时，然后于 50℃下短暂温热。于硅胶上进行柱色谱(3-5%甲醇/氯仿)，得到游离碱形式的所述标题化合物，通过向其甲醇溶液(4ml)中加入 4N 氯化氢/二噁烷(160ml, 0.64mmol)并随后蒸发，将其转变成一盐酸盐。MS (m/z): 458.0 (M+H)⁺;

$C_{27}H_{28}FN_5O$ 理论值, 457.5 (游离碱)。

实施例 20

5-(4-氟苯基)-6-(4-(2-乙酰氨基)-吡啶基)-2-烷硫基-4(3H)-嘧啶酮类化合物

5 步骤 A. 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(4-(2-乙酰氨基)-吡啶基)-丙酸乙酯:

在一钢制反应釜中, 将 2-氯异烟酸(25.0g, 0.16mmol)的 65ml 浓氢氧化铵溶液温热至 205℃ 72 小时。冷却至 23℃ 后, 用 6N HCl 将所述溶液酸化至 pH1, 随后过滤, 以除去未反应原料。将溶液真空浓缩至原
10 体积的四分之一(约 200ml), 用 1N NaOH 小心地调至 pH6。将浑浊溶液于 0℃ 下放置 20 小时后, 滤出所需的 2-氨基异烟酸。向 2-氨基异烟酸的乙醇(600ml)悬浮液中加入 47.1ml 4N 无水 HCl 的二噁烷溶液。温热至回流 20 小时后, 再加入 47.1ml 4N 无水 HCl 的二噁烷溶液并
15 再将反应温热至回流 20 小时。于通风橱中用氮气流浓缩, 随后进一步真空浓缩, 残余固体用饱和碳酸氢盐溶液(200ml)稀释, 用乙酸乙酯(2x200ml)萃取, 干燥(Na_2SO_4)。真空浓缩后, 得到所需的 2-氨基异烟酸乙酯。于 0℃ 氮气氛下, 在 5 分钟内, 向 2-氨基异烟酸乙酯的吡啶(45ml)溶液中滴加乙酰氯, 于 0℃ 2 小时后, 将反应物倾入 300g 冰上, 用乙酸乙酯(2x300ml)萃取, 水(2x100ml)洗涤, 随后用盐水(2x100ml)洗
20 涤并干燥(Na_2SO_4)。真空浓缩后, 残余物用闪式色谱法纯化(梯度洗脱, 乙酸乙酯:己烷 1:4, 然后用乙酸乙酯:己烷 1:1), 得到 2-乙酰氨基异烟酸乙酯。

于 -78℃ 在 5 分钟内, 向异丙胺(14.15ml, 101mmol)和 THF(40ml)溶液中滴加正丁基锂(38.1ml, 95mmol)。10 分钟后, 加入 4-氟苯基乙
25 酸乙酯(17.3g, 95mmol)的 40ml 无水 THF 溶液。10 分钟后, 加入 2-乙酰氨基异烟酸乙酯(6.0g, 29mmol)的 20ml 无水 THF 溶液, 将反应温热至 23℃ 过夜, 然后一批加入乙酸(95mmol)。将反应真空浓缩, 然后于饱和碳酸氢盐溶液(200ml)和乙醚(300ml)之间反复配分, 将合并的碳酸氢盐层用 10%柠檬酸中和, 乙酸酐乙酸乙酯(2x300ml)萃取。将有机层
30 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩, 得到 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(4-(2-乙酰氨基)-吡啶基)-丙酸乙酯。

步骤 B. 5-(4-氟苯基)-6-(4-(2-乙酰氨基)吡啶基))-2-硫尿嘧

啉：

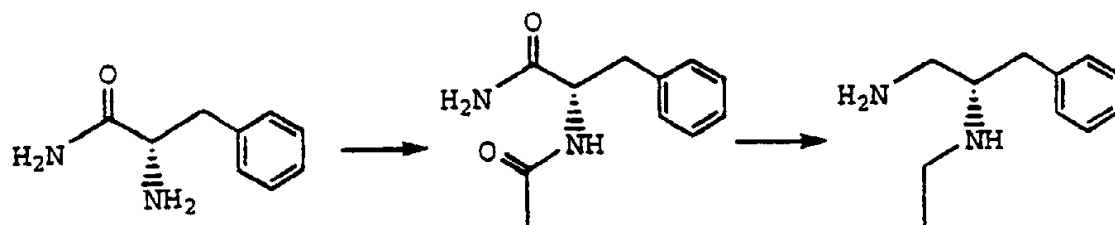
于充分搅拌下，将 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(4-(2-乙酰氨基)-吡啶基)-丙酸乙酯(1.3g, 3.78mmol)和硫脲(863mg, 11.3mmol)悬浮于无水对二甲苯(15ml)中。向所述混合物中加入吡啶鎓对甲苯磺酸盐(38mg)并用迪安-斯达克装置回流 12-16 小时，同时连续脱除水(0.1ml)。将反应混合物冷却，将黑褐色固体用布氏漏斗过滤。将收集到的固体悬浮于丙酮(25ml)中并过滤。经丙酮洗涤的产物仍含有痕量硫脲，将其用热水(20-30ml)研制除去。将产物过滤并空气干燥，随后与甲苯共沸。

10

实施例 21

(S)-2-N-乙氨基-3-苯基丙胺的制备方法

15



20

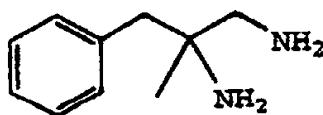
(S)-2-N-乙氨基-3-苯基丙胺：将乙酸酐(1.2ml, 12.7mmol)加入到搅拌下的 L-苯丙氨酸酰胺(1.0g, 6.10mmol)的甲醇(25ml)溶液中。室温下 1.5 小时后，将其蒸发，随后于油泵抽真空下干燥。于 55℃下，将所得 L-N-乙基苯丙氨酸酰胺(6.1mmol)用氢化锂铝(570mg, 15.0mmol)于四氢呋喃(65ml)还原 4 小时。将反应混合物倾入饱和碳酸氢钠水溶液中，随后用二氯甲烷萃取，干燥并蒸发。于硅胶上进行柱色谱(氯仿:甲醇:三乙胺 = 90:7:3)，得到黄色油状胺。MS (m/z): 179.1 (M+H)⁺; C₁₁H₁₈N₂ 理论值，178.3。

25

实施例 22

2-氨基-2-甲基-3-苯基丙胺的制备方法

30

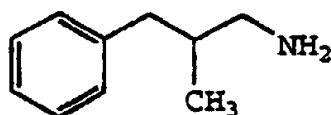


2-氨基-2-甲基-3-苯基丙胺：将市售获得的 D,L- α -甲基苯丙氨酸甲酯(5.0g, 25.7mmol)的 28%氢氧化铵水溶液(50ml)于室温下放置 3 天。将所得 D, L- α -甲基苯丙氨酸酰胺的白色沉淀过滤并干燥 (2.5g)。将该产物(2.0g, 11.22mmol)于沸腾的四氢呋喃中用氢化锂铝 (1.3g, 34.26mmol)还原 24 小时。于冰浴温度下，通过加入硫酸钠十水合物使反应中止。将所述盐过滤，随后蒸发，得到油状所述标题化合物。MS (m/z): 165.1 (M+H)⁺; C₁₀H₁₆N₂ 理论值 164.2。M. Freiburger 和 R. B. Hasbrouck, J. Am. Chem. Soc. 82, 696 - 698 (1960) 公开了另一种制备方法。

10

实施例 23

2-甲基-3-苯基丙胺的制备方法



15

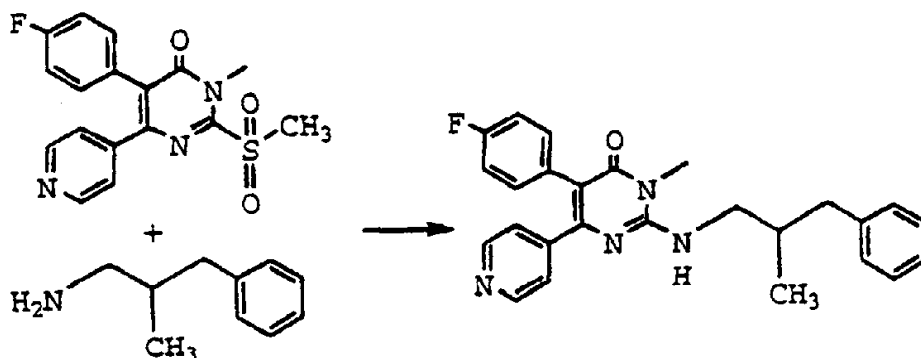
2-甲基-3-苯基丙胺：将市售获得的 2-甲基-3-苯丙酰胺(4.32g, 26.5mmol)和氢化锂铝(1.3g, 34.3mmol)于四氢呋喃(184ml)中的混合物于室温下搅拌 5 小时。将其倾入饱和硫酸钠水溶液中并用二氯甲烷萃取，随后将有机溶液干燥并蒸发，得到油状所述胺。例如 Dornow 和 Fust, Chem. Ber. 87, 984 (1954) 中公开了其他合成方法。

20

实施例 24

5-(4-氟苯基)-3-甲基-2-((2-甲基-3-苯基丙基)氨基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐的制备方法

25



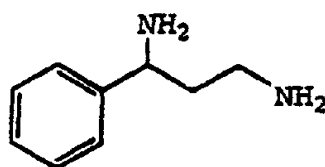
30

5-(4-氟苯基)-3-甲基-2-((2-甲基-3-苯基丙基)氨基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐: 将 5-(4-氟苯基)-3-甲基-2-甲磺酰基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮粗产物(520mg, 1.45mmol)和 2-甲基-3-苯丙酰胺(1.5g, 10.1mmol)的混合物于 50℃ 下加热 30 分钟。于硅胶上进行柱色谱(2-5% 甲醇/二氯甲烷; 己烷-丙酮 = 2:1), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 429.4 (M+H)⁺; C₂₆H₂₅FN₄O 理论值, 428.5 (游离碱)。

实施例 25

1-苯基-1,3-丙二胺的制备方法

10



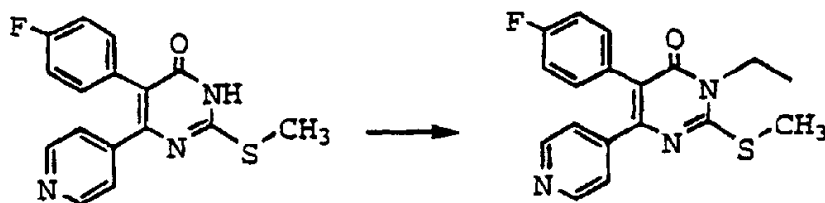
15 1-苯基-1,3-丙二胺: 如所述 (S. G. Cohen 和 S. Y. Weinstein, J. Am. Chem. Soc. 86, 725 - 728, 1964) 中所述, 将 3-苯基-3-氨基丙酸 (M. Kojima 和 J. Fujita, Bull. Chem. Soc. Jpn. 55, 1454 - 1459 (1982)) 转变成 1-苯基-1,3-丙二胺。

20 类似地是, 用上述方法和适宜的原料, 可制备 1-(2-氟苯基)-1,3-丙二胺、1-(2-甲基苯基)-1,3-丙二胺和 1-(2-氟苯基)-1,3-丙二胺。

实施例 26

3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-甲磺基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮的制备方法

25



30

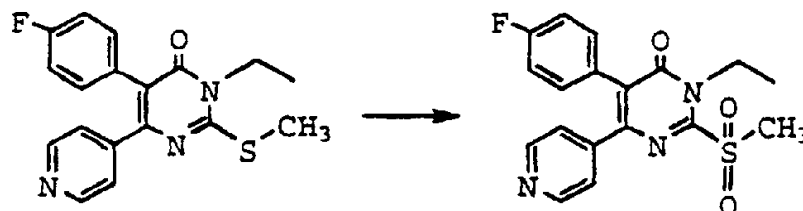
3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-甲磺基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮: 室温下, 将乙基溴(600ml, 8.03mmol)加入到搅拌下的 5-(4-氟苯基

基)-2-甲硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮(1.8g, 5.97mmol)和
 氢化钠(60%油悬浮液, 320mg, 8mmol)于 N,N-二甲基甲酰胺(60ml)的
 混合物中。2 小时和 3.5 小时后, 再加入乙基溴(2 × 600ml, 2 ×
 8.03mmol)。8 小时后, 反应混合物用乙酸中和并蒸发, 残余物溶于二
 5 氯甲烷, 有机溶液用水洗涤, 干燥并蒸发。于硅胶柱上进行闪式色谱(己
 烷-丙酮 = 3 : 1, 2 : 1), 在第二个主流份中得到固体状所述标题化合
 物。

实施例 27

3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-甲磺酰基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧
 10 啶酮的制备方法

15

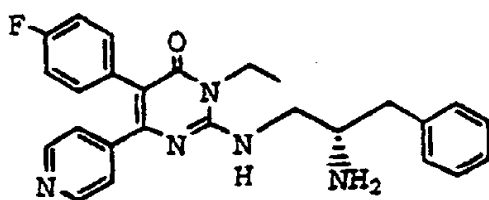


3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-甲磺酰基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧
啶酮: 将 3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-甲硫基-6-(4-吡啶基)-
 20 4(3H)-嘧啶酮(300mg, 0.88mmol)和 Oxone^R(过一硫酸钾, 2.54g,
 4.14mmol)于甲醇(71ml)和水(33ml)中的混合物搅拌 14 小时。将溶剂浓
 缩至约 35ml, 随后用二氯甲烷萃取, 干燥并蒸发, 无需纯化, 所得白
 色固体可直接用于下一步骤。

实施例 28

25 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-3-乙基-5-(4-氟苯基)-
 -6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐的制备方法

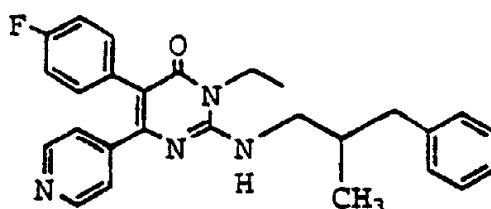
30



2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-3-乙基-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐：将 3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-甲磺酰基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮(150mg, 0.44mmol) 和(S)-1, 2-苄基乙二胺(200ml, ~1.3mmol)的混合物于 190℃下加热 4.5 小时。于 Iatrobeds^R 上进行柱色谱(氯仿:甲醇:三乙胺 = 90 : 7 : 3), 得到游离碱形式的所述标题化合物, 通过加入 2N 盐酸(165ml, 0.33mmol) 和甲醇(1.5ml)将其转变成一盐酸盐, 过滤, 得到所述标题化合物。MS (m/z): 444.0 (M+H)⁺; C₂₆H₂₇FN₅O 理论值, 443.5 (游离碱)。

实施例 29

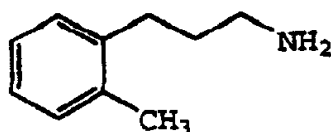
10 3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-((2-甲基-3-苯基丙基)氨基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐的制备方法



3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-((2-甲基-3-苯基丙基)氨基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮盐酸盐：将 3-乙基-5-(4-氟苯基)-2-甲磺酰基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮粗产物(320mg, 0.89mmol) 和 2-甲基-3-苯基丙胺(600ml, ~4mmol)的混合物于 60℃下加热 2 小时。于硅胶上进行柱色谱(己烷—丙酮 = 2:1; 2-5% 甲醇/二氯甲烷), 得到所述标题化合物。MS (m/z): 443.2 (M+H)⁺; C₂₇H₂₇FN₄P 理论值, 442.5。

实施例 30

3-(2-甲苯基)丙胺的制备方法



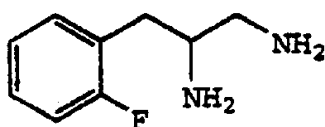
3-(2-甲苯基)丙胺：氮气氛下，将二乙基氨基甲基磷酸酯(5.0ml,

30.9mmol)加入到搅拌下的氢化钠(60%油悬浮液, 1.24g, 31mmol)的四氢呋喃(50ml)的悬浮液中。30 分钟后, 加入 2-甲基苯甲醛(3.6ml, 31.1mmol)并继续搅拌 1 小时。反应通过加入水骤冷并用二氯甲烷萃取, 随后将有机溶液干燥并蒸发。进行柱色谱(己烷; 己烷: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到油状 2-(2-甲基苯基)丙烯腈。将此产物(3.8g)、10%钨/碳(3.8g)和 12N 盐酸(11.8ml, 142mmol)于甲醇(125ml)中常压下用氢气氢化 2 天。滤除催化剂, 将溶剂蒸发。所得产物于二氯甲烷和水之间配分, 水层用 10N 氢氧化钠调至碱性, 用二氯甲烷萃取, 随后干燥并蒸发。所得产物于硅胶柱上纯化(氯仿: 甲醇: 三乙胺 = 85: 10: 5), 得到油状所述标题化合物。

实施例 31

2-氨基-3-(2-氟苯基)-丙胺的制备方法

15



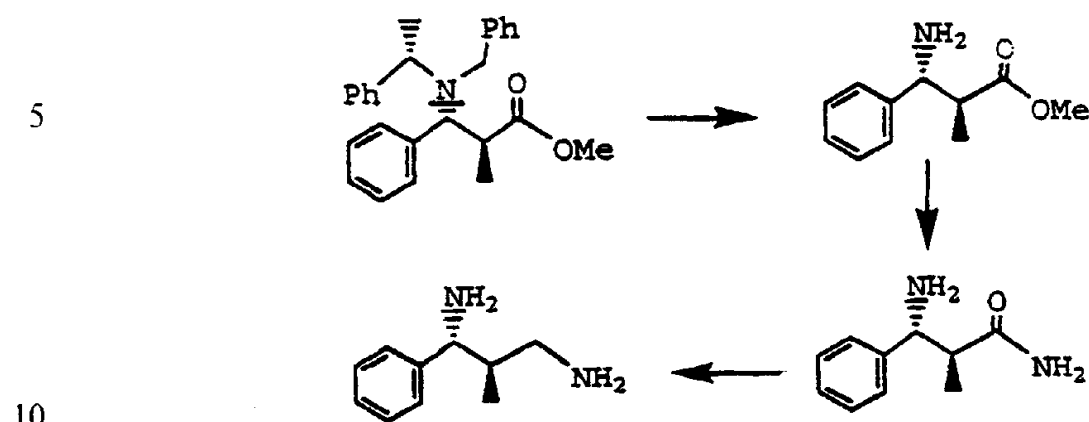
20 步骤 A. 2-氨基-3-(2-氟苯基)丙酸甲酯: 将 5g(27.3mmol) (D, L)-(2-氟苯基)丙氨酸悬浮于 50ml HCl 甲醇溶液中并于室温下搅拌 3 天。将反应混合物真空浓缩并干燥, 得到一黄色油状物。MS (m/z): 198 (M+H)⁺; C₁₀H₁₂FNO₂ 理论值, 197.2。

25 步骤 B. 2-氨基-3-(2-氟苯基)丙酰胺: 将 2-氨基-3-(2-氟苯基)丙酸甲酯悬浮于 50ml 30%氢氧化铵中并于室温下搅拌 18 小时。将混合物过滤, 用冷水洗涤并收集白色固体状 2-氨基-3-(2-氟苯基)丙酰胺。MS (m/z): 183.1 (M+H)⁺; C₉H₁₁FN₂O 理论值, 182.2。

30 步骤 C. 2-氨基-3-(2-氟苯基)丙胺: 于氢气氛下, 将 2-氨基-3-(2-氟苯基)丙酰胺小心地加入到冷却(5℃)的 LAH(1.0g, 26.3mmol)和 20ml THF 的混合物中, 然后将反应于回流下加热 10 小时。将反应冷却至 5℃并小心地用 Na₂SO₄ · 10H₂O 处理, 将所得混合物搅拌 18 小时, 然后过滤除去固体。将滤液真空浓缩, 得到一琥珀色油状物。MS (m/z): 169 (M+H)⁺; C₉H₁₃FN₂ 理论值, 168.19。

实施例 32

(1R,2R)-2-甲基-1-苯基-1,3-丙二胺的制备方法



步骤 A: (2S, 3R, α S)-3-(N-苄基-N- α -甲基苄基氨基)-2-甲基-3-苯基丙酸甲酯: 如(S). G. Davies 和 I. A. S. Walters, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1129 - 1139 (1994) 中制备 2R, 3S, α R-对映体所述方法制备。

步骤 B: (2S,3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸甲酯: 将(2S,3R, α S)-3-(N-苄基-N- α -甲基苄基氨基)-2-甲基-3-苯基丙酸甲酯(13.0g, 33.55mmol)和 10%钨-碳(13.0g)于冰醋酸(260ml)中的混合物在氢气压下氢化 24 小时。过滤除去结晶, 随后蒸发并与甲苯共蒸馏, 得到白色固体状所述标题化合物。MS (m/z): 194.2 (M+H)⁺; C₁₁H₁₅NO₂ 理论值, 193.3。

步骤 C: (2S, 3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙酰胺: 将(2S, 3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸甲酯(6.3g, 33mmol)的 2N 甲醇的氨水(20ml)和氢氧化铵(28-30%, 40ml)溶液于室温下搅拌。4 天后, 将其蒸发, 随后于硅胶短柱上进行色谱分离(二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵 = 93 : 7: 0.7; 90 : 10 : 0.8), 得到白色固体状所述酰胺。MS (m/z): 179.2 (M+H)⁺; C₁₀H₁₄N₂O 理论值, 178.2。

步骤 D: (1R,2R)-2-甲基-1-苯基-1,3-丙二胺: 于冰浴温度下, 将氢化锂铝(2.3g, 60.60mmol)分批加入到搅拌下的(2S, 3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙酰胺(2.6g, 14.59mmol)的四氢呋喃(54ml)溶液中。45 分钟后, 将混合物回流下加热 16 小时。冰浴冷却下, 反应通过加入硫酸钠十水合物和一些甲醇骤冷, 直至没有氢气放出。将固体过滤并用

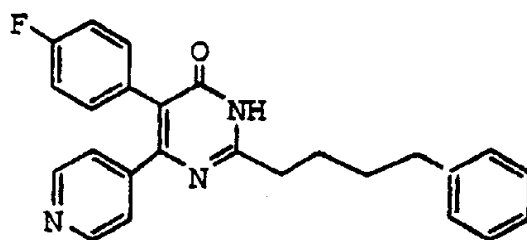
二氯甲烷洗涤，将合并的滤液蒸发，得到所述标题化合物。MS (m/z): 165.2 (M+H)⁺; C₁₀H₁₆N₂ 理论值, 164.3。

相似地，由(2R, 3S, α R) - 3 - (N - 苄基 - N - α - 甲基苄基氨基) - 2 - 甲基 - 3 - 苯基丙酸甲酯可制备对映体(1S, 2S) - 2 - 甲基 - 1 - 苯基 - 1,3 - 丙二胺。MS (m/z): 165.3 (M+H)⁺; C₁₀H₁₆N₂ 理论值, 164.3。

相似地，由(2S, 3S, α R) - 和(2R, 3R, α S) - 3 - (N - 苄基 - N - α - 甲基苄基氨基) - 2 - 甲基 - 3 - 苯基丙酸叔丁基酯 (Davies 等人, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1153 - 1155, 1993) 可制备对映体(1S, 2R) - 2 - 甲基 - 1 - 苯基 - 1,3 - 丙二胺和(1R, 2S) - 2 - 甲基 - 1 - 苯基 - 1,3 - 丙二胺。

实施例 33

5 - (4 - 氟苯基) - 2 - (4 - 苯基丁基) - 6 - (4 - 吡啶基) - 4(3H) - 嘧啶酮的制备方法

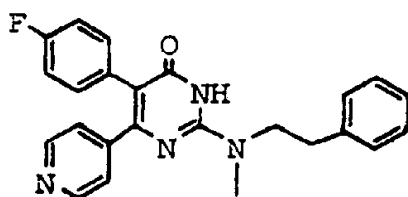


5 - (4 - 氟苯基) - 2 - (4 - 苯基丁基) - 6 - (4 - 吡啶基) - 4(3H) - 嘧啶酮：将 2 - (4 - 氟苯基) - 3 - 氧代 - 3 - (4 - 吡啶基) - 丙酸乙酯(293mg, 1.02mmol)、4 - 苯基丁烷甲脒(315mg, 1.79mmol)和吡啶鎓对甲苯磺酸盐(10mg)悬浮于对二甲苯(10ml)中。充分搅拌下，用迪安 - 斯达克装置将混合物回流，同时连续脱水。16 小时后，蒸除溶剂，产物于硅胶上经柱色谱法纯化(3%甲醇/二氯甲烷)，随后于丙酮中重结晶。MS (m/z): 400.3 (M+H)⁺; C₂₅H₂₂FN₃O 理论值, 399.5。

实施例 34

5 - (4 - 氟苯基) - 2 - (N - 甲基 - N - (2 - 苯乙基)氨基) - 6 - (4 - 吡啶基) - 4(3H) - 嘧啶酮的制备方法

5



5-(4-氟苯基)-2-(N-甲基-N-(2-苯乙基)氨基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮，用上述方法制备。MS (m/z): 401.2 (M+H)⁺;

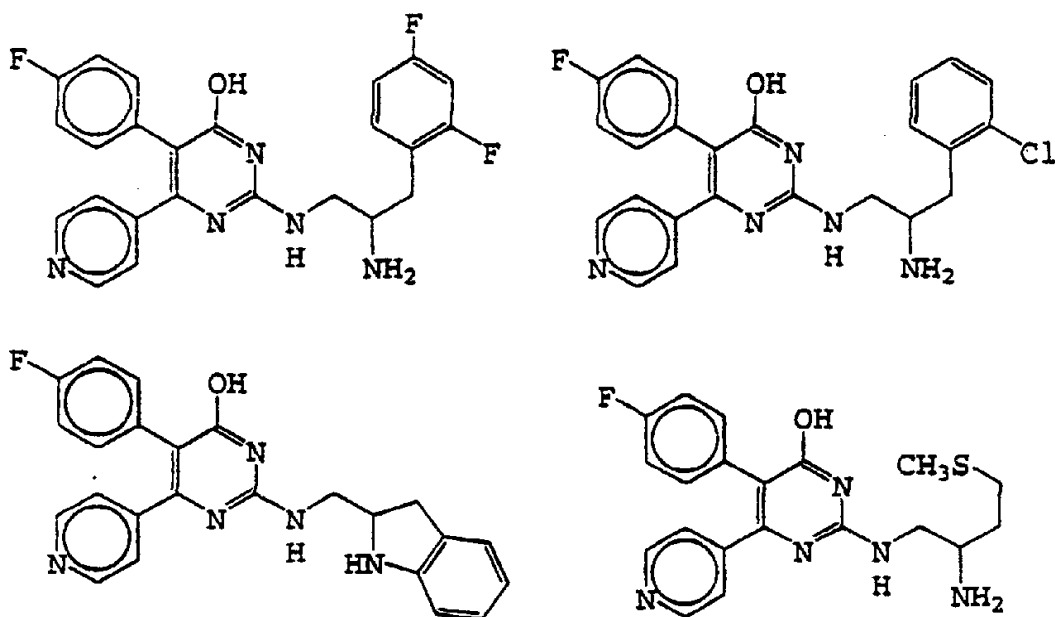
10 C₂₄H₂₁FN₄O 理论值，400.5。

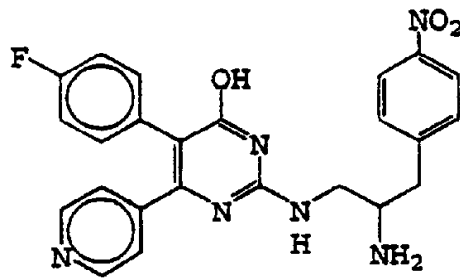
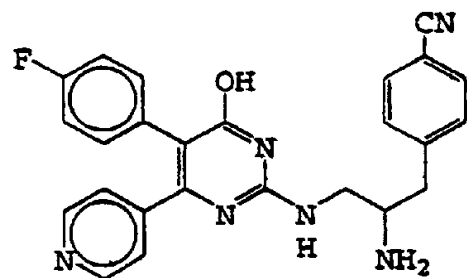
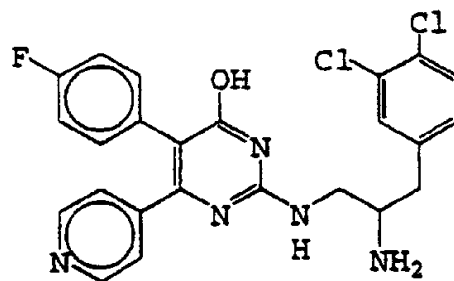
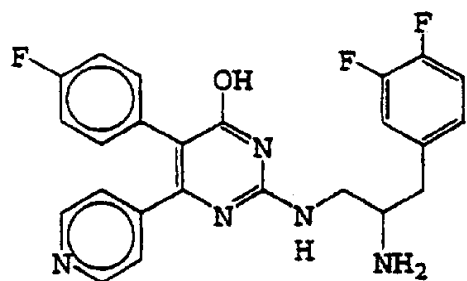
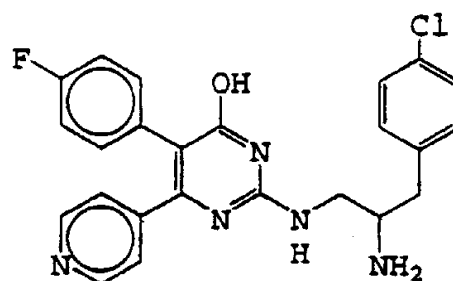
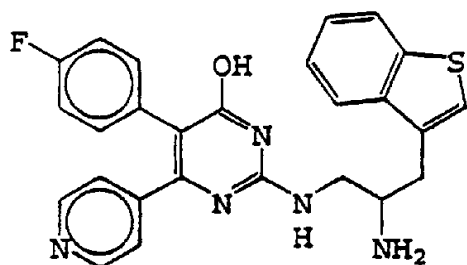
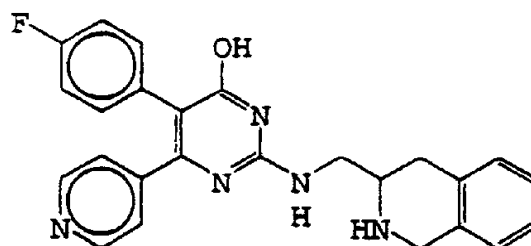
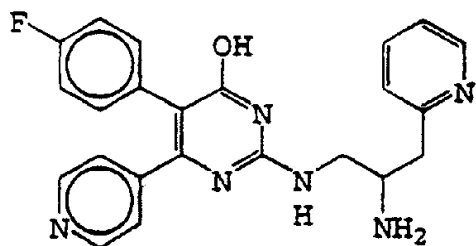
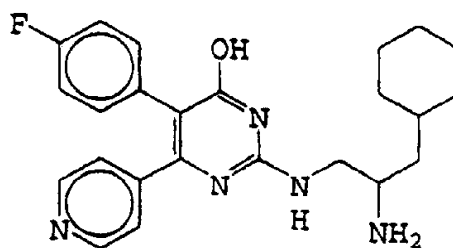
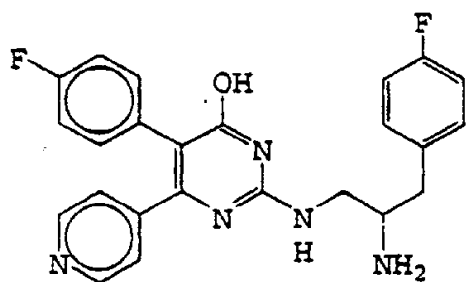
实施例 35

用实施例 1-33 所述方法可制备表 I—II 中所示化合物。

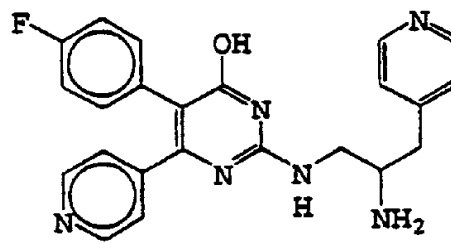
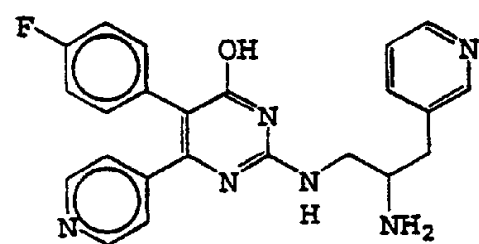
表 I

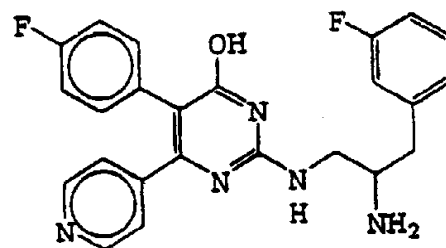
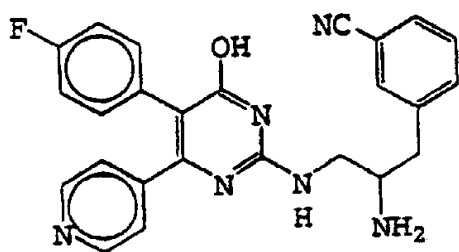
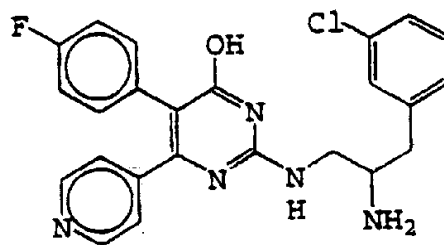
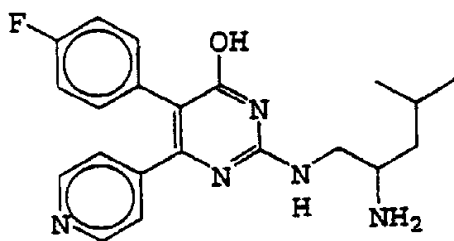
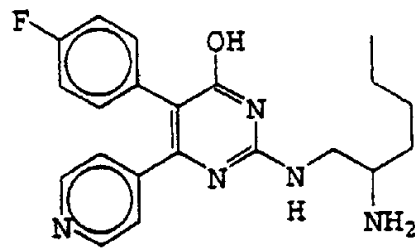
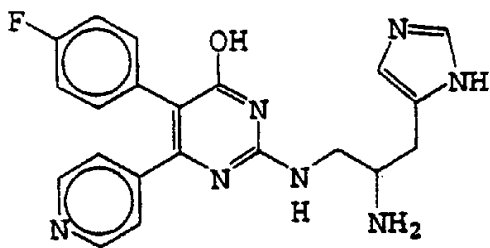
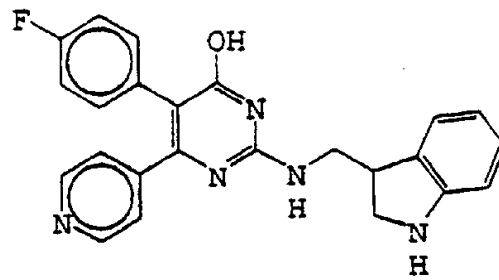
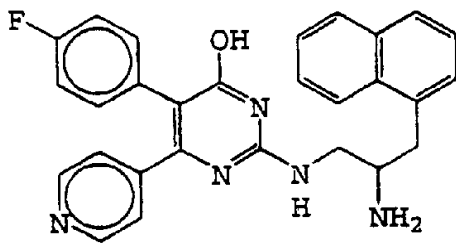
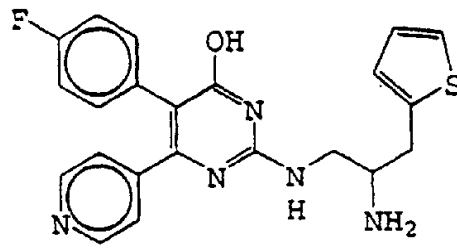
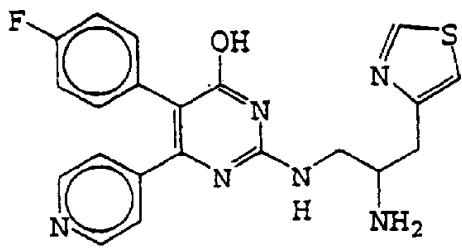
15





5





5

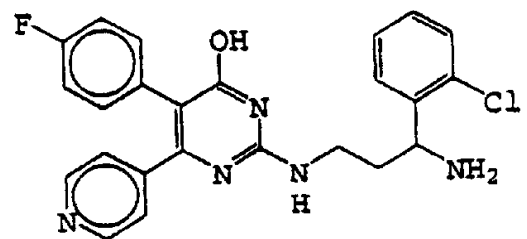
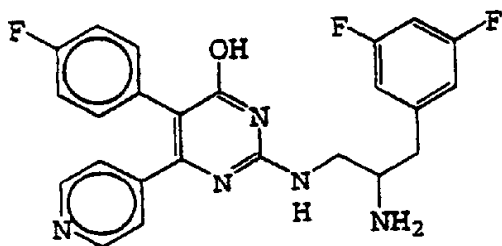
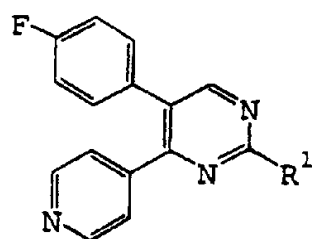
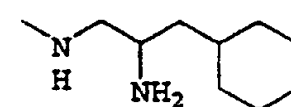
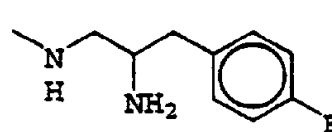
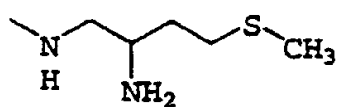
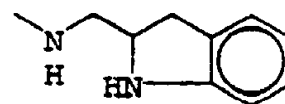
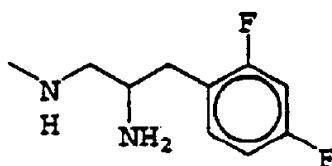
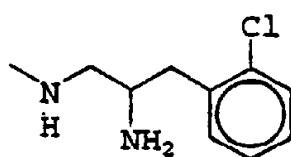
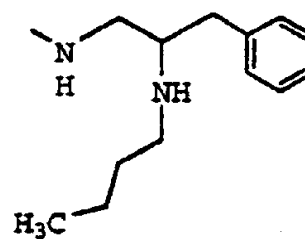
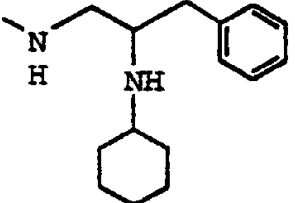
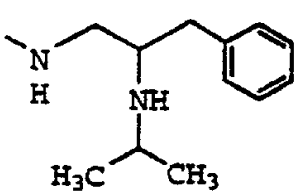
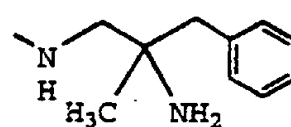
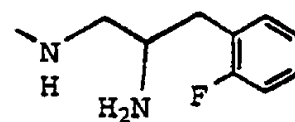
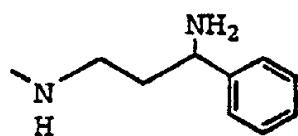
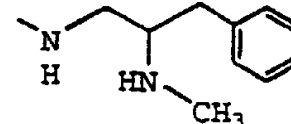
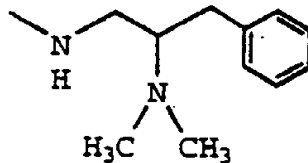
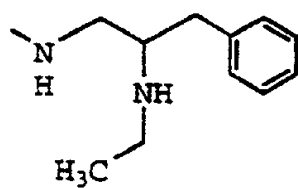
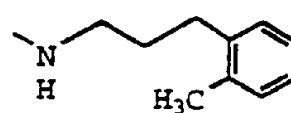
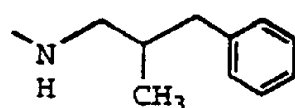
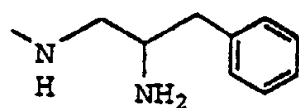


表 II

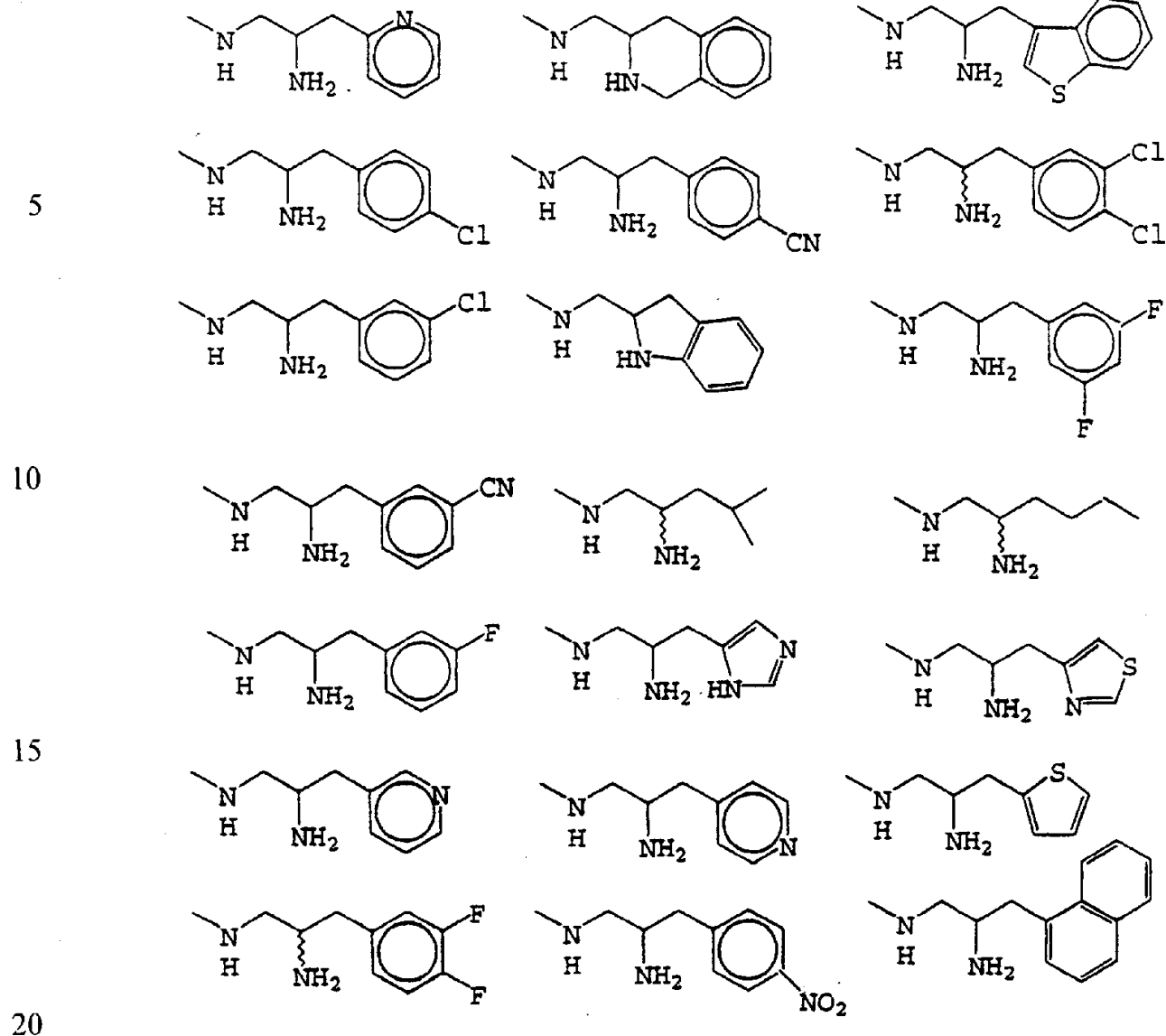


R¹

5



10



实施例 36

生物试验

下列试验用于阐明本发明化合物抑制 $\text{TNF} - \alpha$ 和 $\text{IL} - 1 - \beta$ 产生的能力。第二个试验是在口服所述试验化合物后，对小鼠中 $\text{TNF} - \alpha$ 和 $\text{I} / \text{或} \text{L} - 1 - \beta$ 的抑制作用进行测定。第三个试验，是一个胰高血糖素结合抑制的体外试验，可用于阐明本发明化合物抑制胰高血糖素结合能力。第四个试验，是一个环氧合酶($\text{COX} - 1$ 和 $\text{COX} - 2$)抑制活性体外试验，可用于阐明本发明化合物抑制 $\text{COX} - 1$ 和/或 $\text{COX} - 2$ 的能力。

脂多糖活化的单核细胞 TNF 产生试验

单核细胞的分离

通过用细菌脂多糖(LPS)活化的单核细胞，对试验化合物体外抑制

TNF 产生能力进行评价。由当地血库获取新鲜的残余的白细胞源(血小板去除法的副产物), 并在 Ficol - Paque Plus(Pharmacia)上通过密度梯度离心, 分离出外周血单核细胞(PBMC)。以 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 的浓度, 将 PBMC 悬浮于补充有 2%FCS、10mM、0.3mg/ml 谷氨酸盐、100U/ml 青霉素 G 和 100mg/ml 硫酸链霉素(完全培养基)的 DMEM 中。将细胞置于 Falcon 平底 96 孔培养皿中($200 \mu\text{l}/\text{孔}$)并于 6% CO_2 和 37°C 下培养过夜。用 $200 \mu\text{l}/\text{孔}$ 新鲜培养基清洗, 除去未粘连的细胞。将含有粘连细胞($\sim 70\%$ 单核细胞)的孔用 $100 \mu\text{l}$ 新鲜培养基再填满。

试验化合物贮存液的制备

10 将试验化合物溶于 DMZ。将化合物的贮存液制成起始浓度为 $10 - 50 \mu\text{M}$ 。最初, 将贮存液用完全培养基稀释至 $20 - 200 \mu\text{M}$, 然后用完全培养基制备每个化合物的 9 个两倍连续稀释液。

用试验化合物处理细胞并用脂多糖活化 TNF 的产生

15 将 $100 \mu\text{l}$ 每种试验化合物的稀释液加入到含有粘连单核细胞和 $100 \mu\text{l}$ 完全培养基的微滴定孔中。将单核细胞与试验化合物一起培养 60 分钟, 此时, 向每孔中加入含有 $30\text{ng}/\text{ml}$ 由大肠杆菌 K532 所得脂多糖的 $25 \mu\text{l}$ 完全培养基。将各孔再培养 4 小时, 然后除去培养物上清液, 用 ELISA 测定上清液中存在的 TNF 的数量。

TNF ELISA

20 将平底 96 孔 Corning High Binding ELISA 培养皿用 $150 \mu\text{l}/\text{孔}$ $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 鼠抗 - 人 $\text{TNF} - \alpha$ MAb(R&D Systems #MAB210)覆盖过夜(4°C)。然后于室温下, 将各孔用 $200 \mu\text{l}/\text{孔}$ 补充有 $20\text{mg}/\text{ml}$ BSA(标准 ELISA 缓冲液: 20mM , 150mM NaCl, 2mM CaCl_2 , 0.15mM 硫柳汞, pH 7.4)的无 CaCl_2 ELISA 缓冲液阻断 1 小时。清洗培养皿并用 $100 \mu\text{l}$ 试验上清液(稀释 1 : 3)或标准液再填满。标准液由 11 个 $1\text{ng}/\text{ml}$ 重组人 TNF 贮存液(R & D Systems)的 1.5 倍连续稀释液构成。于定轨摇床(300rpm)上, 将培养皿于室温下孵育 1 小时, 清洗并用 $100 \mu\text{l}/\text{孔}$ 以 4 : 1 比例生物素化的 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 羊抗 - 人 $\text{TNF} - \alpha$ (R&D systems %AB - 210 - NA)再填满。将培养皿孵育 40 分钟, 清洗并用 $100 \mu\text{l}/\text{孔}$ $0.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ 碱性磷酸酶 - 共轭的链霉抗生物素(Jackson ImmunoResearch #016 - 050 - 084)再填满。将培养皿孵育 30 分钟, 清洗并用 $200 \mu\text{l}/\text{孔}$ $1\text{mg}/\text{ml}$ 对硝基苯基磷酸酯再填满。30 分钟后, 在 V_{max} 培养皿读数器上于 405nm 下读取培

养血数据。

数据分析

将标准曲线数据调整为二级多项式并通过解该浓度方程式由它们的 OD 值确定未知的 $\text{TNF}-\alpha$ 浓度。用二级多项式，绘制 TNF 浓度对试验化合物浓度图。然后用该方程式计算引起 50%TNF 产生抑制时试验化合物的浓度。

用本领域技术人员公知的方法，通过测定 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 和/或 $\text{IL}-8$ 的浓度，表明本发明化合物还可抑制 LPS-诱导的单核细胞释放 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 和/或 $\text{IL}-8$ 。按照与上述有关 LPS 诱导的单核细胞释放 TNF- α 的试验所述相似方法，用本领域技术人员公知的方法，通过测定 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 和/或 $\text{IL}-8$ 的浓度，表明本发明化合物还可抑制 LPS 诱导的单核细胞释放 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 和/或 $\text{IL}-8$ 。这样，本发明化合物可降低升高的 TNF- α 、 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 和 $\text{IL}-8$ 浓度。将此类炎症细胞因子升高的水平降低到基础水平或再低，对于控制、缓解病程以及改善许多疾病是有利的。本发明所有化合物可用于疾病的治疗方法中，其中对于在本文所述 TNF- α -介导的疾病整个定义范围内，TNF- α 、 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 和 $\text{IL}-8$ 起着重要作用。

对小鼠 LPS-诱导的 TNF- α 产生的抑制作用

在注射脂多糖(2mg/kg, I.V.)之前，给雄性 DBA/1LACJ 小鼠施用赋形剂或于赋形剂(赋形剂由 0.5%在 0.03N HCl 中的西黄蓍胶构成)中的试验化合物。注射 LPS 后 90 分钟，采集血液并用 ELISA 对血浆中的 TNF 水平进行分析。

在单核细胞试验(LPS 诱导的 TNF 释放)中，下列化合物具有活性，其 IC_{50} 值为 $20\mu\text{M}$ 或更低：

- 25 5-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
- 5-(4-氟苯基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
- 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(2-噻吩基)-嘧啶，
- 2-(2-二乙氨基乙基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
- 30 2-(2-氨基乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
- 2-(3-氨基丙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
- 2-(4-氨基丁氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

- 2-(2,6-二氯苄基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-(2,6-二氯苄基氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-(2,6-二甲基苄基氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5 5-(4-氟苄基)-2-(2-甲氧基苄基氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苄基)-2-(4-氟苄基氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苄基)-2-苯硫基甲基-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-(苄基氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苄基)-2-(2-苄基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 10 5-(4-氟苄基)-2-(甲基-(2-苄乙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苄基)-2-((2-羟基-2-苄基-乙基)氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苄基)-2-(2-(4-羟基苄基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 15 2-(2-(4-氨基苄基)乙氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苄基)-2-(2-(4-氟苄基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 20 5-(4-氟苄基)-2-(2-(2-氟苄基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-(2-(2-氯苄基)乙氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-(2-(4-氯苄基)乙氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 25 2-(2-(3-氯苄基)乙氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-(2-(2,4-二氯苄基)乙氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 30 2-(2-(4-溴苄基)乙氨基)-5-(4-氟苄基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苄基)-2-(2-(2-甲氧基苄基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-

嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-(2-(3-甲氧基苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-((3-苯丙基)氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5 5-(4-氟苯基)-2-((1-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-(2-苯氨基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

10 5-(4-氟苯基)-2-((3-咪唑基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-((4-苯基丁基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-吡咯烷子基-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-吗啉代-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

15 5-(4-氟苯基)-2-(1-哌嗪基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(2-吡咯烷子基乙氨基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-(2-吗啉代乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-(2-哌啶子基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

20 5-(4-氟苯基)-2-(3-(2-吡咯烷酮-1-基)丙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(2,6-二氯苄基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮，

5-(4-氟苯基)-2-(2-苄基)硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮，

25

5-(4-氟苯基)-2-(3-苯丙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮，

5-(4-氟苯基)-2-(2-苯氧基乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮，

30 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯氨基乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮，

2-(2-(2-氯苄基)乙氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)

- 嘧啶酮,

5-(4-氟苯基)-2-((3-苯丙基)氨基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,

5-(4-氟苯基)-2-((1-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,

5-(4-氟苯基)-2-((3-咪唑基丙基)氨基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,

2-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

10 2-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

15 2-((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

20 2-((3-氨基-3-(2-氟苯基)丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

25 2-((2-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((3-羟基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(4-三氟甲基苯基)-嘧啶,

30 2-(((2R,3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,

2-((S)-3-苄基哌嗪基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-

嘧啶，

4-(4-吡啶基)-2-(((S)-四氢异喹啉-3-基甲基)氨基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶，

5 5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(((S)-四氢异喹啉-3-基甲基)氨基)-嘧啶，

2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶，

2-(((S)-2-N-环己基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶，

10 2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(((S)-2-N-丁氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

15 2-(((S)-2-N-环己基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

5-(4-氟苯基)-2-((3-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

20 2-(((S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶，

2-(((S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

25 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氟-4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-异丙基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

30 5-(3-乙酰氨基苯基)-2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-

吡啶基)-嘧啶,

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(苯并噻吩基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(2-萘基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,

在单核细胞试验(LPS 诱导的 TNF 释放)中, 下列化合物具有活性, 其 IC_{50} 值为 $5 \mu M$ 或更低:

10 2-(2-氨基乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(3-氨基丙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(苄基氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-苯基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

15 5-(4-氟苯基)-2-(N-甲基-N-(2-苯乙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-2-苯基-乙基)氨基-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-(4-羟基苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

20 5-(4-氟苯基)-2-(2-(4-氟苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

5-(4-氟苯基)-2-(2-(2-氟苯基)乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

25 2-(2-(2-氟苯基)乙氨基))-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(2-(4-氟苯基)乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-(2-(2,4-二氟苯基)乙氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

30 5-(4-氟苯基)-2-(3-苯丙基)氨基-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

2-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)氨基-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,

- 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯基氨基乙氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苯基)-2-(3-咪唑基丙基)-氨基-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-2-吡咯烷子基-嘧啶,
 5 5-(4-氟苯基)-2-(1-哌嗪基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 5-(4-氟苯基)-2-(2-苯基乙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,
 5-(4-氟苯基)-2-(3-苯丙基)硫基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,
 10 2-(2-(2-氯苯基)乙氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,
 5-(4-氟苯基)-2-(3-苯丙基)-氨基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,
 5-(4-氟苯基)-2-(1-甲基-3-苯基丙基)氨基-6-(4-吡啶基)-4(3H)-嘧啶酮,
 15 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 20 2-(((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-(((S)-2-N,N-二甲氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 25 2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
 2-((3-氨基-3-(2-氟苯基)丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
 30 2-((3-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
 2-((2-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-

- (4-吡啶基)-嘧啶,
- 2-((3-羟基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
- 2-(((2S,3S)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
- 5 2-(((2R,3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
- 2-((S)-3-苄基哌嗪基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
- 10 4-(4-吡啶基)-2-(((S)-四氢异喹啉-3-基甲基)氨基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
- 5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-2-(((S)-四氢异喹啉-3-基甲基)氨基)-嘧啶,
- 2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
- 15 - (3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
- 2-(((S)-2-N-环己基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
- 2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
- 20 2-(((S)-2-N-丁氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
- 2-(((S)-2-N-环己基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
- 5-(4-氟苯基)-2-(((S)-2-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
- 25 4-(4-吡啶基)-嘧啶,
- 5-(4-氟苯基)-2-((3-N-异丙氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
- 2-(((S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-5-(3-三氟甲基苯基)-嘧啶,
- 30 2-(((S)-2-N-甘氨酸基氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-甲基苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶,
- 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氯-4-氟苯基)-4-

- (4-吡啶基)-嘧啶，
 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(3-异丙基苯基)-4-
 5 (4-吡啶基)-嘧啶，
 5-(3-乙酰氨基苯基)-2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
 10 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(苯并噻吩基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(2-萘基)-4-(4-吡啶基)-嘧啶，
 2-(((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-氨基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)-4(3H)嘧啶酮。

在炎症，包括角叉菜胶爪水肿、胶原蛋白诱导的关节炎和佐剂关节炎的动物模型中，例如角叉菜胶爪水肿模型 (C. A. Winter et al Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1962) vol 111, p 544; K. F. Swingle, in R. A. Scherrer and M. W. Whitehouse, Eds., Antiinflammatory Agents, 20 Chemistry and Pharmacology, Vol. 13 - II, Academic, New York, 1974, p. 33) 和胶原蛋白诱导的关节炎 (D. E. Trentham 等人, J. Exp. Med. (1977) vol. 146, p 857; J. S. Courtenay, Nature (New Biol.) (1980), Vol 283, p 666)，本发明化合物均可表现出抗炎特性。

用 CHO/hGLUR 细胞进行 ^{125}I -胰高血糖素结合筛选

- 25 该试验公开于 WO 97/16442 中，该文献全文并入本文作为参考。
 试剂

所述试剂可如下所述制备：(a) 制备新鲜的 1M 邻二氮杂菲 (Aldrich) (198.2mg/ml 乙醇)；(b) 制备新鲜的 0.5M DTT (Sigma)；(c) 蛋白酶抑制剂混合物 (1000X)：每毫升 DMSO 含 5mg 亮抑蛋白酶肽、10mg 苄肼、40mg 杆菌肽和 5mg 大豆胰蛋白酶抑制剂并将等分试样于 -20°C 下
 30 贮存；(d) 250 μM 人胰高血糖素 (Peninsula)：将 0.5mg 的一小瓶溶于 575 μl 0.1N 乙酸 (对于非特异性结合试验，1 μl 产生的最终浓度为 1 μM)

- 并于 -20℃ 下贮存等分试样；(e) 试验缓冲液：20mM Tris (pH 7.8)、1mM DTT 和 3mM 邻二氮杂菲；(f) 含 0.1% BSA 的试验缓冲液(仅用于稀释标记；试验中最终浓度为 0.01%)：10 μ l 10% BSA(热灭活)和 990 μ l 试验缓冲液；(g) ^{125} I-胰高血糖素(NEN, 受体级, 2200 Ci/mmol)：用含 BSA 的试验缓冲液稀释至 50,000 cpm/25 μ l (试验中最终浓度为约 50pM)。

试验 CHO/hGLUR 细胞的收获

1. 由融合烧瓶中除去培养基，然后分别用 PBS(Ca, 无 Mg)和 Enzyme-free Dissociation Fluid (Specialty Media, Inc.)分别各清洗一次。
2. 加入 10ml Enzyme-free Dissoc. Fluid 并于 37℃ 下保温约 4 分钟。
3. 使细胞分离，研制，取等分试样计数并将剩余物于 1000rpm 下离心 5 分钟。
4. 将粒状沉淀以 75000 个细胞/100 μ l 再悬浮于试验缓冲液中。

以相同的试验量，用 CHO/hGLUR 细胞的膜制剂代替全细胞。以每批为基础，测定膜制剂的最终蛋白浓度。

试验

- 在式 I 化合物存在下，通过测定 ^{125} I-胰高血糖素结合的减少可以确定对胰高血糖素结合的抑制作用。所述试剂如下组合：

	化合物/ 赋形剂	250 μ M 胰高血糖素	^{125} I- 胰高血糖系	CHO/hGLUR 细胞
总结合	--/5 μ l	--	25 μ l	100 μ l
+	5 μ l/--	--	25 μ l	100 μ l
化合物非特 异性结合	--/5 μ l	1 μ l	25 μ l	100 μ l

- 于振摇器上在 275rpm 22℃ 下，将混合物孵育 60 分钟。混合物经预先润湿(0.5%聚乙烯亚胺(PEI))的 GF/C 过滤器用 Innotech Harvester 或 Tomtec Harvester 过滤，用冰冷却的 20mM Tris 缓冲液(pH 7.8)清洗四次。用 γ -闪烁计数器测定过滤器的放射性。

如此也表明，本发明化合物可抑制胰高血糖素与胰高血糖素受体的结合。

环氧合酶活性试验

通过将人单核白细胞系 THP-1 接触佛波醇酯异化，仅表达 COX-1；人骨肉瘤细胞系 143B 主要表达 COX-2。将 THP-1 细胞在补充有 10% FBS 的 RPMI 完全培养基中进行常规培养，而人骨肉瘤细胞 (HOSC) 在补充有 10% 牛胎血清最低基础培养基 (MEM-10%FBS) 中进行培养；所有细胞在含有 5% CO₂ 湿润条件下于 37℃ 下孵育。

COX-1 试验

准备 COX-1 试验，将 THP-1 细胞生长至融合，以 1:3 拆分到含 2% FBS 和 10mM 佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯 (TPA) 的 RPMI 中，并在振摇器上孵育 48 小时，防止其附着。将细胞制成粒状沉淀并以 2.5×10^6 个细胞/ml 的浓度再悬浮于 Hank's Buffered Saline (HBS) 中，以 5×10^5 个细胞/ml 的密度加入到 96 孔培养皿中。用 HBS 稀释试验化合物并加入到所需的最终浓度，将细胞再孵育 4 小时。加入花生四烯酸，达到最终浓度为 30mM，将细胞于 37℃ 下孵育 20 分钟，如下所述测定酶活性。

COX-2 试验

对于 COX-2 试验，将次融合 HOSC 进行胰蛋白酶消化并以 3×10^6 个细胞/ml 再悬浮于含有 1ng 人 IL-1b/ml 的 MEM-FBS 中，以每孔 3×10^4 个细胞的密度加到 96 孔组织培养皿中，在振摇器上孵育 1 小时，以使细胞平均分布，随后再静止孵育 2 小时，令其附着。然后用含有 2% FBS (MEM-2%FBS) 和 1ng 人 IL-1b/ml 的 MEM 替代培养基，将所述细胞孵育 18-22 小时。随后用 190ml MEM 替代培养基，加入 10ml 用 HBS 稀释的试验化合物，达到所需浓度并将细胞孵育 4 小时。除去上清液，用含 30mM 花生四烯酸的 MEM 替代，将细胞于 37℃ 下孵育 20 分钟，如下所述测定酶活性。

COX 的活性测定

与花生四烯酸一起孵育后，通过加入 1N HCl，随后用 1N NaOH 中和使反应停止，离心出粒状细胞碎片。用市售获得的 ELISA (Neogen #404110) 通过测定 PGE₂ 浓度来确定 HOSC 和 THP-1 两种细胞上清液中环氧合酶的活性。用 PGE₂ 标准曲线校准，并用市售获得的 COX-1

和 COX-2 抑制剂作标准对照。

因此，本发明所述化合物或药物组合物可用于预防和治疗类风湿性关节炎；佩吉特病；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；眼色素层炎；急性和慢性骨髓性白血病；胰腺 β 细胞破坏；骨关节炎；类风湿性骨髓炎；痛风性关节炎；肠炎疾病；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；牛皮癣；节段性回肠炎；变应性鼻炎；溃疡性结肠炎；过敏；接触性皮炎；哮喘；肌肉退化；恶病质；赖特尔综合征；I 型和 II 型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；局部缺血再灌注损伤；动脉粥样硬化；脑外伤；老年性痴呆；中风；心肌梗塞；多发性硬化；脑型疟；脓毒病；脓毒性休克；中毒性休克综合征；因感染引起的肌痛,和发烧。对于均对 TNF- α 和/或 IL-1 的抑制作用或胰高血糖素拮抗剂敏感的 HIV-1、HIV-2、HIV-3、细胞肥大病毒(CMV)、流行感冒、腺病毒、疱疹病毒(包括 HSV-1、HSV-2)和带状疱疹，本发明所述化合物和方法也具有良好作用。

本发明所述化合物还具有止痛特性并且可用于治疗疼痛疾病，例如因 IL-1 过量引起的痛觉过敏。本发明所述化合物还可通过抑制花生四烯酸/前列腺素作用路径中的酶，包括环氧合酶 (WO 96/03387, 全文并入本文作为参考) 阻止前列腺素的产生。

由于本发明所述化合物能够降低 TNF- α 和 IL-1 的浓度或者抑制胰高血糖素与其受体的结合，因此它们还可用于与阻断这类作用相关的生理研究的试验方法中。

本发明所述方法包括，给需要降低 TNF- α 、IL-1、IL-6 和/或 IL-8 水平和/或降低血糖水平的受治疗者(即动物，优选哺乳动物，最优选人)和/或可能患有类风湿性关节炎；佩吉特病；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；眼色素层炎；急性和慢性骨髓性白血病；胰腺 β 细胞破坏；骨关节炎；类风湿性骨髓炎；痛风性关节炎；肠炎疾病；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；牛皮癣；节段性回肠炎；变应性鼻炎；溃疡性结肠炎；过敏；接触性皮炎；哮喘；肌肉退化；恶病质；赖特尔综合征；I 型和 II 型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；老年性痴呆；中风；心肌梗塞；局部缺血再灌注损伤；动脉粥样硬化；脑外伤；多发性硬化；脑型疟；脓毒病；脓毒性休克；中毒性休克综合征；因感染引起的肌痛,和发烧的受治疗者，或者感染 HIV-1、HIV-2、HIV-3、

细胞肥大病毒(CMV)、流行感冒、腺病毒、疱疹病毒(包括 HSV-1、HSV-2)和带状疱疹的受治疗者施用有效量的本发明化合物、其药物上可接受的盐，或者药物组合物。

另外，本发明还包括本发明化合物或其药物上可接受的盐在制备治疗急性或慢性 TNF- α 、IL-1、IL-6 和/或 IL-8 介导的疾病，包括上述疾病的药物中的应用。而且，本发明所述化合物还可用于制备止痛药和治疗疼痛疾病例如痛觉过敏的药物。本发明所述化合物还可用于制备通过抑制人花生四烯酸/前列腺素作用路径中的酶以阻止花生四烯酸产生的药物。

另外，本发明还提供了一种药物组合物，该组合物包括有效降低 TNF- α 、IL-1、IL-6 和/或 IL-8 的量和/或有效降低血糖水平量的本发明化合物和药物上可接受的载体或稀释剂，并且如果需要还可含有其他活性成份。本发明所述化合物可通过任何适宜的方式，优选以药物组合物适宜的方式，并且以有效治疗剂量施用。本发明的有效治疗剂量需要阻止疾病的发展或者防止与所述疾病相关的组织损伤，这是本领域普通技术人员用常规方法容易确定的。

对于 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 介导的疾病和/或高血糖症的治疗，可以以含有常规药物上可接受的载体、佐剂和赋形剂的单位剂型通过口服、非肠道、通过喷雾吸入、直肠或局部施用本发明所述化合物。本文所用术语非肠道包括皮下、静脉内、肌肉、胸骨内、输注方法或腹膜内。

用本发明所述化合物和/或本发明组合物治疗 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 介导的疾病和/或高血糖症的剂量范围可基于各种不同因素，这些因素包括疾病的类型、患者的年龄、体重、性别、身体状况、疾病的严重程度、用药方式和所用特定化合物。这样，所述剂量范围可以在很宽范围内变化，但通常用常规方法即可确定。可用于本文所述所有应用方法的剂量规则为每天每公斤体重约 0.01mg-30mg，优选约 0.1mg-10mg/kg，更优选约 0.25mg-1mg/kg。

按照药剂学常规方法，可将本发明所述药物活性化合物进行加工，制成适于患者包括人及其他动物施用的药物制剂。

口服施用，所述药物组合物可以是例如胶囊剂、片剂、悬浮液或液剂。所述药物组合物优选制备成含有给定所述活性成份的单位剂

型。例如，它们可含有约 1-2000mg, 优选约 1-500mg, 更优选约 5-150mg 活性成份。对于人或其他动物，适宜的日剂量可以根据患者的情况及其他因素而变化，但可再次用常规方法确定。

所述活性成份还可以以含有适宜载体包括生理盐水、葡萄糖或水的组合物形式经注射施用。非肠道施用的日剂量范围为总体重的约 0.1-30mg/kg, 优选约 0.1-10mg/kg, 并且更优选约 0.25-1mg/kg。

注射剂例如无菌注射水剂或油性悬浮剂可用适宜的分散剂或润湿剂和悬浮剂按照公知方法配制。所述无菌注射剂还可以是无毒的非肠道施用可接受的稀释剂或溶剂的注射溶液或悬浮液，例如 1,3-丁二醇溶液。可供施用的可接受的载体和溶剂是水、生理食盐水和等渗氯化钠溶液。另外，无菌不挥发油通常可用作溶剂或悬浮介质。为此，任何温和的不挥发油均可使用，包括合成的单一或二甘油酯。另外，在注射剂中也可使用脂肪酸例如油酸。

直肠用药的栓剂可通过将所述药物与通常温度下为固体，而在直肠内为液体并因此在直肠中熔融同时释放出所述药物的适宜的无刺激赋形剂例如可可脂和聚乙二醇混合制备。

本发明活性成份的适于局部施用的剂量为 0.1mg-150mg, 每日施用 1-4 次，优选一次或两次。局部施用，所述活性成份占所述制剂的 0.001-10% w/w 例如 1%-2%(重量比)，尽管其所占比例可大于 10% w/w, 但优选不大于 5% w/w, 并且更优选占所述制剂的 0.1%-0.1%。

适于局部施用的制剂包括适于经皮肤渗透的液体或半液体(例如擦剂、洗剂、软膏剂、乳剂或糊剂)适于眼、耳或鼻施用的滴剂。

用药时，本发明所述化合物通常与一种或多种同所述用药方式相适宜的佐剂混合。所述化合物可与乳糖、蔗糖、淀粉、链烷酸纤维素酯、硬脂酸、滑石、硬脂酸镁、二氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、阿拉伯胶、明胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合，并可制成常规施用的片剂或胶囊剂。另外，本发明化合物可溶于生理盐水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、花生油、棉花籽油、芝麻油、西黄蓍胶和/或各种缓冲液。其他佐剂和用药方式是药物领域公知的。所述载体或稀释剂可包括缓释材料，例如单独或与蜡混合的硬脂酸单甘油酯或硬脂酸二甘油酯，或者本领域公知的其他材料。

所述药物组合物可以配制成固体形式(包括颗粒剂、粉剂或栓剂)或

液体形式(例如溶液、悬浮液或乳液)。所述药物组合物可进行常规的藥物操作例如灭菌和/或可含有常规佐剂,例如防腐劑、穩定劑、潤湿劑、乳化劑、緩沖液等。

适于口服的固体剂型可包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。

5 在此类固体剂型中,所述活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在通常情况下,除了惰性稀释剂以外的其他物质,此类剂型还可含有例如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可含有缓冲剂。片剂和丸剂还可再用肠溶包衣。

10 适于口服的液体剂型可包括含有本领域常用惰性稀释剂例如水的药物上可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。此类组合物还可含有佐剂例如润湿剂、甜味剂、调味剂和香料。

本发明化合物可具有一个或多个不对称碳原子并且可以以光学异构体形式以及其外消旋或非外消旋混合物形式存在。按照常规方法,
15 通过拆分外消旋混合物,例如通过形成非对映体盐、通过用光学活性酸或碱处理,可获得所述光学异构体。适宜的酸的实例是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸,然后通过结晶分离所述非对映体混合物,随后由该盐中游离出所述光学活性碱。分离光学异构体的另一种方法包括,利用最佳选择的手性
20 色谱柱,以最大限度地分离对映体。另一种可供使用的方法包括,通过将本发明化合物与光学纯的酸反应,合成无活性形式或光学纯异氰酸酯形式的共价非对映体分子,所述合成的非对映体可经常规方法例如色谱法、蒸馏法、结晶法或升华法分离,然后水解,释放出所述对映异构体纯的化合物。用光学活性原料同样可以获得本发明光学活性
25 化合物。这些异构体可以是游离酸、游离碱、酯或盐的形式。

本发明所述化合物可以以与无机酸或有机酸生成的盐的形式使用。所述盐包括,但不限于,下列盐:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基磺
30 酸盐、乙磺酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈

酸盐、果酸盐、过硫酸盐、2-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一烷酸盐。另外，碱性含氮基团可以用如低级烷基卤化物的试剂季铵化，例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯，长链卤化物例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物，芳烷基卤化物如苄基、苯乙基溴化物等。这样，可获得水溶或油溶的或者可分散的产物。

可用于形成药物上可接受的酸加成盐的酸的实例包括如盐酸、硫酸和磷酸的无机酸以及如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸的有机酸。其他实例包括与碱金属或碱土金属形成的盐例如钠、钾、钙或镁盐或者与有机碱形成的盐。

当本发明所述化合物作为活性药物制剂施用，它们还可以与一种或多种本发明化合物或其他制剂结合使用。在结合施用，所述治疗剂可以配制成可在同一时间或不同时间给药的独立的组合物，或者所述治疗剂可以单一的组合物形式给药。

上文只用于阐明本发明，而无意将本发明限定到所述化合物上。对于本领域技术人员显而易见的变化和改变均被认为在权利要求定义的本发明范围和精神内。

由上述描述，本领域技术人员可以容易地确定本发明的必要特征，并且在不脱离本发明精神和范围的情况下，可以对本发明做出各种变化和修饰，以使其与各种使用情况和条件相适应。