



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104739839 A

(43) 申请公布日 2015.07.01

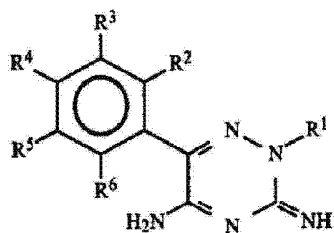
- (21) 申请号 201510119997.7 *A61P 25/14*(2006.01)
- (22) 申请日 2007.07.13 *A61P 25/28*(2006.01)
- (30) 优先权数据 *A61P 25/16*(2006.01)
0613836.6 2006.07.13 GB *A61P 29/00*(2006.01)
A61P 25/06(2006.01)
- (62) 分案原申请数据 *A61P 25/00*(2006.01)
200780034119.9 2007.07.13 *A61P 25/22*(2006.01)
- (71) 申请人 格林威治大学 *A61P 25/18*(2006.01)
地址 英国伦敦 *A61P 25/02*(2006.01)
- (72) 发明人 迈克尔·里奇 劳伦斯·哈比格
迪特·里德尔 保罗·巴勒克拉夫
- (74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277
代理人 刘新宇 李茂家
- (51) Int. Cl.
A61K 31/53(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 27/06(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)

权利要求书4页 说明书36页

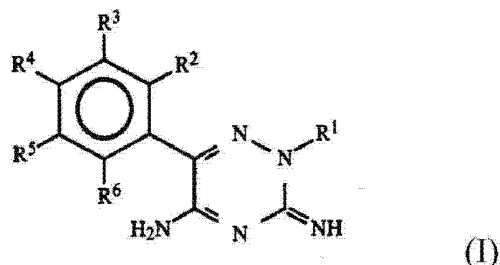
(54) 发明名称
三嗪衍生物的新医学用途

(57) 摘要

本申请涉及三嗪衍生物的新医学用途。式(1)的化合物,特别是当R¹为任意取代的烷基、芳烷基或杂环基-烷基时,显示具有作为钠通道阻滞剂或作为抗叶酸制剂的活性。公开了当R¹为芳烷基或杂环基-烷基时的一些新化合物。



1. 式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物用于制备用于治疗以下疾病的药物的用途：癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑损伤和脑缺血、中风、头部损伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿兹海默症、帕金森病、慢性炎症痛、神经病理性痛、偏头痛、双相障碍、妄想症、焦虑症和认知障碍、精神分裂症和三叉自主神经性头痛，



其中

R^1 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{1-3} 烷基芳基、 C_{1-3} 烷基-杂环基、或 C_{3-10} 环烷基，其任何一个任意地由一个以上的以下基团取代：卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 至 R^6 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、链烯基、炔基或烷氧基（均由卤素、羟基和芳基的一个以上任意取代）、氨基、单或双取代的氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中

R^2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、链烯基、炔基或烷氧基（均由卤素、羟基和芳基的一个以上任意取代）、氨基、单或双取代的氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基；以及 R^3 至 R^6 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、链烯基、炔基或烷氧基（均由卤素、羟基和芳基的一个以上任意取代）、氨基、单或双取代的氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中 R^1 为烷基、卤代烷基、烷基-杂环基、链烯基、苄基、由一个以上的以下基团取代的苄基：卤素、烷基、烷氧基、或卤代烷基； R^2 至 R^6 独立地选自氢和卤素。

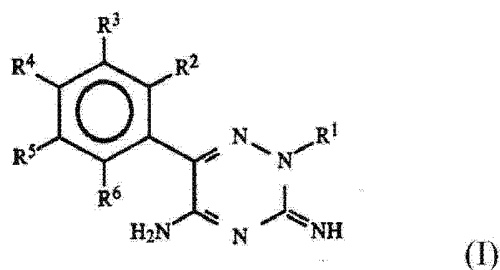
4. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的用途，其中 R^2 至 R^6 独立地选自氢和卤素， R^1 为 C_{1-6} 烷基。

5. 根据权利要求 1 所述的用途，其中式 (I) 的化合物选自

- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-异丙基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-正丙基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2-戊氧基苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-苄基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-异丙基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-正丙基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-异丁基-1,2,4-三嗪；
- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-正丁基-1,2,4-三嗪；

- 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-烯丙基-1,2,4-三嗪；
 5-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
 5-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-丙基-1,2,4-三嗪；
 5-氨基-6-(2-氟-3-氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(2,4-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氟乙基)-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氟乙基)-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,4-三嗪；
 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2-二氟乙基)-1,2,4-三嗪。

6. 式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物：



其中

R^1 为 C_{1-3} 烷基芳基或 C_{1-3} 烷基-杂环基, 其任意地由以下任一个取代: 卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 (不包括未取代的苯基)；

R^2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、链烯基、炔基或烷氧基 (均由卤素、羟基和芳基的一个以上任意

取代)、氨基、单或双取代的氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基;以及 R³至 R⁶独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、链烯基、炔基或烷氧基(均由卤素、羟基和芳基的一个以上任意取代)、氨基、单或双取代的氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中 R¹为取代的苄基、哌啶基-甲基、呋喃基-甲基或噻吩基-甲基。

8. 根据权利要求7所述的化合物,其选自

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-氟苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3'-氟苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-氟苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2',3'-氟苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3'-氯苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-氯苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-甲氧基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3'-甲氧基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-甲氧基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-氯苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-三氟甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3'-三氟甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-三氟甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-氟-3'-三氟甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3-噻吩基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3-咪喃基-甲基)-1,2,4-三嗪;

5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(哌啶-4-基-甲基)-1,2,4-三嗪。

三嗪衍生物的新医学用途

[0001] 本申请是申请日为 2007 年 7 月 13 日,申请号为 200780034119.9,发明名称为“三嗪衍生物的新医学用途”的申请的分案申请。

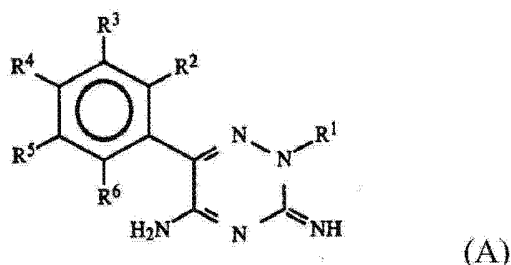
技术领域

[0002] 本发明涉及三嗪化合物作为钠通道阻滞剂和抗叶酸制剂以及用于制备治疗相关疾病的药物的用途。

背景技术

[0003] 美国专利 4,649,139 公开了式 (A) 的化合物:

[0004]



[0005] 其中 R^1 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 C_{3-10} 环烷基,其任何一个可任意地取代, R^2 至 R^6 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、链烯基、炔基或烷氧基(均由卤素、羟基和芳基的一个以上任意取代)、氨基、单或双取代的氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基,或连接 R^2 至 R^6 的任何相邻的两个以形成 $(-CH=CH-CH=CH-)$ 基团。其公开了:这些化合物在治疗心功能异常中是活性的,特别在治疗心律失常中是有用的。

[0006] 本发明基于以下发现:式 (A) 中的化合物和其某些新衍生物为有效的钠通道阻滞剂,因此显示作为在治疗哺乳动物疾病中的电压依赖性钠通道阻滞剂是有用的,特别是在治疗以下疾病中是有价值的:癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑损伤和脑缺血、中风、头部损伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿兹海默症、帕金森病、慢性炎症痛、神经病理性痛、偏头痛、双相障碍、妄想症、焦虑症和认知障碍、精神分裂症和三叉自主神经性头痛。一些化合物还显示抗叶酸制剂活性,因此显示作为抗叶酸制剂用于治疗哺乳动物癌症及作为抗疟药对抗间日疟原虫和恶性疟原虫疟疾的价值。

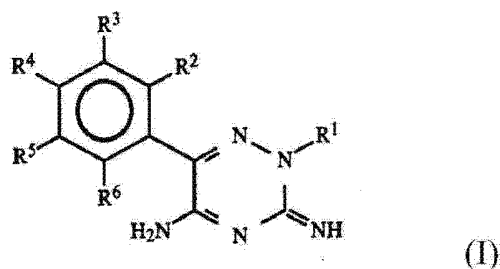
发明内容

[0007] 因此,本发明提供式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物的以下用途:

[0008] (a) 作为电压依赖性钠通道阻滞剂用于治疗哺乳动物疾病,特别地,特别是人类的以下疾病:癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑损伤和脑缺血、中风、头部损伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿兹海默症、帕金森病、慢性炎症痛、神经病理性痛、偏头痛、双相障碍、妄想症、焦虑症和认知障碍、精神分裂症和三叉自主神经性头痛;

[0009] (b) 作为抗叶酸制剂用于治疗哺乳动物疾病,特别用于治疗哺乳动物癌症及作为抗疟药对抗间日疟原虫和恶性疟原虫疟疾,尤其是在人类中;

[0010]



[0011] 其中

[0012] R^1 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{1-3} 烷基-芳基、 C_{1-3} 烷基-杂环基或 C_{3-10} 环烷基,将其任何一个任意地由卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;

[0013] R^2 至 R^6 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、链烯基、炔基或烷氧基(均由卤素、羟基和芳基的一个以上任意取代)、氨基、单或双取代的氨基、链烯氧基、酰基、酰氧基、氰基、硝基、芳基和烷硫基。

[0014] 本发明进一步包括使用式(I)的化合物以制备用作钠通道阻滞剂或抗叶酸制剂或抗疟药,特别是用于治疗上述各疾病的药物。

[0015] 关于 C_{1-10} 烷基, R^1 适合为未取代的 C_{1-6} 烷基,典型地为甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基或正丁基。

[0016] 关于 C_{2-10} 链烯基, R^1 可为未取代的 C_{2-6} 链烯基,如烯丙基。

[0017] 关于 C_{3-10} 环烷基, R^1 典型地为环己基,由一个以上的以下基团任意取代:卤素、卤代烷基或烷氧基例如氯、氟、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。

[0018] 关于 C_{1-3} 烷基芳基, R^1 典型地为苄基,其中苯基任意地由一个以上的以下基团取代:卤素、卤代烷基或烷氧基例如氯、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基或乙氧基。

[0019] 关于 C_{1-3} 烷基-杂环基, R^1 适合为任意N-取代的哌啶基-甲基,或噻吩基-甲基或呋喃基-甲基。

[0020] R^2 至 R^6 取代的苯环适当地包含一个、两个或三个取代基。

[0021] 当除氢之外时, R^2 至 R^6 优选选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-7} 烷氧基。特别优选的取代基为2,3或2,4或2,5或3,5或2,3,5二或三卤代(特别是氯代和/或氟代)。

[0022] 在优选种类的化合物中, R^1 不为氢。

[0023] 在另一优选种类的化合物中, R^2 不为氢。

[0024] 在进一步优选种类的化合物中, R^1 和 R^2 均不为氢。

[0025] 在优选种类的式(I)的化合物中:

[0026] R^1 为 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{1-3} 烷基-芳基或 C_{1-3} 烷基-杂环基,其任何一个任意地由卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代; R^2 至 R^6 独立地选自氢和卤素。

[0027] 在一组有利的具有神经保护性的化合物中, R^1 为 C_{1-4} 烷基,任意地由 CF_3 取代,例如甲基、乙基、正丙基、异丁基、正丁基和三氟丙基, R^2 和 R^3 ,或 R^2 和 R^4 ,或 R^2 和 R^5 ,或 R^3 和 R^5 ,或 R^2 、 R^3 和 R^5 为卤代,特别是氯代和/或氟代。

[0028] 在式(I)中,存在一组化合物,其中 R^1 为氢, R^2 至 R^6 独立地选自氢、卤素、卤代烷基

和卤代烷氧基。

[0029] 在式 (I) 中, 存在一组化合物, 其中 R^1 为烷基, 羟烷基, 卤代烷基, 杂环烷基, 链烯基, 酰胺基 (carboxamido), 苄基, 由卤素、烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷基或酰胺基取代的苄基, R^2 至 R^6 独立地选自氢和卤素。

[0030] 在式 (I) 中, 存在一组化合物, 其中 R^2 至 R^6 为氢, R^1 为氢或烷基。

[0031] 新的式 (I) 的化合物形成本发明的另一方面。

[0032] 特别地, 认为其中 R^1 为任意取代的 C_{1-3} 烷基 - 杂环基或任意取代的 C_{1-3} 烷基 - 芳基 (不包括未取代的苄基) 的式 (I) 的化合物为新化合物。

[0033] 式 (I) 的示例性化合物为:

[0034] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-异丙基-1,2,4-三嗪;

[0035] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-正丙基-1,2,4-三嗪;

[0036] 5-氨基-6-(2-戊氧基苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪;

[0037] 5-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪;

[0038] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪;和

[0039] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-苄基-1,2,4-三嗪。

[0040] 另外, 式 (I) 的化合物包括:

[0041] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪;

[0042] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-异丙基-1,2,4-三嗪;

[0043] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-正丙基-1,2,4-三嗪;

[0044] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-异丁基-1,2,4-三嗪;

[0045] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-正丁基-1,2,4-三嗪;

[0046] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-烯丙基-1,2,4-三嗪;

[0047] 5-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪;

[0048] 5-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-丙基-1,2,4-三嗪;

[0049] 5-氨基-6-(2-氟-3-氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪;

[0050] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,4-三嗪;

[0051] 5(3)-氨基-6-(2,4-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪;

[0052] 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪;

[0053] 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪;

[0054] 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪;

[0055] 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪;

[0056] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪;

[0057] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氟乙基)-1,2,4-三嗪;

- [0058] 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪；
- [0059] 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪；
- [0060] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氟乙基)-1,2,4-三嗪；
- [0061] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,4-三嗪；
- [0062] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2-二氟乙基)-1,2,4-三嗪。
- [0063] 另一组式(I)的化合物包括：
- [0064] 3,5-二氨基-6-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-三嗪，
- [0065] 3,5-二氨基-6-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-三嗪，
- [0066] 3,5-二氨基-6-苯基-1,2,4-三嗪，
- [0067] 3,5-二氨基-6-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-三嗪，
- [0068] 3,5-二氨基-6-(2-三氟甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪。
- [0069] 式(I)的新化合物包括：
- [0070] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-氟苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0071] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3'-氟苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0072] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-氟苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0073] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2',3'-二氟苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0074] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3'-氯苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0075] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-氯苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0076] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0077] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-甲氧基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0078] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3'-甲氧基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0079] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-甲氧基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；
- [0080] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-氯苯基-甲基)-1,2,4-三嗪；

[0081] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-三氟甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

[0082] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3'-三氟甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

[0083] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(4'-三氟甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

[0084] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(2'-氟-3'-三氟甲基苯基-甲基)-1,2,4-三嗪;

[0085] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3-噻吩基-甲基)-1,2,4-三嗪;

[0086] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(3-呋喃基-甲基)-1,2,4-三嗪;

[0087] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(N-叔丁氧羰基-哌啶-4-基-甲基)-1,2,4-三嗪;

[0088] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-(哌啶-4-基-甲基)-1,2,4-三嗪。

[0089] 式(I)的化合物的盐的用途形成本发明的一方面。优选的盐为药学上可接受的酸加成物。合适的药学上可接受的酸加成盐包括用有机和无机酸形成的那些,例如来自盐酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、丙二酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、草酰乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯-磺酸、谷氨酸、萘甲酸和羟乙磺酸。乙基磺酸盐(Esylate)(乙烷磺酸盐)、乙二磺酸盐(1,2-乙烷磺酸盐)、苹果酸盐、扁桃体酸盐、苯甲酸盐和水杨酸盐也是合适的。

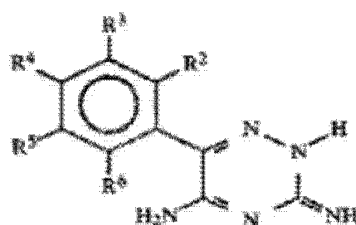
[0090] 在制备式(I)的化合物中,该化合物或其盐可作为反应的溶剂合物或结晶溶剂或其组分而获得。该溶剂合物的用途形成本发明的另一方面。合适的药学上可接受的溶剂合物包括水合物。

[0091] 本发明包括在其范围内的式(I)的化合物和其盐和溶剂合物的所有互变异构体、对映异构体和多晶型的用途。

[0092] 式(I)的化合物可合适地通过公开于上述美国专利4,649,139中的步骤来制备,在此将该专利的全部公开引入以作参考。

[0093] 方便地,式II的化合物与化合物(III)反应:

[0094]



(II)

[0095] 其中 R²-R⁶如式(I)所定义,

[0096] R¹-Q (III)

[0097] 其中 R^1 如式 (I) 所定义, Q 为离去基团。

[0098] 合适的离去基团包括卤素和磺酸衍生物, 如甲磺酰基、甲苯磺酰基等。

[0099] 反应适合在溶剂中在常规条件下发生, 在所述溶剂中式 II 的化合物在适宜温度下 (例如在 0 和 100°C 之间, 最适宜地在室温下) 是可溶的。

[0100] 式 II 的化合物可通过公开于 EP 0 021 121 A 中的方法来制备, 在此将该专利的全部公开引入以作参考。

[0101] 式 (I) 的化合物的盐可通过残余 Q 酸的存在而获得。可选择地, 盐可通过以下来制备: 在合适的溶剂中将作为游离碱的式 (I) 的化合物与药学上可接受的酸混合, 除去溶剂以回收盐, 或使盐从溶剂中结晶。

[0102] 在另一方面中, 本发明提供药学组合物, 其用于治疗例如以下疾病: 癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑损伤和脑缺血、中风、头部损伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿兹海默症、帕金森病、慢性炎症痛、神经病理性痛、偏头痛、双相障碍、妄想症、焦虑症和认知障碍、精神分裂症和三叉自主神经性头痛; 用于治疗哺乳动物癌症; 用于治疗疟疾; 在与药学上可接受的载体的混合物中, 包括式 (I) 的化合物, 或药学上可接受的其盐或溶剂合物。

[0103] 式 (I) 的化合物将以有效的单位剂量形式, 也就是说以有效对抗活体中疾病的充分的量存在于本发明的组合物中。

[0104] 存在于本发明的组合物中药学上可接受的载体可为通常用于施用药物目的的材料。这些可为液体或固体材料, 其或为惰性的或医学上可接受的, 并且与活性成分是相容的。

[0105] 这些药学组合物可通过口服或肠道外给药, 例如作为栓剂、药膏、乳脂、粉末或透皮贴。然而, 优选口服给药和静脉注射该组合物。

[0106] 对于口服给药, 细粉或颗粒将包含稀释剂、分散剂和 / 或表面活性剂, 可存在于气流、水或浆中, 在干燥状态下在胶囊或袋中, 或在其中可包括悬浮剂的非水悬浮液中, 或在水或浆中的悬浮液中。当期望或需要时, 可包括调味剂、防腐剂、悬浮剂或增稠剂。可将干粉或颗粒压缩以形成药片或包含在胶囊中。

[0107] 为了注射, 化合物可存在于无菌水性注射液中, 所述注射液可包含抗氧化剂或缓冲剂。

[0108] 在胶囊或袋为优选载体的情况下, 也可以将游离碱或其盐或溶剂合物以与其他添加剂无联系的其纯净形式施用。

[0109] 可选择地, 活性化合物可以作为有效单位剂量的纯净形式, 例如压缩为药片等存在。

[0110] 可包括的其他化合物例如医学上惰性的成分, 例如用于药片或胶囊的固体和液体稀释剂如乳糖、淀粉或磷酸钙; 用于软胶囊的橄榄油或油酸乙酯; 以及用于悬浮液或乳液的水或植物油; 润滑剂如滑石或硬脂酸镁; 胶凝剂如胶态粘土; 增稠剂如黄耆胶或藻酸钠; 以及其他药学上可接受的附加成分如保湿剂、防腐剂、缓冲剂和抗氧化剂, 所述成分可用作在该配方中的载体。

[0111] 在不连续的单位中提供的药片或其他呈现形式适宜可包含在该剂量下有效的或作为相同剂量的倍数的式 I 化合物的量, 或作为多个相同的例如含有 5mg 至 500mg, 通常约

10mg 至 250mg 的单位。

[0112] 本发明的药学组合物可通过式 (I) 化合物与药学上可接受的载体的混合物来制备。当需要时可混合通常的药物赋形剂。在上述美国专利 4,649,139 中给出了合适的配方的实例。

[0113] 本发明提供一种方法,其治疗哺乳动物中对钠通道阻滞剂和抗叶酸制剂敏感的疾病,特别是以下疾病:癫痫、多发性硬化、青光眼和葡萄膜炎、脑损伤和脑缺血、中风、头部损伤、脊髓损伤、手术创伤、神经退行性疾病、运动神经元病、阿兹海默症、帕金森病、慢性炎症痛、神经病理性痛、偏头痛、双相障碍、妄想症、焦虑症和认知障碍、精神分裂症和三叉自主神经性头痛;用于治疗哺乳动物癌症;以及用于治疗疟疾;所述治疗通过施用非毒性的有效量的式 (I) 化合物或药学上可接受的其盐或溶剂合物,或前述定义的组合物来治疗。

[0114] 如上所示,式 (I) 的化合物通常用于通过口服给药或静脉注射治疗该类疾病。

[0115] 在每天 0.01mg/kg 至 20mg/kg,优选每天 0.1 至 5.0mg/kg 的剂量下正常地施用式 (I) 的化合物。因而用于成人的剂量范围通常为 0.7mg 至 1400mg/天,优选 7 至 350mg/天。

[0116] 考虑到结构类似的化合物如拉莫三嗪在人类中的已知用途,在式 (I) 化合物的使用中预计没有大的毒性问题。然而,临床使用前应进行适当的测试程序。

[0117] 如以下所报导的,以下实施例显示式 (I) 的示例性化合物和用于测试的其他化合物的制备。

具体实施方式

[0118] 实施例 1- 拉莫三嗪

[0119] 证明拉莫三嗪—5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-1,2,4-三嗪—作为治疗癫痫的抗惊厥剂用于人类,其在名称 LAMICTAL (GSK) 下商购可得。拉莫三嗪的制备公开于欧洲专利 0021121 中。

[0120] 实施例 2

[0121] 5-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪

[0122] 通过 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪与碘甲烷的反应,标题化合物游离碱的制备描述于美国专利 4,649,139 (实施例 1) 中。甲磺酸盐从游离碱如下制备。

[0123] 将甲磺酸甲酯 (0.50g, 4.5mmol)、3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (0.50g, 2.0mmol) 和二甲基甲酰胺 (4ml) 在 100℃ 下搅拌并加热 10min。将溶液冷却,添加甲苯 (20ml),并将该混合物搅拌 0.5h。将固体通过过滤收集,并从丙烷-2-醇中重结晶,得到标题化合物的甲磺酸盐,呈白色固体 (0.40g),熔点 274-276℃。

[0124] 实施例 3

[0125] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪

[0126] 将碘乙烷 (3.12g, 0.02mol) 添加至在丙酮 (200ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (2.56g, 0.01mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在室温下搅拌 5 天,添加更多的乙基碘 (1.56g, 0.01mol),并且再继续搅拌 3 天。将固体通过过滤收集,然后在 40ml 18% 的氨水溶液中搅拌。将该固体 (约 2.5g) 通过过滤除去,在真空中干燥并从甲醇中重结晶,得到 1.4g (22%) 标题化合物,呈白色结晶固体,熔点 216-217℃。

[0127] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 1.21 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$, C- CH_3), 3.90 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$, NCH_2), 4.15 (1H, brpeak, NH), 6.2-7.2 (2H, vbrpeak, NH_2), 7.41 (2H, m, 芳香族 H), 7.71 (1H, dd, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H)。

[0128] 甲磺酸盐熔点 255-260 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0129] 实施例 4

[0130] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-异丙基-1,2,4-三嗪

[0131] 将 2-碘丙烷 (2ml, 3.4g, 0.02mol) 添加至在丙酮 (200ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (2.56g, 0.01mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌 5 天, 添加更多的 2-碘丙烷 (1ml, 0.01mol), 继续回流 2 天。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水 (80ml) 搅拌 0.5h。将该固体 (约 2.5g) 通过过滤除去, 在真空中干燥并从甲醇中重结晶, 得到 1.0g (34%) 标题化合物, 呈浅黄色结晶固体, 熔点 209-212 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0132] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 1.21 (6H, t, $J = 7\text{Hz}$, CH_3 -C- CH_3), 3.21 (3H, s, CH_3OH), 4.15 (1H, brpeak, NH), 4.84 (1H, brpeak, CHN), 7.38-7.46 (2H, m, 芳香族 H), 7.71 (1H, dd, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H)。该化合物为甲醇溶剂合物。

[0133] 甲磺酸盐熔点 247-250 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0134] 实施例 5

[0135] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-羟乙基)-1,2,4-三嗪

[0136] 将 2-碘乙醇 (3.44g, 0.02mol) 添加至在丙酮 (200ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (2.56g, 0.01mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌 6 天, 冷却并通过过滤收集固体。将该固体与 0.88 氨水 (100ml) 搅拌, 并搅拌该混合物 0.5h。将该固体 (约 2.7g) 通过过滤除去, 在真空中干燥并从甲醇中重结晶, 得到 1.14g (38%) 标题化合物, 呈白色结晶固体, 熔点 217-218 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0137] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.34 (3H, s, CH_3OH), 3.68 (2H, brt, $J = 6\text{Hz}$, OCH_2), 3.96 (2H, m, NCH_2), 5.5-7.0 (2H, vbrpeak, NH_2), 7.36-7.46 (2H, m, 芳香族 H), 7.71 (1H, dd, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H)。该化合物为甲醇溶剂合物。

[0138] 甲磺酸盐熔点 242-245 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0139] 实施例 6

[0140] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-丙基-1,2,4-三嗪

[0141] 将 1-碘丙烷 (3.4g, 0.02mol) 添加至在丙酮 (200ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (2.56g, 0.01mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌 2 天, 添加更多的 1-碘丙烷 (1.7g, 0.01mol), 再继续回流 24h。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水 (80ml) 搅拌 0.5h。将该固体 (约 3.1g) 通过过滤除去, 在真空中干燥并从甲醇-水 (约 160ml) 中重结晶, 得到 1.65g (56%) 标题化合物, 呈白色结晶固体, 熔点 197-199 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0142] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 0.88 和 0.91 (3H, 2x t, $J = 7\text{Hz}$, C- CH_3), 1.64-1.74 (2H, m, C-

CH₂-C), 3.82 和 3.90 (2H, 2x t, J = 7Hz, NCH₂), 6.2-7.4 (1H, vbrpeak, NH), 7.35-7.46 (2H, m, 芳香族 H), 7.71 (1H, m, 芳香族 H)。两种互变异构体以比例 4:1 存在。

[0143] 甲磺酸盐熔点 237-240°C。

[0144] 实施例 7

[0145] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-异丁基-1,2,4-三嗪甲磺酸酯

[0146] 将 2-碘丁烷 (1.8ml, 2.88g, 0.016mol) 添加至在丙酮 (50ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 0.005mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 4 天。添加更多的 2-碘丁烷 (0.6ml, 0.005mol), 并继续回流 1 天。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水 (80ml) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 0.9g) 通过过滤除去, 在真空中干燥。部分 (0.31g) 与在甲醇 (3.5ml) 中的甲磺酸 (0.10g) 搅拌, 用醚稀释该混合物, 得到标题化合物的甲磺酸盐 (0.22g), 呈白色结晶固体, 没有明显的熔点 (分解 >230°C)。

[0147] δ_{H} (500MHz, dmsO-d₆) 0.92 (6H, d, J = 5.9Hz, 2x C-CH₃), 2.12 (1H, m, CHMe₂), 2.30 (3H, s, SCH₃), 3.92 (2H, brs, NCH₂), 7.54 (2H, m, 芳香族 H), 7.86 (1H, dd, J = 7.2, 2.5Hz, 芳香族 H), 8.18 (1H, brs, NH, 交换), 8.2-8.8 (2H, vbrpeak, NH₂, 交换), 9.14 (1H, brs, NH, 交换)。

[0148] 实施例 8

[0149] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-丁基-1,2,4-三嗪

[0150] 将 1-碘丁烷 (2.3ml, 3.68g, 0.02mol) 添加至在丙酮 (200ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (2.56g, 0.01mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 4 天。添加更多的 1-碘丁烷 (0.6ml, 0.005mol), 并继续回流 1 天。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水 (80ml) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 2.2g) 通过过滤除去, 在真空中干燥并从甲醇中重结晶, 得到 1.1g (35%) 标题化合物, 呈白色结晶固体, 熔点 175°C。

[0151] δ_{H} (500MHz, dmsO-d₆) 0.89 (3H, t, J = 7Hz, CH₃), 1.31 (2H, hex tet, J = 7Hz, CH₂Me), 1.64 (2H, pent, J = 7Hz, CH₂-C-Me), 3.86 (2H, t, J = 7Hz, NCH₂), 6.2-7.2 (2H, vbrpeak, NH₂), 7.38 (1H, dd, J = 8, 2Hz, 芳香族 H), 7.43 (1H, t, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.70 (1H, dd, J = 8, 2Hz, 芳香族 H)。

[0152] 实施例 9

[0153] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-苯基甲基-1,2,4-三嗪半甲磺酸酯

[0154] 将苄基氯 (0.92ml, 1.01g, 0.008mol) 添加至在丙酮 (50ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.0g, 0.004mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 3 天。添加更多的苄基氯 (0.6ml, 0.005mol), 并继续回流 2 天。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水 (80ml) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 0.64g) 通过过滤除去, 在真空中干燥。部分 (0.35g) 与在甲醇 (3.5ml) 中的甲磺酸 (0.10g) 搅拌, 用醚稀释该混合物, 得到标题化合物的甲磺酸盐 (0.14g), 呈白色结晶固体, 没有明显的熔点 (分解 >270°C)。

[0155] δ_{H} (500MHz, dms o-d_6) 2.31 (1.5H, s, SCH_3), 5.42 (2H, brs, NCH_2), 7.39 (5H, m, 芳香族 H), 7.56 (2H, m, 芳香族 H), 7.86 (1H, dd, $J = 7.2, 2.4\text{Hz}$, 芳香族 H), 8.28 (1H, s, NH, 交换), 8.4-8.8 (2H, vbrpeak, NH_2 , 交换), 9.28 (1H, s, NH, 交换)。

[0156] 该光谱显示杂环的化学计量学。0.5MeSO $_3$ H m/z 347 (M^+1)。

[0157] 实施例 10

[0158] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(丙-2-烯基)-1,2,4-三嗪半甲磺酸酯

[0159] 将烯丙基溴 (1.8ml, 2.52g, 0.02mol) 添加至在丙酮 (50ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 0.005mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 4 天。添加更多的烯丙基溴 (0.6ml, 0.007mol), 并继续回流 1 天。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水 (80ml) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 0.84g) 通过过滤除去, 在真空中干燥。部分 (0.30g) 与在甲醇 (3.5ml) 中的甲磺酸 (0.10g) 搅拌, 用醚稀释该混合物, 得到标题化合物的甲磺酸盐 (0.26g), 呈浅黄褐色结晶固体, 没有明显的熔点 (分解 $>270^\circ\text{C}$)。

[0160] δ_{H} (500MHz, dms o-d_6) 2.31 (1.5H, s, SCH_3), 4.74 (2H, d, $J = 4.8\text{Hz}$, NCH_2), 5.28 (2H, m, 烯属 H), 5.93 (1H, m, 烯属 H), 7.54 (2H, m, 芳香族 H), 7.86 (1H, m, 芳香族 H), 8.20 (1H, s, NH, 交换), 8.2-8.8 (2H, vbrpeak, NH_2 , 交换), 9.2 (1H, s, NH, 交换)。

[0161] 该光谱显示杂环的化学计量学。0.5MeSO $_3$ H。

[0162] 实施例 11

[0163] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-1,2,4-三嗪-2-基] 乙酰胺 2-(酰胺基) 甲基拉莫三嗪

[0164] 将 2-碘乙酰胺 (1.85g, 0.01mol) 添加至在丙酮 (50ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 0.005mol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 4h。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水 (50ml) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.1g) 通过过滤除去, 在真空中干燥并从乙腈中重结晶, 得到 0.56g (36%) 标题化合物, 呈白色结晶固体, 没有明显的熔点 (分解大于 270°C)。

[0165] δ_{H} (500MHz, dms o-d_6) 2.07 (CH_3CN), 4.44 (2H, brs, NCH_2), 6.0-7.0 (2H, vbrpeak, NH_2), 7.13 (1H, brs, NH, 交换), 7.37 (1H, dd, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.44 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.49 (1H, brs, NH, 交换), 7.71 (1H, dd, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H)。

[0166] m/z 313 (M^+)。

[0167] 实施例 12

[0168] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(4-甲基) 苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0169] 将 4-甲基苄基溴 (0.70g, 4.3mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (0.64g, 2.5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (25ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 3h。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水-水 (40ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 0.7g) 通过过滤除去, 并在真空中干燥。从乙醇中重结晶得到产物 (0.44g), 呈白色固体, 熔点 $180-185^\circ\text{C}$ (分解)。

[0170] δ_{H} (500MHz, dms o-d_6) 2.27 (3H, s, CH_3), 5.05 (2H, s, NCH_2), 7.14 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, 芳

香族H), 7.22(2H, d, J = 8Hz, 芳香族H), 7.38(1H, dd, J = 7.5, 2Hz, 芳香族H), 7.44(1H, d, J = 7.5Hz, 芳香族H), 7.71(1H, dd, J = 7.5, 2Hz)。该光谱显示该化合物含有 0.3EtOH。

[0171] m/z 361 (M^+1)。

[0172] 实施例 13

[0173] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,3-二氟)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0174] 将 2,3-二氟苄基溴 (2.07g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 6h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 2g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (1.2g), 呈浅黄色固体,熔点 208-209℃。

[0175] δ_H (500MHz, dms o - d_6) 5.20(2H, s, NCH $_2$), 5.66(1H, brpeak, NH), 6.63(1H, brpeak, NH), 7.19(2H, m, 芳香族H), 7.35(1H, m, 芳香族H), 7.44(2H, m, 芳香族H), 7.72(1H, brd, J = 7Hz, 芳香族H)。

[0176] m/z 383 (M^+1)。

[0177] 实施例 14

[0178] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氟)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0179] 将 2-氟苄基氯 (1.45g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 2g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (1.2g), 呈浅黄色固体,熔点 201-203℃。

[0180] δ_H (500MHz, dms o - d_6) 5.16(2H, s, NCH $_2$), 6-7(2H, vbr peak, NH $_2$), 7.18(2H, m, 芳香族H), 7.33(2H, m, 芳香族H), 7.42(2H, m, 芳香族H), 7.72(1H, dd, J = 7.5, 1.5Hz)。该光谱显示该化合物含有 0.5MeOH。

[0181] m/z 365 (M^+1)。

[0182] 实施例 15

[0183] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3-氟)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0184] 将 3-氟苄基氯 (1.45g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.5g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.42g), 呈浅黄色固体,熔点 189-190℃。

[0185] δ_H (500MHz, dms o - d_6) 5.13(2H, s, NCH $_2$), 6-7(2H, vbr peak, NH $_2$), 7.14(3H, m, 芳香族H), 7.43(3H, m, 芳香族H), 7.72(1H, dd, J = 7.5, 1.5Hz)。

[0186] m/z 365 (M^+1)。

[0187] 实施例 16

[0188] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(4-氟)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0189] 将 4-氟苄基氯 (1.45g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.6g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (1.1g),呈浅黄色固体,熔点 189-190°C。

[0190] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 5.08 (2H, s, NCH $_2$), 6-7 (2H, vbr peak, NH $_2$), 7.17 (2H, t, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.40 (4H, m, 芳香族 H), 7.71 (1H, dd, J = 7.2Hz, 芳香族 H)。m/z 365 (M $^+$ +1)。

[0191] 实施例 17

[0192] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-甲氧基)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0193] 将 2-甲氧基苄基氯 (1.56g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.8g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从乙醇中重结晶得到产物 (0.95g),呈浅黄色固体,熔点 194-196°C。

[0194] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.80 (3H, s, OCH $_3$), 5.05 (2H, brs, NCH $_2$), 6.5-7.0 (1H, vbr peak, NH), 6.92 (1H, t, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.01 (2H, brt, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.26 (1H, brt, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.40 (2H, m, 芳香族 H), 7.69 (1H, brd, J = 8Hz, 芳香族 H)。

[0195] m/z 377 (M $^+$ +1)。

[0196] 实施例 18

[0197] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3-甲氧基)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0198] 将 3-甲氧基苄基氯 (1.56g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.4g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从乙醇中重结晶得到产物 (0.64g),呈浅黄色固体,熔点 192-195°C。

[0199] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.73 (3H, s, OCH $_3$), 5.07 (2H, brs, NCH $_2$), 6.5-7.0 (1H, vbr peak, NH), 6.84 (1H, brd, J = 8Hz, 芳香族 H), 6.88 (2H, m, 芳香族 H), 7.26 (1H, t, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.42 (2H, m, 芳香族 H), 7.71 (1H, d, J = 7Hz, 芳香族 H)。

[0200] m/z 377 (M $^+$ +1)。

[0201] 实施例 19

[0202] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(4-甲氧基)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0203] 将 4-甲氧基苄基氯 (1.56g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1)

搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.6g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从乙醇中重结晶得到产物 (0.83g),呈浅黄色固体,熔点 212-215℃。

[0204] m/z 377 (M^+1)。

[0205] 实施例 20

[0206] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3-氯)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0207] 将 3-氯苄基溴 (2.05g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.2g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.35g),呈浅黄色固体,熔点 178-180℃。

[0208] δ_H (500MHz, dms o - d_6) 5.11 (2H, brs, NCH_2), 6.5-7.0 (1H, vbrpeak, NH), 7.28 (1H, brd, $J = 8$ Hz, 芳香族 H), 7.32-7.47 (5H, m, 芳香族 H), 7.72 (1H, dd, $J = 7, 2$ Hz, 芳香族 H)。该光谱表明存在 0.75MeOH。

[0209] m/z 381, 383 (M^+1)。

[0210] 实施例 21

[0211] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(4-氯)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0212] 将 4-氯苄基氯 (1.61g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.5g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.71g),呈浅黄色固体,熔点 192-193℃。

[0213] δ_H (500MHz, dms o - d_6) 5.09 (2H, s, NCH_2), 5.5 (1H, vbrpeak, NH), 6.5 (1H, vbrpeak, NH), 7.35 (2H, d, $J = 8$ Hz, 芳香族 H), 7.42 (4H, m, 芳香族 H), 7.72 (1H, brd, $J = 7$ Hz, 芳香族 H)。

[0214] m/z 381, 383 (M^+1)。

[0215] 实施例 22

[0216] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氯)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0217] 将 2-氯苄基溴 (2.06g, 10mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.5g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.71g),呈浅黄色固体,熔点 205℃ (分解)。

[0218] δ_H (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, MeOH), 5.18 (2H, s, NCH_2), 5.6 (1H, brpeak, NH, 交换), 6.6 (1H, brpeak, NH, 交换), 7.20 (1H, m, 芳香族 H), 7.32 (2H, m, 芳香族 H), 7.46 (3H, m, 芳香族 H), 7.70 (1H, brd, $J = 7$ Hz, 芳香族 H)。

[0219] m/z 381, 383 (M^+1)。

[0220] 实施例 23

[0221] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-三氟甲基)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0222] 将 2-三氟甲基苄基溴 (0.56g, 2.2mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (0.56g, 2.2mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (25ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (40ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.5g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.42g),呈浅黄色固体,熔点 200-201°C。

[0223] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, MeOH), 5.31 (2H, s, NCH $_2$), 5.66 (1H, brs, NH, 交换), 6.66 (1H, brs, NH, 交换), 7.31 (1H, d, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.45 (3H, m, 芳香族 H), 7.5 (1H, br peak, NH, 交换), 7.72 (3H, m, 芳香族 H)。

[0224] m/z 414, 416 (M^+ +1)。

[0225] 实施例 24

[0226] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3-三氟甲基)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0227] 将 3-三氟甲基苄基溴 (2.0g, 8.7mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.12g, 4.4mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.2g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.52g),呈浅黄色固体,熔点 168-170°C。

[0228] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, MeOH), 5.22 (2H, brs, NCH $_2$), 5.4-5.8 (1H, vbrp eak, NH, 交换), 6.4-6.8 (1H, brs, NH, 交换), 7.42 (2H, m, 芳香族 H), 7.63 (4H, m, 芳香族 H), 7.73 (1H, brd, J = 7Hz, 芳香族 H)。m/z 414, 416 (M^+ +1)。

[0229] 实施例 25

[0230] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(4-三氟甲基)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0231] 将 4-三氟甲基苄基氯 (1.0g, 4.0mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (0.56g, 2.2mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (25ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (40ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 0.7g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.42g),呈浅黄色固体,熔点 198-200°C。

[0232] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, MeOH), 5.20 (2H, brs, NCH $_2$), 5.3-5.8 (1H, vbrp eak, NH, 交换), 6.4-6.8 (1H, brs, NH, 交换), 7-8 (1H, vbrp eak, NH, 交换), 7.43 (2H, m, 芳香族 H), 7.53 (2H, brd, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.73 (3H, brd, J = 8Hz, 芳香族 H)。m/z 414, 416 (M^+ +1)。

[0233] 实施例 26

[0234] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氟-3-三氟甲基)苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0235] 将 2-氟-3-三氟甲基苄基溴 (1.0g, 4.0mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯

苯基)-1, 2, 4-三嗪 (0.56g, 2.2mmol)、NaI (50mg) 和丙酮 (25ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 5h。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水-水 (40ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 0.7g) 通过过滤除去, 并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.40g), 呈浅黄色固体, 熔点 >250°C (分解)。

[0236] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, MeOH), 5.23 (2H, brs, NCH $_2$), 5.67 (1H, brs, NH, 交换), 6.5-7.0 (1H, vbrpeak, NH, 交换), 7.42 (3H, m, 芳香族 H), 7.5 (1H, brpeak, NH, 交换), 7.70 (3H, m, 芳香族 H)。

[0237] m/z 432, 434 (M^+ +1)。

[0238] 实施例 27

[0239] 4- {[5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3(5)-亚氨基-1,2,4-三嗪-2-基] 甲基} 苯甲酰胺

[0240] 或

[0241] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3-酰胺基) 苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0242] 3-(氯甲基) 苯甲酰胺 根据 C.Y.Watson 等人, Bioorg. & Med Chem., 6, 721-734 (1998) 的步骤通过 3-氯甲基苯甲酰氯与氨的反应来制备。

[0243] 将 (3-氯甲基) 苯甲酰胺 (1.33g, 7.8mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.61g, 6.3mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (70ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热过夜。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.5g) 通过过滤除去, 并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.92g), 呈浅黄色固体, 熔点 228-230°C。

[0244] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, MeOH), 5.15 (2H, brs, NCH $_2$), 5.4-5.8 (1H, vbrpeak, NH, 交换), 6.4-6.8 (1H, vbrpeak, NH, 交换), 7.34 (1H, brs, NH, 交换), 7.38-7.48 (4H, m, 芳香族 H), 7.70 (1H, brd, $J = 8\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.76 (1H, brs, $J = 8\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.84 (1H, brs, 芳香族 H), 7.96 (1H, brs, NH, 交换)。 m/z 389, 391 (M^+ +1)。

[0245] 实施例 28

[0246] 4- {[5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-3(5)-亚氨基-1,2,4-三嗪-2-基] 甲基} 苯基甲醇

[0247] 或

[0248] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(4-羟甲基) 苯基甲基-1,2,4-三嗪

[0249] 将 4-(氯甲基) 苄醇 (1.0g, 6.4mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol)、NaI (0.1g) 和丙酮 (50ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 10h。冷却后, 将固体通过过滤收集, 然后与 0.88 氨水-水 (80ml, 1:1) 搅拌 0.5h。将所得固体 (约 1.3g) 通过过滤除去, 并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.47g), 呈浅黄色固体, 熔点 215-217°C。

[0250] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, MeOH), 4.47 (2H, d, $J = 5\text{Hz}$, OH, 交换), 5.08 (2H, brs, NCH $_2$), 5.14 (1H, brt, $J = 5\text{Hz}$, OH, 交换), 5.4-5.8 (1H, vbrpeak, NH, 交换), 6.4-6.8 (1H, vbrpeak, NH, 交换), 7.28 (4H, m, 芳香族 H), 7.40 (1H, brd, $J = 8\text{Hz}$, 芳香

族 H), 7.45 (1H, t, J = 8Hz, 芳香族 H), 7.72 (1H, brd, J = 8Hz, 芳香族 H)。

[0251] m/z 376, 378 ($M^+ + 1$)。

[0252] 实施例 29

[0253] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3-噻吩基甲基)-1,2,4-三嗪

[0254] 3-氯甲基噻吩根据 S.Gronowitz 和 S.Liljefors, *Chemica Scripta*, 13, 39-45 (1978-79) 的步骤通过噻吩-3-甲醇的氯化来制备。

[0255] 将 2-氯甲基噻吩 (1.04g, 7.8mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.00g, 3.9mmol)、NaI (0.07g) 和丙酮 (35ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 36h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (30ml, 1:1) 搅拌 5h。将所得固体 (约 0.5g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.22g), 呈乳脂状固体,熔点 191-192°C (分解)。

[0256] δ_H (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, CH $_3$ OH), 5.07 (2H, s, NCH $_2$), 5.2-6.0 (1H, vbrpeak, NH, 交换), 6.5-7.5 (2H, vbrpeak, NH $_2$), 7.11 (1H, dd, J = 5, 1Hz, 芳香族 H), 7.37-7.45 (3H, m, 芳香族 H), 7.50 (1H, m, 芳香族 H), 7.72 (1H, dd, J = 7.5, 2Hz)。该光谱显示该化合物含有 1.0MeOH。m/z 353 ($M^+ + 1$)。

[0257] 实施例 30

[0258] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3-呋喃基甲基)-1,2,4-三嗪

[0259] 3-氯甲基呋喃根据 E.Sherman 和 E.D.Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2195-2199 (1950) 的步骤通过呋喃-3-甲醇的氯化来制备。

[0260] 将 3-氯甲基呋喃 (0.90g, 7.7mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.00g, 3.9mmol)、NaI (0.07g) 和丙酮 (40ml) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 36h。冷却后,将固体通过过滤收集,然后与 0.88 氨水-水 (30ml, 1:1) 搅拌 5h。将所得固体 (约 1.1g) 通过过滤除去,并在真空中干燥。从甲醇中重结晶得到产物 (0.72g), 呈乳脂状固体,熔点 191-193°C。

[0261] δ_H (500MHz, dms o - d_6) 3.32 (3H, s, CH $_3$ OH), 4.92 (2H, s, NCH $_2$), 5.5-6.4 (1H, vbrpeak, NH, 交换), 6.48 (1H, brs, 呋喃 H), 6.5-7.5 (2H, vbrpeak, NH $_2$), 7.37-7.46 (2H, m, 芳香族 H), 7.61 (1H, brs, 呋喃 H), 7.64 (1H, brs, 呋喃 H), 7.71 (1H, dd, J = 7.5, 2Hz, 芳香族 H)。该光谱显示该化合物含有 1.0MeOH。

[0262] m/z 337 ($M^+ + 1$)。

[0263] 实施例 31

[0264] 6-(2,3,5-三氯苯基)-1,2,4-三嗪-3,5-二胺

[0265] 其根据美国专利 4,602,017 中描述的方法制备;熔点 232-235°C。

[0266] 实施例 32

[0267] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪

[0268] 将碘甲烷 (0.40g, 2.8mmol) 添加至在丙酮 (15ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-1,2,4-三嗪 (0.20g, 0.7mmol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在室温下搅拌 6 天,

并在 40℃ 下在真空中除去溶剂。将冰 (约 4g) 添加至剩余物中, 随后搅拌 0.88 氨水 (3ml) 和该混合物 4h。将固体通过过滤除去, 在真空中干燥并从乙醇中重结晶, 得到 0.13g 标题化合物, 呈米白色结晶固体, 熔点 225-226℃。

[0269] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 3.47 (3H, s, NCH $_3$), 5.5-7.4 (3H, vbr peak, NH, 交换), 7.56 (1H, d, J = 2.5Hz, 芳香族 H), 7.92 (1H, dd, J = 2.5Hz, 芳香族 H)。

[0270] m/z 304-306 (M $^+$ +1)。

[0271] 实施例 33

[0272] 6-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-三嗪-3,5-二胺

[0273] 步骤 1 2,3-二氟苯甲酰氯

[0274] 将 2,3-二氟苯甲酸 (11.6g, 0.07mol)、亚硫酸氯 (37.5ml, 61.1g, 0.5mol) 和甲苯 (80ml) 在回流下加热 3h。将溶液冷却并在真空中除去易挥发物。将剩余物与甲苯 (2×30ml) 共沸, 得到产物 (10.8g), 呈清晰黄色油。

[0275] 步骤 2 2,3-二氟苯甲酰氯

[0276] 使用迪安-斯塔克 (Dean-stark) 装置将氰化铜 (I) (6.6g, 0.07mol)、碘化钾 (12.2g, 0.07mol) 和二甲苯 (70ml) 在回流下加热 24h。添加在二甲苯 (40ml) 中的 2,3-二氟苯甲酰氯 (10.8g, 0.06mol) 溶液。使用迪安-斯塔克装置将所得悬浮液在 N $_2$ 下在 165℃ 下回流 3 天。冷却后, 通过过滤除去无机盐, 在真空中浓缩滤液。将剩余物与甲苯 (2×30ml) 共沸, 得到产物 (7.2g), 呈褐色固体。

[0277] 步骤 3 2-(2,3-二氟苯基)-2-(胍基亚氨基)乙腈

[0278] 将浓硫酸 (43.5ml, 80g, 0.82mol) 在搅拌下缓慢地添加至水中。将碳酸氢氨基胍 (4.4g, 0.032mol) 在搅拌下缓慢地添加至该热酸溶液中 (注意! 释放出 CO $_2$), 再继续搅拌 15min。将在乙腈 (20ml) 中的 2,3-二氟-苯甲酰氯 (3.1g, 0.019mol) 溶液经过 0.5h 逐滴添加至上述氨基胍硫酸盐溶液中, 将该混合物在室温下搅拌 4 天。然后在冰浴中伴随冷却小心地添加 NaOH 水溶液 (4M), 直到混合物为 pH 7。将沉淀通过过滤收集, 用水洗涤并干燥, 得到产物 (2.9g), 呈黄色固体, 熔点 168-170℃。

[0279] 步骤 4

[0280] 将 2-(2,3-二氟苯基)-2-(胍基亚氨基)乙腈 (2.8g, 0.01mol) 和丙烷-1-醇 (30ml) 在回流下搅拌并加热 1.5h。将冷的溶液在真空中浓缩, 剩余物在二氧化硅 (250g) 上色谱分离。用 CH $_2$ Cl $_2$ -MeOH (95:5) 洗脱得到棕褐色固体。将该材料在 CH $_2$ Cl $_2$ 中悬浮, 残留的不溶物通过过滤收集得到产物 (1.3g), 呈乳脂状固体, 熔点 229-230℃。

[0281] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 6.42 (2H, brs, NH $_2$, 交换), 6.6-7.0 (2H, vbr peak, NH $_2$, 交换), 7.25 (1H, brt, J = 7.5Hz, 芳香族 H), 7.30 (1H, m, 芳香族 H), 7.48 (1H, m, 芳香族 H)。
m/z 224 (M $^+$ +1)。

[0282] 实施例 34

[0283] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-丙基-1,2,4-三嗪

[0284] 将碘丙烷 (0.51g, 3mmol) 添加至在丙酮 (15ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-1,2,4-三嗪 (0.29g, 1mmol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 8 天。冷却后, 将沉淀通过过滤收集, 然后在水 (4ml) 和氨水 (2ml) 中搅拌 4h。将该固体

通过过滤除去,在真空中干燥并从甲醇中重结晶,得到 0.15g 标题化合物,呈米白色结晶固体,熔点 240-243°C。

[0285] δ_{H} (500MHz, dms_o-d₆) 0.88 (3H, t, J = 7.5Hz, CH₃), 1.67 (2H, hex_t, J = 7.5Hz, CH₂), 3.82 (2H, t, J = 7.5Hz, NCH₂), 6.3-7.3 (2H, vbr peak, NH₂, 交换), 7.56 (1H, d, J = 2.5Hz, 芳香族 H), 7.92 (1H, d, J = 2.5Hz, 芳香族 H)。

[0286] m/z 332-334 (M⁺+1)。

[0287] 实施例 35

[0288] 3-氯-2-(氟苯基)-1,2,4-三嗪-3,5-二胺

[0289] 步骤 1 3-氯-2-氟苯甲酸

[0290] 将 3-氯-2-氟苯甲醛 (15.9g, 0.1mol) 溶解于叔丁醇 (60ml) 中,在 50°C 下在 N₂ 下搅拌并加热。将 2M 的 NaOH 水溶液 (100ml, 0.2mol) 升温至 50°C,并添加至该醛溶液中。将过氧化氢水溶液 (H₂O₂, 30%, 70ml, 0.6mol) 经过 45min 加入,保持温度在 55-60°C。将该混合物在 N₂ 下又搅拌并加热 1h,冷却并在真空中浓缩。将剩余的浆料过滤。滤液用甲苯 (2×××ml) 洗涤,并用 5N 的盐酸酸化至 pH 1 同时剧烈搅拌。将所得固体通过过滤收集,用水洗涤,并在 50°C 下在真空中干燥,得到 11.1g 产物,熔点 179-181°C。

[0291] 已报导通过不同路线 [J. Mortier 等人, Tetrahedron Lett. 36, 881-884 (1995)] 制备的样品,其具有熔点 179-181°C。

[0292] 步骤 2 3-氯-2-氟苯甲酰氯

[0293] 将 3-氯-2-氟苯甲酸 (10.0g, 0.06mol)、亚硫酰氯 (31ml, 50g, 0.4mol) 和干燥甲苯 (40ml) 在回流下加热 3h。将溶液冷却并在真空中除去易挥发物。将剩余物与甲苯 (2×30ml) 共沸,得到产物 (11.5g),呈清晰的黄色油。

[0294] 步骤 3 3-氯-2-氟苯甲酰氯

[0295] 使用迪安-斯塔克装置将氰化铜 (I) (6.6g, 0.07mol)、碘化钾 (12.2g, 0.07mol) 和二甲苯 (50ml) 在回流下加热 24h。添加在二甲苯 (15ml) 中的 3-氯-2-氟苯甲酰氯 (11.5g, 0.06mol) 溶液。使用迪安-斯塔克装置将所得悬浮液在 165°C 下在 N₂ 下回流 3 天。冷却后,通过过滤除去无机盐,在真空中浓缩滤液。将剩余物与甲苯 (2×30ml) 共沸,得到产物 (9.5g),呈褐色固体。

[0296] 步骤 4 2-(3-氯-2-氟苯基)-2-(胍基亚氨基)乙腈

[0297] 将浓硫酸 (43.5ml, 150g, 1.6mol) 在搅拌下缓慢地添加至水 (45ml) 中。将碳酸氢氨基胍 (5.7g, 0.036mol) 在搅拌下缓慢地添加至该热酸溶液中 (注意! 释放出 CO₂), 并且再继续搅拌 15min。将在乙腈 (31ml) 中的 3-氯-2-氟-苯甲酰氯 (4.3g, 0.02mol) 溶液经过 0.5h 逐滴添加至上述氨基胍硫酸盐溶液中,将该混合物在室温下搅拌 4 天。然后在冰浴中伴随冷却小心地添加 NaOH 水溶液 (4M),直到混合物为 pH 7。将沉淀通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到产物 (3.2g),呈棕褐色固体。

[0298] 步骤 5

[0299] 将 2-(3-氯-2-氟苯基)-2-(胍基亚氨基)乙腈 (3.2g, 0.01mol) 和丙烷-1-醇 (30ml) 在回流下搅拌并加热 3h。将冷的溶液在真空中浓缩,剩余物在二氧化硅 (250g) 上色谱分离。用 CH₂Cl₂-MeOH (95:5) 洗脱得到棕褐色固体。将该材料在 CH₂Cl₂ 中悬浮,残留的不溶物通过过滤收集得到产物 (1.3g),呈乳脂状固体,熔点 246-247°C。

[0300] δ_{H} (500MHz, dms o-d_6) 6.99 (2H, brs, NH_2 , 交换), 7.28 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.44 (1H, td, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.65 (1H, td, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H), 12.5 (1H, brpeak, NH, 交换)。

[0301] m/z 240, 242 ($\text{M}^+ + 1$)。

[0302] 实施例 36

[0303] 5(3)-氨基-6-(3-氯-2-氟苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪

[0304] 将碘甲烷 (0.5ml, 1.14g, 8mmol) 添加至在丙酮 (25ml) 中的 3,5-二氨基-6-(3-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三嗪 (0.48g, 2mmol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在 45°C 下搅拌 24h, 冷却并通过过滤收集固体。将冰 (约 10g) 添加至剩余物中, 随后搅拌 0.88 氨水 (5ml) 和该混合物 4h。将固体通过过滤除去, 在真空中干燥并从甲醇中重结晶, 得到 0.23g 标题化合物, 呈米白色结晶固体, 熔点 194-196°C。

[0305] δ_{H} (500MHz, dms o-d_6) 3.48 (3H, s, NCH_3), 6.2-7.2 (2H, vbr peak, NH_2 , 交换), 7.27 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.40 (1H, td, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.64 (1H, td, $J = 8, 2\text{Hz}$, 芳香族 H)。

[0306] m/z 254, 256 ($\text{M}^+ + 1$)。

[0307] 实施例 37

[0308] 1,1-二甲基乙基 4-[5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-1,2,4-三嗪-2-基甲基] 哌啶-1-羧酸酯

[0309] 或

[0310] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(叔丁氧羰基哌啶-4-基) 甲基-1,2,4-三嗪

[0311] 将 1,1-二甲基乙基 4-碘甲基哌啶-1-羧酸酯 [根据 A. Villalobos 等人, J. Med. Chem., 37, 2721-2734 (1994) 的方法通过三步方法从 4-哌啶甲酸乙酯 (ethyl isonipecotate) 制备] (3.25g, 10mmol) 添加至在丙酮 (50ml) 中的 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (1.28g, 5mmol) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌并加热 9 天。在冰中冷却后, 将固体 (2.5g) 通过过滤收集。将该材料在水 (10ml) 和 0.88 氨水 (10ml) 中搅拌 12h。将该固体通过过滤除去, 在真空中干燥并从甲醇中重结晶, 得到 0.60g 上述聚氨酯, 呈米白色结晶固体, 没有明显的熔点。

[0312] m/z 453, 455 ($\text{M}^+ + 1$)。

[0313] δ_{H} (500MHz, dms o-d_6) 1.05 (2H, ddd, $J = 25, 12, 4\text{Hz}$, CCH_2C), 1.38 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.59 (2H, brd, $J = 12\text{Hz}$, CCH_2C), 2.06 (1H, m, CH), 2.69 (2H, m, CH_2N), 3.76 (2H, m, CH_2N), 3.92 (2H, brd, $J = 7\text{Hz}$, NNCH_2), 5.0-6.0 (1H, vbr peak, NH, 交换), 6.4-7.0 (2H, vbrpeak, NH_2 , 交换), 7.39 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.44 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.70 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 芳香族 H)。

[0314] 实施例 38

[0315] 4-[5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-1,2,4-三嗪-2-基甲基] 哌啶二甲磺酸酯

[0316] 或

[0317] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(哌啶-4-基)甲基-1,2,4-三嗪

[0318] 将 1,1-二甲基乙基 4-[5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-1,2,4-三嗪-2-基甲基]哌啶-1-羧酸酯 (0.5g, 1.1mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (10ml) 中, 并添加三氟乙酸 (TFA, 10ml)。将该混合物搅拌 0.5h, 然后在真空中浓缩。残余的 TFA 通过与甲苯共沸除去。将剩余物与饱和 NaHCO_3 溶液 (10ml) 搅拌, 然后添加氨 ($d = 0.88$) 直到 pH 为 12。将混合物搅拌 2h, 沉积的固体通过过滤收集并干燥。将该材料 (0.12g, 0.3mmol) 溶解于甲醇 (3ml) 中, 并添加甲磺酸 (70mg, 0.7mmol)。将该溶液搅拌 2h, 然后用醚缓慢地稀释直到沉淀出油状固体。将其粉碎, 通过过滤除去并在真空中干燥, 得到产物 (0.18g), 呈米白色固体, 熔点 180-200°C。

[0319] m/z 353, 355 ($M^+ + 1$)。

[0320] δ_{H} (500MHz, dmsO-d_6) 1.30 (2H, brddd, $J = 25, 12, 4\text{Hz}$, CCH_2C), 1.79 (2H, brd, $J = 12\text{Hz}$, CCH_2C), 2.07 (1H, m, CH), 1.59 (2H, brd, $J = 12\text{Hz}$, CCH_2C), 2.07 (1H, m, CH), 2.31 (6H, m, CH_3S), 2.76 (2H, td, $J = 12, 4\text{Hz}$, CH_2N), 3.20 (2H, brd, $J = 12\text{Hz}$, NCH_2), 3.22-3.40 (7H, brpeak, NH, 交换), 4.00 (2H, brd, $J = 7\text{Hz}$, NNCH_2), 7.53 (1H, dd, $J = 7.5, 2\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.56 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.86 (1H, dd, $J = 7.5, 2\text{Hz}$, 芳香族 H)。

[0321] 实施例 39

[0322] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,4-三嗪

[0323] 没有明显的熔点 (分解)。

[0324] δ_{H} (500MHz, dmsO-d_6) 2.76-2.86 (2H, m, CH_2CF_3), 4.31 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$, NCH_2), 7.47 (1H, dd, $J = 8, 1.5\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.53 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, 芳香族 H), 7.84 (1H, dd, $J = 8, 1.5\text{Hz}$, 芳香族 H), 8.30 (3H, brpeak, NH, 交换)。 m/z 352, 354 ($M^+ + 1$)。

[0325] 实施例 40

[0326] 2-氯-3-氟苯基-1,2,4-三嗪-3,5-二胺

[0327] 该化合物通过以下中间过程以与实施例 35 类似的方式制备:

[0328] 步骤 1

[0329] 3-氯-2-氟苯甲酸根据 B.Bennetau 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1265-1271 (1995) 的方法通过 3-氟苯甲酸的氯化而获得。

[0330] 步骤 2

[0331] 3-氯-2-氟苯甲酰氯

[0332] 步骤 3

[0333] 3-氯-2-氟苯甲酰氨

[0334] 步骤 4

[0335] 2-(3-氯-2-氟苯基)-2-(胍基亚氨基)乙腈

[0336] 步骤 5

[0337] 2-氯-3-氟苯基-1,2,4-三嗪-3,5-二胺, 熔点 244-246°C, m/z 240, 242 ($M^+ + 1$)。

[0338] δ_{H} (500MHz, dmsO-d_6) 6.4-7.0 (4H, s+brpeak, 2x NH_2 , 交换), 7.25 (1H, m, 芳香族 H), 7.47 (2H, m, 芳香族 H)。

[0339] 实施例 41

[0340] 3,5-二氨基-6-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-三嗪,熔点 228-230℃,根据美国专利 4,602,017 中描述的方法来制备。

[0341] 实施例 42

[0342] 3,5-二氨基-6-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-三嗪,熔点 223-225℃,使用与用于实施例 33 类似的方法从 3,5-二氯苯甲酸来制备。

[0343] 实施例 43

[0344] 3,5-二氨基-6-苯基-1,2,4-三嗪,熔点 218-219℃,使用 J. A. Settepani 和 A. B. Borkovec, J. Heterocycl. Chem., 3, 188-190, (1966) 的方法来制备。

[0345] 实施例 44

[0346] 3,5-二氨基-6-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-三嗪根据 R. W. A. Rees 和 P. B. Russell 等人, J. Med. Chem., 15, 859-861 (1972) 的方法来制备。

[0347] 实施例 45

[0348] 5(3)-氨基-6-(2,4-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸酯,熔点 283-285℃,以与实施例 2 类似的方式,但是使用乙醇作为溶剂,通过 3,5-二氨基-6-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-三嗪与甲磺酸甲酯的反应来制备。该化合物描述于美国专利 4,649,139 中。

[0349] 实施例 46

[0350] 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸酯,熔点 230-232℃,以与实施例 2 类似的方式,但是使用乙醇作为溶剂,通过 3,5-二氨基-6-苯基-1,2,4-三嗪与甲磺酸甲酯的反应来制备。该游离碱描述于美国专利 4,649,139 中。

[0351] 实施例 47

[0352] 5(3)-氨基-6-苯基-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸酯,熔点 230-232℃,以与实施例 2 类似的方式,但是使用乙醇作为溶剂,通过 3,5-二氨基-6-苯基-1,2,4-三嗪与甲磺酸乙酯的反应来制备。

[0353] 实施例 48

[0354] 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸酯,熔点 297-298℃,根据美国专利 4,649,139 中描述的方法来制备。

[0355] 实施例 49

[0356] 5(3)-氨基-6-(2,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸酯,熔点 264-265℃,以与描述于实施例 2 中类似的方式,但是使用乙醇作为溶剂,通过 3,5-二氨基-6-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-三嗪与甲磺酸乙酯的反应来制备。

[0357] 实施例 50

[0358] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪,熔点 269-271℃,以与描述于实施例 2 中类似的方式,但是使用乙醇作为溶剂,通过 3,5-二氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-1,2,4-三嗪与甲磺酸乙酯的反应来制备。

[0359] 实施例 51

[0360] 3,5-二氨基-6-(2-三氟甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪,熔点 148-150°C,使用与用于实施例 33 类似的方法从 2-三氟甲氧基苯甲酸来制备。

[0361] 实施例 52

[0362] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氟乙基)-1,2,4-三嗪甲磺酸酯

[0363] 步骤 1

[0364] 2-氟乙基甲磺酸酯

[0365] 将甲烷磺酰氯 (12.6g, 0.11mol) 经过 10min 添加至保持在 0-5°C 下的在包含三乙胺 (12.1g, 0.12mol) 的二氯甲烷 (100ml) 中的 2-氟乙醇 (6.40g, 0.10mol) 的搅拌溶液中。将混合物搅拌 1h, 并使其经过该时间升温至室温。将该混合物用二氯甲烷 (25ml) 稀释, 然后用冰-水 (40ml), 接着用冷的 10% 盐酸 (40ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (40ml) 和盐水 (40ml) 洗涤。将二氯甲烷溶液经过硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂得到产物 (11.4g), 呈浅黄色油。将该材料用于以下的反应而无需进一步纯化。

[0366] 步骤 2

[0367] 将 2-氟乙醇 (0.50g, 3.5mmol)、3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪 (0.50g, 2.0mmol) 和二甲基甲酰胺 (4ml) 在 120°C 下搅拌并加热 24h。将该溶液冷却, 添加醚 (30ml), 搅拌并粉碎该混合物 0.5h。混合物沉淀后, 将溶剂从油状沉淀中倒出, 用沸腾的 2-丁酮 (25ml, 2x) 萃取剩余物以除去杂质。从甲醇-醚中结晶剩余物得到标题化合物 (0.40g), 呈浅棕褐色固体, 熔点 253-255°C (分解, 快速加热)。

[0368] δ_{H} (500 MHz, dms_o-d₆) 2.31 (3H, s, SCH₃), 4.46 (2H, br dt, J = 26.4, 5Hz, NCH₂), 4.76 (2H, brd, J = 47.2Hz, FCH₂), 7.55 (2H, m, 芳香族 H), 7.86 (1H, m, 芳香族 H), 8.28 (1H, s, NH, 交换), 8.3-9.0 (2H, vbr peak, NH₂, 交换), 9.24 (1H, s, NH, 交换)。

[0369] 实施例 53

[0370] 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-甲基-1,2,4-三嗪甲磺酸酯, 熔点 234-236°C, 以与实施例 2 类似的方式, 但是使用乙醇作为溶剂, 通过 3,5-二氨基-6-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-三嗪与甲磺酸甲酯的反应来制备。

[0371] 实施例 54

[0372] 5(3)-氨基-6-(3,5-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-乙基-1,2,4-三嗪甲磺酸酯, 熔点 217-219°C, 以与实施例 2 类似的方式, 但是使用乙醇作为溶剂, 通过 3,5-二氨基-6-(3,5-二氯苯基)-1,2,4-三嗪与甲磺酸乙酯的反应来制备。

[0373] 实施例 55

[0374] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2-氟乙基)-1,2,4-三嗪甲磺酸酯, 熔点 212-214°C, 以与实施例 52 类似的方式, 通过在二甲基甲酰胺中 2-氟乙基甲磺酸酯与 3,5-二氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-1,2,4-三嗪的反应来制备。

[0375] 实施例 56

[0376] 5(3)-氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,4-三嗪甲磺酸酯

[0377] 步骤 1

[0378] 3,3,3-三氟丙基甲磺酸酯通过与用于实施例 52 步骤 1 的步骤类似的步骤通过 3,3,3-三氟丙醇与甲磺酰氯的反应来制备。

[0379] 步骤 2

[0380] 以与实施例 52 类似的方式在二甲基甲酰胺中 3,3,3-三氟丙基甲磺酸酯与 3,5-二氨基-6-(2,3,5-三氯苯基)-1,2,4-三嗪的反应得到没有明显的熔点(易吸湿的)的标题化合物。

[0381] 实施例 57

[0382] 5(3)-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-2,3(2,5)-二氢-3(5)-亚氨基-2-(2,2-二氟乙基)-1,2,4-三嗪

[0383] 步骤 1

[0384] 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯根据 W.G.Reifenrath 等人, J. Med. Chem., 23, 985-990(1980) 的步骤通过 2,2-二氟乙醇和三氟甲磺酸酐(triflic anhydride) 的反应来制备。

[0385] 步骤 2

[0386] 将 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(1.40g, 6.5mmol) 添加至 3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-三嗪(0.50g, 2.0mmol) 和二甲基甲酰胺(3.5ml) 中。将温的混合物在 100°C 下搅拌并加热 2h, 然后使其在室温下放置过夜。添加醚(35ml), 搅拌混合物 0.5h。该混合物沉淀后, 将溶剂从油状沉淀中倒出, 剩余物与水(10ml) 和氨水溶液(5ml, d = 0.88) 搅拌 6h。将棕褐色固体通过过滤除去, 用水(3ml) 洗涤并风干。从丙烷-2-醇中重结晶得到标题产物(0.25g), 呈浅棕褐色固体, 熔点 179-181°C (分解, 快速加热)。

[0387] δ_{H} (500MHz, dms o - d_6) 4.30(2H, brt, J = 13.8Hz, NCH $_2$), 5.6-7.0(2H, vbrpeak, NH $_2$, 交换), 6.39(1H, brt, J = 56Hz, CHF $_2$), 7.3-7.7(1H, vbrpeak, NH, 交换), 7.41(1H, d, J = 7.7Hz, 芳香族 H), 7.45(1H, t, J = 7.7Hz, 芳香族 H), 7.74(1H, d, J = 7.7Hz, 芳香族 H)。

[0388] 生物测试

[0389] 将式 (I) 的化合物如下测试各种活性:

[0390] 筛查策略:

[0391] 设计筛查策略以选择具有合适钠通道阻滞活性和低的副作用倾向的化合物。为此目的, 将所有化合物通过初步钠通道检测(藜芦碱诱发的 [14 C] 胍进入大鼠的前脑突触体的摄取) 来处理, 并从产生的浓度影响曲线计算 IC $_{50}$ 值。为了完成此数据, 还测量选择的化合物抑制 [3 H]BTX-B 结合的 IC $_{50}$ ' s。

[0392] 之前的研究显示: 取代的三嗪为双氢叶酸还原酶(DHFR) 活性的潜在抑制因子(McCullough 和 Bertino 1971, Cashmore 等人, 1975, Booth 等人, 1987) 和 Sapse 等人, 1994)。DHFR(例如甲氨蝶呤) 的抑制因子已用于治疗各种癌症(Suster 等人, 1978 和 Niculescu-Duvaz 等人, 1982), 因为该酶的抑制作用干扰细胞生长, 但是因为此影响(对于细胞生长), DHFR 的抑制因子也可能产生畸形(Skalko 和 Gold, 1974, Feldcamp 和 Carey, 1993 及 Buckley 等人, 1997)。应发现为 DHFR 的潜在抑制因子的化合物, 然后此化合物本身可能具有作为抗癌剂的潜力。几种方法可用于测量 DHFR 活性的抑制, 为了此研究, 我们已检测化合物抑制 [3 H] 甲氨蝶呤的结合的效果(Myers 等人, 1975 和 Rothenberg 等人, 1977)。

[0393] 另一通常的副作用标记为人类 Ether-a-go-go 相关基因 (hERG) 钾通道 (内向整流, I_{kr}) 活性的抑制, 这可能是致命的, 因为通过长 QT 综合症的发展导致心力衰竭。有用的初步筛查通过测量 [3H] 阿斯咪唑 (astemizole) 结合至细胞膜表达 hERG 的抑制来评价, 以评价影响此通道的潜在性。通过测量在 $10 \mu\text{M}$ 下的抑制来测试选择的化合物的该活性。假定抑制值位于 10% 和 90% 之间, 可以计算各化合物的外推 IC_{50} 。

[0394] 上述筛查级联 (cascade) 鉴别了具有合适钠通道阻滞活性的化合物, 所述化合物具有 (较) 低的前述副作用倾向。为了进一步开发这些化合物, 需要一些它们药效性药理作用的知识。

[0395] 钠通道阻滞剂, 例如在大鼠中中脑动脉阻塞后降低神经损伤和梗塞体积的西帕曲近 (Sipatrigine) (Smith 等人, 1997), 以及苯妥英 (在青光眼实验模型中保护视网膜神经节细胞免于死亡) (Hains 和 Waxman, 2005), 显示在神经退化模型范围中的神经保护功效。由于供氧失败危及糖酵解和氧化磷酸化, 缺血性损害最终导致电失效 (神经信号) 和泵失效 (细胞膜电势的复原)。这些失效 (电和离子泵活性) 与下降的 ATP 的局部浓度有关 (Astrup 等人 1981)。因而化合物的以下效果得以显现, 在严重的新陈代谢损害后维持在大鼠海马区的 0.4mm 切片中 ATP 的浓度 (具有新陈代谢抑制因子的培养, 碘乙酸盐)。

[0396] 实验步骤:

[0397] 制备大鼠前脑突触体和匀浆:

[0398] 实验使用重 $175\text{--}250\text{g}$ 的雄性 Wistar 大鼠的前脑 (无小脑 / 髓质的整个大脑) 来进行。进行所有努力以减少使用的动物的数量, 所有实验根据 UK Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 和 the European Community Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) 进行。以下通过击昏和断头处死动物, 将前脑 (无小脑 / 髓质的整个大脑) 快速地切开并转移至含有冰冷的 0.25M 蔗糖的称量管中。

[0399] 突触体 (包含突触体的重和轻的线粒体部分) 通过转移前脑 (已知净重) 至玻璃陶工器皿中和使用特氟隆研钵的均匀化来制备, 所述器皿中已添加 9 体积冰冷的 0.25M 蔗糖, 所述均匀化通过设定为 900rpm 的 Braun Potter S 马达驱动的匀质器 8 “上和下冲程” 来进行。将所得匀浆在 $1036\times g$ 下在 4°C 下离心 10min , 收集上清液。如上, 将剩余小球在新鲜冰冷的 0.25M 蔗糖中再悬浮, 并重复离心步骤。将上清液部分汇集并在 $40,000\times g$ (平均) 在 4°C 下离心 15min , 将所得小球以每毫升合适检测缓冲液 $20\text{--}25\text{mg}$ 湿重的浓度在合适的检测缓冲液中再悬浮。

[0400] 匀浆通过转移已知重量的前脑至含有 9 体积冰冷的 50mM pH 7.4 的 HEPES 缓冲液的冷却的管中来制备。将混合物在 4°C 下通过设定在最大速度下的 Ultra-Turrax™ 匀质器的 $3\times 5\text{sec}$ 脉冲均匀化。将所得匀浆在 $40,000\times g$ (平均) 下在 4°C 下离心 15min , 丢弃上清液。将所得小球再悬浮在 9 体积新鲜冰冷的 pH 7.4 的缓冲液中 (如上), 重复离心步骤, 将所得小球以每毫升检测缓冲液 $20\text{--}25\text{mg}$ 湿重的浓度在 [^3H]BTX-B 结合缓冲液中再悬浮。

[0401] [^{14}C] 胍流量和 [^3H]BTX-B 的结合:

[0402] 两种检测均使用 14ml 聚丙烯试验管进行, 向所述试验管中添加一定浓度范围的测试化合物。将测试化合物溶解于 DMSO 中, 并添加至检测液中, 以使 DMSO 的最大浓度不超过 $2\% \text{ v/v}$ 。

[0403] [^{14}C] 胍流量:

[0404] 测试化合物在以下温育缓冲液中在 30℃ 下预先培养 10min: 该温育缓冲液 (50mM pH 7.4 HEPES (用 Tris 碱调节至 pH 7.4)、130mM 氯化胆碱、5.5mM D-葡萄糖、0.8mM MgSO₄ 和 5mM KCl) 在 0.5ml 的最终体积中含有 7.5mg 起始净重的组织和 100 μg 盐酸藜芦碱。通过添加 0.5ml [¹⁴C] 胍 (在温育缓冲液中 1.0 μCi/ml) 引发摄取, 并在 2.5 分钟后通过添加 10ml 冰冷洗涤缓冲液 (在 5mM pH7.4 HEPES 缓冲液中的 163mM 氯化胆碱、1.8mM CaCl₂ 和 0.8mM MgSO₄) 终止, 随后立即使用 Brandel™ 细胞收集器通过 Whatman GF/C 玻璃纤维过滤器真空过滤。另外将 2x 5ml 冰冷洗涤缓冲液添加至各管中, 重复真空过滤步骤。将 GF/C 玻璃纤维过滤器转移至微量样品瓶 (mini vials), 并使用 Brandel™ 沉积 / 分配体系添加 4ml Picofluor⁴⁰ 液态闪烁体。放射性使用贝克曼液体闪烁计数器测量。

[0405] [³H] BTX-B 的结合:

[0406] 结合通过如下引发: 添加 5mg 起始湿重的组织至包含于在最终体积 0.25ml 的温育缓冲液 (见上述, 但改为含有 134mM 氯化胆碱和 1mM KCl) 中的 [³H] BTX-B (通过测量放射性单独测量温育浓度)、测试药物和 25 μg α-蝎毒 (scorpion venom)。将样品混合, 在 25℃ 下培养 90 分钟, 并通过添加 5ml 冰冷洗涤缓冲液 (见上述) 终止检测, 接着立即使用 Brandel™ 细胞收集器通过 Whatman GF/C 玻璃纤维过滤器真空过滤。另外将 5ml 冰冷洗涤缓冲液添加至各管中, 重复真空过滤步骤。将 GF/C 玻璃纤维过滤器转移至微量样品瓶, 并使用 Brandel™ 沉积 / 分配体系添加 4ml Picofluor⁴⁰ 液态闪烁体。放射性使用贝克曼液体计数器测量, 通过参考适当的猝灭参数将 cpm 直接转化为 dpm。

[0407] [³H] 甲氨蝶呤的结合

[0408] 所有步骤在 4℃ (或在冰上) 进行。将新切割的大鼠肝脏切入 0.25M 的冰冷蔗糖中, 随后在包含 15mM 二硫苏糖醇的 50mM pH6.0 的磷酸盐缓冲液 (10ml/g 组织) 中均匀化 (U-turrax)。将所得匀浆在 47,500x g 下离心 20min, 在使用前将上清液 (通过棉絮过滤以除去脂肪块) 贮存在 -80℃ 下 (Rothenberg 等人)。

[0409] [³H] 甲氨蝶呤结合至大鼠肝脏匀浆上清液部分的抑制基本上如 Arons 等人, 1975 所述进行。简要地, 将化合物在室温下, 在巯基乙醇 (60mM) 存在下, 在最终体积 410 μL 的 50mM pH 6.0 的磷酸盐缓冲液中, 用 NADPH (480 μM)、肝脏上清液 (DHFR 酶) 和 [³H] 甲氨蝶呤 (50nM) 温育 15 分钟。结合反应通过添加 50 μl 木炭悬浮液 (由在 50mM pH 6.0 的磷酸盐缓冲液中悬浮的以重量比 100:4:1 存在的木炭、牛血清白蛋白和葡聚糖组成) 而停止。将样品旋转, 使其放置 2 分钟, 将木炭通过在全速下微量离心 5min 来沉淀。将清晰的上清液的等分试样转移至含有用于使用液体闪烁光谱的放射性测量的液态闪烁体的计数瓶中。

[0410] 将 [³H] 甲氨蝶呤的特定结合确定为在 200 μM “冷”甲氨蝶呤存在和不存在下结合的差异。百分抑制值通过与此值的比较来计算。

[0411] 计算 IC₅₀ 值:

[0412] 数据作为括号中显示的实验数量的平均 ± sem 来表示。

[0413] IC₅₀ 值从通过根据以下方程绘制 log₁₀ 浓度相对结合配体 / 胍摄取的放射配体置换或胍流量抑制曲线获得:

$$[0414] \quad y = R_{min} + R_{sp} / \{1 + \exp[-n(x-C)]\}$$

[0415] 其中 y = 结合 (dpm)

[0416] x = log₁₀ 化合物浓度

[0417] R_{min} = 下渐近线 (即 100% 抑制)

[0418] R_{sp} = 上渐近线 - R_{min} (即特定结合)

[0419] n = 斜率 (\log_e)

[0420] 以及 $C = IC_{50}$ (即为抑制 50% 特定结合需要的浓度)

[0421] 海马切片检测:

[0422] 以下通过击昏和断头处死动物,将前脑(无小脑/髓质的整个大脑)快速地切开并转移至含有冰冷的预充气(pre-gassed)的人造脑脊液(aCSF)的容器中。将海马快速地切割,使用McIlwain组织切片机制备0.4mm切片。将切片任意地分布在50ml含有25-30ml冰冷的预放气的aCSF的锥形烧瓶中。当将介质通过真空吸出除去时,将烧瓶用95% O_2 /5% CO_2 在连续充气(continued gassing)下在30°C下温育30分钟。添加新制的aCSF,将切片如前所述进一步温育30分钟。介质再次通过真空吸出除去,并用25ml预先升温(30°C)的无 Ca^{2+} 的aCSF代替。在连续充气下再温育10min之后,通过立即转移至含有0.4ml冰冷的0.5M三氯乙酸(TCA)的各微量离心管中除去2-3片(使用Eppendorf移液管在100 μ l体积中)用于测量ATP和蛋白质。将碘乙酸盐(25 μ l 0.4M的溶液)添加至烧瓶中,并停止充气。正好11min后,将3-4片切片除去,并转移至如前所述的微量离心管中。

[0423] 测量ATP和蛋白质:

[0424] 通过超声将单个切片破坏,并将所得匀浆在10000x g下在4°C下离心5min。将上清液倒入新管中,任何剩余的上清液通过真空吸出除去。将小球通过超声再悬浮在0.5ml 0.1M KOH中,所得悬浮液伴随缓慢的搅拌在37°C温育30分钟。

[0425] 通过与荧光素酶试剂(购自Perkin Elmer的ATPLite)混合并测量随后在96-孔板计数器中的发光,测量在6 μ l上清液中的ATP的浓度。

[0426] 蛋白质浓度用牛血清白蛋白作为参考标准使用BCA™蛋白质检测(穿刺)来测量。

[0427] ATP浓度表示为nmoles/mg蛋白质,和通过与1 μ M TTX的效果直接比较计算的神经保护指标(%保护)。

[0428] hERG:

[0429] 进行检测以测量在10 μ M下化合物的效果。进行假定结合斜率为1,对于具有10%和90%之间的抑制值的化合物,将 IC_{50} 值外推。

[0430] 结果:

[0431] 表1

[0432]

化合物	[^{14}C] 胍摄取 (突触体)	[3H] BTX-B 结合 (突触体)
拉莫三嗪	186.5 ± 26.5 (5)	82.6 ± 2.3 (3)
N-甲基-拉莫三嗪	35.9 ± 1.8 (3)	7.4 ± 0.4 (2)
BW202W92	2.0 ± 0.2 (9)	4.5 ± 0.4 (4)

[0433] 数据作为示于括号中的实验数量的平均 IC_{50} (μ M) ± 标准误差呈现

[0434] 表 2 : 化合物命名和结构 :

[0435]

实施例	环取代基	N-取代基
1	2', 3' - 二氯	H
2	2', 3' - 二氯	甲基
3	2', 3' - 二氯	乙基
4	2', 3' - 二氯	异丙基
5	2', 3' - 二氯	羟基 - 乙基
6	2', 3' - 二氯	正丙基
7	2', 3' - 二氯	异丁基
8	2', 3' - 二氯	正丁基
9	2', 3' - 二氯	苄基
10	2', 3' - 二氯	烯丙基
11	2', 3' - 二氯	酰胺基
12	2', 3' - 二氯	4' - 甲基 - 苄基
13	2', 3' - 二氯	2', 3' - 二氟 - 苄基
14	2', 3' - 二氯	2' - F - 苄基
15	2', 3' - 二氯	3' - F - 苄基
16	2', 3' - 二氯	4' - F - 苄基
17	2', 3' - 二氯	2' - 甲氧基 - 苄基
18	2', 3' - 二氯	3' - 甲氧基 - 苄基
19	2', 3' - 二氯	4' - 甲氧基 - 苄基
20	2', 3' - 二氯	3' - Cl - 苄基
21	2', 3' - 二氯	4' - Cl - 苄基

[0436]

22	2', 3' - 二氯	2'-Cl-苄基
23	2', 3' - 二氯	2'-CF ₃ -苄基
24	2', 3' - 二氯	3'-CF ₃ -苄基
25	2', 3' - 二氯	4'-CF ₃ -苄基
26	2', 3' - 二氯	2'-F, 3'-CF ₃ -苄基
27	2', 3' - 二氯	4'-CONH ₂ -苄基
28	2', 3' - 二氯	4'-CH ₂ OH-苄基
29	2', 3' - 二氯	噻吩基
30	2', 3' - 二氯	呋喃基
31	2', 3', 5' - 三氯	H
32	2', 3', 5' - 三氯	甲基
33	2', 3' - 二氟	H
34	2', 3', 5' - 三氯	丙基
35	2-F', 3'-Cl	H
36	2-F', 3'-Cl	甲基
37	2', 3' - 二氯	2-叔丁氧羰基哌啶 CH ₂
38	2', 3' - 二氯	2-哌啶 CH ₂
39	2', 3' - 二氯	CH ₂ -CH ₂ -CF ₃
40	3'-F, 2'-Cl	H
41	2', 5' - 二氯	H
42	3', 5' - 二氯	H
43	脱氯	H
44	2', 4' - 二氯	H
45	2', 4' - 二氯	甲基
46	脱氯	甲基
47	脱氯	乙基
48	2', 5' - 二氯	甲基
49	2', 5' - 二氯	乙基
50	2', 3', 5' - 三氯	乙基
51	2'-OCF ₃	H
52	2', 3' - 二氯	F-乙基
53	3', 5' - 二氯	甲基
54	3', 5' - 二氯	乙基
55	2', 3', 5' - 三氯	F-乙基
56	2', 3', 5' - 三氯	3, 3, 3-三氟-丙基
57	2', 3' - 二氯	2, 2-二氟-乙基

[0437] 表 3:[¹⁴C] 胍流量总结

[0438]

化合物	平均 (IC50: μM)	标准误 差(sem)	n
西帕曲近	13.1	1.3	10
BW202W92	2.0	0.2	9
拉莫三嗪	208.9	38.0	7
2	35.9	1.8	3
3	6.4	0.4	2
4	4.0	0.5	2
5	172.2	46.2	4
6	2.8	0.5	4
7	2.9	0.3	2
8	2.1	0.2	2
9	4.8	0.4	4
10	6.1	2.6	2
11	>100	-	2
12	4.1	0.5	2
13	2.8	0.0	2
14	2.8	0.6	2
15	3.9	0.3	2
16	5.1	0.6	2
17	4.6	0.3	2
18	3.1	0.1	2
19	5.0	0.6	2
20	3.5	0.1	2
21	6.5	0.6	2
22	4.6	-	1
23	4.4	-	1
24	4.0	-	1
25	6.2	-	1
26	5.3	-	1
27	234.4	-	1
28	49.0	-	1
29	7.3	1.0	2
30	4.4	0.2	2
31	16.2	3.3	2
32	6.4	0.4	2
33	> 300	-	2
34	1.3	-	1

[0439]

35	489.8	-	1
36	128.8	-	1
37	12.9	-	1
38	20.9	-	1
39	3.9	0.3	2
40	834.5	142.7	2
41	524.9	-	1
42	154.9	-	1
43	>500	-	1
44	603.0	-	1
45	87.1	-	1
46	2291.0	-	1
47	676.0	-	1
48	28.2	-	1
49	20.9	-	1

[0440] 表 4 : [³H]BTX-B 结合总结

[0441]

实施例	检测	准备的组织 (Tissue prep, n)	平均 (IC50: μ M)	标准误差 (sem)	n
西帕曲近	[³ H]BTX-B	突触体	4.9	0.7	4
	[³ H]BTX-B	匀浆	9.4	2.8	3
BW202W92	[³ H]BTX-B	突触体	4.5	0.4	4
	[³ H]BTX-B	匀浆	4.1	0.6	5
拉莫三嗪	[³ H]BTX-B	突触体	76.6	6.2	5
	[³ H]BTX-B	匀浆	97.9	37.7	3
2	[³ H]BTX-B	突触体	7.2	0.8	4
	[³ H]BTX-B	匀浆	2.5	1.3	3
3	[³ H]BTX-B	突触体	3.7	0.6	2
	[³ H]BTX-B	匀浆	0.9	-	1
4	[³ H]BTX-B	突触体	1.5	0.2	2
	[³ H]BTX-B	匀浆	0.6	-	1
5	[³ H]BTX-b	突触体	25.7	-	1
	[³ H]BTX-b	匀浆	7.2	-	1
6	[³ H]BTX-B	突触体	3.6	1.3	2
	[³ H]BTX-B	匀浆	0.5	-	1
7	[³ H]BTX-B	突触体	1.0	-	1
8	[³ H]BTX-B	突触体	1.7	-	1
9	[³ H]BTX-B	突触体	2.2	-	1
29	[³ H]BTX-B	突触体	2.2	-	1
30	[³ H]BTX-B	突触体	2.6	-	1
31	[³ H]BTX-B	突触体	21.9	-	1
32	[³ H]BTX-B	突触体	1.9	-	1
34	[³ H]BTX-B	突触体	0.5	-	1
39	[³ H]BTX-B	突触体	1.6	-	1
40	[³ H]BTX-B	突触体	282.8	-	1

[0442] 表 5: 从单点抑制研究的和 [K] (hERG) : [Na] 通道选择性外推的 IC₅₀' s (hERG)

[0443] MDS 结果

[0444]

实施例	hERG 在 10 μ M 下 的 % 抑制	hERG 外推的 IC ₅₀ (μ M)	[¹⁴ C] 胍流量 IC ₅₀ (μ M)	[³ H]BTX-B* IC ₅₀ (μ M)	hERG [¹⁴ C] 胍流量	hERG [³ H]BTX-B
西帕曲近	87	1.5	13.1	4.9	0.1	0.3
1	1	>900	208.9	76.6	>4.3	>11.7
2	12	73.3	35.9	7.2	2.0	10.2
3	32	21.2	6.4	3.7	3.3	5.7
3	36	17.8	4.0	1.5	4.5	11.9
4	35	18.6	2.8	3.6	6.6	5.2
4	34	19.4	2.9	1.0	6.7	19.4
5	58	7.2	2.1	1.7	3.5	4.3
6	78	2.8	4.8	2.2	0.6	1.3
14	80	2.5	2.8	nd	0.9	-
15	83	2.0	3.9	nd	0.5	-
13	84	1.9	2.8	nd	0.7	-
17	84	1.9	4.6	nd	0.4	-
18	87	1.5	3.1	nd	0.5	-
23	90	1.1	4.4	nd	0.3	-
24	94	0.6	4.0	nd	0.2	-
10	50	10.0	6.1	nd	1.6	-
29	83	2.0	7.3	2.2	0.3	0.9
30	65	5.4	4.4	2.6	1.2	2.1
31	13	66.9	16.2	21.9	4.1	3.1
32	33	20.3	6.4	1.9	3.2	10.7
34	62	6.1	1.3	0.5	4.7	12.3
36	33	20.3	128.8	nd	0.2	-
38	80	2.5	20.9	nd	0.1	-
39	40	15.0	3.9	1.6	3.8	9.4

[0445] *突触体数据

[0446] 表 6 : [³H] 甲氨蝶呤结合数据的总结

[0447]

实施例	检测浓度 (μM)	IC_{50} (μM)	抑制 (在检测浓度下的 %)	n
甲氨蝶呤	-	$18 \pm 0.08 \text{ nM}$	-	4
乙胺嘧啶	-	2.8	-	1
三甲氧苄二氨嘧啶	-	955	-	1
BW202W92	10	-	-1	1
	99	-	29	1
西帕曲近	10	-	0	1
	198	-	-6	1
1(拉莫三嗪)	-	770 ± 96	-	3
	10	-	-1.5 ± 0.5	2
	99	-	11	1
2	10	-	0	1
	99	-	-3	1
3	10	-	0	1
	99	-	1	1
4	10	-	-1	1
	99	-	0	1
5	10	-	-1	1
	101	-	1	1
6	10	-	0	1
	99	-	2	1
7	10	-	-4	1
	99	-	-2	1
8	10	-	-4	1
	99	-	-2	1
9	10	-	2	1
	99	-	-4	1
10	10	-	-2	1
	99	-	-1	1
11	20	-	-3	1
	99	-	-3	1
12	20	-	-2	1
	99	-	-3	1
13	10	-	-3	1
	99	-	-4	1
14	10	-	-1	1
	99	-	-4	1

[0448]

15	10	-	-4	1
	99	-	-5	1
16	10	-	-3	1
	99	-	-3	1
17	10	-	-4	1
	198	-	-3	1
18	10	-	-4	1
	99	-	-5	1
19	10	-	-2	1
	99	-	-3	1
20	9	-	-4	1
	99	-	-7	1
21	10	-	-4	1
	95	-	-4	1
29	-	> 250	-	1
30	-	> 250	-	1
31	-	41.0 ± 4.7	-	2
32	-	> 250	-	2
33	-	441.6 ± 5.1	-	2
34	-	>300	-	1
35	-	81.3	-	1
36	-	>300	-	1
37	-	>300	-	1
38	-	>300	-	1
39	-	>300	-	1
40	-	589	-	1
41	50	-	93	1
42	50	-	99	1
43	50	-	82	1
44	-	105	-	1
45	495	-	-1	1
46	-	288	-	1
47	495	-	1	1
48	-	251	-	1
49	-	95	-	1

[0449] *从甲氨蝶呤置换曲线计算的%抑制

[0450] 表 7 :海马切片数据的总结

[0451]

实施例	EC ₅₀ (μ M)	最大保护 (% v TTX [^])	EC ₅₀ (* 在 100 下设定 的 + 最大值)
西帕曲近 1 (拉莫三嗪)	10.7	90.0	12.6
	30.2	79.0	33.1
2	36.3	98 \pm 5	37.4
3	16.0	87.0	20.0
6	10.4	81 \pm 27	14.5
7	1.3 [*]	47 \pm 3	-
8	10.0	46.0	-
9	>> 30	-	-
31	1.8	91 \pm 4	2.2
32	5.9	65 \pm 7	-
34	9.8	37.0	-

* 设定为 2.30
的斜率

[^]与未处理的对照
(pre-IOAA 切片)=100%
保护相比在 1 μ M TTX 存
在下 [ATP] 为 71.8 \pm 2.9% (17)。

+ 如果最大值达到 100%,
然后在 100% 下设定最
大值再计算的数据

[0452] 表 8: 化合物对摄取 [¹⁴C] 胍的影响

[0453]

化合物	Rmin	% 特定	Hill 系数	pIC50	IC50 (μ M)
拉莫三嗪	1968 \pm 597	72.9	0.93	3.75 \pm 0.13	177.8
	1934 \pm 990	72.0	0.71	3.68 \pm 0.27	208.9
BW202W92	3019 \pm 70	55.9	1.07	5.61 \pm 0.04	2.5
50	2616 \pm 91	66.8	0.93	5.52 \pm 0.03	3.0
51	2026 \pm 27	72.2	1.22	2.76 \pm 0.11	1737.8
52	2472 \pm 197	64.9	0.74	5.00 \pm 0.08	10.0
53	2009 \pm 575	72.2	0.73	4.34 \pm 0.16	45.7
54	2297 \pm 316	65.7	0.76	4.73 \pm 0.11	18.6
55	2209 \pm 122	67.9	0.79	5.20 \pm 0.05	6.31
56	1807 \pm 107	72.9	0.83	2.90 \pm 0.20	1258.9

[0454] 参考文献:

[0455] McCullough, J. L., and Bertino, R. (1971) Biochem Pharmacol 20(3):561-74.

[0456] Cashmore, A. R., Skeel, R. T., Makulu, D. R., Gralla, E. J. and Bertino, J. R. (1975) Cancer Res 35(1):17-22.

[0457] Booth, R. G., Selassie, C. D., Hansch, C. and Santi, D. V. (1987) J Med Chem 30(7):1218-24.

- [0458] Sapse, A. M. , Waltham, M. C. and Bertino, J. R. (1994) *Cancer Invest* 12(5) :469-76.
- [0459] Niculescu-Duvaz, I. , Ciustea, G. , Stoicescu, D. , Muresan, Z. and Dobre, V. (1982) *Neoplasma* 29(1) :43-52.
- [0460] Suster, D. C. , Tarnauceanu, E. , Botez, G. , Dobre, V. and Niculescu-Duvaz, I. (1978) *J Med Chem* 21(11) :1165-7.
- [0461] Skalko, R. G. and Gold, M. P. (1974) *Teratology* 9(2) :159-63.
- [0462] Felfkamp, M. and Carey, J. C. (1993) *Teratology* 47(6) :533-9.
- [0463] Buckley, L. M. , Bullaboy, C. A. , Leichtman, L. and Marquez, M. (1997) *Arthritis Rheum* 40(5) :971-3.
- [0464] Rothenberg, S. P. , da Costa, M. and Iqbal, M. P. (1977) *Cancer Treat Rep* 61:575-84.
- [0465] Arons, E. , Rothenberg, S. P. , da Costa, M. , Fischer, C. and Iqbal, M. P. (1975) *Cancer Research* 35:2033-38.