



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103003264 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 27

(21) 申请号 201180034863. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 05. 20

C07D 403/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/506 (2006. 01)

10163597. 7 2010. 05. 21 EP

A61P 35/00 (2006. 01)

10187289. 3 2010. 10. 12 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 01. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/058271 2011. 05. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02011/144742 EN 2011. 11. 24

(71) 申请人 切米利亚股份公司

地址 瑞典胡丁厄

(72) 发明人 M·霍格伯 T·约翰松

E·达尔斯泰德 O·斯密特

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张静

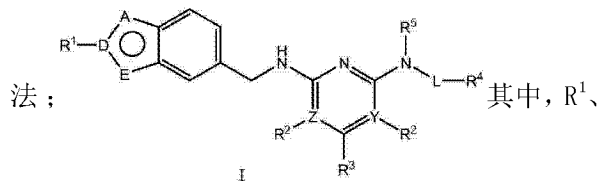
权利要求书 11 页 说明书 73 页

(54) 发明名称

新型嘧啶衍生物

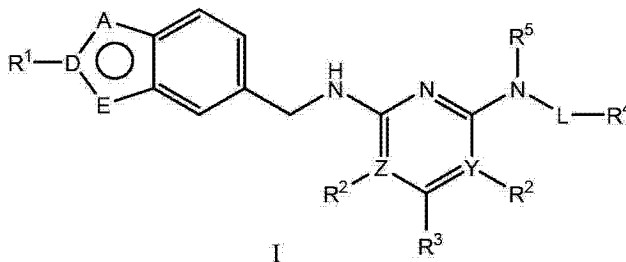
(57) 摘要

本发明提供了式 I 的新型嘧啶衍生物, 制备该化合物的方法, 包含该化合物的药物组合物, 以及使用该化合物治疗包括癌症在内的疾病的方法;



R²、R³、R⁴、R⁵、L、A、D、E、Z 和 Y 如说明书定义。

1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的酯、酰胺、溶剂合物或盐，



其中，

Z 代表碳或氮；

Y 代表碳或氮，其中 Z 和 Y 中的一个代表氮；

A, D 和 E 选自碳和氮，其中 A 代表氮而 D 和 E 代表碳；或者 A 和 D 代表氮而 E 代表碳；或者 A 和 E 代表氮而 D 代表碳；或者 E 代表氮而 A 和 D 代表碳；

L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

当 D 代表碳时，R¹ 代表氢或甲基；

当 Y 或 Z 代表碳时，R² 代表氢或氨基；

R³ 代表氢、(C₁-C₃) 烷基、氨基、三氟甲基或 (C₀-C₁) 烷基芳基；

R⁴ 代表杂芳基，任选地被一个或多个取代基取代；和

R⁵ 代表氢或甲基；

前提是，排除化合物 N², N⁴-双(1H-咪唑-5-基甲基)嘧啶-2, 4-二胺。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，Z、D 和 E 代表碳；Y 和 A 代表氮。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，Z 和 E 代表碳；Y, D 和 A 代表氮。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，Z 和 D 代表碳；Y, E 和 A 代表氮。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，Z、A 和 D 代表碳；Y 和 E 代表氮。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，Y、D 和 E 代表碳；Z 和 A 代表氮。

7. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，Y 和 E 代表碳；Z、D 和 A 代表氮。

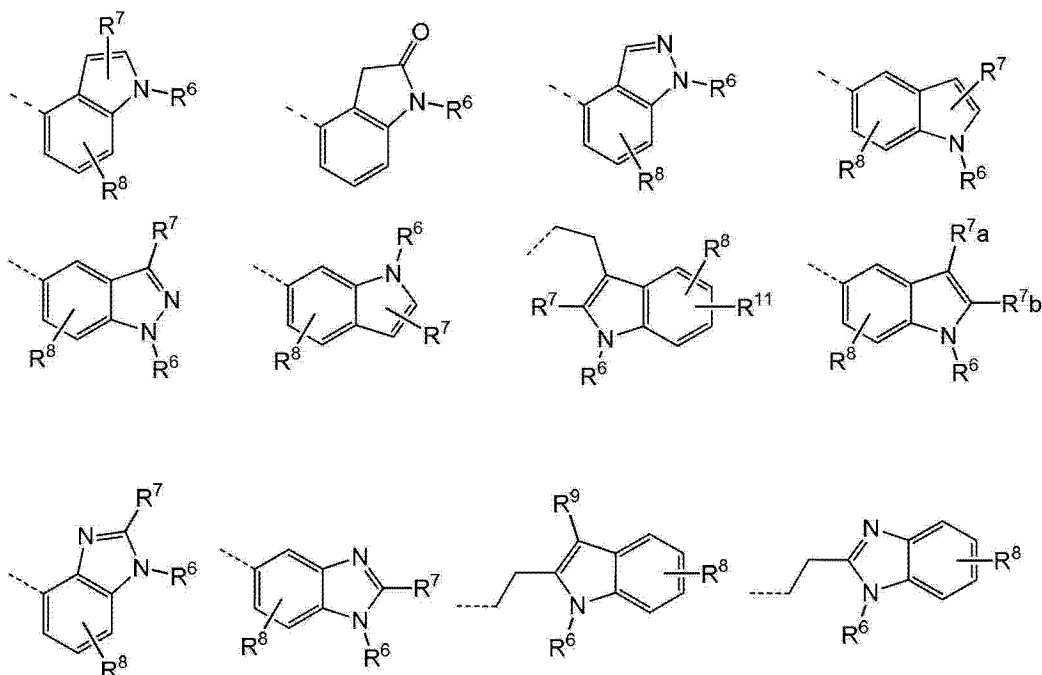
8. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，Y 和 D 代表碳；Z、E 和 A 代表氮。

9. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，Y、A 和 D 代表碳；Z 和 E 代表氮。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物，其特征在于，R⁴ 代表杂芳基，任选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、

(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物,其特征在于, L-R⁴ 选自:



其中, R⁶ 选自氢和 (C₁-C₄) 烷基;

R⁷ 选自: 氢、卤素、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基和 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH;

R^{7a} 和 R^{7b} 独立地选自氢和 (C₁-C₄) 烷基, 优选甲基;

R⁸ 选自: 氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷

基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、CF₃、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基和 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH；

R⁹ 选自：氢、卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基和 (C₆-C₁₀) 芳基；和

R¹¹ 选自：氢、羟基、(C₁-C₄) 烷基和 O(C₁-C₄) 烷基。

12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物，其特征在于，R⁵ 代表氢。

13. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物，其特征在于，R⁵ 代表甲基。

14. 如权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其特征在于，R² 代表氨基。

15. 如权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其特征在于，R² 代表氢。

16. 如权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其特征在于，R² 代表氢；R³ 代表氢、甲基、三氟甲基或苄基。

17. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

Z、D 和 E 代表碳；

Y 和 A 代表氮；

L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

R¹ 代表氢或甲基；

R² 代表氢；

R³ 代表氢或甲基；

R⁴ 代表选自咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基和咪唑满酮基的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、

(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃；和

R⁵ 代表氢或甲基。

18. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

Z 和 E 代表碳；

Y、D 和 A 代表氮；

L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

R² 代表氢；

R³ 代表氢或甲基；

R⁴ 代表选自吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基或咪唑满酮基的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代:卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃；和

R⁵ 代表氢或甲基。

19. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

Z 和 D 代表碳；

Y、E 和 A 代表氮；

L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

R¹ 代表氢；

R² 代表氢；

R³ 代表氢或甲基；

R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基或咪唑满酮基的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃；和

R⁵ 代表氢或甲基。

20. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

Y、D 和 E 代表碳；

Z 和 A 代表氮；

L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

R¹ 代表氢或甲基；

R² 代表氢；

R³ 代表氢或甲基；

R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基或咪唑满酮基的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、

(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基] [(C₁-C₄)-烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基] [(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃；和

R⁵ 代表氢或甲基。

21. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

Y 和 E 代表碳；

Z、D 和 A 代表氮；

L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

R² 代表氢；

R³ 代表氢或甲基；

R⁴ 代表选自吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基或吡啶满酮基的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基] [(C₁-C₄)-烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳

基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃ ;和

R⁵ 代表氢或甲基。

22. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

Y 和 D 代表碳 ;

Z、E 和 A 代表氮 ;

L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基 ;

R¹ 代表氢 ;

R² 代表氢 ;

R³ 代表氢或甲基 ;

R⁴ 代表选自吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基或吡啶满酮基的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代:卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃ ;和

R⁵ 代表氢或甲基。

23. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

Z 代表碳或氮;

Y 代表碳或氮,其中 Z 和 Y 中的一个代表氮;

A, D 和 E 选自碳和氮,其中 A 代表氮而 D 和 E 代表碳;或者 A 和 D 代表氮而 E 代表碳;
或者 A 和 E 代表氮而 D 代表碳;或者 E 代表氮而 A 和 D 代表碳;

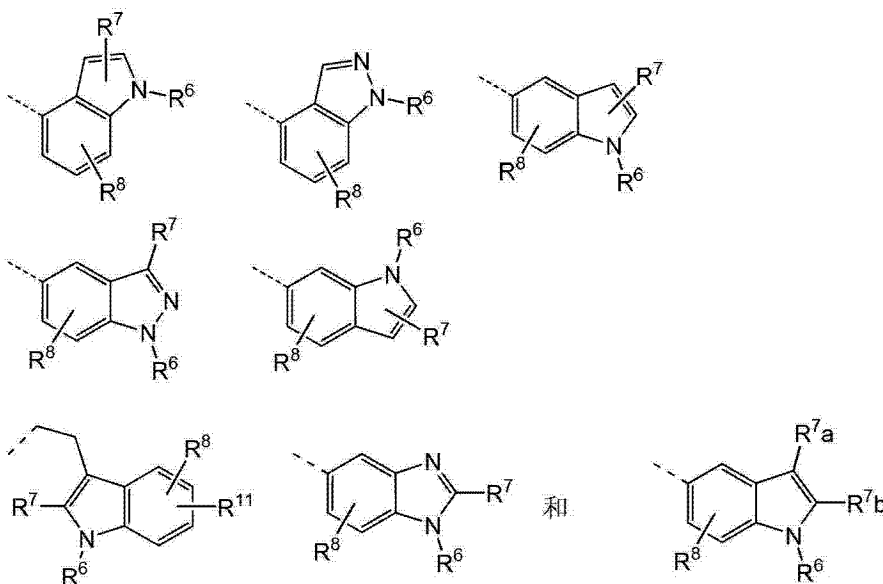
当 D 代表碳时, R^1 代表氢或甲基;

R^2 代表氢或氨基;

R^3 代表氢、甲基、三氟甲基或 (C_0-C_1) 烷基芳基;

R^5 代表氢或甲基;

L- R^4 选自:



R^6 选自氢和甲基;

R^7 选自:氢、甲基、 (C_1-C_4) 烷基 -OH 和 $(CO)OCH_3$,

R^{7a} 和 R^{7b} 独立地选自氢和甲基;

R^8 选自:卤素、氢、羟基、 $(CO)OH$ 、 $(CO)OCH_3$ 、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 $O(EtO)_{1-3}(C_1-C_4)$ 烷基和 OCF_3 ;和

R^{11} 选自:氢,甲基和 $O(C_1-C_4)$ 烷基。

24. 如权利要求 1 所述的化合物,其中, L 代表键或 (C_2) 烷基。

25. 如权利要求 1 所述的化合物,所述化合物选自:

N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

N^2 -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;

3-{2-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)-嘧啶-2-基氨基]乙基}-1H-吡啶-5-醇;

N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二

胺;

N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基)- N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(2-(1H- 吡啶 -3- 基)- 乙基)- N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基)- N^4 -(1H- 吡啶 -5 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基甲基)- N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -6- 基甲基)- N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -[2-(1H- 吡啶 -3- 基) 乙基]- N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
3-{2-[2-(1H- 吡啶 -5- 基甲基氨基)- 嘧啶 -4- 基氨基] 乙基}-1H- 吡啶 -5- 醇 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -[2-(5- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基)- N^4 -(1H- 吡啶 -5 基甲基)-6- 甲基嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
3-{2-[4-(1H- 吡啶 -5- 基甲基氨基)-6- 甲基 - 嘧啶 -2- 基氨基]- 乙基}-1H- 吡啶 -5- 醇 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基)-6- 三氟甲基嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(2-(1H- 吡啶 -3- 基) 乙基)- N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)-6- 三氟甲基嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基)-6- 甲基嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2, 4, 5- 三胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基) 嘧啶 -2, 4, 5- 三胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -(1H- 吡啶 -6- 基) 嘧啶 -2, 4, 5- 三胺 ;
 N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基)- N^2 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基]- N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基甲基)- N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^2 -(1H- 吡啶 -6- 基甲基)- N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -6- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -{2-[5-(苄氧基)-1H- 吡啶 -3- 基] 乙基} 嘧啶 -2, 4- 二胺 ;
 N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -{2-[5-(2- 吗啉乙氧基)-1H- 吡啶 -3- 基] 乙基} 嘧啶

啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -{2-[5-(2- 甲氧基乙氧基)-1H- 吡啶 -3- 基] 乙基} 啶

啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -(1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基) 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基) 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

4-[4-(1H- 吡啶 -5- 基甲基氨基) 啶啶 -2- 基氨基]-1H- 吡啶 -6- 羧酸甲酯 ;

N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基) 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)-6- 甲基 - N^4 -(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基]-6- 甲基啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)-6- 苄基 - N^2 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 甲氧基 -7- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 乙氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -{2-[5-(三氟甲氧基)-1H- 吡啶 -3- 基] 乙基} 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 氟 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(6- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(7- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(1, 2- 二甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

5-[2-(1H- 吡啶 -5- 基甲基氨基) 啶啶 -4- 基氨基]-1H- 吡啶 -2- 羧酸甲酯 ;

N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(2, 3- 二甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基) 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^2 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^4 -(2- 甲基 -1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基) 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基)-6- 甲基啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^2 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基]-6- 甲基 - N^4 -[(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 甲基] 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基]-6- 甲基啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基]-6- 甲基啶啶 -2, 4- 二胺 ;

N^4 -(1H- 吡啶 -5- 基甲基)- N^2 -[2-(4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 啶啶 -2, 4- 二胺 ;

4-[4-(1H- 吡啶 -5- 基甲基氨基) 啶啶 -2- 基氨基]-1H- 吡啶 -6- 羧酸 ;

N^2 -(1H- 吡啶 -4- 基)-6- 甲基 - N^4 -[(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 甲基] 啶啶 -2, 4- 二

胺；

{5-[2-(1H- 咪唑 -5- 基甲基氨基) 嘧啶 -4- 基氨基]-1H- 咪唑 -2- 基} 甲醇；

N²-(1H- 咪唑 -5- 基甲基)-N⁴- 甲基 -N⁴-(2- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基) 嘧啶 -2, 4- 二胺；

N²-(1H- 咪唑 -5- 基甲基)-N⁴-(1, 2- 二甲基 -1H- 咪唑 -5- 基)-N⁴- 甲基嘧啶 -2, 4- 二

胺；

N⁴-(1H- 咪唑 -5- 基甲基)-N²-[2-(5- 甲氧基 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -3- 基) 乙基] 嘧啶 -2, 4- 二胺；

N⁴-(1H- 咪唑 -5- 基甲基)-N²-[2-(5- 甲氧基 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -3- 基) 乙基]-N²- 甲基嘧啶 -2, 4- 二胺；和

N⁴-(1H- 咪唑 -5- 基甲基)-N²-[2-(5- 甲氧基 -1H- 咪唑 -3- 基) 乙基]-N²- 甲基嘧啶 -2, 4- 二胺。

26. 如权利要求 1-25 中任一项所述的化合物,所述化合物用于治疗。

27. 如权利要求 1-25 中任一项所述的化合物,所述化合物用于治疗癌症。

28. 权利要求 1-25 中任一项所述的化合物在制备用于治疗癌症的药物和药物组合物中的应用。

29. 一种药物组合物,其包含如权利要求 1-25 中任一项所述的化合物以及药学上可接受的稀释剂和载体。

30. 一种癌症治疗方法,该方法包括给予需要的对象治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物。

31. 一种癌症治疗方法,该方法包括给予需要的对象治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物,联合另一种如权利要求 1 所述的化合物,联合放疗,或者联合另一种选自以下的抗癌试剂:烷化剂,抗代谢剂,抗癌类喜树碱衍生物,植物来源的抗癌试剂,抗生素,酶,铂配位络合物,酪氨酸激酶抑制剂,激素,激素拮抗剂,单克隆抗体,干扰素和生物反应修饰剂。

新型嘧啶衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及式 I 的新型嘧啶衍生物,涉及制备该化合物的方法,包含该化合物的药物组合物,以及使用该化合物治疗包括癌症的疾病的方法。

技术背景

[0002] 癌症是一种主要的并且常常致命的疾病。因此,开发用于癌症的新疗法是一直以来最重要的过程。绝大多数癌症以实体瘤形式存在,例如肺癌、乳腺癌和前列腺癌,其他包括血液学和淋巴样恶性肿瘤,例如白血病和淋巴瘤。

[0003] 近年来,更多兴趣致力于涉及特异性靶分子的药物。调节细胞增殖和死亡的分子,例如生长因子的酪氨酸激酶受体 (RTK) 即这类治疗策略的靶分子之一。目前用于临床实践的两类靶向 RTK 的化合物是:单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂。最早获批的靶向疗法是曲妥珠单抗(一种针对 HER2 的单克隆抗体,用于治疗转移性乳腺癌)和伊马替尼(一种靶向慢性髓细胞样白血病中的 BCR-Ab1 的小酪氨酸激酶抑制剂)。虽然治疗效果良好,但是常常因为 RTK 旁路途径的激活,许多受治患者形成了耐药性。目前,普遍的认知是同时干扰多种 RTK 的分子可能比单一靶试剂更有效。目前有一些获批的药物,例如索拉非尼和舒尼替尼,它们显然是靶向多种途径,可作为这种新一代抗癌药物的代表(例如 Gossage 和 Eisen, 靶向多种激酶途径:一种变革性改变 (Targeting multiple kinase pathways:a change in paradigm), Clin Cancer Res (2010) 第 16 (7) 卷,第 1973-8 页)。

[0004] 另一个重要的癌症化疗靶点的例子是微管蛋白。该疗法中的靶向药物阻断微管纺锤体-介导染色体分离,使得分裂的肿瘤细胞停留在有丝分裂继而诱导凋亡。现有的药物通过两种主要机制靶向微管蛋白,例如紫杉烷类分子(稳定微管蛋白)和一些长春花属生物碱(去稳定剂)。这些天然来源的试剂在许多癌症,例如乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、白血病和淋巴瘤中的效能、功效和广泛的临床应用遵循了微管蛋白的重要性及其在癌症生长过程中的作用。常常分离或合成这些植物化合物的衍生物和类似物以发现更有效的抗癌试剂。新型微管蛋白聚合抑制剂可参见例如 WO 2009/070645 和 US 2010/0279410。

[0005] 在临床癌症中,尝试采用化疗以治愈或减轻疾病。在大多数情况下,该疗法以组合化疗的形式递送,即两种或更多种具有不同作用模式的药物一起使用,以优化对癌细胞的作用和使副作用最小化。化疗获得的结果根据肿瘤类型而不同。一些肿瘤非常敏感,治疗具有非常高的可能性能够获得包括治愈疾病在内的有益效果。这种类型的肿瘤的例子是急性白血病,恶性淋巴瘤,睾丸癌,绒毛膜癌和威尔曼瘤。其他类型的癌症化疗可导致有效缓解和延长的存活期。这类肿瘤的例子是乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、小细胞肺癌、膀胱癌、多发性骨髓瘤以及淋巴和髓细胞样的慢性白血病。对经典化疗响应较差的主要的耐药肿瘤包括:恶性胶质瘤、黑色素瘤、前列腺癌、肉瘤以及除结肠直肠癌之外的胃肠道肿瘤(参见例如 DeVita, Hellman 和 Rosenberg: Cancer: Principles & Practice of Oncology (癌症原理和肿瘤学实践), 第 8 版 978-0-7817-7207-5)。

[0006] 某些嘧啶化合物及其在癌症治疗中的潜在应用参见例如 WO2003/030909,

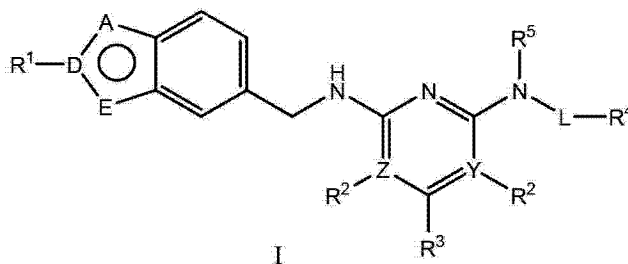
W02003/063794, W02004/056807, W02004/056786, US2004/220177, W02005/013996, W02006/133426, W02007/085833, W02008/128231 和 W02009/063240。

[0007] 本领域需要的是以特定方式起效的靶向药物, 选择性消除参与肿瘤存活和进展的细胞亚群。本发明提供了具有意外效果和选择性抗增殖活性的新型嘧啶化合物。因此, 这些新型化合物可用于治疗增殖性疾病如癌症。

[0008] 发明描述

[0009] 本发明提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的酯、酰胺、溶剂合物或盐,

[0010]



[0011] 其中,

[0012] Z 代表碳或氮;

[0013] Y 代表碳或氮; 其中 Z 和 Y 中的一个代表氮;

[0014] A、D 和 E 选自碳或氮, 其中 A 代表氮而 D 和 E 代表碳; 或者 A 和 D 代表氮而 E 代表碳; 或者 A 和 E 代表氮而 D 代表碳; 或者 E 代表氮而 A 和 D 代表碳;

[0015] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基;

[0016] 当 D 代表碳时, R¹ 代表氢或甲基;

[0017] 当 Y 或 Z 代表碳时, R² 代表氢或氨基;

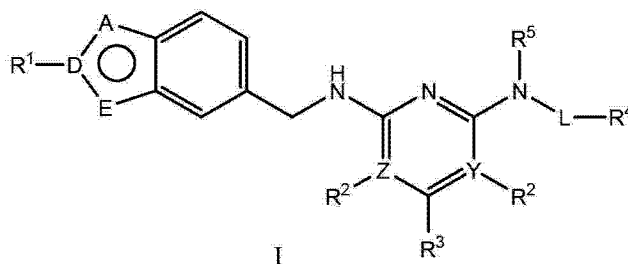
[0018] R³ 代表氢、(C₁-C₃) 烷基、氨基、三氟甲基或 (C₀-C₁) 烷基芳基;

[0019] R⁴ 代表杂芳基, 任选地被一个或多个取代基取代; 以及

[0020] R⁵ 代表氢或甲基。

[0021] 在本发明的第一方面, 提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的酯、酰胺、溶剂合物或盐,

[0022]



[0023] 其中,

[0024] Z 代表碳或氮;

[0025] Y 代表碳或氮; 其中 Z 和 Y 中的一个代表氮;

[0026] A、D 和 E 选自碳或氮, 其中 A 代表氮而 D 和 E 代表碳; 或者 A 和 D 代表氮而 E 代表碳; 或者 A 和 E 代表氮而 D 代表碳; 或者 E 代表氮而 A 和 D 代表碳;

[0027] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基;

[0028] 当 D 代表碳时, R¹ 代表氢或甲基;

[0029] 当 Y 或 Z 代表碳时, R² 代表氢或氨基;

[0030] R³ 代表氢、(C₁-C₃) 烷基、氨基、三氟甲基或 (C₀-C₁) 烷基芳基;

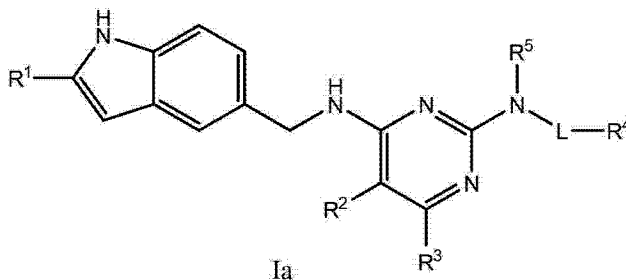
[0031] R⁴ 代表杂芳基,任选地被一个或多个取代基取代;以及

[0032] R⁵ 代表氢或甲基;

[0033] 前提是排除了化合物 N², N⁴- 双 (1H- 咪唑 -5- 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺。

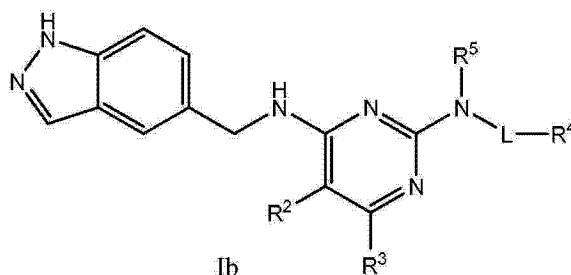
[0034] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Z、D 和 E 代表碳;Y 和 A 代表氮。这可以用式 Ia 表示,其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 L 如上文式 I 所述:

[0035]



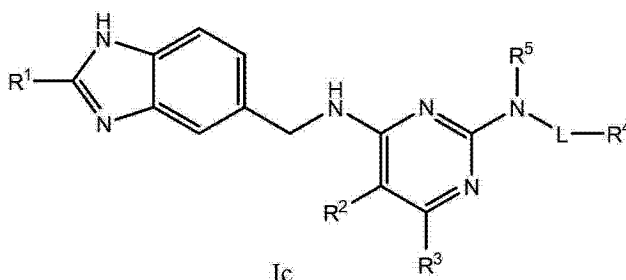
[0036] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Z 和 E 代表碳;Y、D 和 A 代表氮。这可以用式 Ib 表示,其中 R², R³, R⁴, R⁵ 和 L 如上文式 I 所述:

[0037]



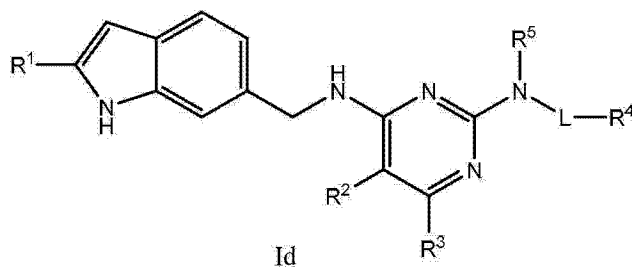
[0038] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Z 和 D 代表碳;Y、E 和 A 代表氮。这可以用式 Ic 表示,其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 L 如上文式 I 所述:

[0039]



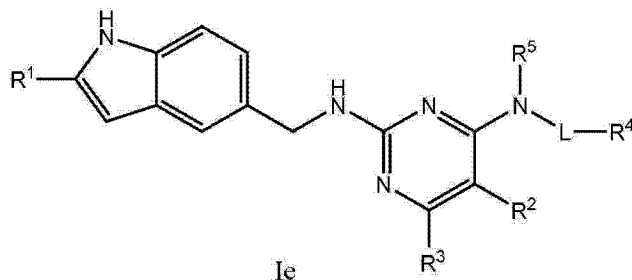
[0040] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Z、A 和 D 代表碳;Y 和 E 代表氮。这可以用式 Id 表示,其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 L 如上文式 I 所述:

[0041]



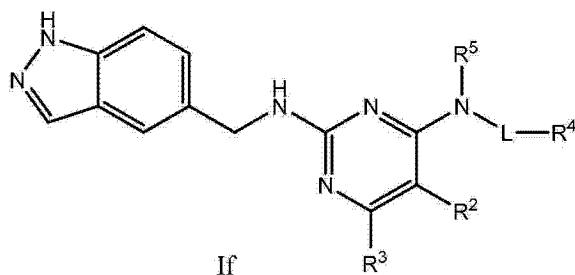
[0042] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Y、D 和 E 代表碳;Z 和 A 代表氮。这可以以式 Ie 表示,其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 L 如上文式 I 所述:

[0043]



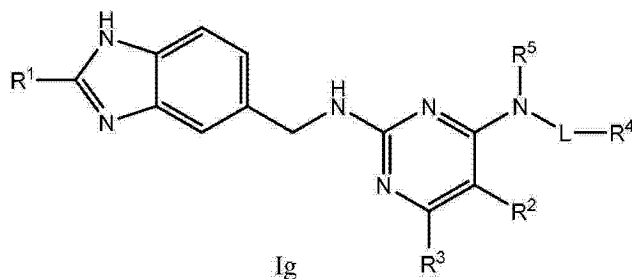
[0044] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Y 和 E 代表碳;Z、D 和 A 代表氮。这可以用式 If 表示,其中 R², R³, R⁴, R⁵ 和 L 如上文式 I 所述:

[0045]



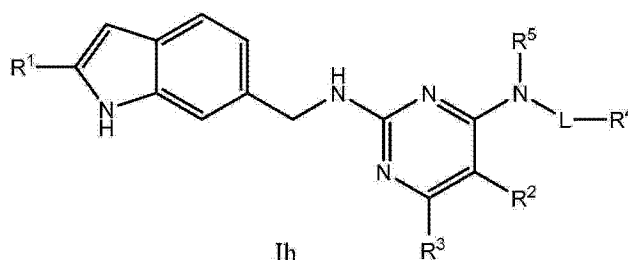
[0046] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Y 和 D 代表碳;Z、E 和 A 代表氮。这可以用式 Ig 表示,其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 L 如上文式 I 所述:

[0047]



[0048] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Y、A 和 D 代表碳;Z 和 E 代表氮。这可以用式 Ih 表示,其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 L 如上文式 I 所述:

[0049]



[0050] 在本发明另一方面, R^4 代表任选地被一个或多个取代基取代的杂芳基。这些取代基包括但不限于: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)OH$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-OH$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(CO)$ (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(CO)$ (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-N[(C_1-C_4)$ 烷基] $[(C_1-C_4)$ 烷基]、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(CO)$ (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 (CN) 、 (C_1-C_4) 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基、 $(CO)OH$ 、 $(CO)O(C_1-C_4)$ 烷基、 $(CO)NH_2$ 、 $(CO)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (CO) (C_1-C_4) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基 - 卤素、 (C_6-C_{10}) 芳基 $-OH$ 、 (C_6-C_{10}) 芳基 $-O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_9) 杂芳基 - 卤素、 (C_1-C_9) 杂芳基 $-OH$ 、 (C_1-C_9) 杂芳基 $-O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_2-C_9) 杂环基、 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基 $-OH$ 、 $O(EtO)_{1-3}H$ 、 $O(EtO)_{1-3}(C_1-C_4)$ 烷基、 $O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $O(CO)$ (C_1-C_4) 烷基、 $O(CO)$ (C_6-C_{10}) 芳基、 OSO_2OH 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $N[(C_1-C_4)$ 烷基] $[(C_1-C_4)$ 烷基]、 $NH(CO)$ (C_1-C_4) 烷基、 $NH(CO)$ (C_6-C_{10}) 芳基和 CF_3 。

[0051] 在本发明的另一方面, R^4 代表任选地被一个或多个取代基取代的杂芳基。这些取代基包括但不限于: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)OH$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)NH(C_1-C_4)$ 烷基 $(CO)OH$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-OH$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(CO)$ (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(CO)$ (C_1-C_4) 烷基 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(CO)$ (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-N[(C_1-C_4)$ 烷基] $[(C_1-C_4)$ 烷基]、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(CO)$ (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(CO)$ (C_1-C_4) 烷基 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(CO)$ (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 烷基 (CN) 、 (C_1-C_4) 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基、 $(CO)OH$ 、 $(CO)O(C_1-C_4)$ 烷基、 $(CO)NH_2$ 、 $(CO)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $(CO)NH(C_1-C_4)$ 烷基 $(CO)OH$ 、 (CO) (C_1-C_4) 烷基、 (CO) (C_1-C_4) 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基、 (CO) (C_1-C_4) 烷基 (C_1-C_9) 杂芳基、 (CO) (C_1-C_4) 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 (CO) (C_2-C_9) 杂环基、 (CO) (C_6-C_{10}) 芳基、 (CO) (C_1-C_9) 杂芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基 - 卤素、 (C_6-C_{10}) 芳基 $-OH$ 、 (C_6-C_{10}) 芳基 $-NH_2$ 、 (C_6-C_{10}) 芳基 $-O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_9) 杂芳基 - 卤素、 (C_1-C_9) 杂芳基 $-OH$ 、 (C_1-C_9) 杂芳基 $-NH_2$ 、 (C_1-C_9) 杂芳基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_9) 杂芳基 $-O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_2-C_9) 杂环基、 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基 $-OH$ 、 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基 $-NH_2$ 、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_6-C_{10}) 杂芳基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基 $-OH$ 、 $O(EtO)_{1-3}H$ 、 $O(EtO)_{1-3}(C_1-C_4)$ 烷基、 $O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $O(CO)$ (C_1-C_4) 烷基、 $O(CO)$ (C_1-C_4) 烷基 $-NH_2$ 、 $O(CO)$ (C_6-C_{10}) 芳基、 $OSO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 OSO_2OH 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $N[(C_1-C_4)$ 烷基] $[(C_1-C_4)$ 烷基]、 $NH(CO)$ (C_1-C_4) 烷基、 $NH(CO)$

(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂ (C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃。

[0052] 在本发明的另一方面, R⁴ 代表杂芳基, 任选地被一个或多个选自下组的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O (CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O (CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O (CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O (C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O (C₁-C₄) 烷基、O (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O (EtO)₁₋₃H、O (EtO)₁₋₃ (C₁-C₄) 烷基、O (C₆-C₁₀) 芳基、O (CO) (C₁-C₄) 烷基、O (CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O (CO) (C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂ (C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂ (C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃。

[0053] 在本发明的另一方面, R⁴ 代表杂芳基, 任选地被一个或多个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代。

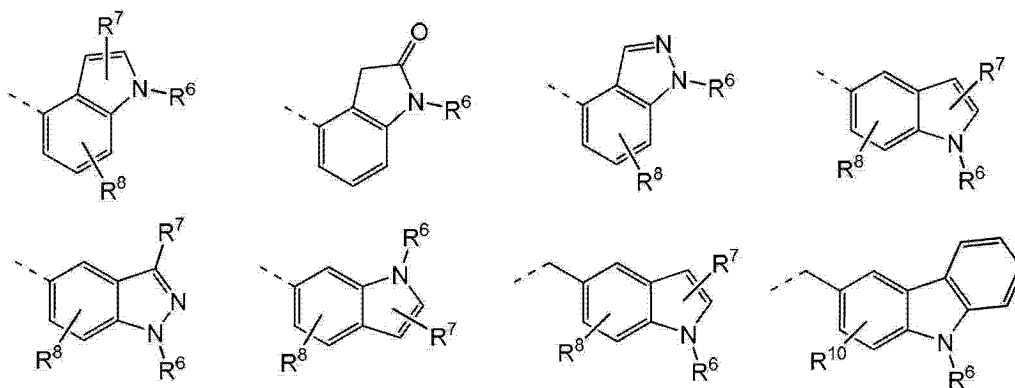
[0054] 在本发明的另一方面, L 代表键。

[0055] 在本发明的另一方面, L 代表 C₁- 烷基 (亚甲基)。

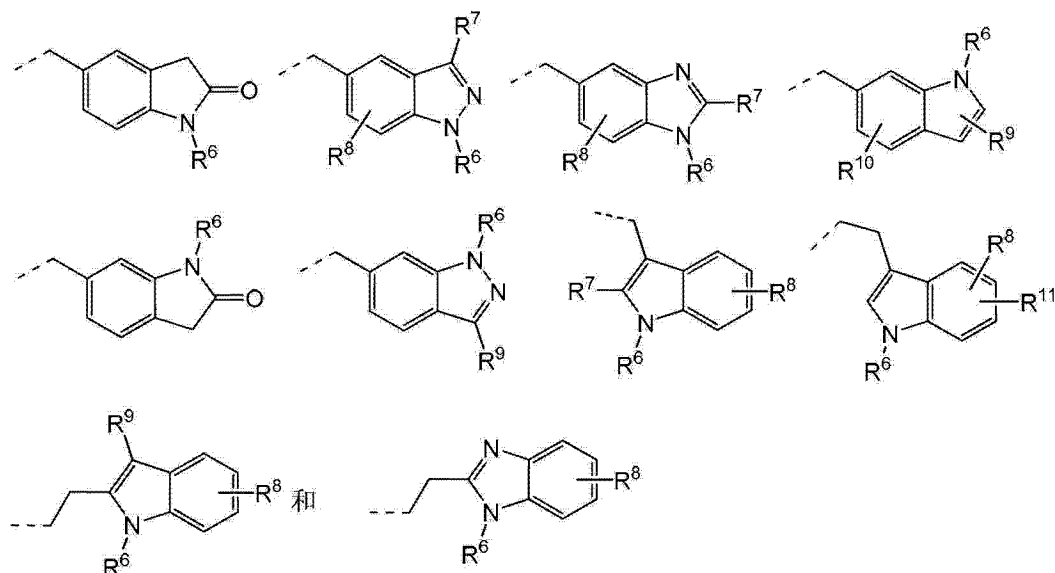
[0056] 在本发明的另一方面, L 代表 C₂- 烷基 (亚乙基)。

[0057] 在本发明的另一方面, 提供了式 I 的化合物, 其中 L-R⁴ 选自:

[0058]



[0059]



[0060] 其中, R⁶ 选自氢和 (C₁-C₄) 烷基;

[0061] R⁷ 选自: 氢、卤素、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基和 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH;

[0062] R⁸ 选自: 氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、CF₃、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基和 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH;

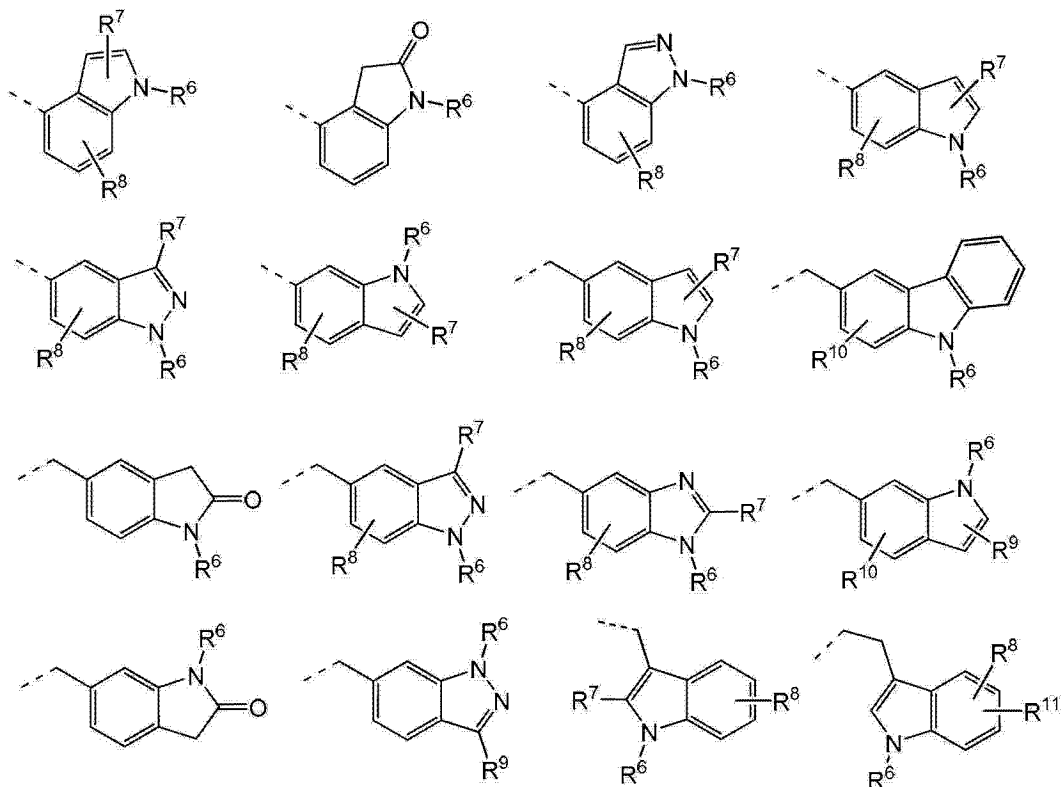
[0063] R⁹ 选自: 氢、卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基和 (C₆-C₁₀) 芳基;

[0064] R¹⁰ 选自: 氢、卤素、羟基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基和 O(C₁-C₄) 烷基; 以及

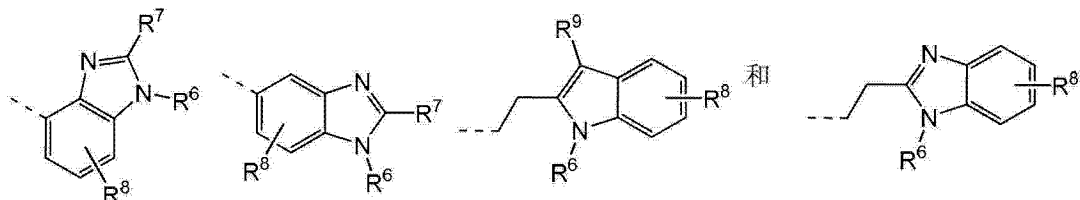
[0065] R^{11} 选自：氢、羟基、 (C_1-C_4) 烷基和 $O(C_1-C_4)$ 烷基。

[0066] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中 $L-R^4$ 选自：

[0067]



[0068]



[0069] 其中， R^6 选自氢或 (C_1-C_4) 烷基；

[0070] R^7 选自：氢、卤素、硝基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)OH$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $(CO)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-OH$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(CO)(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-O(CO)(C_6-C_{10})$ 芳基、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-N[(C_1-C_4)$ 烷基] $[(C_1-C_4)$ 烷基]、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(CO)(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 (CN) 、 (C_1-C_4) 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 $(CO)OH$ 、 $(CO)O(C_1-C_4)$ 烷基、 $(CO)NH_2$ 、 $(CO)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $(CO)(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_6-C_{10}) 芳基-卤素、 (C_6-C_{10}) 芳基 $-OH$ 、 (C_6-C_{10}) 芳基 $-O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_9) 杂芳基、 (C_1-C_9) 杂芳基-卤素、 (C_1-C_9) 杂芳基 $-OH$ 、 (C_1-C_9) 杂芳基 $-O(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_2-C_9) 杂环基、 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基和 (C_2-C_9) 杂环基 (C_1-C_4) 烷基 $-OH$ ；

[0071] R^8 选自：氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-N[(C_1-C_4)$ 烷基] $[(C_1-C_4)$ 烷基]、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(CO)(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_1-C_4) 烷基 $-NH(CO)(C_6-C_{10})$ 芳基、

(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基、O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、CF₃、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 - OH、(C₆-C₁₀) 芳基 - O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 - OH、(C₁-C₉) 杂芳基 - O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基和 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 - OH；

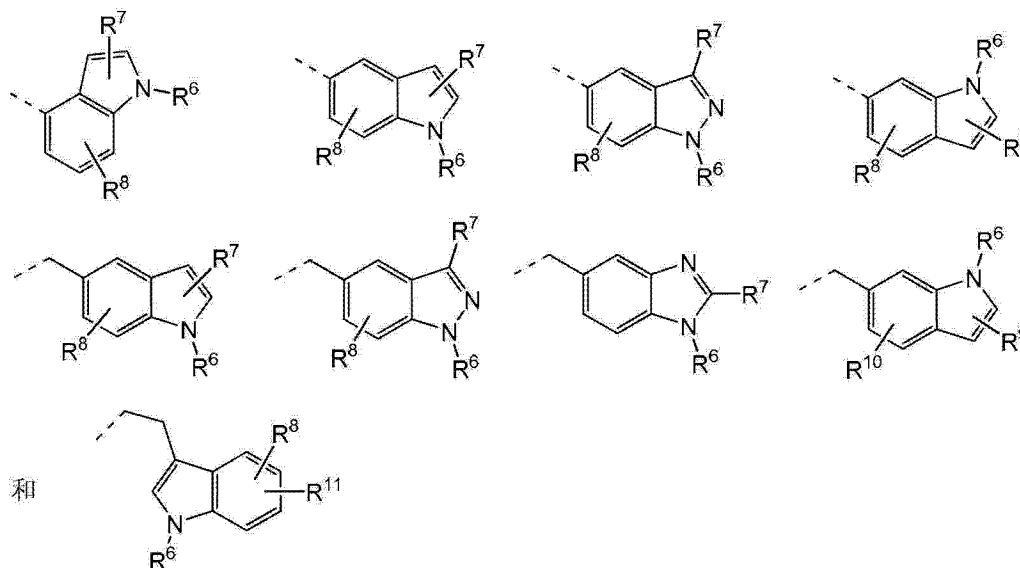
[0072] R⁹ 选自：氢、卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 - OH、(C₁-C₄) 烷基 - O(C₁-C₄) 烷基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基和 (C₆-C₁₀) 芳基；

[0073] R¹⁰ 选自：氢、卤素、羟基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 - OH、(C₁-C₄) 烷基 - O(C₁-C₄) 烷基和 O(C₁-C₄) 烷基；和

[0074] R¹¹ 选自：氢、羟基、(C₁-C₄) 烷基和 O(C₁-C₄) 烷基。

[0075] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中 L-R⁴ 选自：

[0076]



[0077] 其中，

[0078] R⁶ 代表氢；

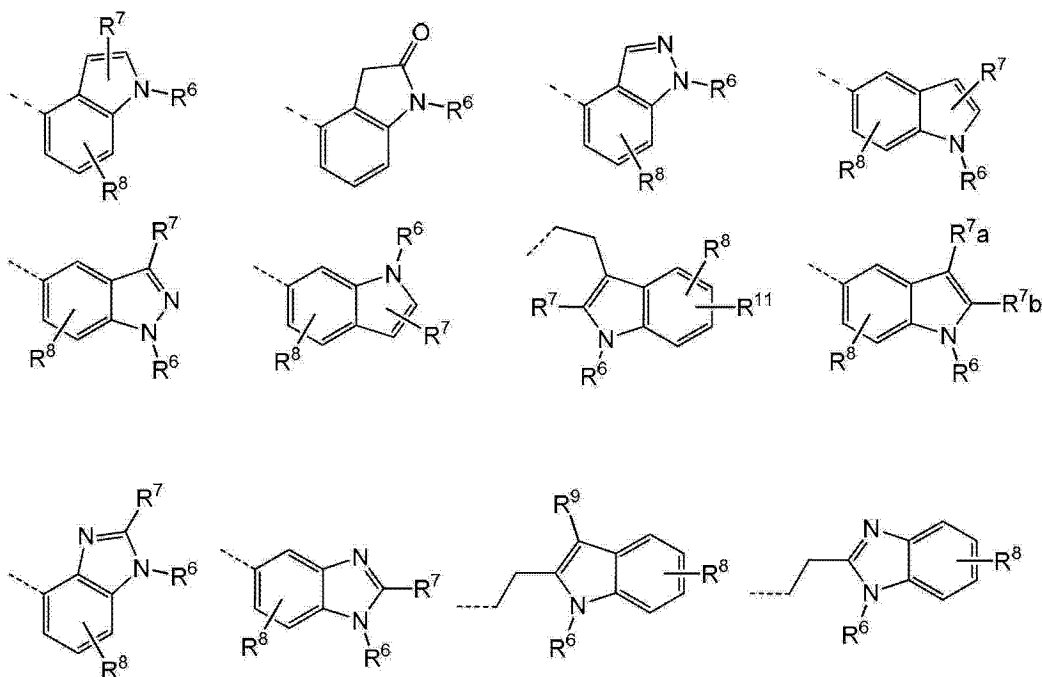
[0079] R⁷ 选自氢或 (C₁-C₄) 烷基，优选甲基；

[0080] R⁸, R⁹ 和 R¹⁰ 代表氢；以及

[0081] R¹¹ 选自：氢、羟基、(C₁-C₄) 烷基（优选甲基）和 O(C₁-C₄) 烷基（优选甲氧基）。

[0082] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中 L-R⁴ 选自：

[0083]



[0084] 其中, R⁶ 选自氢和 (C₁-C₄) 烷基;

[0085] R⁷ 选自: 氢、卤素、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基] [(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基和 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH;

[0086] R^{7a} 和 R^{7b} 独立地选自氢和 (C₁-C₄) 烷基, 优选甲基;

[0087] R⁸ 选自: 氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基] [(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基] [(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、CF₃、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基和 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH;

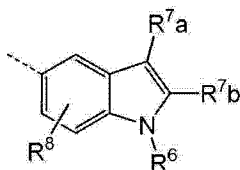
[0088] R₉ 选自: 氢、卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、

(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基和 (C₆-C₁₀) 芳基 ;和

[0089] R₁₁ 选自 :氢、羟基、(C₁-C₄) 烷基和 O(C₁-C₄) 烷基。

[0090] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 L-R₄ 是

[0091]



[0092] 其中,

[0093] R₆ 和 R₈ 代表氢 ;

[0094] R_{7a} 和 R_{7b} 独立地选自氢和 (C₁-C₄) 烷基,优选甲基。

[0095] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 R₅ 代表氢。

[0096] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 R₅ 代表甲基。

[0097] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 R₂ 代表氨基。

[0098] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 R² 代表氢。

[0099] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 R² 代表氢 ;R³ 代表氢、甲基、三氟甲基或苄基。

[0100] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中

[0101] Z、D 和 E 代表碳 ;

[0102] Y 和 A 代表氮 ;

[0103] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基 ;

[0104] R¹ 代表氢或甲基 ;

[0105] R² 代表氢 ;

[0106] R³ 代表氢或甲基 ;

[0107] R⁴ 代表选自吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基或吲哚满酮基 (indolinonyl) 的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代 :卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) -烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基

(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃ ;和

[0108] R⁵ 代表氢或甲基。

[0109] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中

[0110] Z 和 E 代表碳 ;

[0111] Y, D 和 A 代表氮 ;

[0112] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基 ;

[0113] R² 代表氢 ;

[0114] R³ 代表氢或甲基 ;

[0115] R⁴ 代表选自吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基或吡啶满酮基 (indolinonyl) 的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) - 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃ ;和

[0116] R⁵ 代表氢或甲基。

[0117] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中

[0118] Z 和 D 代表碳 ;

- [0119] Y, E 和 A 代表氮；
- [0120] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；
- [0121] R¹ 代表氢；
- [0122] R² 代表氢；
- [0123] R³ 代表氢或甲基；
- [0124] R⁴ 代表选自吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基或吡啶满酮基 (indolinonyl) 的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃；和
- [0125] R⁵ 代表氢或甲基。
- [0126] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中 Z、A 和 D 代表碳；
- [0127] Y 和 E 代表氮；
- [0128] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；
- [0129] R¹ 代表氢或甲基；
- [0130] R² 代表氢；
- [0131] R³ 代表氢或甲基；
- [0132] R⁴ 代表选自吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基或吡啶满酮基 (indolinonyl) 的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、

(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) - 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃；以及

[0133] R⁵ 代表氢或甲基。

[0134] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中

[0135] Y, D 和 E 代表碳；

[0136] Z 和 A 代表氮；

[0137] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

[0138] R¹ 代表氢或甲基；

[0139] R² 代表氢；

[0140] R³ 代表氢或甲基；

[0141] R⁴ 代表选自吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基或吡啶满酮基 (indolinonyl) 的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) - 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、

(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃ ;以及

[0142] R⁵ 代表氢或甲基。

[0143] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中

[0144] Y 和 E 代表碳 ;

[0145] Z, D 和 A 代表氮 ;

[0146] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基 ;

[0147] R² 代表氢 ;

[0148] R³ 代表氢或甲基 ;

[0149] R⁴ 代表选自吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基或吡啶满酮基 (indolinonyl) 的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代:卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO)(C₁-C₄) 烷基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO)(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₂-C₉) 杂环基、(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、(CO)(C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基、O(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基、NH(CO)(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃ ;以及

[0150] R⁵ 代表氢或甲基。

[0151] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中

- [0152] Y 和 D 代表碳；
- [0153] Z, E 和 A 代表氮；
- [0154] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；
- [0155] R¹ 代表氢；
- [0156] R² 代表氢；
- [0157] R³ 代表氢或甲基；
- [0158] R⁴ 代表选自吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基或吲哚满酮基 (indolinonyl) 的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) - 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃；以及
- [0159] R⁵ 代表氢或甲基。
- [0160] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中
- [0161] Y, A 和 D 代表碳；
- [0162] Z 和 E 代表氮；
- [0163] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；
- [0164] R¹ 代表氢；
- [0165] R² 代表氢；
- [0166] R³ 代表氢或甲基；
- [0167] R⁴ 代表选自吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基或吲哚满酮基 (indolinonyl) 的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 (CO)O(C₁-C₄)

烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH₂、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 (CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) - 烷基]、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、(C₁-C₄) 烷基 -NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₄) 烷基 (CN)、(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO)OH、(CO)O(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH₂、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基、(CO)NH(C₁-C₄) 烷基 (CO)OH、(CO) (C₁-C₄) 烷基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₉) 杂芳基、(CO) (C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₂-C₉) 杂环基、(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、(CO) (C₁-C₉) 杂芳基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₆-C₁₀) 芳基 - 卤素、(C₆-C₁₀) 芳基 -OH、(C₆-C₁₀) 芳基 -NH₂、(C₆-C₁₀) 芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基、(C₁-C₉) 杂芳基 - 卤素、(C₁-C₉) 杂芳基 -OH、(C₁-C₉) 杂芳基 -NH₂、(C₁-C₉) 杂芳基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₉) 杂芳基 -O(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、(C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₆-C₁₀) 杂芳基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基、O(C₁-C₄) 烷基 (C₂-C₉) 杂环基 (C₁-C₄) 烷基 -OH、O(EtO)₁₋₃H、O(EtO)₁₋₃(C₁-C₄) 烷基、O(C₆-C₁₀) 芳基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基、O(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、O(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、OCF₃、OSO₂(C₁-C₄) 烷基、OSO₂OH、NH(C₁-C₄) 烷基、N[(C₁-C₄) 烷基][(C₁-C₄) 烷基]、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基、NH(CO) (C₁-C₄) 烷基 -NH₂、NH(CO) (C₆-C₁₀) 芳基、NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、SO₂NH₂ 和 CF₃；以及

[0168] R⁵ 代表氢或甲基。

[0169] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中

[0170] Z, D 和 E 代表碳；

[0171] Y 和 A 代表氮；

[0172] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

[0173] R¹ 代表氢或甲基；

[0174] R² 代表氢；

[0175] R³ 代表氢或甲基；

[0176] R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基和苯并咪唑基的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代；以及

[0177] R⁵ 代表氢或甲基。

[0178] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中

[0179] Z 和 E 代表碳；

[0180] Y, D 和 A 代表氮；

[0181] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；

[0182] R² 代表氢；

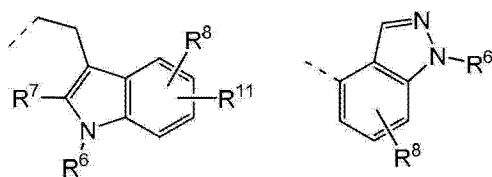
[0183] R³ 代表氢或甲基；

[0184] R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基和苯并咪唑基的杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或两个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代；以及

[0185] R⁵ 代表氢或甲基。

- [0186] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中
- [0187] Z 和 D 代表碳;
- [0188] Y, E 和 A 代表氮;
- [0189] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基;
- [0190] R¹ 代表氢;
- [0191] R² 代表氢;
- [0192] R³ 代表氢或甲基;
- [0193] R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基和苯并咪唑基的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代;以及
- [0194] R⁵ 代表氢或甲基。
- [0195] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中 Z、A 和 D 代表碳;
- [0196] Y 和 E 代表氮;
- [0197] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基;
- [0198] R¹ 代表氢或甲基;
- [0199] R² 代表氢;
- [0200] R³ 代表氢或甲基;
- [0201] R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基和苯并咪唑基的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代;以及
- [0202] R⁵ 代表氢或甲基。
- [0203] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中
- [0204] Y, D 和 E 代表碳;
- [0205] Z 和 A 代表氮;
- [0206] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基;
- [0207] R¹ 代表氢或甲基;
- [0208] R² 代表氢;
- [0209] R³ 代表氢或甲基;
- [0210] R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基和苯并咪唑基的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代;以及
- [0211] R⁵ 代表氢或甲基。
- [0212] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中
- [0213] Y 和 E 代表碳;
- [0214] Z, D 和 A 代表氮;
- [0215] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基;
- [0216] R² 代表氢;
- [0217] R³ 代表氢或甲基;
- [0218] R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基和苯并咪唑基的杂芳基,所述杂芳基任选地被一个或两个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代;以及
- [0219] R⁵ 代表氢或甲基。
- [0220] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,其中

- [0221] Y 和 D 代表碳；
 [0222] Z, E 和 A 代表氮；
 [0223] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；
 [0224] R¹ 代表氢；
 [0225] R² 代表氢；
 [0226] R³ 代表氢或甲基；
 [0227] R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基和苯并咪唑基的杂芳基, 所述杂芳基任选地被一个或两个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代; 以及
 [0228] R⁵ 代表氢或甲基。
 [0229] 在本发明的另一方面, 提供了式 I 的化合物, 其中
 [0230] Y, A 和 D 代表碳；
 [0231] Z 和 E 代表氮；
 [0232] L 代表键或 (C₁-C₂) 烷基；
 [0233] R¹ 代表氢；
 [0234] R² 代表氢；
 [0235] R³ 代表氢或甲基；
 [0236] R⁴ 代表选自咪唑基、吡唑基和苯并咪唑基的杂芳基, 所述杂芳基任选地被一个或两个选自羟基、甲基和甲氧基的取代基取代; 以及
 [0237] R⁵ 代表氢或甲基。
 [0238] 在本发明的另一方面, 提供了式 I 的化合物, 其中
 [0239] Z, D 和 E 代表碳；
 [0240] Y 和 A 代表氮；
 [0241] R¹ 代表氢或甲基；
 [0242] R² 代表氢；
 [0243] R³ 代表氢或甲基；
 [0244] L-R⁴ 选自：
 [0245]

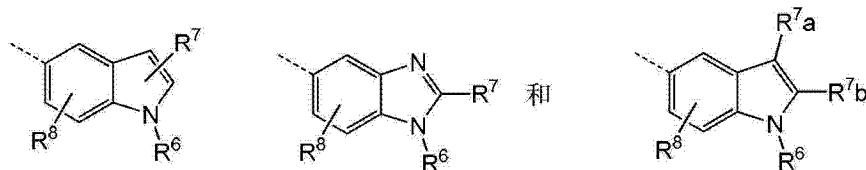


- [0246] R⁷ 代表氢或甲基；
 [0247] R⁶ 代表氢或甲基；
 [0248] R⁸ 选自：氢、甲基、氟、甲氧基、乙氧基和 OCF₃；
 [0249] R¹¹ 选自氢、甲基和甲氧基；以及
 [0250] R⁵ 代表氢或甲基。
 [0251] 在本发明的另一方面, 提供了式 I 的化合物, 其中
 [0252] Y, D 和 E 代表碳；
 [0253] Z 和 A 代表氮；

[0254] R^1, R^2 和 R^3 代表氢；

[0255] $L-R^4$ 选自：

[0256]



[0257] R^6 代表氢或甲基；

[0258] R^8 代表氢；

[0259] R^7 选自：氢、甲基、 (C_1-C_4) 烷基 $-OH$ 和 $COOCH_3$ ；

[0260] R^{7a} 和 R^{7b} 独立地选自氢或甲基；以及

[0261] R^5 代表氢或甲基。

[0262] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中

[0263] Z 代表碳或氮；

[0264] Y 代表碳或氮，其中 Z 和 Y 中的一个代表氮；

[0265] A, D 和 E 选自碳和氮，其中 A 代表氮而 D 和 E 代表碳；或者 A 和 D 代表氮而 E 代表碳；或者 A 和 E 代表氮而 D 代表碳；或者 E 代表氮而 A 和 D 代表碳；

[0266] 当 D 代表碳时， R^1 代表氢或甲基；

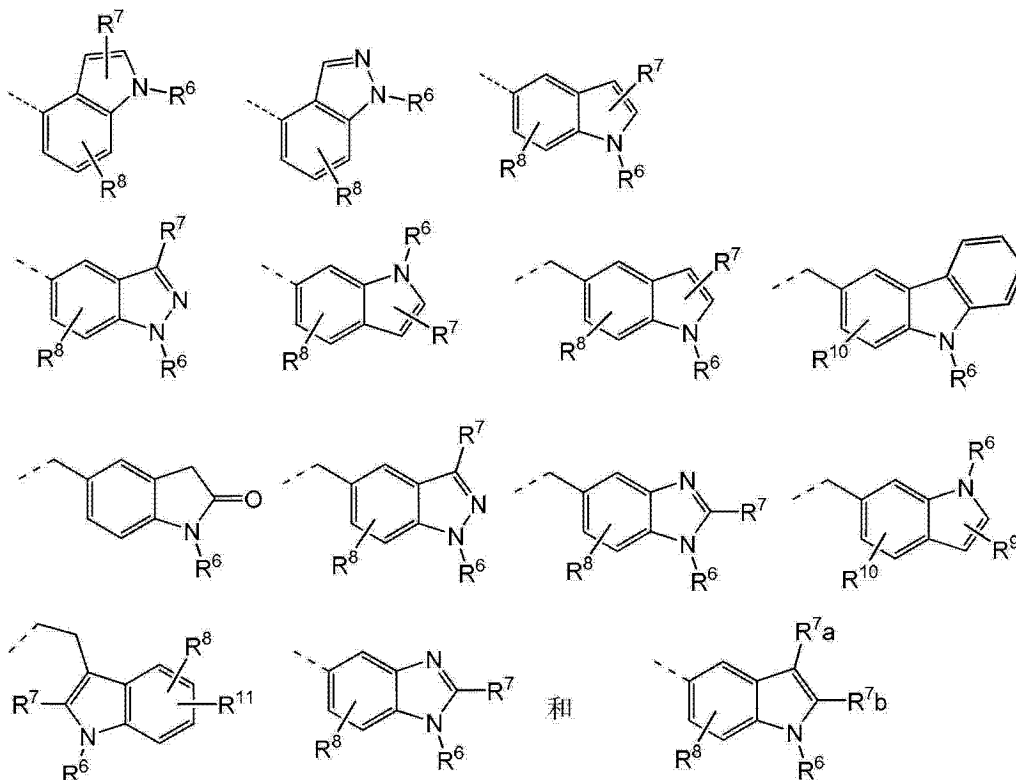
[0267] R^2 代表氢或氨基；

[0268] R^3 代表氢、甲基、三氟甲基或 (C_0-C_1) 烷基芳基；

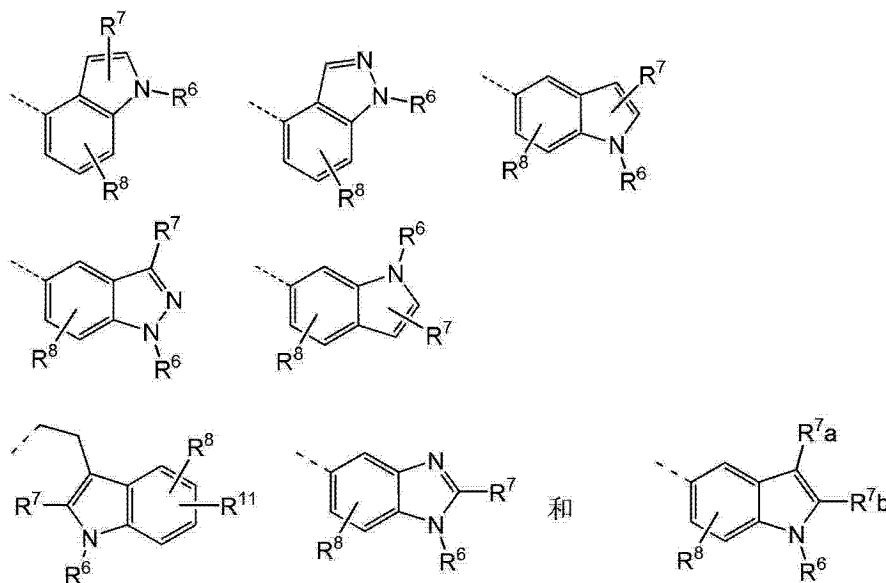
[0269] R^5 代表氢或甲基；

[0270] $L-R^4$ 选自：

[0271]



- [0272] R^6 选自氢和甲基；
 [0273] R^7 选自：氢、甲基、 (C_1-C_4) 烷基 -OH 和 $(CO)OCH_3$ ；
 [0274] R^{7a} 和 R^{7b} 独立地选自氢和甲基；
 [0275] R^8 选自：卤素、氢、羟基、 $(CO)OH$ 、 $(CO)OCH_3$ 、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 $O(EtO)_{1-3}(C_1-C_4)$ 烷基和 OCF_3 ；
 [0276] R^9 和 R^{10} 代表氢；以及
 [0277] R^{11} 选自：氢、甲基和 $O(C_1-C_4)$ 烷基。
 [0278] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中 Z 代表碳或氮；
 [0279] Y 代表碳或氮，其中 Z 和 Y 中的一个代表氮；
 [0280] A, D 和 E 选自碳和氮，其中 A 代表氮而 D 和 E 代表碳；或者 A 和 D 代表氮而 E 代表碳；或者 A 和 E 代表氮而 D 代表碳；或者 E 代表氮而 A 和 D 代表碳；
 [0281] 当 D 代表碳时， R^1 代表氢或甲基；
 [0282] R^2 代表氢或氨基；
 [0283] R^3 代表：氢、甲基、三氟甲基或 (C_0-C_1) 烷基芳基；
 [0284] R^5 代表氢或甲基；
 [0285] $L-R^4$ 选自：
 [0286]



- [0287] R^6 选自氢或甲基；
 [0288] R^7 选自：氢、甲基、 (C_1-C_4) 烷基 -OH 和 $(CO)OCH_3$ ；
 [0289] R^{7a} 和 R^{7b} 独立地选自氢或甲基；
 [0290] R^8 选自：卤素、氢、羟基、 $(CO)OH$ 、 $(CO)OCH_3$ 、 $O(C_1-C_4)$ 烷基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基、 $O(C_1-C_4)$ 烷基 (C_2-C_9) 杂环基、 $O(EtO)_{1-3}(C_1-C_4)$ 烷基和 OCF_3 ；以及
 [0291] R^{11} 选自：氢、甲基和 $O(C_1-C_4)$ 烷基。
 [0292] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，其中 L 代表键或 (C_2) 烷基。
 [0293] 在本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，所述化合物选自：
 [0294] $N^4-(1H-吡咯-5-基甲基)-N^2-(1H-吡咯-4-基)吡啶-2,4-二胺$ ；
 [0295] $N^4-(1H-吡咯-5-基甲基)-N^2-(1H-吡咯-5-基)吡啶-2,4-二胺$ ；

- [0296] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0297] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0298] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0299] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0300] N^2 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0301] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-6-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0302] N^2 -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0303] 3-{2-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)-嘧啶-2-基氨基]乙基}-1H-吡啶-5-醇；
- [0304] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0305] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0306] N^2 -(1H-吡啶-4-基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0307] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0308] N^2, N^4 -双(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0309] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0310] N^2 -(2-(1H-吡啶-3-基)-乙基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0311] N^2 -(1H-吡啶-4-基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0312] N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0313] N^4 -(1H-吡啶-6-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0314] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-6-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0315] N^2, N^4 -双(1H-吡啶-6-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0316] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0317] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0318] N^4 -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]- N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0319] 3-{2-[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)-嘧啶-4-基氨基]乙基}-1H-吡啶-5-醇；
- [0320] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -[2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0321] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0322] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0323] N^2 -(1H-吡啶-4-基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺；
- [0324] N^2, N^4 -双(1H-吡啶-5-基甲基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺；
- [0325] 3-{2-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-2-基氨基]-乙基}-1H-吡啶-5-醇；
- [0326] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)-6-三氟甲基嘧啶-2,4-二胺；
- [0327] N^2, N^4 -双(1H-吡啶-5-基甲基)-6-三氟甲基嘧啶-2,4-二胺；

- [0328] N^2 -(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-三氟甲基嘧啶-2,4-二胺;
- [0329] N^2, N^4 -双(1H-吡啶-5-基甲基)-6-苄基嘧啶-2,4-二胺;
- [0330] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;
- [0331] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4,5-三胺;
- [0332] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4,5-三胺;
- [0333] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-6-基)嘧啶-2,4,5-三胺;和
- [0334] N^2, N^4 -双(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4,5-三胺。
- [0335] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,所述化合物选自:
- [0336] 5-{[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-4-基氨基]甲基}二氢吡啶-2-酮;
- [0337] N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)- N^2 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0338] N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0339] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0340] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0341] N^2 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0342] N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0343] N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0344] N^2 -(1H-吡啶-6-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0345] N^4 -(1H-吡啶-6-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0346] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -{2-[5-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基}嘧啶-2,4-二胺;
- [0347] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -{2-[5-(2-吗啉乙氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基}嘧啶-2,4-二胺;
- [0348] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -{2-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基}嘧啶-2,4-二胺;
- [0349] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0350] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0351] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0352] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0353] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[(9H-吡啶-3-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0354] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -[(9H-吡啶-3-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0355] 4-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-2-基氨基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯;

- [0356] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0357] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-甲基- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0358] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺；和
- [0359] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-苄基- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺。
- [0360] 在本发明的另一方面,提供了式 I 的化合物,所述化合物选自：
- [0361] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0362] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-乙氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0363] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -{2-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基}嘧啶-2,4-二胺；
- [0364] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0365] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0366] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(7-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0367] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0368] 5-[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯；
- [0369] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0370] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0371] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺；
- [0372] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-咪唑-4-基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺；
- [0373] N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基- N^4 -[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0374] N^4 -(1H-咪唑-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺；
- [0375] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺；
- [0376] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(4-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0377] 4-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-2-基氨基]-1H-吡啶-6-羧酸；
- [0378] N^2 -(1H-吡啶-4-基)-6-甲基- N^4 -[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；
- [0379] {5-[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-基}甲醇；

[0380] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -甲基- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0381] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基)- N^4 -甲基嘧啶-2,4-二胺;

[0382] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0383] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]- N^2 -甲基嘧啶-2,4-二胺;和

[0384] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]- N^2 -甲基嘧啶-2,4-二胺。

[0385] 在本发明的优选方面,提供了式 I 的化合物,所述化合物选自:

[0386] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0387] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0388] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0389] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0390] N^2 -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0391] 3-{2-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)-嘧啶-2-基氨基]乙基}-1H-吡啶-5-醇;

[0392] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0393] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0394] N^2 -(1H-吡啶-4-基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0395] N^2 -(2-(1H-吡啶-3-基)-乙基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0396] N^2 -(1H-吡啶-4-基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0397] N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0398] N^4 -(1H-吡啶-6-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0399] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0400] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0401] N^4 -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]- N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0402] 3-{2-[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)-嘧啶-4-基氨基]乙基}-1H-吡啶-5-醇;

[0403] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -[2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0404] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0405] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0406] N^2 -(1H-吡啶-4-基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;

[0407] 3-{2-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-2-基氨基]-乙基}-1H-吡啶-5-醇;

- [0408] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)-6-三氟甲基嘧啶-2,4-二胺;
- [0409] N^2 -(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-三氟甲基嘧啶-2,4-二胺;
- [0410] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;
- [0411] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4,5-三胺;
- [0412] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4,5-三胺;
- [0413] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-6-基)嘧啶-2,4,5-三胺;
- [0414] N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)- N^2 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0415] N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0416] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0417] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0418] N^2 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0419] N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0420] N^2 -(1H-吡啶-6-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0421] N^4 -(1H-吡啶-6-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0422] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -{2-[5-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基}嘧啶-2,4-二胺;
- [0423] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -{2-[5-(2-吗啉乙氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基}嘧啶-2,4-二胺;
- [0424] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -{2-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基}嘧啶-2,4-二胺;
- [0425] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0426] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0427] 4-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-2-基氨基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯;
- [0428] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0429] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-甲基- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0430] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;
- [0431] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-苄基- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;
- [0432] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]

嘧啶-2,4-二胺;

[0433] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-乙氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0434] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -{2-[5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基}嘧啶-2,4-二胺;

[0435] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0436] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0437] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(7-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0438] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0439] 5-[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯;

[0440] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0441] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0442] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0443] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-咪唑-4-基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;

[0444] N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基- N^4 -[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺;

[0445] N^4 -(1H-咪唑-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;

[0446] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;

[0447] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(4-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0448] 4-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-2-基氨基]-1H-吡啶-6-羧酸;

[0449] N^2 -(1H-咪唑-4-基)-6-甲基- N^4 -[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺;

[0450] {5-[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-基}甲醇;

[0451] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -甲基- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0452] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基)- N^4 -甲基嘧啶-2,4-二胺;

[0453] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

[0454] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]- N^2 -甲基嘧啶-2,4-二胺;和

[0455] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]- N^2 -甲基

嘧啶 -2, 4- 二胺。

[0456] 在本发明的另一方面, 提供了式 I 的化合物, 用于治疗。

[0457] 在本发明的另一方面, 提供了式 I 的化合物, 用于治疗癌症。

[0458] 在本发明的另一方面, 提供了式 I 的化合物在制备用于治疗癌症的药物和药物组合物中的应用。

[0459] 在本发明的另一方面, 提供了一种药物组合物, 其包含式 I 的化合物以及药学上可接受的稀释剂和载体。

[0460] 在本发明的另一方面, 提供了一种癌症治疗方法, 该方法包括给予需要的对象治疗有效量的式 I 的化合物。

[0461] 在本发明的另一方面, 提供了一种癌症治疗方法, 该方法包括给予需要的对象治疗有效量的式 I 的化合物, 联合另一种式 I 的化合物, 联合放疗, 或者联合另一种选自以下的抗癌试剂: 烷化剂, 抗代谢剂, 抗癌类喜树碱衍生物, 植物来源的抗癌试剂, 抗生素, 酶, 铂配位络合物, 酪氨酸激酶抑制剂, 激素, 激素拮抗剂, 单克隆抗体, 干扰素和生物反应修饰剂。

[0462] 在所有列表和实施例中, 化合物名称是按照 ChemBioDraw Ultra11.0 版的 IUPAC 产生的。

[0463] 在本发明的另一方面, 提供了许多中间体化合物, 包括:

[0464] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0465] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-4-氯-嘧啶-2-胺;

[0466] N-(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0467] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0468] N-(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0469] N-(1H-吡啶-6-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0470] N-(1H-吡啶-6-基甲基)-4-氯-嘧啶-2-胺;;

[0471] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-2-氯-6-甲基-嘧啶-4-胺;

[0472] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺;

[0473] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-2-氯-6-甲基-嘧啶-4-胺;

[0474] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-2-氯-6-三氟甲基-嘧啶-4-胺;

[0475] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-6-苄基-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0476] N-(1H-吡啶-5-基甲基)-2-氯-5-硝基-嘧啶-4-胺;

[0477] N-(1H-吡啶-4-基)-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0478] N-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0479] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-(1H-吡啶-4-基)-5-硝基嘧啶-2, 4-二胺;

[0480] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-(1H-吡啶-5-基)-5-硝基嘧啶-2, 4-二胺;

[0481] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-(1H-吡啶-6-基)-5-硝基嘧啶-2, 4-二胺;

[0482] N², N⁴-双(1H-吡啶-5-基甲基)-5-硝基嘧啶-2, 4-二胺;

[0483] N-(2-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氯-嘧啶-4-胺;

[0484] N-(2-氯嘧啶-4-基)-1, 2-二甲基-1H-吡啶-5-胺;

[0485] 5-(2-氯嘧啶-4-基氨基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯;

- [0486] N-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3-二甲基-1H-咪唑-5-胺；
- [0487] N-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-胺；
- [0488] N-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺；
- [0489] 2-氯-6-甲基-N-[(2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]嘧啶-4-胺；
- [0490] 2-[(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基]-N-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-咪唑-5-胺；
- [0491] N-(2-氯嘧啶-4-基)-N,2-二甲基-1H-咪唑-5-胺；
- [0492] N-(2-氯嘧啶-4-基)-N,1,2-三甲基-1H-咪唑-5-胺；
- [0493] 4-氯-N-[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-咪唑-3-基)乙基]嘧啶-2-胺；和
- [0494] 4-氯-N-[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-咪唑-3-基)乙基]-N-甲基嘧啶-2-胺。

[0495] 这些中间体化合物可用于制备式 I 化合物的过程中。而且,这些中间体化合物可以是在一般治疗中以及在本文所述的应用和方法中有活性的。

[0496] 根据式 I 化合物上存在的取代基,化合物可以形成酯、酰胺和 / 或盐,它们均包括在本发明的范围内。适用于医药用途的式 I 化合物的盐和溶剂合物中的抗衡离子或缔合溶剂是药学上可接受的。然而,具有非药学上可接受的抗衡离子或缔合溶剂的盐和溶剂合物也包括在本发明的范围内,例如,可以用作式 I 化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物和生理学功能衍生物的制备过程中的中间体。术语“生理学功能衍生物”是指例如通过体内转化,与游离的式 I 化合物相比具有相同的生理学功能的式 I 化合物的化学衍生物。酯和酰胺是生理学功能衍生物的例子。

[0497] 给予接受者之后,化合物能够转化为上文所述的式 I 化合物或其活性代谢物或残留物的化合物称为“前药”。例如,前药可以在血液中例如通过水解在体内转化为具有医学作用的活性形式。药学上可接受的前药可参见 T.Higuchi 和 V.Stella, 作为新型递送系统的前药 (Prodrugs as Novel Delivery Systems), A. C. S. 学术讨论会丛刊第 14 卷 (1976); 前药设计 (“Design of Prodrugs”), H. Bundgaard 编, Elsevier, 1985; 和 Edward B. Roche 编, Bioreversible Carriers in Drug Design, 美国药学会, Pergamon 出版, 1987, 这些都通过引用纳入本文。

[0498] 根据本发明合适的盐包括用有机或无机酸或碱形成的盐。具体来说,根据本发明用酸形成的合适的盐包括用以下酸形成的盐:无机酸,强有机羧酸,例如未取代或者被例如卤素取代的 1-4 个碳原子的链烷羧酸,例如饱和或不饱和二羧酸,例如羟基羧酸,例如氨基酸,或者有机磺酸,例如,未取代或者被例如卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基-或芳基-磺酸。药学上可接受的酸加成盐包括用以下酸形成的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、醋酸、三氟乙酸、琥珀酸、高氯酸、富马酸、马来酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟乙磺酸、抗坏血酸、苹果酸、邻苯二甲酸、门冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸和精氨酸。其他酸如草酸,虽然它们本身不是药学上可接受的,但是可以用作获得本发明化合物及其药学上可接受的酸加成盐的中间体。

[0499] 药学上可接受的碱盐包括:铵盐,碱金属盐,例如钾盐和钠盐,碱土金属盐,例如钙盐和镁盐,有机碱的盐,例如二环己基胺,N-甲基-D-葡萄糖胺,吗啉,硫代吗啉,哌啶,吡咯烷,单、二-或三-低级烷基胺,例如乙基-、叔丁基-、二乙基-、二异丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基-丙基胺,或者单、二-或三羟基低级烷基胺,例如单、二-或三乙醇胺的盐。

可进一步形成相应的内盐。

[0500] 有机化学领域的技术人员将理解,许多有机化合物可与溶剂形成复合物,它们在这些溶剂中反应或者由这些溶剂沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。例如,与水的复合物称为“水合物”。

[0501] 除非另有说明,下面的定义适用于通篇说明书所涉及的术语。

[0502] 本文所用术语“烷基”表示直链和支链饱和烃基。烷基的例子包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。在直链烷基中,优选甲基、乙基、正丙基和正丁基。在支链烷基中,涉及异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0503] 本文所用术语“烷氧基”表示 O-烷基基团,其中“烷基”如上所述。烷氧基的例子包括但不限于:甲氧基和乙氧基。其他例子包括丙氧基和丁氧基。

[0504] 本文所用术语“芳基”表示单环或双环芳族碳环基团。芳基的例子包括苯基和萘基。萘基可通过 1 位或 2 位连接。在双环芳族基团中,一个环可以是例如部分饱和的。这些基团的例子包括茚满基和四氢萘基。具体来说,术语 (C₆-C₁₀) 芳基用于表示在单环或双环芳族基团中包括 6-10 个碳原子的基团。尤其优选的 (C₆-C₁₀) 芳基是苯基。

[0505] 本文所用术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。氟、氯和溴是尤其优选的。

[0506] 本文所用术语“杂芳基”表示其中 1-3 个碳原子被一个或多个独立地选自氮、氧或硫的杂原子取代的碳原子的芳族环状基团。杂芳基可以例如是单环、双环或三环。

[0507] 单环杂芳基的例子包括但不限于:呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、三唑基、三嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、吡唑基和嘧啶基。

[0508] 双环杂芳基的例子包括但不限于:喹啉基、喹唑啉基、吡啶并吡嗪基、苯并噁唑基、苯并苯硫基、苯并咪唑基、萘啶基、喹啉基、苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、吡啶并嘧啶基和异喹啉基。

[0509] 三环杂芳基的例子包括但不限于:咪唑,二苯并呋喃,咕吨和吡啶。

[0510] 本文所述术语“杂环基”表示其中 1-3 个碳原子被一个或多个独立地选自氮、氧或硫的杂原子取代的碳原子的环状基团。

[0511] 杂环基的例子包括但不限于:四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和二噁烷基。

[0512] 本发明化合物可直接用于预防和治疗,或者优选地以药物组合物的形式。尽管活性成份能够单独给药,但优选为药物制剂或组合物的形式。因此,本发明提供了一种药物制剂,其包含本发明的化合物以及药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体(在这里统称为“载体”材料)。本发明的药物组合物可采取下文所述的药物制剂的形式。因此,本发明涉及一种药物组合物,其包含至少一种式 I 的化合物以及常规的赋形剂。

[0513] 用于口服给药的示例性组合物包括:悬浮剂,其可包含例如微晶纤维素用于赋予体积,藻酸或藻酸钠作为助悬剂,甲基纤维素作为粘度增强剂,以及甜味剂或调味剂,例如本领域已知的那些;和速释片剂,其可包含例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁、硫酸钙、山梨糖醇、葡萄糖和/或乳糖和/或其他赋形剂、粘合剂、膨胀剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域已知的那些。合适的粘合剂包括:淀粉、明胶、天然的糖如葡萄糖或 β-乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄芪胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和

蜡等。崩解剂包括但不限于：淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土和黄原胶等。式 I 的化合物也可通过舌下和 / 或含服方式经口腔递送。模制片、压制片或冻干片是可使用的示例性形式。示例性的组合物包括将本发明化合物与快速溶解的稀释剂如甘露醇、乳糖、蔗糖和 / 或环糊精配制的那些。这些制剂中还可包括高分子量赋形剂如纤维素（微晶粉末纤维素）或聚乙二醇（PEG）。这些制剂也可包括有助于粘膜粘附的赋形剂，例如羟丙基纤维素（HPC），羟丙基甲基纤维素（HPMC），羧甲基纤维素钠（SCMC），马来酸酐共聚物（例如，Gantrez）和控制释放的试剂如聚丙烯酸共聚物（例如 Carbopol 934）。还可加入润滑剂，助流剂，调味剂，着色剂和稳定剂以便于制备和使用。这些剂型中使用的润滑剂包括：油酸钠，硬脂酸钠，硬脂酸镁，苯甲酸钠，乙酸钠和氯化钠等。对于液体形式的口服给药，口服药物组分可以与任何口服、非毒性的药学上可接受的惰性载体如乙醇、甘油和水等组合。

[0514] 本发明的药物制剂包括适用于口服、胃肠外（包括皮下、皮内、肌内、静脉内（推注或输注）和关节内），吸入（包括可通过各种类型的计量加压气溶胶的方式产生的细颗粒粉剂或喷雾剂，喷雾器或吸入器，直肠、腹膜内和局部（包括皮肤、含服、舌下和眼内）给药的制剂，虽然最合适的途径可能取决于例如接受者的病症和状态。

[0515] 适用于口服给药的本发明的制剂可以是各种含有预定量的活性成分的独立单位的形式，例如胶囊、扁胶囊、丸剂或片剂；粉末或颗粒；在水性液体或非水性液体中形成的溶液或悬液，例如酞剂、酞剂、混悬剂或糖浆剂；或水包油乳液剂或油包水乳液剂。该活性成分也可制成大丸剂、药糖剂或糊剂。

[0516] 片剂可以通过与任选的一种或多种辅助成份压缩或模塑来制作。压缩片剂的制作方法可以是在合适的机器中将任选与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的诸如粉末或颗粒等自由流动形式的活性成份进行压缩。模塑片剂的制作方法可以是在合适的机器中将用惰性液态稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物进行模塑。片剂可任选地包衣或刻痕，并可配制成能够缓释或控释其中活性成分的形式。本发明化合物可例如以适用于速释或缓释的形式给予。速释或缓释可通过利用包含本发明化合物的合适的药物组合物来实现，或者尤其是在缓释的情况下，利用例如皮下植入物或渗透泵的装置来实现。本发明化合物也可以脂质体方式给予。

[0517] 优选的单位剂量制剂是包含有效剂量（如下文所述）或者其合适部分的活性成分的制剂。

[0518] 应该理解的是，除上述特别提到的成分，本发明的制剂还可以包括与所研究制剂类型有关领域的其他常规药剂，例如，适宜于口服的制剂可以包括调味剂。

[0519] 所述制剂可以是方便的单位剂型，可通过药学领域熟知的任何方法制造。所有方法均包括使活性成分与构成一种或多种附加成分的载体结合的步骤。通常，使活性成分与液体载体或细分固体载体或二者均匀且密切地结合以制备制剂，然后，如果需要，将该产物成型，得到所需制剂。

[0520] 本发明的化合物也可脂质体递送系统，例如小单室囊泡、大单室囊泡和多室囊泡的形式给予。脂质体可以由各种磷脂、1, 2-二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺（脑磷脂）、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、二磷脂酰甘油（心磷脂）或磷脂酰胆碱（卵磷脂）形成。

[0521] 用于胃肠外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液，其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及使得制剂与指定接受者的血液等渗的溶质；水性和非水性无菌混悬液，其

可包含助悬剂和增稠剂。可以用单位剂量或多剂量容器,例如密封的安瓿和药瓶提供该制剂,也可通过冷冻干燥(冻干)条件保存该组合物,临用前只需要加入无菌液体载体如盐水或注射用水即可使用。临时用的注射溶液和混悬液可以由前文描述的无菌粉末、颗粒和片剂进行制备。用于胃肠外给药的示例性组合物包括:可注射溶液剂或悬浮剂,其可包含例如合适的非毒性胃肠外可接受的稀释剂或溶剂,例如聚乙二醇、乙醇、1,3-丁二醇、水、林格溶液、氯化钠等渗溶液、或其他合适的分散剂或润湿剂,以及助悬剂,包括合成的单或二甘油酯和脂肪酸,包括油酸或 Cremaphor。

[0522] 用于鼻腔、气溶胶或吸入给药的示例性组合物包括盐水中的溶液,其可包含例如苯基醇或其他合适的防腐剂,吸收促进剂以提高生物利用度,和/或其他增溶剂或分散剂如本领域已知的那些。

[0523] 用于直肠给药的制剂可以用常规载体如可可油/合成甘油酯或聚乙二醇制成栓剂形式。这些载体在常温条件下通常为固体,但在直肠管腔内液化和/或溶解以释放药物。

[0524] 口腔内局部给药例如含服或舌下给药的制剂,包括锭剂,其包含在调味基质如蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中的活性成分,和软锭剂,其包含在明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的基质中的活性成分。局部给药的示例性组合物包括局部载体如 Plastibase (用聚乙烯胶化的矿物油)。

[0525] 当然,实现治疗效果所需的活性成分的量将根据具体化合物、给药途径、受治对象,包括对象的类型、物种、年龄、体重、性别和医学状态以及对象的肝肾功能,待治疗的具体病症或疾病以及严重性而变化。普通有经验的内科医师、兽医或临床医师可容易地确定和处方用于防止、逆转或阻止疾病进程所需的药物的有效量。

[0526] 当用于指定效果时,对于成人而言,本发明的口服剂量在约 0.01 毫克/千克体重/天(毫克/千克/天)至约 100 毫克/千克/天的范围内,优选为 0.01 毫克/千克体重/天(毫克/千克/天)至 10 毫克/千克/天,最优选为 0.1-5.0 毫克/千克/天。对于口服给药,组合物优选以片剂或以独立单位提供的其他呈现形式提供,所述独立单位包含 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 和 500 毫克活性成分,用于系统性调节给予受治患者的剂量。药物通常包括约 0.01-500 毫克活性成分,优选约 1-100 毫克活性成分。对于静脉内给药,恒定速率输注期间,最优选的剂量将在约 0.1 至约 10 毫克/千克/分钟的范围变化。优选地,本发明化合物可每天给药一次,或者将全天剂量分成每天两次、三次或四次给药。而且,本发明的优选化合物可通过外用合适的鼻内运载体以鼻内形式给药,或使用本领域普通技术人员公知的透皮贴剂形式通过透皮途径给药。以透皮递送系统的形式给药时,当然,在整个给药方案中可以连续给药,而非间歇式给药。

[0527] 本发明还提供了式 I 的化合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的应用。

[0528] 本发明的化合物和药物组合物可以在预防和治疗疾病中使用,例如癌症、寄生虫所致疾病、过敏性疾病、克罗恩病、风湿性疾病,结核病,糖尿病,阿耳茨海默病,炎性疾病,多发性硬化(MS),肌萎缩侧索硬化(ALS),帕金森病以及细菌、病毒和真菌导致的疾病。

[0529] 本发明的化合物尤其适用于治疗或预防各种癌症,包括但不限于骨癌、乳腺癌、呼吸道癌症、脑癌、生殖器的癌症、骨髓癌、消化道癌症、尿道癌、眼睛、肝脏、皮肤、头部、颈部、甲状腺、甲状旁腺癌症以及上述癌症的转移形式。乳腺癌的增殖性疾病包括但不限于:浸润性导管癌、浸润性小叶癌、导管癌、原位小叶癌和转移性乳腺癌。皮肤的增殖性疾病包括但

不限于:基底细胞癌,鳞状细胞癌,恶性黑色素瘤和卡波济氏肉瘤。呼吸道的增殖性疾病包括但不限于:肺癌,阿霉素耐受性肺癌,小细胞和非小细胞肺癌,支气管腺瘤,胸膜肺母细胞瘤和恶性间皮瘤。脑的增殖性疾病包括但不限于:脑干和下丘脑胶质瘤,小脑和大脑星形细胞瘤,髓母细胞瘤,室管膜肿瘤,少突胶质细胞瘤,脑膜瘤以及神经外胚层和松果体瘤。男性生殖器官的增殖性疾病包括但不限于:前列腺、睾丸和阴茎癌症。女性生殖器官的增殖性疾病包括但不限于:子宫癌,宫颈癌,卵巢癌,阴道癌症,外阴癌症,子宫肉瘤,卵巢生殖细胞瘤,卵巢癌,多阿霉素耐受性卵巢癌和顺铂耐受性卵巢癌。消化道的增殖性疾病包括但不限于:肛门,结肠,结肠直肠,食管,胆囊,胃,胰腺,直肠,小肠和唾液腺的癌症。肝脏的增殖性疾病包括但不限于:肝细胞癌、胆管癌和原发性肝癌。眼睛的增殖性疾病包括但不限于:眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤和横纹肌肉瘤。头部的增殖性疾病包括但不限于:喉头,下咽,鼻咽,口咽,唇,口腔和转移性鼻旁窦癌症。淋巴瘤的增殖性疾病包括但不限于:T细胞和B细胞淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,霍奇金疾病,长春新碱耐受性淋巴瘤和中枢神经系统的淋巴瘤。白血病包括但不限于:急性髓性白血病,慢性髓性白血病,急性淋巴细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,替尼泊苷耐受性白血病和毛样细胞白血病。甲状腺的增殖性疾病包括但不限于:甲状腺癌,胸腺瘤和恶性胸腺瘤。骨髓的增殖性疾病包括但不限于:骨髓瘤和阿霉素耐受性骨髓瘤。泌尿道的增殖性疾病包括但不限于:肾癌和膀胱癌。肉瘤包括但不限于:软组织的肉瘤,骨肉瘤,恶性纤维组织细胞瘤,淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0530] 虽然本发明的化合物可单独使用,但是化合物之间也可以相互组合,与放疗或者与其他抗癌药组合使用。各种类型的抗癌和抗肿瘤化合物包括但不限于:烷化剂,抗代谢剂,抗癌喜树碱衍生物,植物衍生的抗癌药,抗生素,酶,铂配位络合物,酪氨酸激酶抑制剂,激素和激素拮抗剂,单克隆抗体,干扰素,生物反应修饰剂和其他抗癌药。烷化剂的例子包括但不限于:氮芥,环磷酰胺,异环磷酰胺,美法仑,苯丁酸氮芥,白消安,二溴甘露醇,雷莫司汀,尼莫司汀,替莫唑胺和卡莫司汀;抗代谢剂的例子包括但不限于:甲氨蝶呤,氟尿嘧啶,阿糖胞苷,吉西他滨,氟达拉滨,巯基嘌呤,硫鸟嘌呤和硫唑嘌呤;喜树碱衍生物的例子包括但不限于:伊立替康,拓扑替康和喜树碱;植物衍生试剂的例子包括但不限于:长春花属生物碱,例如长春碱和长春新碱,紫杉烷,例如紫杉醇和多西他赛,和秋水仙素;抗生素的例子包括但不限于:放线菌素D,道诺霉素和博来霉素。作为抗肿瘤药有效的酶的一个例子包括L-天冬酰胺酶。配位化合物的例子包括但不限于:顺铂和卡铂;酪氨酸激酶抑制剂的例子包括但不限于:吉非替尼,伊马替尼,舒尼替尼,尼洛替尼,达沙替尼,埃罗替尼和帕佐替尼(pazopanib);激素和激素相关化合物的例子包括但不限于:氯泼尼松,地塞米松,福美坦,氨鲁米特,阿那曲唑,羟基孕酮己酸酯,甲羟孕酮和他莫昔芬;干扰素的例子包括但不限于:干扰素 α ,干扰素 α -2a,干扰素 α -2b,干扰素 β ,干扰素 γ -1a和干扰素 γ -n1;生物反应修饰剂的例子包括但不限于:云芝素(krestin),蘑菇多糖,西佐喃,皮西巴尼(picibanil)和乌苯美司。其他抗癌药的例子包括但不限于:米托蒽醌,丙卡巴肼,达卡巴嗪,羟基脲,喷司他丁,维A酸,亮丙瑞林,氟他胺和阿地白介素。

[0531] 本发明化合物的各种合成路径可以由本领域技术人员设计并且下文所述的可能的合成路径并不限制本发明。

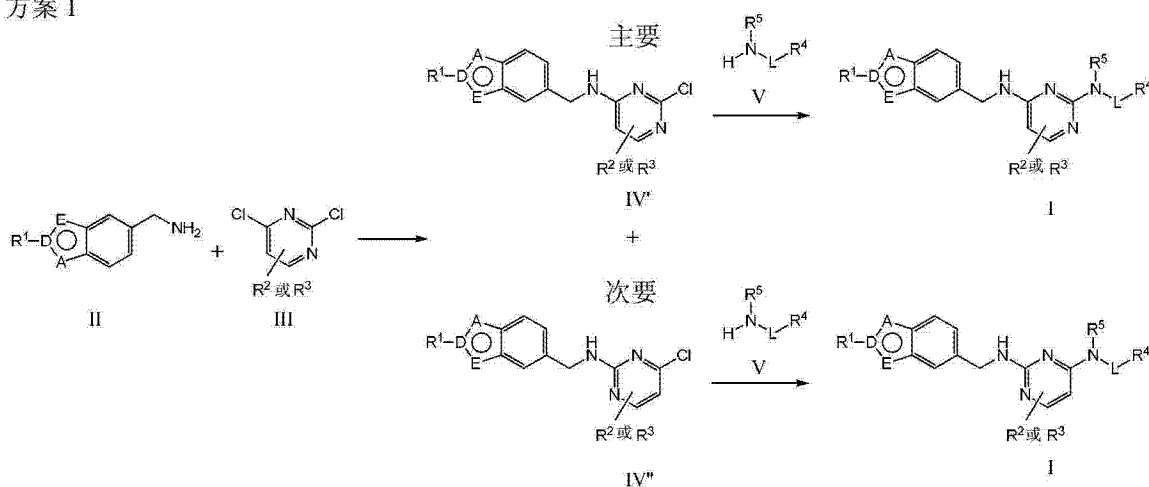
[0532] 用于合成通式 I 的化合物的过程

[0533] 将合适的胺 (II) 溶解于异丙醇 (0.2g/mL)。加入 1.1 当量嘧啶 (III) 和 1.2 当量 N,N-二异丙基乙基胺 (DIPEA), 将混合物在 50 - 120°C 搅拌 1 - 3 小时。将反应混合物溶解在 EtOAc/MeOH 5 : 1 中, 用 NaHCO₃ 的饱和水溶液、水和盐水洗涤。真空除去溶剂, 在硅胶上用柱色谱纯化残留物, 用庚烷 /EtOAc 或 EtOAc/MeOH 洗脱, 得到主要的中间体 (IV') 和次要中间体 (IV''))。

[0534] 将中间体 (IV' 或 IV'') 溶解在乙二醇 (0.2g/mL) 中, 加入 1.1 当量的胺 (V)。然后将反应混合物在 100-150°C 搅拌 1-3 小时。将反应混合物溶解在 EtOAc/MeOH 5 : 1 中, 用 NaHCO₃ 的饱和水溶液、水和盐水洗涤。真空除去溶剂, 在硅胶上用柱色谱纯化残留物, 用庚烷 /EtOAc 或 EtOAc/MeOH/TEA 洗脱, 得到式 I 的化合物。该过程如方案 1 所示。

[0535]

方案 1



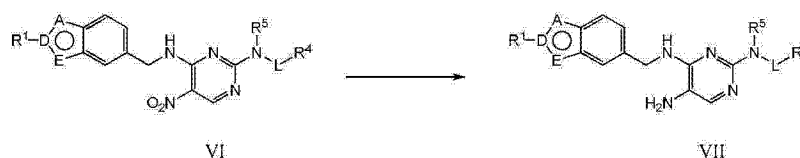
[0536] 实施例 1 - 22, 24, 26 - 28, 30 - 37, 62, 64, 66, 68, 69, 71 - 91, 97 - 103 和 109 的化合物是通过该一般反应过程合成的 (如方案 1 所示)。注意, 实施例 102 在甲醇中采用氢氧化钾通过最终酯水解步骤获得。A, D, E, R¹s-R⁵ 和 L 如式 I 定义。

[0537] 从式 VI 的化合物开始, 合成式 VII 表示的通式 I 化合物的一般过程

[0538] 将方案 1 中通过一般过程合成的中间体 VI 溶解在 MeOH (1.5mg/mL) 中, 加入 10%Pd/C (20 摩尔%)。烧瓶用氩气泵吹扫, 然后用氢气泵吹扫。将反应混合物在室温氢气气氛下剧烈搅拌 20 小时。滤除催化剂, 溶剂蒸发, 得到纯的产物 VII, 如方案 2 所示。

[0539]

方案 2



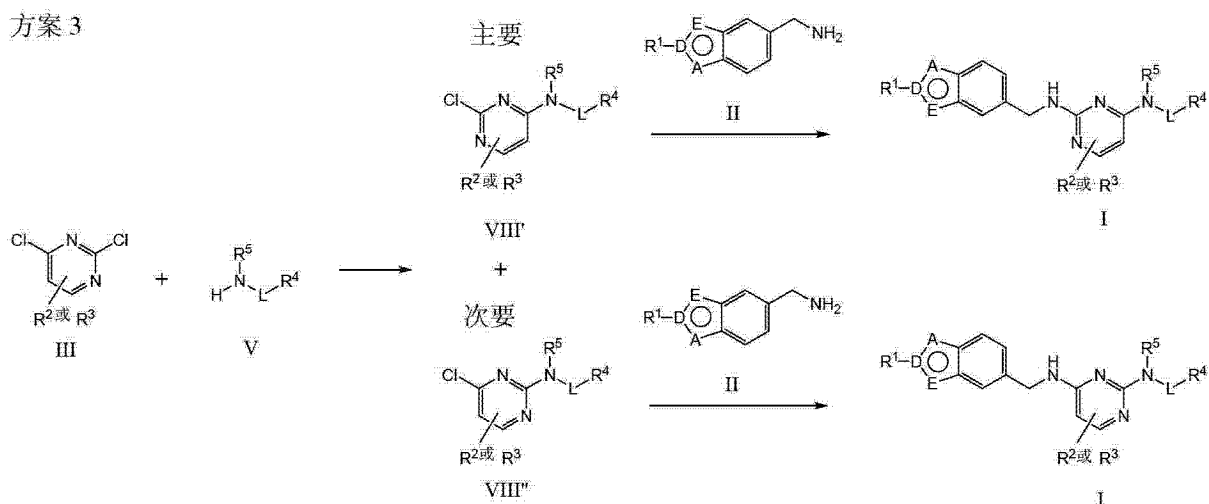
[0540] 实施例 38 - 41 的化合物是根据该一般反应过程合成的 (如方案 2 所示)。A, D, E, R¹, R⁴, R⁵ 和 L 如式 I 定义。

[0541] 合成通式 I 的化合物的可选过程

[0542] 在一些情况下, 以相反顺序引入合适的胺, 比经中间体 VIII 更有效地得到式 I 的化合物。该过程的条件与方案 1 所述类似, 如方案 3 所示。

[0543]

方案 3



[0544] 采用方案 3 所述过程合成实施例 23, 25, 29, 63, 65, 67, 70, 92 - 96 和 104 - 108。注意, 实施例 104 通过四丁基氟化铵的反应经最终去甲硅烷化步骤得到。A, D, E, R¹-R⁵ 和 L 如式 I 定义。

[0545] 合成通式 IX 的中间体的过程, 其中 R⁵=Me 和 / 或 R⁶=Me

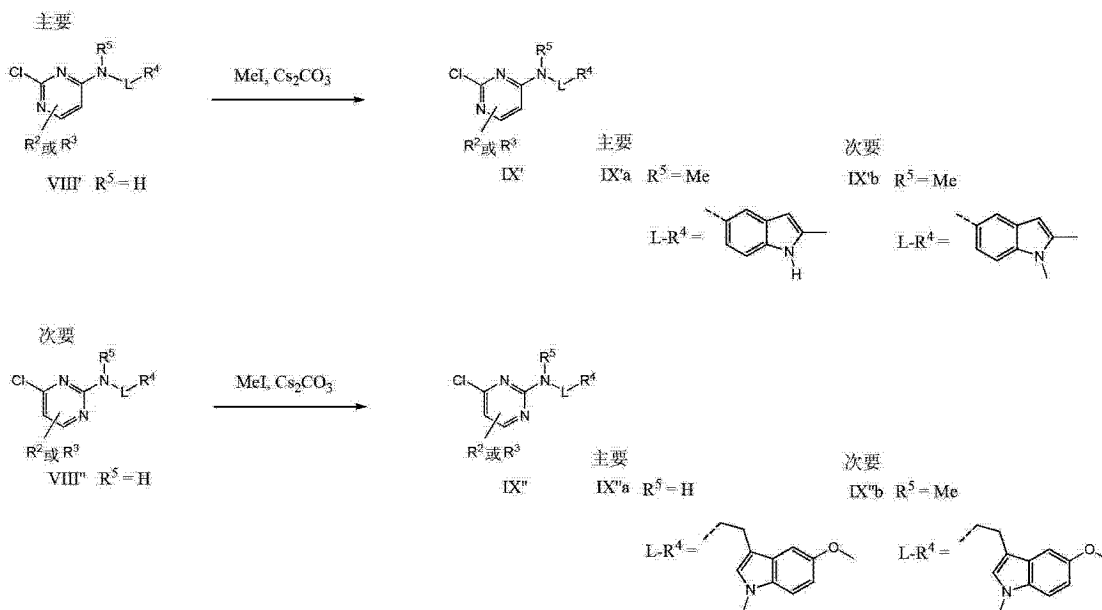
[0546] 为了评价某些甲基化类似物, 将合适的单取代的嘧啶 (VIII) 溶解于二甲基甲酰胺 (0.1g/mL) 中。加入 2 当量的 Cs₂CO₃ 和 2 当量的碘代甲烷, 混合物在 20 - 40°C 搅拌 2 - 5 天。将反应混合物溶解在 EtOAc 中, 用水洗涤。真空除去溶剂, 在硅胶上用柱色谱纯化残留物, 用庚烷 / EtOAc 洗脱, 得到化合物 (IX)。该过程如方案 4 所示。

[0547] 在这些反应条件下得到单甲基化的化合物 IX'a (中间体 117) 作为主要产物, 用于合成实施例 105。由于在吡啶氮上额外的甲基化得到次要组分。该二甲基化化合物 IX'b (中间体 118) 用于合成实施例 106。

[0548] 在相同的反应条件下, 在吡啶氮上单甲基化得到 IX''a (中间体 119), 用于合成实施例 107。作为次要产物, 得到二甲基化的化合物 IX''b (中间体 120), 用于合成实施例 108。

[0549]

方案 4



[0550] 中间体化合物 117 - 120 通过该反应过程合成 (如方案 4 所示)。R¹ - R³ 如式 I 定义。

[0551] 合成式 XIII 的烷基化 5-羟色胺衍生物的过程,用于合成实施例 73, 74 和 87

[0552] 步骤 1:将盐酸 5-羟色胺 (X) 溶解在水 (20mg/mL) 中。加入 3 当量的碳酸钾和 1 当量的二碳酸二叔丁酯,室温搅拌该混合物 24 小时。将该水性反应混合物用 EtOAc 萃取,有机相用水、1M HCl (水性) 和盐水洗涤。真空除去溶剂,在硅胶上用柱色谱纯化残留物,用 CH₂Cl₂/MeOH 洗脱,得到 2-(5-羟基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (XI)。

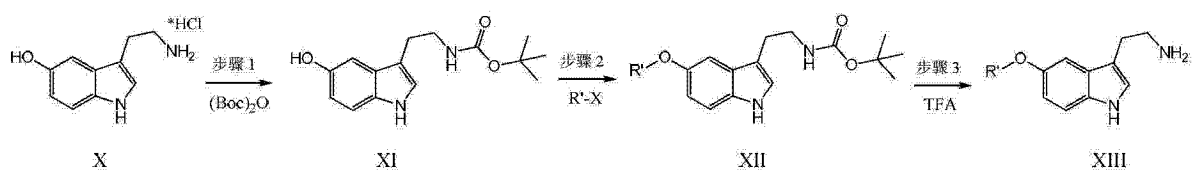
[0553] 步骤 2:将 2-(5-羟基-1H-吲哚-3-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (XI), 3 - 9 当量的碳酸钾和 0.1 - 1 当量的 NaI 在 2-丁酮中预先混合 (25mg/mL)。5 分钟后,加入 3 - 5 当量的烷基卤 (R'-X=4-(2-氯乙基)吗啉 *HCl 或 2-溴乙基甲基醚或溴代乙烷),将混合物在 90°C 搅拌 3 - 5 天。将反应混合物溶解在 EtOAc 中,用 NaHCO₃ 饱和水溶液洗涤。真空蒸发溶剂,在硅胶上用柱色谱纯化残留物,用 CH₂Cl₂/丙酮洗脱,得到烷基化衍生物 (XII)。

[0554] 步骤 3:将烷基化衍生物 (XII) 溶解在 CH₂Cl₂/三氟乙酸 2 : 1 (25mg/mL) 中,室温下保持 30 - 90 分钟。反应混合物真空浓缩,用甲苯共蒸发,在硅胶上用柱色谱纯化残留物,用 EtOAc/MeOH/TEA 洗脱,得到所需的胺 (XIII)。

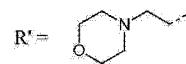
[0555] 该过程如方案 4 所示。

[0556]

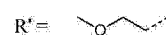
方案 4



XIIa 和 XIIIa



XIIb 和 XIIIb



XIIc 和 XIIIc



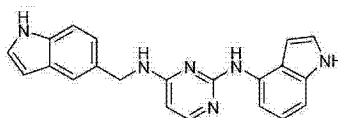
[0557] 通过该反应过程合成烷基化的 5-羟色胺衍生物 (XIIIa 用于合成实施例 73, XIIIb 用于合成实施例 74, XIIIc 用于合成实施例 87) (如方案 4 所示)。

[0558] 以下非限制性的实施例用于描述本发明。

[0559] 实施例 1

[0560] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -(1H-吲哚-4-基)嘧啶-2,4-二胺

[0561]



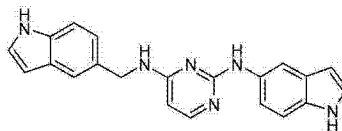
[0562] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.61 (br s, 2H).

[0563] $\text{MS}(\text{ESI}^+) m/z$ 355.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0564] 实施例 2

[0565] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -(1H-吲哚-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0566]



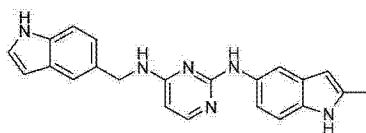
[0567] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.61 (br s, 2H).

[0568] $\text{MS}(\text{ESI}^+) m/z$ 355.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0569] 实施例 3

[0570] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -(2-甲基-1H-吲哚-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0571]



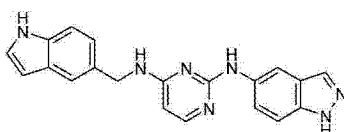
[0572] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (br. s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.35 (br. s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.59 (br. s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[0573] MS (ESI $^+$) m/z 369.3 [M+H] $^+$.

[0574] 实施例 4

[0575] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -(1H-吲哚-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0576]



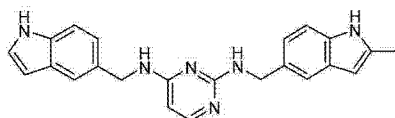
[0577] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.64 (br. s, 2H).

[0578] MS (ESI $^+$) m/z 356.3 [M+H] $^+$.

[0579] 实施例 5

[0580] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -(2-甲基-1H-吲哚-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0581]



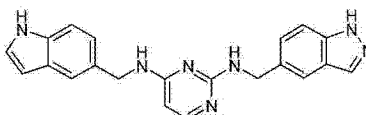
[0582] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.25 (br. s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.75 (br. s, 1H), 6.34 (brs, 1H), 5.99 (br. s, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 4.46 (d, 2H), 2.34 (s, 3H).

[0583] MS (ESI $^+$) m/z 383.3 [M+H] $^+$.

[0584] 实施例 6

[0585] N^2 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0586]

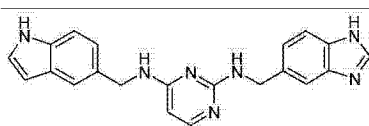


[0587] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (br. s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.51 (d, 4H).

[0588] MS (ESI $^+$) m/z 370.3 [M+H] $^+$.

[0589] 实施例 7

[0590] N^2 -(1H- 茚并 [d] 咪唑 -5- 基甲基) - N^4 -(1H- 咪唑 -5- 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺
[0591]

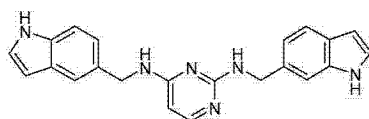


[0592] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6 , 75 $^\circ\text{C}$) δ 12.10 (br s, 1H), 10.83 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.54 (d, 2H).

[0593] MS (ESI $^+$) m/z 370. 2 [M+H] $^+$.

[0594] 实施例 8

[0595] N^4 -(1H- 咪唑 -5- 基甲基) - N^2 -(1H- 咪唑 -6- 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺
[0596]

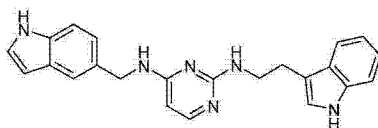


[0597] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.52 (d, 2H), 4.50 (br s, 2H).

[0598] MS (ESI $^+$) m/z 369. 3 [M+H] $^+$.

[0599] 实施例 9

[0600] N^2 -[2-(1H- 咪唑 -3- 基) 乙基] - N^4 -(1H- 咪唑 -5- 基甲基) 嘧啶 -2, 4- 二胺
[0601]

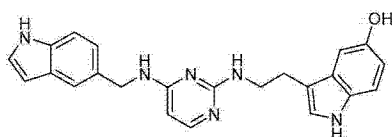


[0602] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.20 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 - 6.91 (m, 7H), 6.53 (br s, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.06 (t, 2H).

[0603] MS (ESI $^+$) m/z 383. 3 [M+H] $^+$.

[0604] 实施例 10

[0605] 3-{2-[4-(1H- 咪唑 -5- 基甲基氨基) - 嘧啶 -2- 基氨基] 乙基} -1H- 咪唑 -5- 醇
[0606]



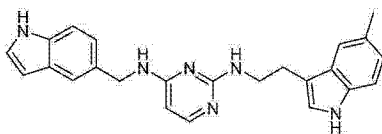
[0607] ^1H -NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.34 (br s, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.46 (q, 2H), 2.81 (t, 2H).

[0608] MS (ESI $^+$) m/z 399. 3 [M+H] $^+$.

[0609] 实施例 11

[0610] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0611]



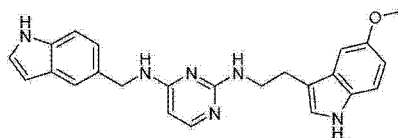
[0612] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.26 (br. s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.37 (br. s, 1H), 6.34 (br. s, 1H), 5.74 (dd, 1H), 4.54 (br. s, 2H), 3.48 (q, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.32 (s, 3H).

[0613] MS (ESI $^+$) m/z 397.3 [M+H] $^+$.

[0614] 实施例 12

[0615] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0616]



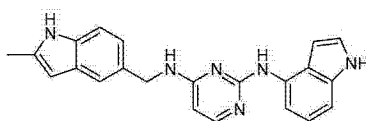
[0617] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.26 (br. s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10-7.06 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H), 6.37 (br. s, 1H), 6.34 (br. s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.53 (br. s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 2.88 (t, 2H).

[0618] MS (ESI $^+$) m/z 413.3 [M+H] $^+$.

[0619] 实施例 13

[0620] N^2 -(1H-吡啶-4-基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0621]



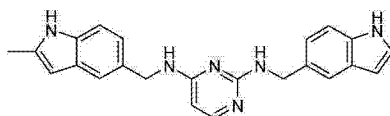
[0622] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.54 (br. s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.58 (br. s, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0623] MS (ESI $^+$) m/z 369.3 [M+H] $^+$.

[0624] 实施例 14

[0625] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0626]



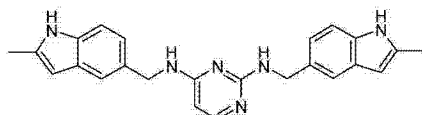
[0627] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.23 (br. s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.49 (d, 4H), 2.35 (s, 3H).

[0628] MS (ESI⁺) m/z 383.3 [M+H]⁺.

[0629] 实施例 15

[0630] N^2, N^4 -双(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0631]



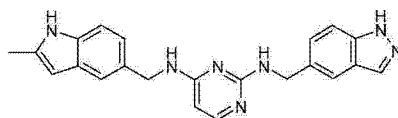
[0632] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$, 75 °C) δ 7.63 (d, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (t, 2H), 6.01 (d, 2H), 5.75 (d, 1H), 4.49 (s, 4H), 2.36 (s, 6H).

[0633] MS (ESI⁺) m/z 397.4 [M+H]⁺.

[0634] 实施例 16

[0635] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0636]



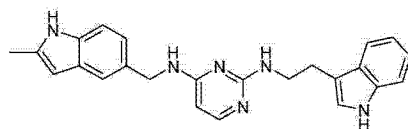
[0637] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.85 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0638] MS (ESI⁺) m/z 384.3 [M+H]⁺.

[0639] 实施例 17

[0640] N^2 -(2-(1H-吡啶-3-基)-乙基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0641]



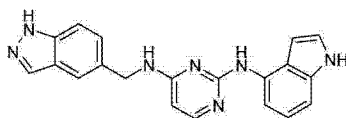
[0642] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.51 (brs, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.34 (s, 3H).

[0643] MS (ESI⁺) m/z 397.3 [M+H]⁺.

[0644] 实施例 18

[0645] N^2 -(1H-吡啶-4-基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0646]



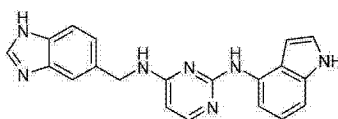
[0647] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 4.62 (br s, 2H).

[0648] MS (ESI⁺) m/z 356.3 [M+H]⁺.

[0649] 实施例 19

[0650] N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^2 -(1H-咪唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺

[0651]



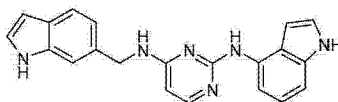
[0652] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 °C) δ 12.16 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.66 (d, 2H).

[0653] MS (ESI⁺) m/z 356.2 [M+H]⁺.

[0654] 实施例 20

[0655] N^4 -(1H-咪唑-6-基甲基)- N^2 -(1H-咪唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺

[0656]



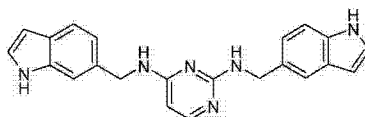
[0657] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.98-6.91 (2H), 6.80 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.65 (br s, 2H).

[0658] MS (ESI⁺) m/z 355.3 [M+H]⁺.

[0659] 实施例 21

[0660] N^2 -(1H-咪唑-5-基甲基)- N^4 -(1H-咪唑-6-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0661]



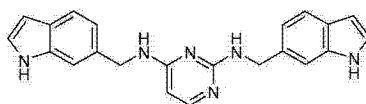
[0662] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.48 (d, 2H).

[0663] MS (ESI⁺) m/z 369.3 [M+H]⁺.

[0664] 实施例 22

[0665] N^2, N^4 -双(1H-咪唑-6-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0666]



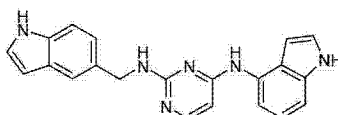
[0667] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.51 (d, 2H).

[0668] MS (ESI $^+$) m/z 369.3 [M+H] $^+$.

[0669] 实施例 23

[0670] N^2 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^4 -(1H-吲哚-4-基)嘧啶-2,4-二胺

[0671]



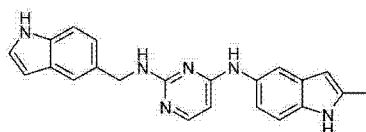
[0672] ^1H -NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 11.05 (br s, 1H), 10.94 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.54 (d, 2H).

[0673] MS (ESI $^+$) m/z 355.3 [M+H] $^+$.

[0674] 实施例 24

[0675] N^2 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吲哚-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0676]



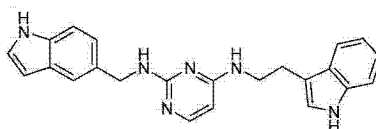
[0677] ^1H -NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0678] MS (ESI $^+$) m/z 369.3 [M+H] $^+$.

[0679] 实施例 25

[0680] N^4 -[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]- N^2 -(1H-吲哚-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0681]



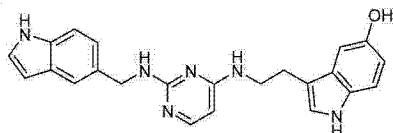
[0682] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.08-6.92 (m, 4H), 6.81 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.90 (t, 2H).

[0683] MS (ESI $^+$) m/z 383.3 [M+H] $^+$.

[0684] 实施例 26

[0685] 3-{2-[2-(1H-吲哚-5-基甲基氨基)-嘧啶-4-基氨基]乙基}-1H-吲哚-5-醇

[0686]



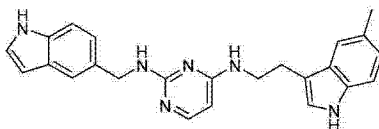
[0687] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.75 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.24 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.62 (br. s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.50 (q, 2H), 2.85 (t, 2H).

[0688] MS (ESI⁺) m/z 399. 2[M+H]⁺.

[0689] 实施例 27

[0690] N^2 -(1H-吡咯-5-基甲基)- N^4 -[2-(5-甲基-1H-吡咯-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0691]



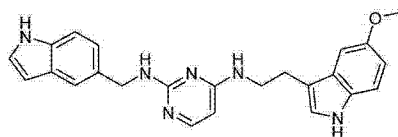
[0692] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.93 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.70 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.51 (br. s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.33 (s, 3H).

[0693] MS (ESI⁺) m/z 397. 3[M+H]⁺.

[0694] 实施例 28

[0695] N^2 -(1H-吡咯-5-基甲基)- N^4 -[2-(5-甲氧基-1H-吡咯-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0696]



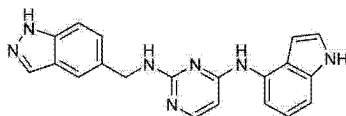
[0697] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 6.74 (br. s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.70 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (br. s, 2H), 2.88 (t, 2H).

[0698] MS (ESI⁺) m/z 413. 3[M+H]⁺.

[0699] 实施例 29

[0700] N^2 -(1H-吡咯-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡咯-4-基)嘧啶-2,4-二胺

[0701]



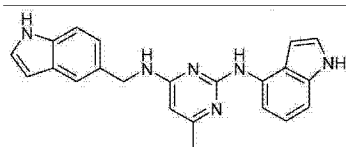
[0702] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.55 (d, 2H).

[0703] MS (ESI⁺) m/z 356.3 [M+H]⁺.

[0704] 实施例 30

[0705] N^2 - (1H- 吡啶 -4- 基) - N^4 - (1H- 吡啶 -5 基甲基) -6- 甲基嘧啶 -2, 4- 二胺

[0706]



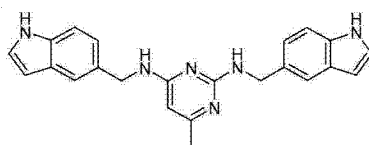
[0707] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 2.12 (s, 3H).

[0708] MS (ESI⁺) m/z 369.3 [M+H]⁺.

[0709] 实施例 31

[0710] N^2 , N^4 - 双 (1H- 吡啶 -5- 基甲基) -6- 甲基嘧啶 -2, 4- 二胺

[0711]



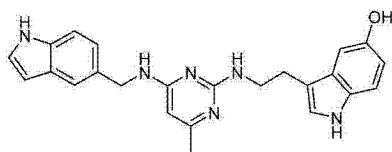
[0712] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.49 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.07 (dt, 2H), 6.35 (d, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.62 - 4.60 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).

[0713] MS (ESI⁺) m/z 383.3 [M+H]⁺.

[0714] 实施例 32

[0715] 3- {2- [4- (1H- 吡啶 -5- 基甲基氨基) -6- 甲基 - 嘧啶 -2- 基氨基] - 乙基} -1H- 吡啶 -5- 醇

[0716]



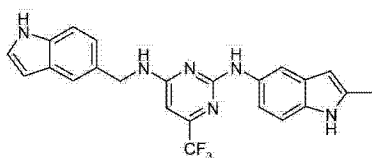
[0717] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.50 (br. s, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

[0718] MS (ESI⁺) m/z 413.3 [M+H]⁺.

[0719] 实施例 33

[0720] N^4 - (1H- 吡啶 -5- 基甲基) - N^2 - (2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) -6- 三氟甲基嘧啶 -2, 4- 二胺

[0721]



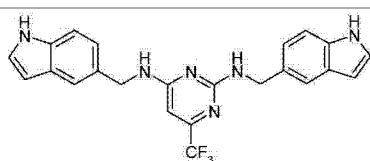
[0722] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.34 (br. s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.64 (d, 2H), 2.32 (s, 3H).

[0723] MS (ESI $^+$) m/z 437.3 [M+H] $^+$.

[0724] 实施例 34

[0725] N^2, N^4 -双(1H-吲哚-5-基甲基)-6-三氟甲基嘧啶-2,4-二胺

[0726]



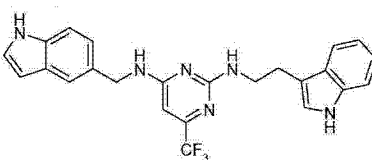
[0727] ^1H NMR (300MHz, CD $_3$ OD) δ 7.53 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.37 (d, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.66 (s, 4H).

[0728] MS (ESI $^+$) m/z 437.3 [M+H] $^+$.

[0729] 实施例 35

[0730] N^2 -(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)- N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)-6-三氟甲基嘧啶-2,4-二胺

[0731]



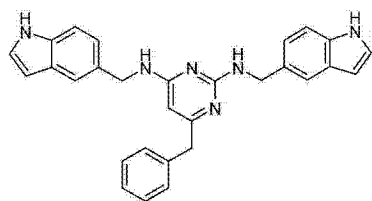
[0732] ^1H NMR (300MHz, CDCl $_3$) δ 8.20 (br. s, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26-7.09 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.15 (br. s, 2H), 4.63 (br. s, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.04 (t, 2H).

[0733] MS (ESI $^+$) m/z 451.3 [M+H] $^+$.

[0734] 实施例 36

[0735] N^2, N^4 -双(1H-吲哚-5-基甲基)-6-苄基嘧啶-2,4-二胺

[0736]



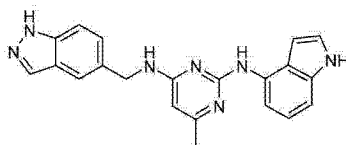
[0737] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 4H), 7.22 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 6.30 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.49 (d, 4H), 3.58 (s, 2H).

[0738] MS(ESI⁺)m/z459. 3[M+H]⁺.

[0739] 实施例 37

[0740] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-(1H-吡啶-4-基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺

[0741]



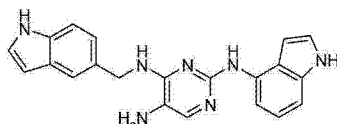
[0742] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 12.98 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.81 (br s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.61 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H).

[0743] MS(ESI⁺)m/z370. 2[M+H]⁺.

[0744] 实施例 38

[0745] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4,5-三胺

[0746]



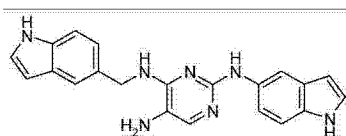
[0747] ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.14 (s, 2H).

[0748] MS(ESI⁺)m/z370. 2[M+H]⁺.

[0749] 实施例 39

[0750] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4,5-三胺

[0751]



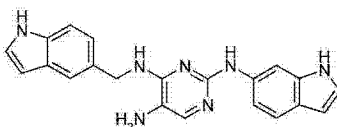
[0752] ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.72 (t, 1H), 6.35 (br. s, 1H), 6.22 (br. s, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.99 (s, 2H).

[0753] MS(ESI⁺)m/z370. 2[M+H]⁺.

[0754] 实施例 40

[0755] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-(1H-吡啶-6-基)嘧啶-2,4,5-三胺

[0756]



[0757] ¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H),

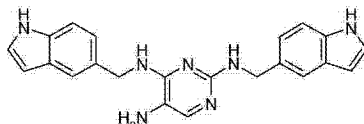
6. 33 (dd, 1H), 4. 81 (s, 2H).

[0758] MS (ESI⁺) m/z 370. 3 [M+H]⁺.

[0759] 实施例 41

[0760] N², N⁴-双(1H-吲哚-5-基甲基)嘧啶-2, 4, 5-三胺

[0761]



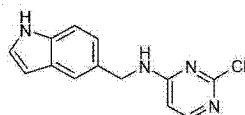
[0762] ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7. 52 (s, 1H), 7. 48 (s, 1H), 7. 33 (s, 1H), 7. 26 (dd, 2H), 7. 17 (dd, 2H), 7. 09 (dd, 1H), 7. 07 (dd, 1H), 6. 34 (dd, 2H), 4. 71 (s, 2H), 4. 55 (s, 2H).

[0763] MS (ESI⁺) m/z 384. 3 [M+H]⁺.

[0764] 中间体 42

[0765] N-(1H-吲哚-5-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺

[0766]



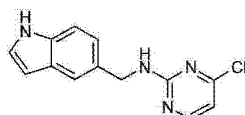
[0767] ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7. 81 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 34 (d, 1H), 7. 21 (d, 1H), 7. 09 (d, 1H), 6. 40 (d, 2H), 4. 61 (s, 2H).

[0768] MS (ESI⁺) m/z 259. 1 [M+H]⁺.

[0769] 中间体 43

[0770] N-(1H-吲哚-5-基甲基)-4-氯-嘧啶-2-胺

[0771]



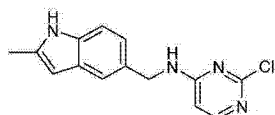
[0772] ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8. 13 (d, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 32 (d, 1H), 7. 19 (d, 1H), 7. 10 (dd, 1H), 6. 59 (d, 1H), 6. 38 (d, 1H), 4. 61 (s, 2H).

[0773] MS (ESI⁺) m/z 259. 1 [M+H]⁺.

[0774] 中间体 44

[0775] N-(2-甲基-1H-吲哚-5-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺

[0776]



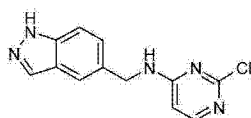
[0777] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10. 86 (s, 1H), 8. 27 (br s, 1H), 7. 90 (br s, 1H), 7. 33 (s, 1H), 7. 21 (d, 1H), 6. 95 (d, 1H), 6. 49 (d, 1H), 6. 07 (s, 1H), 4. 51 (br s, 2H), 2. 36 (s, 3H).

[0778] MS (ESI⁺) m/z 273. 1 [M+H]⁺.

[0779] 中间体 45

[0780] N-(1H-咪唑-5-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺

[0781]

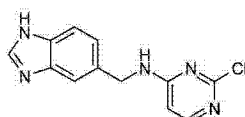


[0782] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.58 (br s, 2H).

[0783] 中间体 46

[0784] N-(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺

[0785]



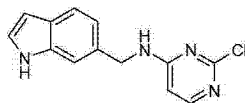
[0786] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , 75°C) δ 12.22 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.59 (d, 2H).

[0787] MS (ESI $^+$) m/z 260.2 [M+H] $^+$.

[0788] 中间体 47

[0789] N-(1H-咪唑-6-基甲基)-2-氯-嘧啶-4-胺

[0790]



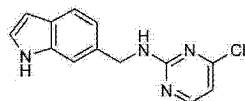
[0791] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , 75°C) δ 10.86 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.56 (d, 2H).

[0792] MS (ESI $^+$) m/z 259.1 [M+H] $^+$.

[0793] 中间体 48

[0794] N-(1H-咪唑-6-基甲基)-4-氯-嘧啶-2-胺

[0795]



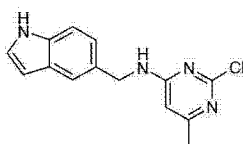
[0796] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (br s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H).

[0797] MS (ESI $^+$) m/z 259.0 [M+H] $^+$.

[0798] 中间体 49

[0799] N-(1H-咪唑-5-基甲基)-2-氯-6-甲基-嘧啶-4-胺

[0800]



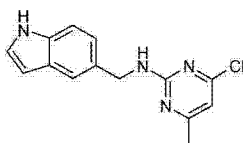
[0801] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.23 (br. s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.55 - 6.53 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.45 (br. s, 1H), 4.58 (br. s, 2H), 2.32 (s, 3H).

[0802] MS (ESI⁺) m/z 273.1 [M+H]⁺.

[0803] 中间体 50

[0804] N-(1H-吲哚-5-基甲基)-4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺

[0805]

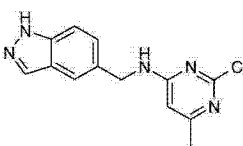


[0806] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.32 (br. s, 1H), 4.53 (br. s, 2H), 2.17 (s, 3H).

[0807] 中间体 51

[0808] N-(1H-吲哚-5-基甲基)-2-氯-6-甲基-嘧啶-4-胺

[0809]

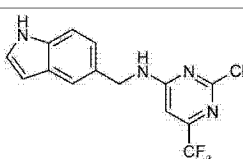


[0810] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 10.37 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 4.73 (d, 2H), 2.32 (s, 3H).

[0811] 中间体 52

[0812] N-(1H-吲哚-5-基甲基)-2-氯-6-三氟甲基-嘧啶-4-胺

[0813]



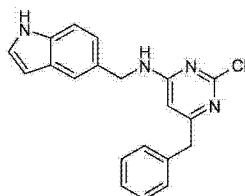
[0814] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , 75°C) δ 8.16 (br. s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.58 (m, 2H), 5.62 (brs, 1H), 4.69 (d, 2H).

[0815] MS (ESI⁺) m/z 327.1 [M+H]⁺.

[0816] 中间体 53

[0817] N-(1H-吲哚-5-基甲基)-6-苄基-2-氯-嘧啶-4-胺

[0818]



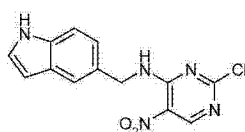
[0819] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6 , 75 °C) δ 10.86 (br s, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.80 (s, 2H).

[0820] MS (ESI $^+$) m/z 349.2 [M+H] $^+$.

[0821] 中间体 54

[0822] N-(1H-吲哚-5-基甲基)-2-氯-5-硝基-咪唑-4-胺

[0823]



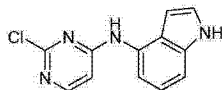
[0824] ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.53 (t, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 4.80 (d, 2H).

[0825] MS (ESI $^+$) m/z 304.1 [M+H] $^+$.

[0826] 中间体 55

[0827] N-(1H-吲哚-4-基)-2-氯-咪唑-4-胺

[0828]



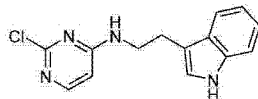
[0829] ^1H -NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.39 (br s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.44 (br s, 1H).

[0830] MS (ESI $^+$) m/z 245.1 [M+H] $^+$.

[0831] 中间体 56

[0832] N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-2-氯-咪唑-4-胺

[0833]



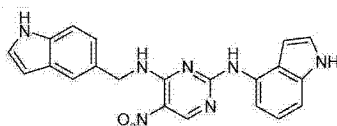
[0834] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6 , 75 °C) δ 10.66 (br s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.44 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.96 (t, 2H).

[0835] MS (ESI $^+$) m/z 273.2 [M+H] $^+$.

[0836] 中间体 57

[0837] N⁴-(1H-吲哚-5-基甲基)-N²-(1H-吲哚-4-基)-5-硝基咪唑-2,4-二胺

[0838]



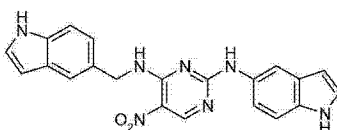
[0839] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.44 (br. s, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.68 (br. s, 1H), 6.26 (br. s, 1H), 4.70 (s, 2H).

[0840] MS (ESI⁺) m/z 400.3 [M+H]⁺.

[0841] 中间体 58

[0842] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -(1H-吲哚-5-基)-5-硝基咪唑-2,4-二胺

[0843]



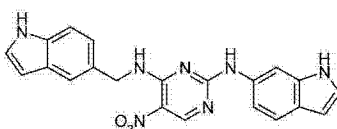
[0844] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 °C) δ 10.85 (s, 2H), 9.97 (br. s, 1H), 9.05 (br. s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 3H), 7.28 (dt, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.33 (d, 2H), 4.85 (d, 2H).

[0845] MS (ESI⁺) m/z 400.2 [M+H]⁺.

[0846] 中间体 59

[0847] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -(1H-吲哚-6-基)-5-硝基咪唑-2,4-二胺

[0848]



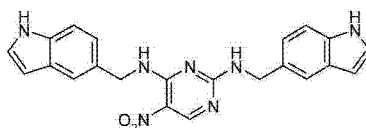
[0849] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 °C) δ 10.86 (br. s, 2H), 10.07 (br. s, 1H), 8.97 (br. s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.31 (br. s, 1H), 4.88 (d, 2H).

[0850] MS (ESI⁺) m/z 400.3 [M+H]⁺.

[0851] 中间体 60

[0852] N^2, N^4 -双(1H-吲哚-5-基甲基)-5-硝基咪唑-2,4-二胺

[0853]



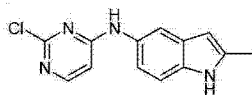
[0854] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 105 °C) δ 10.76 (m, 2H), 8.86 (br. s, 2H), 8.35 (br. s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.10 (dd, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.83 (d, 2H), 4.66 (d, 2H).

[0855] MS (ESI⁺) m/z 414.3 [M+H]⁺.

[0856] 中间体 61

[0857] N-(2-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-氯-咪唑-4-胺

[0858]



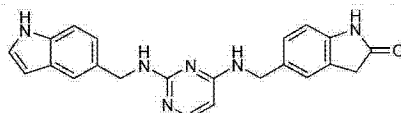
[0859] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.76 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).

[0860] MS (ESI $^+$) m/z 259. 1 [M+H] $^+$.

[0861] 实施例 62

[0862] 5-[[2-(1H-吲哚-5-基甲基氨基)咪唑-4-基氨基]甲基]二氢吲哚-2-酮

[0863]



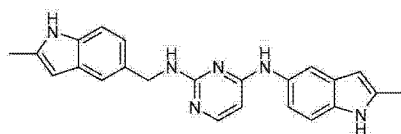
[0864] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.31 (s, 2H).

[0865] MS (ESI $^+$) m/z 385. 3 [M+H] $^+$.

[0866] 实施例 63

[0867] N^4 -(2-甲基-1H-吲哚-5-基)- N^2 -(2-甲基-1H-吲哚-5-基甲基)咪唑-2,4-二胺

[0868]



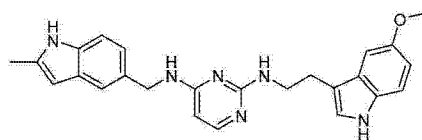
[0869] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.01 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.51 (d, 2H), 2.34 (d, 6H).

[0870] MS (ESI $^+$) m/z 383. 3 [M+H] $^+$.

[0871] 实施例 64

[0872] N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]- N^4 -(2-甲基-1H-吲哚-5-基甲基)咪唑-2,4-二胺

[0873]



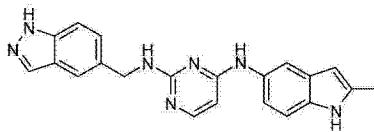
[0874] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.60 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.07 (dd, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.05 (br s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.36 (s, 3H).

[0875] MS (ESI $^+$) m/z 427. 5 [M+H] $^+$.

[0876] 实施例 65

[0877] N^2 -(1H-吡唑-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0878]



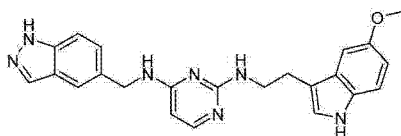
[0879] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0880] MS (ESI^+) m/z 370.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0881] 实施例 66

[0882] N^4 -(1H-吡唑-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡唑-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0883]



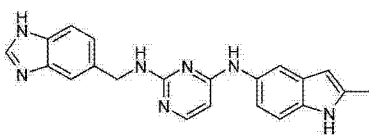
[0884] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 2.87 (t, 2H).

[0885] MS (ESI^+) m/z 414.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0886] 实施例 67

[0887] N^2 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0888]



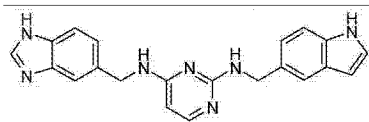
[0889] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 °C) δ 12.1 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 2.36 (s, 3H).

[0890] MS (ESI^+) m/z 370.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0891] 实施例 68

[0892] N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡唑-5-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0893]



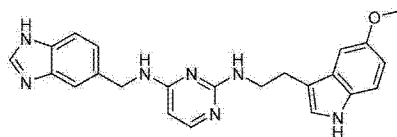
[0894] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (br s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.15 (br s, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.51 (d, 2H).

[0895] MS (ESI⁺) m/z 370.3 [M+H]⁺.

[0896] 实施例 69

[0897] N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡唑-3-基)乙基]咪啉-2,4-二胺

[0898]



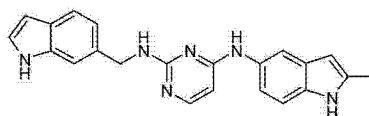
[0899] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 2.93 (t, 2H).

[0900] MS (ESI⁺) m/z 414.3 [M+H]⁺.

[0901] 实施例 70

[0902] N^2 -(1H-吡啶-6-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)咪啉-2,4-二胺

[0903]



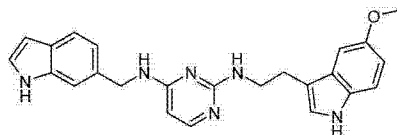
[0904] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.68 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 2H), 6.38 (dd, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0905] MS (ESI⁺) m/z 369.4 [M+H]⁺.

[0906] 实施例 71

[0907] N^4 -(1H-吡啶-6-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]咪啉-2,4-二胺

[0908]



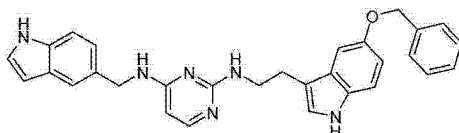
[0909] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (br s, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.36 (m, 2H), 5.76 (br s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 2.87 (t, 2H).

[0910] MS (ESI⁺) m/z 413.3 [M+H]⁺.

[0911] 实施例 72

[0912] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-[5-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基]咪啉-2,4-二胺

[0913]



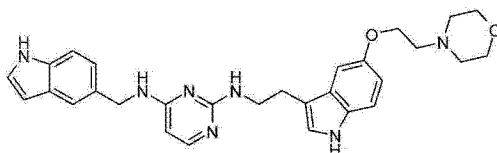
[0914] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.80 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.03 (br s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.34 (br s, 1H), 6.06 (brs, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.53 (q, 2H), 2.90 (t, 2H).

[0915] MS (ESI $^+$) m/z 489.4 [M+H] $^+$.

[0916] 实施例 73

[0917] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(2-[5-(2-吗啉乙氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基)吡啶-2,4-二胺

[0918]



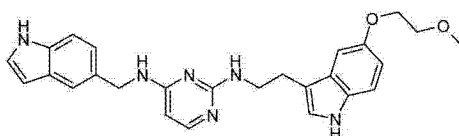
[0919] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.80 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10-7.07 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.35 (brs, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.53 (q, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.51-2.46 (m, 4H).

[0920] MS (ESI $^+$) m/z 512.4 [M+H] $^+$.

[0921] 实施例 74

[0922] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(2-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-3-基]乙基)吡啶-2,4-二胺

[0923]



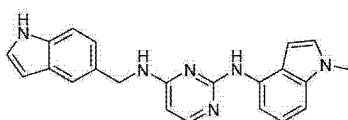
[0924] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.81 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.35 (br s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.53 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.90 (t, 2H).

[0925] MS (ESI $^+$) m/z 457.5 [M+H] $^+$.

[0926] 实施例 75

[0927] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,4-二胺

[0928]



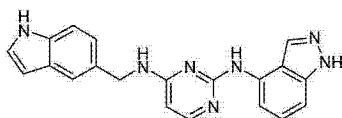
[0929] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.61 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H).

[0930] MS (ESI⁺) m/z 369.4 [M+H]⁺.

[0931] 实施例 76

[0932] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺

[0933]



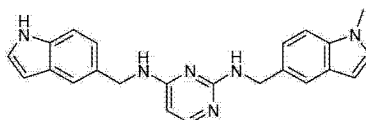
[0934] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 °C) δ 12.68 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.62 (d, 2H).

[0935] MS (ESI⁺) m/z 356.3 [M+H]⁺.

[0936] 实施例 77

[0937] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

[0938]



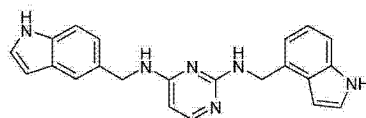
[0939] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 5H), 7.12 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.33 (br s, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.50 (m, 4H), 3.74 (s, 3H).

[0940] MS (ESI⁺) m/z 383.4 [M+H]⁺.

[0941] 实施例 78

[0942] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-吡啶-4-基甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0943]



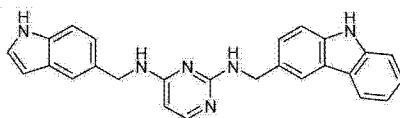
[0944] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (d, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.29-7.23 (m, 5H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.70 (d, 2H), 4.49 (br s, 2H).

[0945] MS (ESI⁺) m/z 369.3 [M+H]⁺.

[0946] 实施例 79

[0947] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[(9H-咪唑-3-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

[0948]



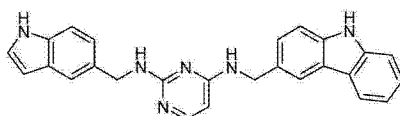
[0949] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.63 (br d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 6H), 7.10 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.75 (br d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.54 (br s, 2H).

[0950] MS (ESI⁺) m/z 419.3 [M+H]⁺.

[0951] 实施例 80

[0952] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -[(9H-咪唑-3-基)甲基]吡啶-2,4-二胺

[0953]



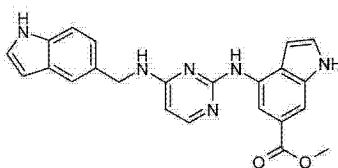
[0954] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.51 (d, 2H).

[0955] MS (ESI⁺) m/z 419.3 [M+H]⁺.

[0956] 实施例 81

[0957] 4-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)吡啶-2-基氨基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

[0958]



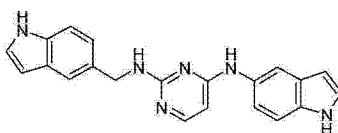
[0959] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.73 (brs, 2H), 3.70 (s, 3H).

[0960] MS (ESI⁺) m/z 413.3 [M+H]⁺.

[0961] 实施例 82

[0962] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-吡啶-5-基)吡啶-2,4-二胺

[0963]



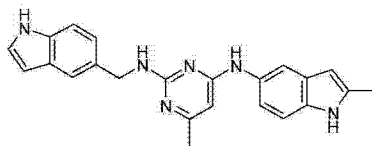
[0964] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.76 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.33 (br s, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.57 (d, 2H).

[0965] MS (ESI⁺) m/z 355.2 [M+H]⁺.

[0966] 实施例 83

[0967] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-甲基- N^4 -(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[0968]



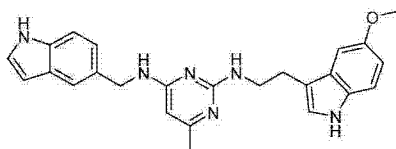
[0969] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 °C) δ 10.77 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

[0970] MS (ESI⁺) m/z 383.4 [M+H]⁺.

[0971] 实施例 84

[0972] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺

[0973]



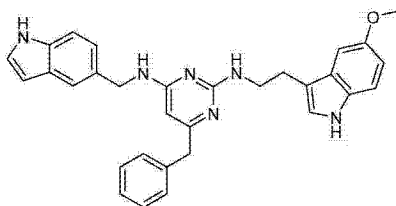
[0974] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.69 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.53 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.01 (s, 3H).

[0975] MS (ESI⁺) m/z 427.4 [M+H]⁺.

[0976] 实施例 85

[0977] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)-6-苄基- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0978]



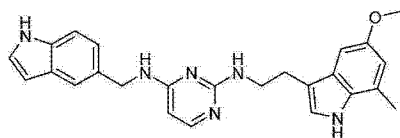
[0979] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 8H), 7.07-7.03 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.54 (q, 2H), 2.91 (t, 2H).

[0980] MS (ESI⁺) m/z 503.4 [M+H]⁺.

[0981] 实施例 86

[0982] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0983]



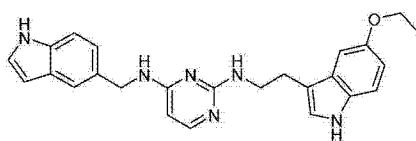
[0984] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.81 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.08–7.06 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.40 (s, 3H).

[0985] MS (ESI⁺) m/z 427.4 [M+H]⁺.

[0986] 实施例 87

[0987] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-乙氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0988]



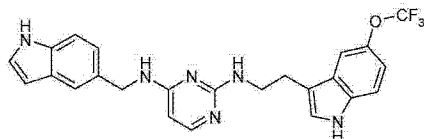
[0989] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.81 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09–7.06 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.99 (q, 2H), 3.53 (q, 2H), 2.90 (t, 2H), 1.30 (t, 3H).

[0990] MS (ESI⁺) m/z 427.3 [M+H]⁺.

[0991] 实施例 88

[0992] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -[2-[5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-3-基]乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0993]



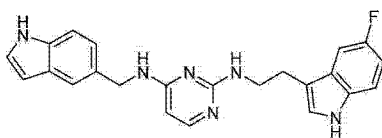
[0994] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.90 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.01–7.00 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.12 (t, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.53 (q, 2H), 2.93 (t, 2H).

[0995] MS (ESI⁺) m/z 467.2 [M+H]⁺.

[0996] 实施例 89

[0997] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[0998]



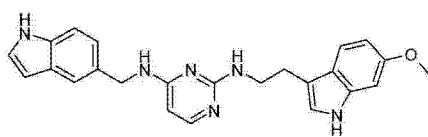
[0999] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 $^\circ\text{C}$) δ 10.81 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.52 (q, 2H), 2.90 (t, 2H).

[1000] MS (ESI $^+$) m/z 401.3 [M+H] $^+$.

[1001] 实施例 90

[1002] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -[2-(6-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]咪唑-2,4-二胺

[1003]



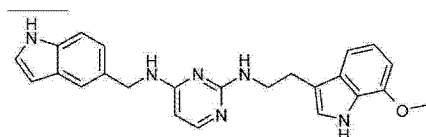
[1004] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 $^\circ\text{C}$) δ 10.81 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 2.89 (t, 2H).

[1005] MS (ESI $^+$) m/z 413.3 [M+H] $^+$.

[1006] 实施例 91

[1007] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -[2-(7-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]咪唑-2,4-二胺

[1008]



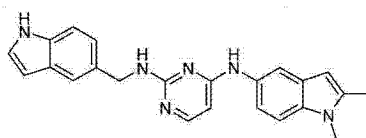
[1009] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75 $^\circ\text{C}$) δ 10.81 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 2.92 (t, 2H).

[1010] MS (ESI $^+$) m/z 413.3 [M+H] $^+$.

[1011] 实施例 92

[1012] N^2 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^4 -(1,2-二甲基-1H-吲哚-5-基)咪唑-2,4-二胺

[1013]



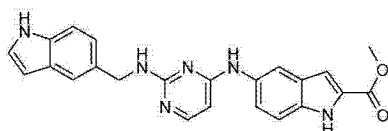
[1014] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.65 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[1015] MS (ESI⁺) m/z 383.2 [M+H]⁺.

[1016] 实施例 93

[1017] 5-[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)咪唑-4-基氨基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯

[1018]



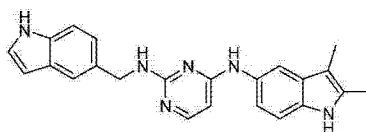
[1019] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1020] MS (ESI⁺) m/z 413.3 [M+H]⁺.

[1021] 实施例 94

[1022] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑-2,4-二胺

[1023]



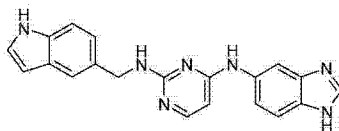
[1024] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.77 (br s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.57 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

[1025] MS (ESI⁺) m/z 383.3 [M+H]⁺.

[1026] 实施例 95

[1027] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑-2,4-二胺

[1028]



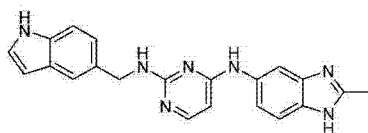
[1029] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 12.07 (br s, 1H), 10.77 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.59 (d, 2H).

[1030] MS (ESI⁺) m/z 356.1 [M+H]⁺.

[1031] 实施例 96

[1032] N^2 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^4 -(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑-2,4-二胺

[1033]



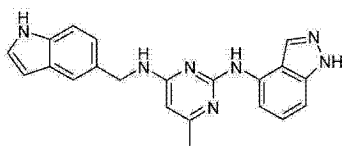
[1034] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 11.78 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H), 6.66 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 2.44 (s, 3H).

[1035] MS (ESI⁺) m/z 370.2 [M+H]⁺.

[1036] 实施例 97

[1037] N^4 -(1H-吡啶-5-基甲基)- N^2 -(1H-咪唑-4-基)-6-甲基嘧啶-2,4-二胺

[1038]



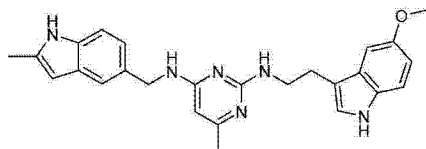
[1039] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 12.66 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 2.16 (s, 3H).

[1040] MS (ESI⁺) m/z 370.2 [M+H]⁺.

[1041] 实施例 98

[1042] N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基- N^4 -[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

[1043]



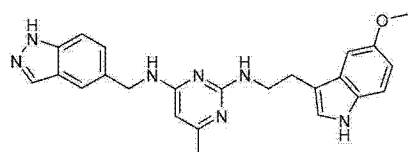
[1044] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.59 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (dd, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

[1045] MS (ESI⁺) m/z 441.4 [M+H]⁺.

[1046] 实施例 99

[1047] N^4 -(1H-咪唑-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺

[1048]



[1049] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 12.79 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.94 (s, 1H),

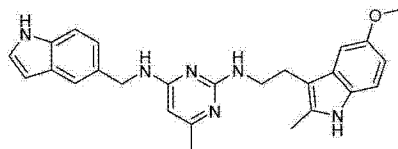
7.65 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (dd, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.04 (s, 3H).

[1050] MS (ESI⁺) m/z 428.4 [M+H]⁺.

[1051] 实施例 100

[1052] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-[2-(5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺

[1053]



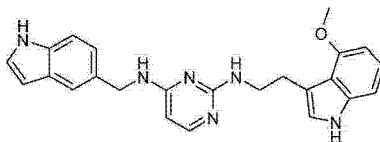
[1054] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆, 75 °C) δ 10.84 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.42 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (dd, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[1055] MS (ESI⁺) m/z 441.3 [M+H]⁺.

[1056] 实施例 101

[1057] N⁴-(1H-吡啶-5-基甲基)-N²-[2-(4-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[1058]



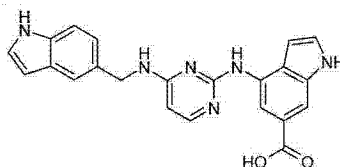
[1059] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆, 75 °C) δ 10.80 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.05-6.91 (m, 4H), 6.43 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (dd, 2H), 3.06 (t, 2H).

[1060] MS (ESI⁺) m/z 413.3 [M+H]⁺.

[1061] 实施例 102

[1062] 4-[4-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-2-基氨基]-1H-吡啶-6-羧酸

[1063]



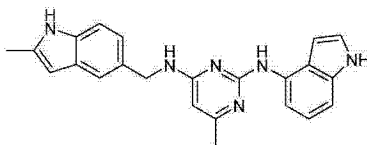
[1064] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆, 75 °C) δ 12.12 (br s, 1H), 11.42 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.69 (d, 2H).

[1065] MS(ESI⁺)m/z399. 3[M+H]⁺.

[1066] 实施例 103

[1067] N²-(1H-吡啶-4-基)-6-甲基-N⁴-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺

[1068]



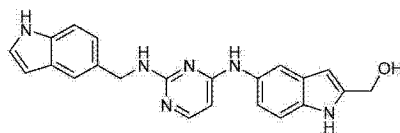
[1069] ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆, 75 °C) δ 10.78(s, 1H), 10.61(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.19(d, 1H), 7.17(dd, 1H), 7.00-6.94(m, 3H), 6.74(s, 1H), 6.16(s, 1H), 6.05(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.56(d, 2H), 2.36(s, 3H), 2.14(s, 3H).

[1070] MS(ESI⁺)m/z383. 3[M+H]⁺.

[1071] 实施例 104

[1072] {5-[2-(1H-吡啶-5-基甲基氨基)嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-基} 甲醇

[1073]



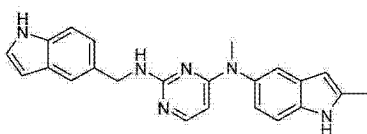
[1074] ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆, 75 °C) δ 10.77(s, 1H), 10.64(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.26-7.22(m, 2H), 7.15-7.10(m, 2H), 6.64(br m, 1H), 6.35(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.91(d, 1H), 4.95(t, 1H), 4.61-4.56(m, 4H).

[1075] MS(ESI⁺)m/z385. 3[M+H]⁺.

[1076] 实施例 105

[1077] N²-(1H-吡啶-5-基甲基)-N⁴-甲基-N⁴-(2-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2,4-二胺

[1078]



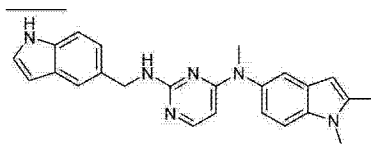
[1079] ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.03(s, 1H), 10.96(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.48(s, 1H), 7.33-7.27(m, 3H), 7.25(s, 1H), 7.10(d, 1H), 6.99(br s, 1H), 6.83(d, 1H), 6.36(s, 1H), 6.12(s, 1H), 5.35(d, 1H), 4.52(d, 2H), 3.38(s, 3H), 2.38(s, 3H).

[1080] MS(ESI⁺)m/z383. 2[M+H]⁺.

[1081] 实施例 106

[1082] N²-(1H-吡啶-5-基甲基)-N⁴-(1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基)-N⁴-甲基嘧啶-2,4-二胺

[1083]



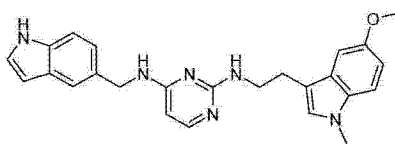
[1084] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.49 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[1085] MS (ESI⁺) m/z 397.3 [M+H]⁺.

[1086] 实施例 107

[1087] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]嘧啶-2,4-二胺

[1088]



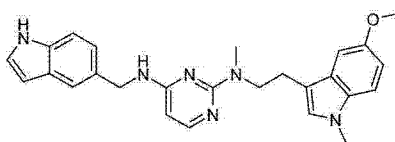
[1089] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.83 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.42 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (dd, 2H), 2.91 (t, 2H).

[1090] MS (ESI⁺) m/z 427.4 [M+H]⁺.

[1091] 实施例 108

[1092] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]- N^2 -甲基嘧啶-2,4-二胺

[1093]



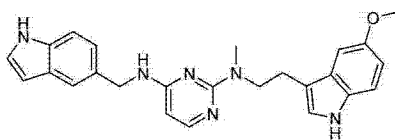
[1094] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.21 (br s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.69 (d, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

[1095] MS (ESI⁺) m/z 441.40 [M+H]⁺.

[1096] 实施例 109

[1097] N^4 -(1H-吲哚-5-基甲基)- N^2 -[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]- N^2 -甲基嘧啶-2,4-二胺

[1098]



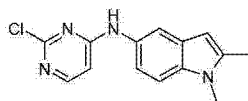
[1099] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.80 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15-7.04 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (t, 2H).

[1100] MS (ESI⁺) m/z 427.3 [M+H]⁺.

[1101] 中间体 110

[1102] N-(2-氯嘧啶-4-基)-1,2-二甲基-1H-吡啶-5-胺

[1103]



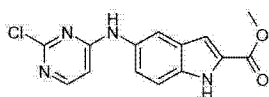
[1104] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[1105] MS (ESI⁺) m/z 273.0 [M+H]⁺.

[1106] 中间体 111

[1107] 5-(2-氯嘧啶-4-基氨基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯

[1108]



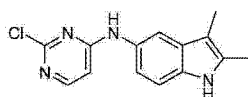
[1109] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 11.76 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.89 (s, 3H).

[1110] MS (ESI⁺) m/z 303.1 [M+H]⁺.

[1111] 中间体 112

[1112] N-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-5-胺

[1113]



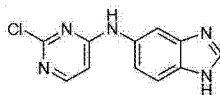
[1114] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.52 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[1115] MS (ESI⁺) m/z 273.2 [M+H]⁺.

[1116] 中间体 113

[1117] N-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-胺

[1118]



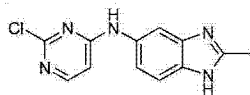
[1119] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 10.00 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.71 (d, 1H).

[1120] MS (ESI⁺) m/z 246.1 [M+H]⁺.

[1121] 中间体 114

[1122] N-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺

[1123]



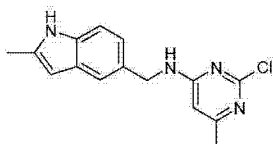
[1124] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 12.01 (s, 1H), 9.75–9.68 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74–7.69 (m, 1H), 7.46–7.36 (m, 1H), 7.18–7.12 (m, 1H), 6.68–6.64 (m, 1H), 2.48 (s, 3H).

[1125] MS (ESI⁺) m/z 260. 1 [M+H]⁺.

[1126] 中间体 115

[1127] 2-氯-6-甲基-N-[(2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]嘧啶-4-胺

[1128]



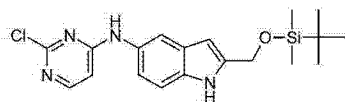
[1129] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.66 (br s, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.49 (d, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

[1130] MS (ESI⁺) m/z 287. 1 [M+H]⁺.

[1131] 中间体 116

[1132] 2-[(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基]-N-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-咪唑-5-胺

[1133]



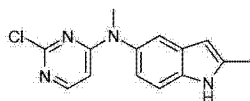
[1134] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 10.86 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

[1135] MS (ESI⁺) m/z 389. 2 [M+H]⁺.

[1136] 中间体 117

[1137] N-(2-氯嘧啶-4-基)-N,2-二甲基-1H-咪唑-5-胺

[1138]



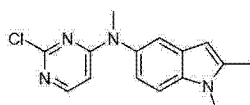
[1139] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[1140] MS (ESI⁺) m/z 273. 2 [M+H]⁺.

[1141] 中间体 118

[1142] N-(2-氯嘧啶-4-基)-N,1,2-三甲基-1H-咪唑-5-胺

[1143]



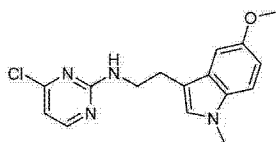
[1144] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

[1145] MS(ESI^+) m/z 287.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1146] 中间体 119

[1147] 4-氯-N-[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]吡啶-2-胺

[1148]



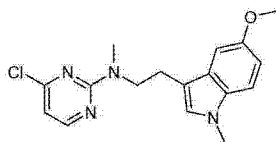
[1149] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6 , 75°C) δ 8.23 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (q, 2H), 2.91 (t, 2H).

[1150] MS(ESI^+) m/z 317.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1151] 中间体 120

[1152] 4-氯-N-[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]-N-甲基吡啶-2-胺

[1153]



[1154] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.88-3.85 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.00 (m, 2H).

[1155] MS(ESI^+) m/z 331.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1156] 生物学试验

[1157] 微培养细胞毒荧光分析 FMCA 是一种三天的非克隆原性基于微板的细胞活力试验,用于在体外衡量化合物的细胞毒和/或抑制细胞效应 (Lindhagen, E. 等, Nat Protoc, 2008. 3(8):第 1364-9 页)。FMCA (Larsson, R. 和 P. Nygren, Anticancer Res(抗癌研究), 1989. 9(4):第 1111-9 页) 代表了一种可评价的方法,用于在多种细胞类型中衡量细胞毒作用,包括细胞系和来自患者的原代细胞 (Larsson, R. 等, Int J Cancer, 1992. 50(2):第 177-85 页; Fridborg, H. 等, Eur J Cancer, 1999. 35(3):第 424-32 页; Dhar, S. 等, Br J Cancer, 1996. 74(6):第 888-96 页)。

[1158] FMCA 是基于以下原理:二乙酸荧光素 (FDA) 在活细胞质膜中的酯酶作用下转化为荧光探针荧光素。在实验中,制备含化合物的 96 或 384-孔微板并储存在 -70°C 备用。然后将细胞接种到含药微板中,置于培养箱中培养 72 小时。培养的最后一天,板洗涤,加入含 FDA 的缓冲液,与细胞培养 45 分钟。最后,在荧光计中测量每孔荧光,用以下公式计算每种化合物处理孔的存活指数 % (SI):化合物-处理细胞减去空白除以对照细胞减去空白。高的 SI-值表示大的活细胞百分比,反之亦然。

[1159] 在本发明化合物的实验中,96-孔培养板的制备如下:

[1160] 将化合物溶解在 DMSO 中至 10mM, -20°C 储存。将 297 μl 无菌 PBS 加入各孔,制备 96-孔微板。将测试化合物解冻,避光,混合,将 3 μl 储备溶液加入 96-孔板中,实现浓度 100 μM 。然后,将 20 μl 化合物溶液转移至 V-形底的 96-孔板中,准备试验板。100 μM 的

化合物用 PBS 稀释至 $10 \mu\text{M}$, 准备含 $20 \mu\text{l}$ 的试验板。将板在 -70°C 储存备用。

[1161] 细胞接种当天, 在两块试验板中, 向各孔中加入 $180 \mu\text{l}$ 细胞悬液。测试的化合物的最终浓度为 $10 \mu\text{M}$ 和 $1 \mu\text{M}$ 。

[1162] 在后续实验中, 如上所述, 与激酶抑制剂 (达沙替尼, 帕佐替尼, 索拉非尼和舒尼替尼) 一起, 测试化合物。首先, 全部使用急性淋巴母细胞白血病细胞系 CCRF-CEM (例如, 参见 Foley GE 等, Cancer 1965, 18, 522-529)。在试验板中, 在六个空白孔中加入培养液 (空白孔), 在孔中加入 PBS 和细胞悬液, 用作对照孔。然后如上所述, 计算每个化合物处理孔的 SI- 值。所有实验进行两次, 每次实验准备一批新的板。所得数据显示, 实施例化合物与比较化合物相比的活性。

[1163] 在剂量响应实验中, 如下制备 384- 孔培养板:

[1164] 将本发明的化合物以及激酶抑制剂达沙替尼, 帕佐替尼, 索拉非尼和舒尼替尼 (参比化合物) 用 PBS 稀释至比所需的起始浓度高 10 倍的浓度。然后, 采用 Biomek2000 液体处理系统在深孔 384 孔板中连续稀释化合物。在该板中, 用 Biomek2000 制备每孔含 $5 \mu\text{l}$ 化合物的试验板。当用 PBS 稀释时某些化合物发生沉淀, 因此如上所述这些化合物在 96 孔板中用培养基 RPMI1640 代替 PBS 手动制备。

[1165] 化合物还在 5 个浓度进行测试, 在以下细胞类型中 5 倍连续稀释: CCRF-CEM, hTERT-RPE1 (正常视网膜上皮细胞), hRPTEpiC (正常肾脏细胞) 和 PBMC (外周血单核细胞)。每次实验进行三次, 除了 PBMC 和 hRPTEpiC, 这两种进行两次。计算 SI- 值, 用 GraphPad Prism 5.0 (加利福尼亚州拉由拉市的图形软件有限公司 (GraphPad Software Inc.)) 绘图, 由曲线确定对于每种细胞类型和化合物的 EC_{50} - 值。

[1166] 本发明的示例性化合物在 CCRF-CEM 细胞测定中有活性, 显示 EC_{50} 值小于 $10 \mu\text{M}$ 。本发明优选的化合物的 EC_{50} 值小于 $1 \mu\text{M}$ 。本发明更优选的化合物的 EC_{50} 值小于 $0.1 \mu\text{M}$, 该试验中参比化合物索拉非尼, 舒尼替尼, 达沙替尼和帕佐替尼的 EC_{50} 值分别为 $8.3 \mu\text{M}$, $14.1 \mu\text{M}$, $9.7 \mu\text{M}$ 和 $25.9 \mu\text{M}$ 。大多数本发明化合物的 EC_{50} 值比参比化合物小, 数据如表 1 所示。

[1167] 表 1. CCRF-CEM 癌细胞 - 白血病中的 EC_{50} ($50 \mu\text{M}$)

实施例编号	CCRF-CEM EC_{50} (μM)	实施例编号	CCRF-CEM EC_{50} (μM)
1	0.33	76	0.23
2	4.83	81	<10

[1168]

[1169]

3	4.25	82	0.49
4	4.07	83	<10
9	8.73	84	0.04
10	10.2	85	<10
11	2.88	86	tbt. ndy
12	0.76	87	tbt. ndy
13	0.55	88	tbt. ndy
17	7.28	89	tbt. ndy
18	0.71	90	tbt. ndy
19	1.02	91	tbt. ndy
20	1.01	92	tbt. ndy
23	1.62	93	tbt. ndy
24	0.38	94	tbt. ndy
25	3.16	95	0.90
26	7.01	96	0.68
27	4.17	97	tbt. ndy
28	3.10	98	tbt. ndy
29	2.78	99	tbt. ndy
30	0.30	100	tbt. ndy
32	7.81	101	tbt. ndy
33	9.55	102	tbt. ndy
35	10.1	103	tbt. ndy
37	0.42	104	tbt. ndy
38	4.33	105	tbt. ndy
39	2.84	106	tbt. ndy
40	4.17	107	tbt. ndy
63	0.59	108	tbt. ndy
64	0.05	109	tbt. ndy
65	0.92	参比 1	8.3
66	0.21	参比 2	14.1
67	0.21	参比 3	9.7
69	<10	参比 4	25.9
70	<10		
71	<10		
72	<10		
73	<10		
74	<10		
75	0.61		

[1170] tbt. ndy 表示“待测试,尚无数据”

[1171] 参比 1 表示参比化合物索拉非尼

[1172] 参比 2 表示参比化合物舒尼替尼

[1173] 参比 3 表示参比化合物达沙替尼

[1174] 参比 4 表示参比化合物帕佐替尼

[1175] 此外, 原代结果还显示与测试的 hTERT-RPE1 (正常视网膜上皮细胞), hRPTEpiC (正常肾脏细胞) 和外周血单核细胞 (PBMC) 相比, 本发明的化合物对 CCRF-CEM 细胞的选择性提高。

[1176] 还在与以下癌症相关的其他癌症细胞系中测定本发明化合物: 结肠癌 (HCT116; 参见例如 Brattain MG 等, *Cancer Res.* 1981, 41, 1751-1756), 乳腺癌 (MCF7; 参见例如 Soule HD 等, *J. Natl. Cancer Inst.* 1973, 51, 1409-1416), 替尼泊苷耐受性白血病 (CEM/VM1; 参见例如 Danks MK 等, *Cancer Res.* 1987, 47, 1297-1301), 肺癌 (H69; 参见例如 Gazdar AF, 等, *Cancer Res.* 1980, 40, 3502-3507), 阿霉素耐受性肺癌 (H69AR; 参见例如 Mirski SE, 等, *Cancer Res.* 1987, 47, 2594-2598), 骨髓瘤 (RPMI8226; 参见例如 Matsuoka Y, 等, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1967, 125, 1246-1250), 阿霉素耐受性骨髓瘤 (8226/Dox40; 参见例如 Dalton WS 等, *Blood* 1989, 15, 747-752), 淋巴瘤 (U-937, 参见例如 Sundström C, 等, *Int. J. Cancer* 1976, 17, 565-577), 长春新碱耐受性淋巴瘤 (U-937-vcr; 参见例如 Botling J, 等, *Int J Cancer* 1994, 15; 58(2), 269-274), 卵巢癌 (A2780; 参见例如 Hamilton TC, 等, *Semin Oncol.* 1984, 11, 285-298), 多柔比星耐受性卵巢癌 (A2780/Adr), 顺铂耐受性卵巢癌 (A2780/Cis; 参见例如 Behrens BC, 等, *Cancer Res.* 1987, 47, 414-418), 肾脏癌症 (ACHN; 参见例如 Borden EC, 等, *Cancer Res.* 1982, 42(12), 4948-4953), 胰腺癌 (PANC-1, BxPC-3 和 MIA PaCa-2; 参见例如 Lieber M, 等, *Int. J. Cancer* 1975, 15, 741-747; Loor R, 等, *Clin. Lab. Med.* 1982, 2, 567-578; 和 Yunis AA, 等, *Int. J. Cancer* 1977, 19, 128-135)。这些测试的代表性结果如表 2 和表 3 所示。

[1177] 表 2. 各种癌症细胞系中的 EC₅₀ (μM)

实施 例	HCT116	MCF7	CEM/ VM1	H69	H69 AR	RPMI 8226	8226/ Dox40	ACHN
1	6.70	9.0	0.12	10.8	nt	0.50	0.37	2.54
12	0.63	3.88	0.17	7.84	0.27	0.53	1.81	1.90
19	9.83	28.5	1.33	30.7	nt	12.80	46.3	25.2
24	0.51	4.43	0.21	9.35	0.46	0.23	0.41	1.26
[1178] 30	2.62	11.0	0.35	7.14	nt	0.34	0.34	3.30
37	6.20	4.92	0.23	11.6	nt	0.81	2.02	3.08
64	1.33	2.33	0.05	4.18	0.29	0.23	1.19	1.60
66	2.45	3.35	0.27	11.6	0.64	1.83	10.0	3.32
67	2.47	12.4	0.33	37.2	0.71	5.01	24.4	5.43
76	3.09	3.08	0.22	12.7	0.34	0.70	1.10	1.59
84	1.16	2.06	0.19	5.47	0.35	0.45	2.58	1.62

[1179] "nt" 表示 "尚未测定"。

[1180] 表 3. 各种癌症细胞系中的 EC₅₀ (μM)

实 施 例	U-937	U-937-vcr	A2780	A2780 / Adr	A2780 / Cis	BxPC-3	PANC-1	MIA PaCa-2
1	0.07	0.07	0.70	2.40	0.35	nt	nt	nt
12	0.27	0.30	0.47	1.90	0.61	<0.1	<0.1	<0.1
19	1.47	1.81	1.59	12.6	1.99	<1	<1	<1
24	0.19	0.19	0.28	0.60	0.22	nt	nt	nt
30	0.32	0.19	0.30	1.62	0.25	nt	nt	nt
37	0.29	0.34	0.45	1.71	0.32	<0.1	<0.1	<0.1
64	0.08	0.32	0.29	nt	nt	nt	nt	nt
66	0.35	0.99	0.78	nt	nt	nt	nt	nt
67	0.22	1.74	1.37	nt	nt	nt	nt	nt
76	0.19	0.40	0.34	nt	nt	nt	nt	nt
84	0.21	0.27	0.33	nt	nt	nt	nt	nt

[1181]

[1182] "nt"表示“尚未测定”。

[1183] 还在来自美国科罗拉多州丹佛市的细胞骨架有限公司 (Cytoskeleton Inc) 的微管蛋白聚合试验中进一步测定实施例的化合物。由于当聚合发生时荧光报告子掺入微管蛋白,聚合之后是荧光增强。3 μ M 的长春新碱和紫杉醇用作阳性对照,分别用于微管蛋白聚合抑制和稳定。所有化合物溶解在 DMSO 中,DMSO 用作溶剂对照。在实验中,将实施例化合物和对照化合物与牛微管蛋白在无细胞环境中培养,然后在荧光计中测定荧光 (Fluostar Optima, BMGLabtech, 奥芬堡, 德国),每分钟 360/450nm,总共 60 分钟。一些选择的化合物显示对微管蛋白聚合具有抑制作用。

[1184] 进一步测定实施例化合物,在活细胞成像设备中诱导凋亡。采用针对活细胞的 NucViewTM488 胱冬酶 -3 试验试剂盒 (美国加利福尼亚州海达德的 Biotium 有限公司)。在实验前一天将 HCT116 细胞接种到黑色玻璃底 PerkinElmer 板中,然后加入选定浓度的化合物。最后,加入 DEVD-NucView488 胱冬酶 -3 底物,将板置于 IncuCyteFLR 中进行活细胞成像。当底物被活化的胱冬酶 -3 剪切时,释放染料,结合 DNA 后具有荧光性 (Cen H 等, DEVD-NucView488: 一种用于实时检测活细胞胱冬酶 -3 活性的新型酶底物类型 (a novel class of enzyme substrates for real-time detection of caspase-3 activity in live cells). FASEB J. 2008 年 7 月:22(7):2243-52.)。1 μ M 的星形孢菌素用作凋亡的阳性对照。测定选择的实施例化合物,所有化合物在各个时间点选择的浓度下诱导凋亡。