



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105111151 B

(45)授权公告日 2018.09.28

(21)申请号 201510184572.4

A61P 3/10(2006.01)

(22)申请日 2015.04.17

A61P 3/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61P 3/06(2006.01)

申请公布号 CN 105111151 A

A61P 25/16(2006.01)

A61P 5/50(2006.01)

(43)申请公布日 2015.12.02

A61P 19/10(2006.01)

(73)专利权人 成都理工大学

地址 610059 四川省成都市成华区二仙桥
东三路1号成都理工大学

(56)对比文件

CN 101484441 A,2009.07.15,

CN 101925584 A,2010.12.22,

CN 102786517 A,2012.11.21,

CN 103025331 A,2013.04.03,

JP 特开平10-212235 A,1998.08.11,

刘晓海.PPAR的结构及其与疾病的关系.《国外医学药学分册》.2007,第34卷(第3期),200-203.

(72)发明人 周立宏

审查员 张鑫松

(51)Int.Cl.

C07D 239/48(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

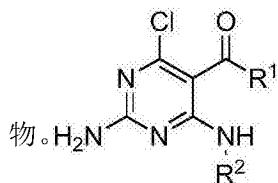
权利要求书2页 说明书37页

(54)发明名称

作为PPAR-γ调节剂的氨基嘧啶衍生物

(57)摘要

本发明涉及式I所示的2,4-二氨基-6-氯嘧啶酮衍生物和/或它们的可药用盐及其制备方法,它们可用于治疗和/或预防过氧化物酶增殖物激活受体亚型PPAR-γ相关的疾病包括炎症(包括类风湿性关节炎)、动脉粥样硬化、I型或II型糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、高脂血症、糖耐量损害、脑缺血、帕金森综合症、胰岛素抵抗以及骨质疏松症,以及含有所述化合物的药物组合

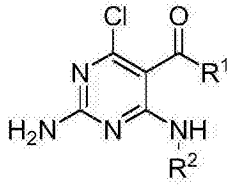


其中,对R¹和R²两个取代

I

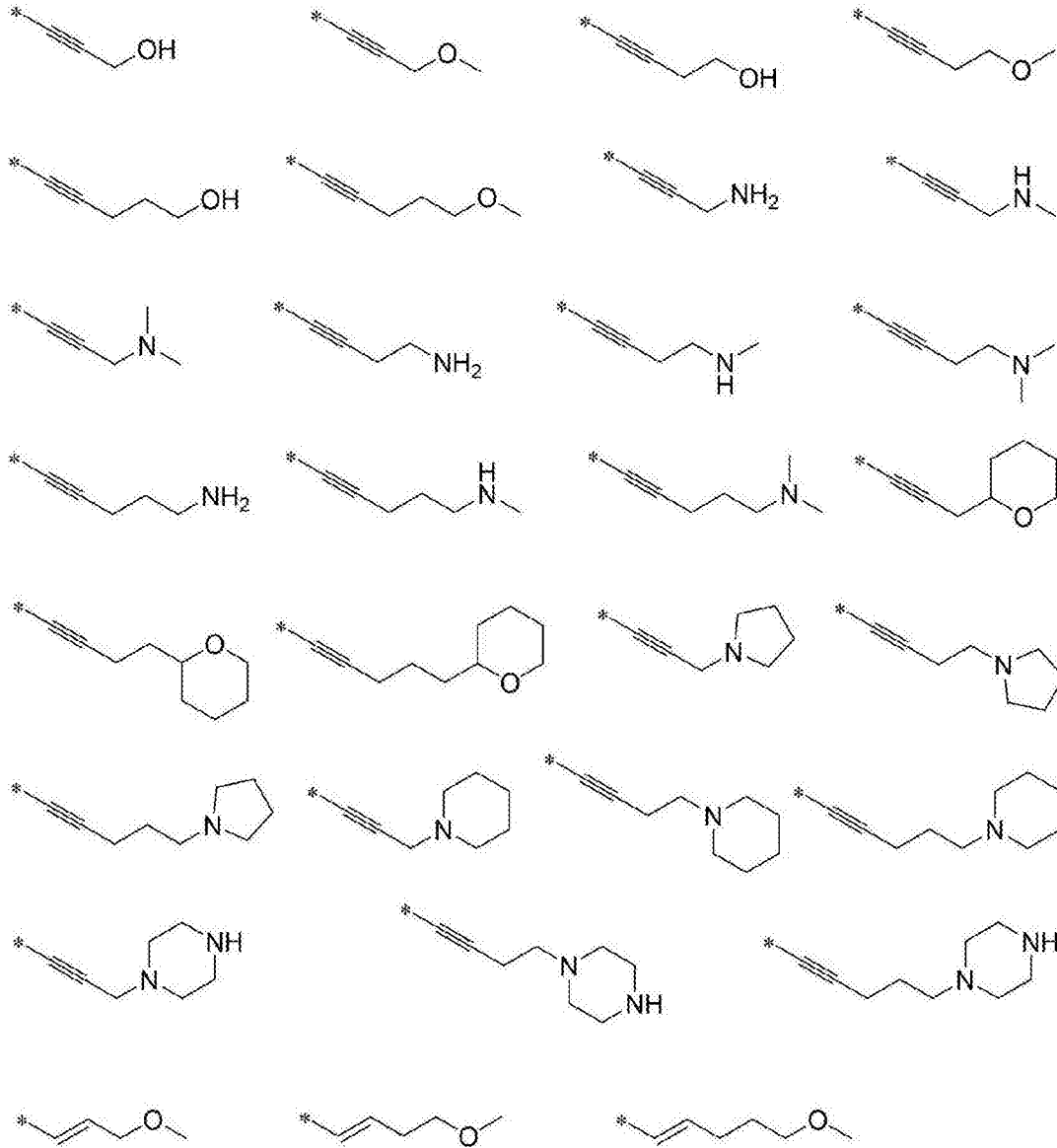
基的限定如正文中所述。

1. 式I化合物,和/或它们的可药用盐



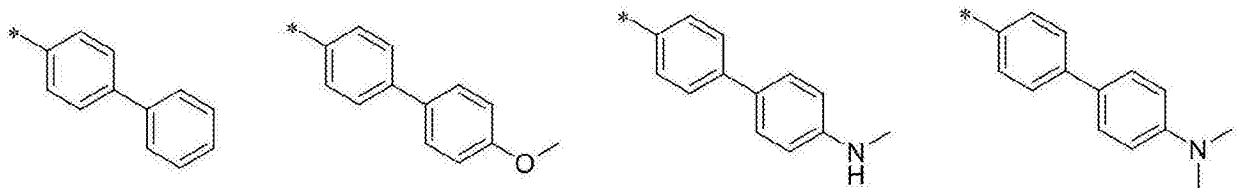
I

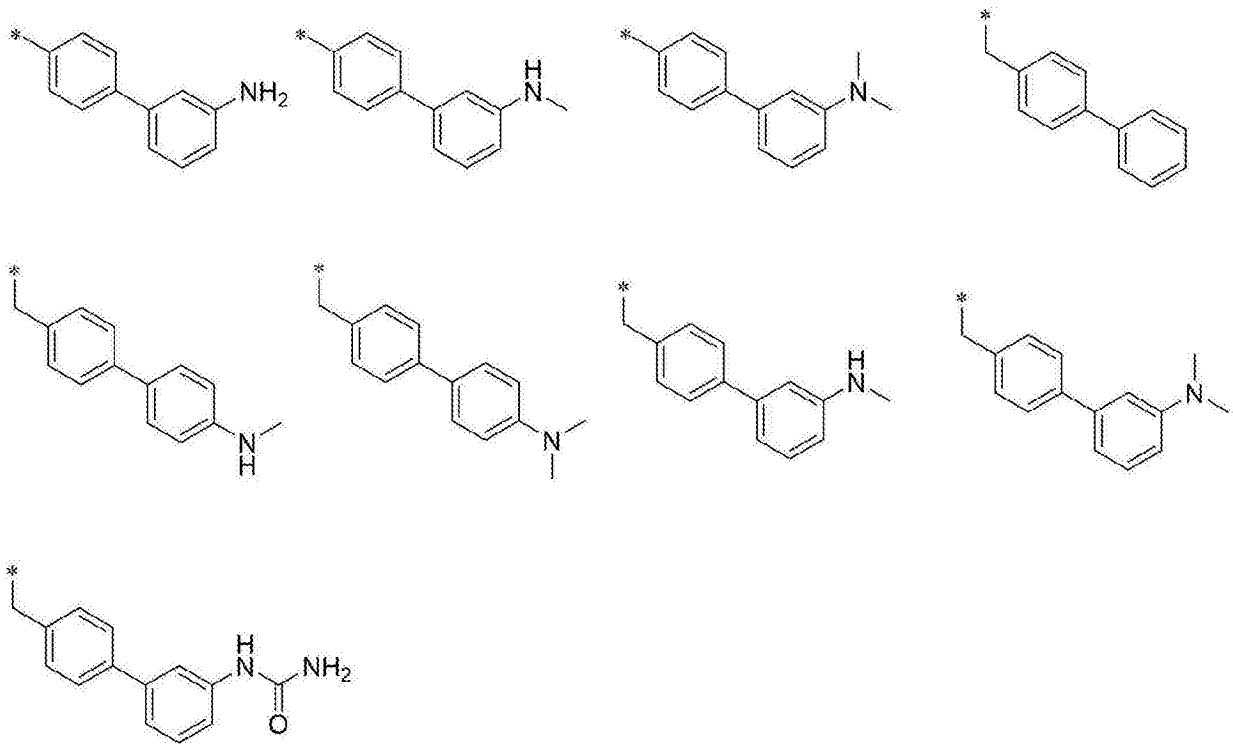
其中, R¹选自



图中星号(*)表示该键与羰基碳原子相连;

R²选自





图中星号(*)表示该键与嘧啶环4位氨基氮原子相连。

2. 权利要求1中所述的至少一种式I化合物和/或其可药用盐在制备药物中的用途。
3. 权利要求1中所述的至少一种式I化合物和/或其可药用盐在制备预防和/或治疗下列疾病的药物中的用途：炎症、动脉粥样硬化、I型或II型糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、高脂血症、糖耐量损害、脑缺血、帕金森综合症、胰岛素抵抗以及骨质疏松症。
4. 权利要求3中的用途，其中所述炎症指的是类风湿性关节炎。
5. 药物，其包含治疗有效量的权利要求1中所述的至少一种式I化合物和/或其可药用盐、生理学耐受的赋形剂和载体，以及在适当时还有其他添加剂和/或其他活性成分。

作为PPAR- γ 调节剂的氨基嘧啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体涉及到权利要求中所述的一种氨基嘧啶衍生物及其生理上可接受的盐,它们的制备以及它们在治疗和/或预防与炎症(包括类风湿性关节炎)、动脉粥样硬化、I型或II型糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、高脂血症、糖耐量损害、脑缺血、帕金森综合症、胰岛素抵抗以及骨质疏松症相关的疾病中的用途。

技术背景

[0002] 过氧化物酶增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors,简称PPAR)是一类配体激活的转录因子,属于核激素受体超家族,包括PPAR- α 、PPAR- β/δ 和PPAR- γ 三种表型,其中以PPAR- γ 的研究最为深入。PPAR的激活对调节体内极广泛的代谢过程具有不可替代的作用。

[0003] 过氧化物酶(peroxisome)是体内一种亚细胞结构,其功能包括清除分子氧和氢过氧化物,并与糖、脂、胆固醇、胆酸的合成及脂肪酸氧化有关。一系列的天然或人工合成的脂肪酸类化学物质可以刺激过氧化物酶的增殖,称为过氧化物酶增植物(peroxisome proliferation)。过氧化物酶增植物可以激活其受体,从而引发一系列的生物学作用,所以把这一类受体称为过氧化物酶增植物激活受体(PPAR)。在人体内激活PPAR后产生多种生物学作用,如调节脂质的代谢,提高胰岛素的敏感性,抗肿瘤作用,保护神经元,抑制炎症反应等。明确这些相关信号通路以及相关细胞因子的作用,可对相关疾病机制及防治进一步提供有力依据和干预途径。

[0004] 一、PPAR的结构

[0005] 关于PPAR的结构,Marx N等人在Circ.Res.(2004,94(9):1168-1178)中报道,PPAR是一种配体激活的转录因子,属于核激素受体超家族,参与多种代谢过程中的基因调控。PPAR有3种亚型 α , β , γ ,其基因分别位于人类第22,6和3号染色体上。PPAR的结构包括4个功能区:N端的A/B区是不依赖配体的转录活化区,各亚型的该区结构差别明显,它的丝氨酸残基受丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)磷酸化后可抑制受体的活性;C区具有高度的保守性,其中70个左右的氨基酸序列构成了DNA结合区(DBD),用于和目标基因上的PPAR反应元件(PPRE)结合;D区又称为铰链区(hinge domain),将DBD与配体结合区相连;C端的E/F区是配体结合区(LBD),该区氨基酸序列的不同使各亚型的PPAR分别对不同配体产生亲和力,即与配体形成二聚体。

[0006] PPAR的配体在结构上有一个共同点,含有羧基功能基团和一个疏水区(MarxN, Duez H,Fruchart JC,et al.Circ.Res.,2004,94(9):1168-1178)。PPAR的配体分为合成配体和天然配体。合成配体主要是一些药物。天然配体主要来源于饮食和机体的代谢产物,如亚油酸、花生四烯酸及其衍生物白三烯B₄(LTB₄)、8(S)羟基二十碳四烯酸[8(S)HETE]、15-脱氢前列腺素J₂(15-d-PGJ₂)。人类PPAR- α 有468个氨基酸残基,PPAR- β 有441个氨基酸残基,PPAR- γ 有479个氨基酸残基。PPAR3种亚型的结构有60%~80%的同源性,但它们的配体和目标基因有明显的不同。PPAR- α 的配体包括白三烯B₄和贝特类降脂药,主要调节脂质

的代谢。PPAR- β 的配体为多聚不饱和脂肪酸、前列腺素和视黄酸等。Kuenzli S等人在Br. J. Dermatol. (2003, 149 (2): 229-236)中报道PPAR- β 在人类角质形成细胞上的表达与皮肤疾病相关。PPAR- γ 的配体为罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)等噻唑烷二酮类化合物及15-脱氢前列腺素J₂, 调节糖原和脂肪的代谢。

[0007] 二、与PPAR相关的疾病

[0008] (一) PPAR与炎症

[0009] PPAR- γ 可通过竞争抑制炎症信号通路和炎症介质的生成起到抑制炎症反应的作用, 相关的炎症信号通路主要包括四种, 分别是JAK-STAT、NF- κ B、活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)以及AP-1。

[0010] JAK-STAT信号转导途径始于JAK-2磷酸化后激活, 激活的JAK-2再激活JAK-1, 继而在JAK-1的作用下, STAT1和STAT2分别被激活, 前者形成同源二聚体后须与协同活化因子CREB结合蛋白(CBP)或p300结合后才能在细胞核内发挥其生物学活性。当PPAR- γ 与配体结合并激活后, PPAR- γ -RXR异二聚体竞争、招募结合数量有限的协同活化因子CBP及p300, 造成能够与STAT1结合的协同活化因子数量减少, 从而抑制了STAT1的活化, 并阻断了STAT相关的促炎症细胞因子(IL-6, IL-1, TNF- α)的生成(Li M, et al. Mol Cell Biol, 2000, 20: 4699)。在炎症反应中, INF- γ 与PPA- γ 相关信号密切相关。有报道, IFN- γ 刺激后可诱导并活化JAK/STAT通路, 使TNF- α 、IL-1 β 产生增多(Li Q, et al. Nat Rev Immunol, 2002, 2: 725)。在大鼠巨噬细胞和人DLD1细胞中, IFN- γ 等通过激活JAK2和下游的STAT1和STAT3, 增强诱导一氧化氮合酶(iNOS)表达并加重炎症反应。在上述反应中, iNOS在内毒素刺激下可诱导细胞过表达NO, 后者可直接损伤细胞DNA, 使其发生断裂, 以致细胞凋亡(Bohrer H, et al. J Clin Invest, 1997, 100: 972)。而PPAR- γ 通过抑制JAK-STAT途径, 阻断了IFN- γ 的促炎作用。

[0011] NF- κ B有p50和p65两个亚基。在静息细胞中, NF- κ B与抑制蛋白单体I κ B α 和I κ B β 以无活性结合形式存在于细胞质(Ghosh S, et al. Annu Rev Immunol, 1998, 16: 225)。在炎症反应中, 促炎症因子与I κ B两个丝氨酸残基(α , β)结合, 使得I κ B α / β 泛素化并被降解, 而致p50/p65二聚体与I κ B α / β 解离。解离的二聚体再与协同活化因子p300和CBP结合后在核内与DNA特定的 κ B序列结合, 一方面可以诱导其他炎症介质基因表达, 同时还可以增加COX-2作用。COX-2在炎症反应中可以促使花生四烯酸向PGH₂转化, 而PGH₂又可以生成PGE₂, 介导炎症介质的生成(Straus DS, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 4844)。PPAR- γ 可以直接与NF- κ B的亚基p65/p50结合, 发生蛋白质-蛋白质相互作用, 形成转录抑制复合物, 降低了NF- κ B与DNA结合活性, 抑制NF- κ B DNA合成, 从而抑制其表达(Chung SW, et al. J Biol Chem, 2000, 275: 32681)。PPAR- γ 还可以通过与竞争结合协同活化因子p300和CBP来抑制NF- κ B的转录。在大鼠结肠炎的模型中, 应用PPAR- γ 激动剂罗格列酮, 可以观察到大鼠组织中COX-2、PGE₂、TNF- α 等炎症介质表达显著减少, 证实了上述说法(Sanchez-Hidalgo M, et al. Biochem Pharmacol, 2005, 69: 1733)。

[0012] NFAT主要在T细胞以及其他免疫细胞, 如B细胞、NK细胞、肥大细胞等表面表达。NFAT在细胞质中以无活性的磷酸化状态存在, 受到钙调神经磷酸酶(calcineurin)等活化因子激活以后, 脱磷酸化而激活并转位至细胞核内, 发挥作用。Straus DS等人发现, PPAR- γ 在T细胞介导的炎症反应中通过影响NFAT途径来抑制IL-2的基因表达。PPAR- γ 可通过配

体抑制NFAT的DNA结合和转录活性,抑制NFAT调节T细胞IL-2启动子。PPAR- γ 与NFAT之间通过蛋白质-蛋白质相互作用来抑制T细胞在炎症中的活化,并下调IL-2启动子,从而发挥抑制炎症的作用(Proc Natl Acad Sci USA,2000,97:4844)。

[0013] AP-1是一种核转录因子。典型的AP-1复合物由c-Jun和c-Fos两个亚单位组成,通过亮氨酸与DNA结合。在炎症反应中,AP-1具有诱导细胞的凋亡、黏附因子和炎症因子的合成等功能(Straus DS,et al.Proc Natl Acad Sci USA,2000,97:4844)。PPAR- γ 通过与AP-1竞争结合协同活化因子CBP和p300,起到对AP-1信号转导途径的抑制作用,这一机制与PPAR- γ 影响JAK-STAT的途径相类似。(二)PPAR与代谢综合征

[0014] 糖尿病是由多种病因引起以慢性高血糖为特征的代谢紊乱,主要由于胰岛素分泌或作用的缺陷,或者是两者同时存在引起。胰岛素抵抗是代谢综合征的中心环节,PPAR- γ 对糖代谢的调节主要是增加外周组织对胰岛素的敏感性,从而改善胰岛素抵抗。PPAR- γ 功能受损会导致严重的胰岛素抵抗,而合成的PPAR- γ 激动剂噻唑烷二酮类药物包括曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮、吡格列酮可以有效改善2型糖尿病患者的胰岛素敏感性并降低血糖(Demg T,Shan S,Li PP,et al.Endocrinology,2006,147(2):875-884)。PPAR- γ 增加胰岛素敏感性的机制可能是:磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)是靶细胞介导葡萄糖进入细胞内的关键性脂质激酶,由一个调节亚基和催化亚基组成,PI3K是一种脂质激酶,由一个调节亚基和催化亚基组成。调节亚基与胰岛素受体底物(IRS)相结合,结合后由IRS催化细胞膜上磷脂酰肌醇(PI)的磷酸化。静息状态时,调节亚基与催化亚基起抑制作用,在胰岛素刺激下,IRS与调节亚基结合,其抑制作用解除,即活化催化亚基。PI3K激活后,分别可促使PI、磷脂酰肌醇-磷酸(PIP)和磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)磷酸化生成PIP、PIP2或PIP3。这些产物被认为是胰岛素及其他生长因子第二信使,其中以PIP3最为重要。PPAR- γ 在PI3K信号通路中可以促进PI3K基因表达,增强胰岛素的敏感性,还可增强葡萄糖转运体4(GluT4)基因表达,促进对葡萄糖的摄取;PPAR- γ 活化可以加速甘油三酯在外周组织的分解,增加其在脂肪组织中的合成,抑制胰高血糖素的生成。

[0015] 脂滴包被蛋白(perilipin)可以减少甘油三酯水解,在调节脂质的储存和代谢中起着重要作用。噻唑烷二酮类(TZD)药物作为PPAR- γ 激动剂可明显减少TNF- α 导致的脂肪分解,也可以明显阻止TNF- α 引起的perilipin减少。进一步研究表明,perilipin基因启动子区域包含有功能性的PPAR- γ 反应元件,PPAR- γ 激动剂可以明显增加perilipin基因表达,从而调控脂肪的分解。也有报道说PPAR- γ 调节脂质代谢是由于在肝细胞和前脂肪细胞中,PPAR- γ 激动剂上调了激素敏感性脂肪酶(HSL)的基因表达。其机制可能是:PPAR- γ 启动子区域包含两个GC盒,PPAR- γ 介导的转录活性由其近侧的启动子来实现。内源性的PPAR- γ 增强转录因子SP1和启动子结合,激活转录活性,从而使HSL基因表达上调(Demg T,Shan S,Li PP,et al.Endocrinology,2006,147(2):875-884)。另外,PPAR- α 激动剂能降低血中甘油三酯,增加高低密度脂蛋白,前者是通过控制多种基因的转录调节来增加脂肪的吸收、活化和代谢,后者是通过促进肝脏载脂蛋白A-I(apoA-I)和载脂蛋白A-II(apoA-II)的产生来介导。

[0016] (三)PPAR与动脉粥样硬化

[0017] 动脉粥样硬化是一个由动脉血管壁粥样斑块进行性积聚,是一种血管的慢性炎症反应,与C反应蛋白、纤维蛋白原、TNF- α 和IL-6增加有关,最终导致局灶性动脉阻塞的病理

过程。前者主要涉及3个病理过程,即泡沫细胞(foam cell)的分化、炎症反应以及细胞增殖。在病变早期,通常有单核/巨噬细胞和T细胞的聚集,而进展期可见富含脂质单核/巨噬细胞来源的泡沫细胞增多,以及血管平滑肌细胞(VSMC)迁移增殖,细胞碎屑堆积,以致粥样斑块纤维帽生成。由此在动脉内膜可诱发与动脉粥样硬化相关的局部炎症反应(Desvergne B, et al. *Endocr Rev*, 1999, 20:649)。近来发现,在人类和小鼠粥样斑块损伤中可见PPAR- γ 明显表达,提示PPAR- γ 在粥样硬化中起重要作用(Tontonoz P, et al. *Cell*, 1998, 93:241)。PPAR- α 激活后通过不同机制抑制动脉粥样硬化的形成:(1)改善早期血管壁的反应性,防止脂质在血管壁的沉积和浸润。(2)减少内皮细胞表面粘附分子的表达,减少炎症细胞因子,从而减轻白细胞的粘附聚集反应。(3)粥样斑块形成的后期,PPAR- α 激动剂使斑块的稳定性加强,防止脱落,减少心脑血管意外。(4)纠正脂质代谢紊乱,防止粥样斑块的形成。

[0018] 已知炎症反应在动脉粥样硬化发生发展中起重要作用。在上述病理改变中,PPAR- γ 通过对转录因子的抑制作用来抑制炎症反应,减轻动脉粥样硬化的病理损伤。包括PPAR- γ 通过抑制AP-1介导的信号通路,抑制由凝血酶诱导的人血管内皮细胞内皮素1的合成(Delavive P, et al. *Circ Res*, 1999, 85:394);亦可通过影响NF- κ B信号途径,抑制TNF- α 诱导的内皮细胞血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,进而调抑单核细胞于早期动脉粥样斑块形成处的聚集(Marx N, et al. *Circulation*, 1999, 99:3125);而抑制黏附分子ICAM-1、E-选择素等,可以抑制炎症细胞的募集和浸润(Verrier E, et al. *Circ RPJ*, 2004, 94:1515)。总之,在动脉粥样硬化的慢性炎症过程中,PPAR- γ 可以下调黏附分子的表达,减少炎症细胞聚集。一方面可以减少炎症介质的释放;另一方面可以抑制单核/巨噬细胞向泡沫细胞的转化。

[0019] 内皮素是一种从内皮细胞分离的内皮缩血管肽,可诱导平滑肌细胞的增生。动脉内内皮素的释放增加,会诱导血管痉挛和粥样斑块的形成。匹立尼酸(WY14643, PPAR- α 配体)和罗格列酮可抑制内皮素的分泌和氧化修饰低密度脂蛋白(OX-LDL)诱导的蛋白激酶C,减少动脉粥样硬化的形成。另外,15-脱氢前列腺素J₂或环格列酮(ciglitazone)可增强NO从肺动脉和主动脉的释放,保护血管壁(Calnek DS, Mazzella L, Roser S, *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23(1):52-57)。

[0020] (四) PPAR与肿瘤

[0021] PPAR与肿瘤的关系已受到普遍的关注,PPAR- γ 能调节组织中细胞的增殖、分化及凋亡:(1) PPAR- γ 受体激动剂能导致G₁期细胞周期停滞,抑制细胞增殖。Farrow等人在胰腺癌的研究中发现,激活PPAR- γ 后可以上调PTEN,从而抑制PI-3K信号途径中Akt的磷酸化,使得胰腺肿瘤细胞周期静止于G₀/G₁期(Farrow B, et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 301:50)。在肝癌细胞的研究中,研究人员发现PPAR- γ 可以通过上调p21^{Cip1/Waf1}或p27^{kip}来抑制细胞的增殖(Koga H, et al. *Hepatology*, 2001, 33:1087)。p21^{Cip1/Waf1}或p27^{kip}可以抑制细胞周期调节蛋白—DK复合物的活性,而该复合物可调节细胞周期的进程。Jung等研究指出,p21^{Cip1/Waf1}或p27^{kip}至少部分参与了环格列酮对宫颈癌C-4II株细胞生长的抑制(Jung TI, et al. *Gynecol Oncol*, 2005, 97:365)。噻唑烷二酮类药物可作用于周期蛋白依赖性蛋白激酶(CDK)抑制因子,如P18, P21。研究发现PPAR- γ 激动剂可使P18和P21表达上调,这些因子可以通过减少细胞周期蛋白(cyclin)与CDK复合体的形成而降低成视网膜母

细胞瘤蛋白 (Rb蛋白) 的磷酸化作用, 促使肿瘤细胞G1期生长停滞, 最终阻遏细胞的增殖周期, 从而达到抗肿瘤增殖效应。(2) PPAR- γ 激动剂可以诱导细胞凋亡。PPAR- γ 在肿瘤的发生发展中通过诱导细胞的凋亡, 参与细胞周期的调控来发挥作用。研究发现, c6胶质瘤细胞在PPAR- γ 激动剂作用下, 前凋亡蛋白Bax和Bad表达上调, 导致细胞色素C的释放, 引起一系列caspase家族因子的激活, 最终引起肿瘤细胞的凋亡。(3) PPAR- γ 激动剂还可通过抑制肿瘤新生血管的形成而产生抗肿瘤作用。PPAR- γ 被激活后可通过其下游目的基因, 如抑癌基因 (PTEN)、原癌基因 (c-myc)、p27、COX-2和间质金属蛋白酶9 (MMP9) 等, 实现其抑制细胞生长、诱导细胞凋亡, 以及诱导肿瘤细胞分化和抑制肿瘤血管形成等生物学功能。相关研究指出, 激活的PPAR- γ 可以通过抑制血小板源生长因子, 胰岛素诱导微型染色体维持蛋白 (insulin induced minichromosome maintenance protein) 以及E2F信号, 以此对细胞周期和DNA的复制起到抑制作用 (Bruemmer D, et al. Eur J Pharmacol, 2003, 466:225)。(4) PPAR- γ 激动剂可以抑制癌细胞转移。Liu H等人 (Liu H, Zang C, Fenner MH, et al. Breast Cancer Res. Treat., 2003, 79 (1) :63-74) 报道, 基质金属蛋白酶 (MMP) 尤其是明胶酶 (gelatinase) 的表达增加与肿瘤形成相关。PPAR- γ 的活化可以抑制明胶酶B, 并可阻止巨噬细胞和肌细胞迁移, 提示PPAR- γ 配体可能有抑制肿瘤细胞转移的作用。PPAR- γ 配体也可上调组织抑制性MMP-1 (TIMP-1), 使明胶酶的明胶分解作用下降, 防止癌细胞发生转移。在黑素细胞瘤及其转移灶上也有PPAR- γ 的表达, 曲格列酮和罗格列酮可抑制黑素细胞瘤细胞的增殖分化, 可用来治疗黑素细胞瘤 (Mossner R, Schulz U, Kruger U, et al. J Invest. Dermatol., 2002, 119 (3) :576-582)。

[0022] (五) PPAR与脑缺血

[0023] Shimazu等研究表明PPAR- γ 的激活可增加铜锌超氧化物歧化酶 (Cu/Zn-SOD), 清除自由基 (Shimazu T, Inoue I, Araki N, et al. Stroke, 2005, 36 (2) :353-359)。PPAR- γ 的激活可以保护脑缺血再灌注中神经元损伤。另外, 脑缺血后炎症反应的损伤作用已受到人们的关注。树突状细胞是一种重要的抗原提呈细胞, 通过释放细胞因子参与脑缺血后的炎症损伤。PPAR- γ 激动剂环格列酮可减轻OX-LDL诱导的树突状细胞的表达, 抑制树突状细胞的入胞作用, 减少树突状细胞所引发的免疫反应, 减少脑缺血后的炎症反应 (Luo Y, Liang C, Xu C, et al. J Cardiovasc Pharmacol, 2004, 44 (3) :381-385)。由于PPAR与脑缺血再灌注损伤密切相关, 可以PPAR为靶点寻找神经元保护剂。

[0024] (六) PPAR与帕金森病

[0025] Dehmer T等人在J Neurochem (2004, 88 (2) :494-501) 中研究发现, PPAR- γ 在帕金森病病人的黑质纹状体中有表达。在MPTP (1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶) 诱导的帕金森病模型中, 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 催化产生NO, 作为一种重要介质调节多巴胺神经元细胞的死亡。吡格列酮可以保护MPTP诱导的纹状体中多巴胺神经元细胞的丢失以及儿茶酚胺的丢失。口服吡格列酮可保护黑质神经元的酪氨酸羟化酶的活性, 可减少黑质纹状体致密部小胶质细胞的活性, 减少胶质纤维酸性蛋白的活性。另外, 吡格列酮可减少NO介导的细胞损伤。其机制可能是由于抑制NF- κ B亚单位p65转入胶质细胞和多巴胺神经元的核内, 从而发挥细胞保护作用。

[0026] (七) PPAR与皮肤疾病

[0027] 研究表明, PPAR- β 在表皮伤口愈合的过程中起到决定性作用。PPAR- β 对调节皮肤

表皮细胞的生长分化和皮肤炎症反应有重要的作用。PPAR- β 与银屑病、特应性皮炎、痤疮及皮肤的愈合有关 (Kuenzli S, Saurat JH. Br. J. Dermatol., 2003, 149 (2) : 229-236)。Tan NS 等人在 Am. J. Clin. Dermatol. (2003, 4 (8) : 523-530) 中报道, 在皮肤损伤等因素的刺激下, 损伤部位产生炎症因子, 这些炎症因子一方面使 PPAR- β 激活, 另一方面可以作为凋亡信号引起角质细胞的凋亡。PPAR- β 作为一种重要的转录因子, 可以延缓 TNF- α , IFN- γ 等炎症因子在损伤部位的产生, 调节细胞适应应激状态, 远离炎症因子引起的凋亡信号。

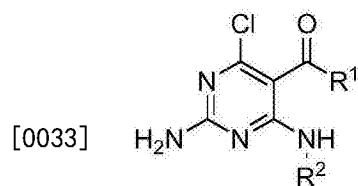
[0028] 在皮肤创伤的早期, PPAR- β 使得创伤皮肤边缘有足够数量的具有活力的角质细胞。创伤后期的修复阶段, PPAR- β 使创伤皮肤边缘的角质细胞分化转移, 形成新的表皮, 促进皮肤伤口的愈合。其机制可能是 PPAR- β 上调整合蛋白相关激酶和 3-磷酸肌醇依赖激酶-1。这两种激酶激活了 AKT 的级联反应, AKT 的活化导致角质形成蛋白的增加 (Tan NS, Michalik L, Desvergne B, et al. Am. J. Clin. Dermatol. 2003, 4 (8) : 523-530)。Wahli W 等人在 Eur. J. Biochem. (2003, 270 (Suppl1) : 16) 中报道, PPAR- β 也刺激 NF- κ B 的活性和 MMP-9 的产生, 调节角质化细胞的转移。

[0029] 结语

[0030] PPAR 是目前的研究热点之一, 许多研究表明 PPAR 与多种疾病有关, 为治疗相关疾病提供了靶点 (Konopleva M, Andreeff M. Curr. Opin. Hematol., 2002, 9 (4) : 294-302)。但由于目前对它研究不够透彻, 且有报道显示 PPAR 可抑制线粒体复合物 I 的功能, 使它的应用受到限制。随着分子生物学和药理学的发展, PPAR 一定会为治疗疾病提供新的途径。

[0031] 发明概述

[0032] 本发明描述了式 I 化合物, 和/或它们的可药用盐



I

[0034] 其中, R^1 选自三氟甲基、(C₁-C₁₀) 直链或支链烷基、(C₂-C₁₀) 直链或支链烯基、(C₂-C₁₀) 直链或支链炔基、3-12元脂环族基团、苯基、其他 (C₅-C₁₀) 芳基、(C₅-C₁₀) 杂芳基或 (C₃-C₇) 杂环基, 其中所述杂芳基或杂环基具有至多3个O、S或N的杂原子, 且 (C₁-C₁₀) 直链或支链烷基、(C₂-C₁₀) 直链或支链烯基、(C₂-C₁₀) 直链或支链炔基、3-12元脂环族基团、苯基、其他 (C₅-C₁₀) 芳基、(C₅-C₁₀) 杂芳基或 (C₃-C₇) 杂环基各自独立和任意的被至多3个取代基取代, 所述取代基选自 -OR', -CF₃, -OCF₃, -SR', -S(O)R', -SO₂R', -SCF₃, 卤素, -CN, -COOR', -COR-, -O(CH₂)₂N(R')₂, -OCH₂N(R')₂, -CON(R')₂, -(CH₂)₂OR', -CH₂OR', -CH₂CN, 任意取代的苯基或苯氧基, -N(R')₂, -NHR', -C(O)OR', -NR'C(O)R', -(CH₂)₂N(R')₂ 或 -CH₂N(R')₂;

[0035] R^2 选自带有至少1个、至多3个取代基的 (C₁-C₆) 直链或支链烷基、3-12元脂环族基团、苯基、其他 (C₅-C₁₀) 芳基、(C₅-C₁₀) 杂芳基或 (C₃-C₇) 杂环基, 其中所述杂芳基或杂环基具有至多3个O、S或N的杂原子; 所述 (C₁-C₆) 直链或支链烷基所带的至少1个、至多3个取代基选自 -OR', -CF₃, -OCF₃, -SR', -S(O)R', -SO₂R', -SCF₃, 卤素, -CN, -COOR', -COR-, -O(CH₂)₂N(R')₂, -OCH₂N(R')₂, -CON(R')₂, -(CH₂)₂OR', -CH₂OR', -CH₂CN, 任意取代的苯基或苯氧基, -N

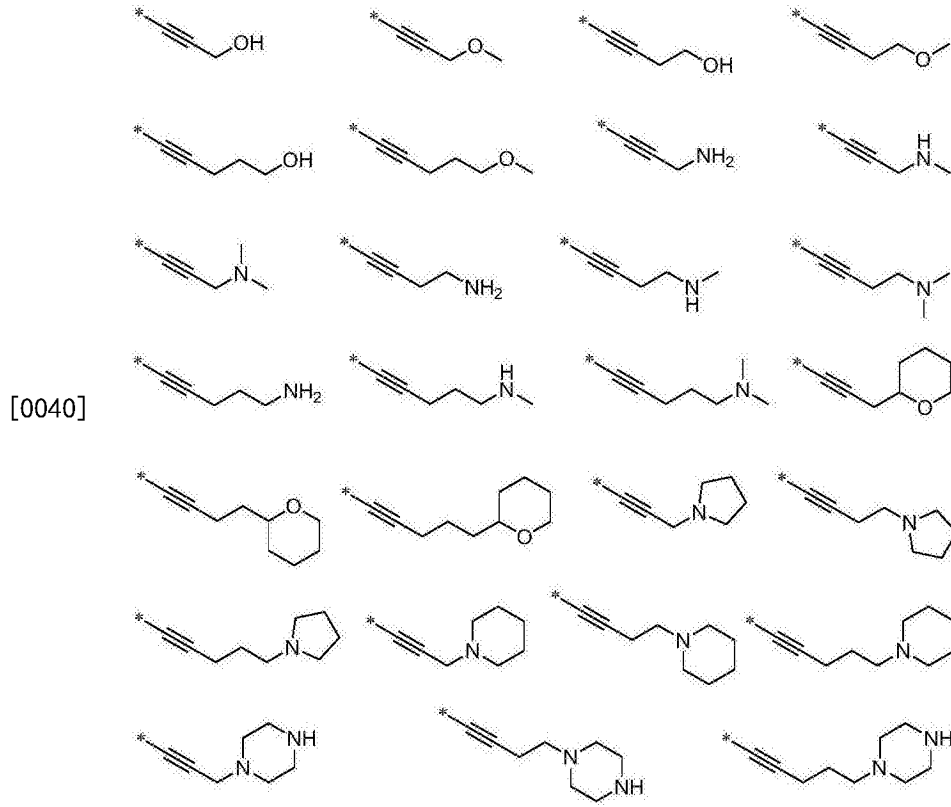
(R')₂、-NHR'、-C(O)OR'、-NR'C(O)R'、-(CH₂)₂N(R')₂或-CH₂N(R')₂；所述3-12元脂环族基团、苯基、其他(C₅-C₁₀)芳基、(C₅-C₁₀)杂芳基或(C₃-C₇)杂环基各自独立和任意的被至多3个取代基取代，所述取代基选自-OR'、-CF₃、-OCF₃、-SR'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SCF₃、卤素、-CN、-COOR'、-COR-、-O(CH₂)₂N(R')₂、-OCH₂N(R')₂、-CON(R')₂、-(CH₂)₂OR'、-CH₂OR'、-CH₂CN、任意取代的苯基或苯氧基、-N(R')₂、-NHR'、-C(O)OR'、-NR'C(O)R'、-(CH₂)₂N(R')₂或-CH₂N(R')₂。

[0036] R'各自独立的选自氢或任意取代的基团，所述基团选自(C₁-C₈)脂肪族基团、具有0-3个独立的选自氮、氧或硫杂原子的3-8元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或具有0-5个独立的选自氮、氧或硫杂原子的8-12元饱和、部分饱和或完全不饱和的双环环系，或两次出现的R'与它们所连接的原子一起形成具有0-4个独立的选自氮、氧或硫杂原子的任选取代的3-12元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或双环。

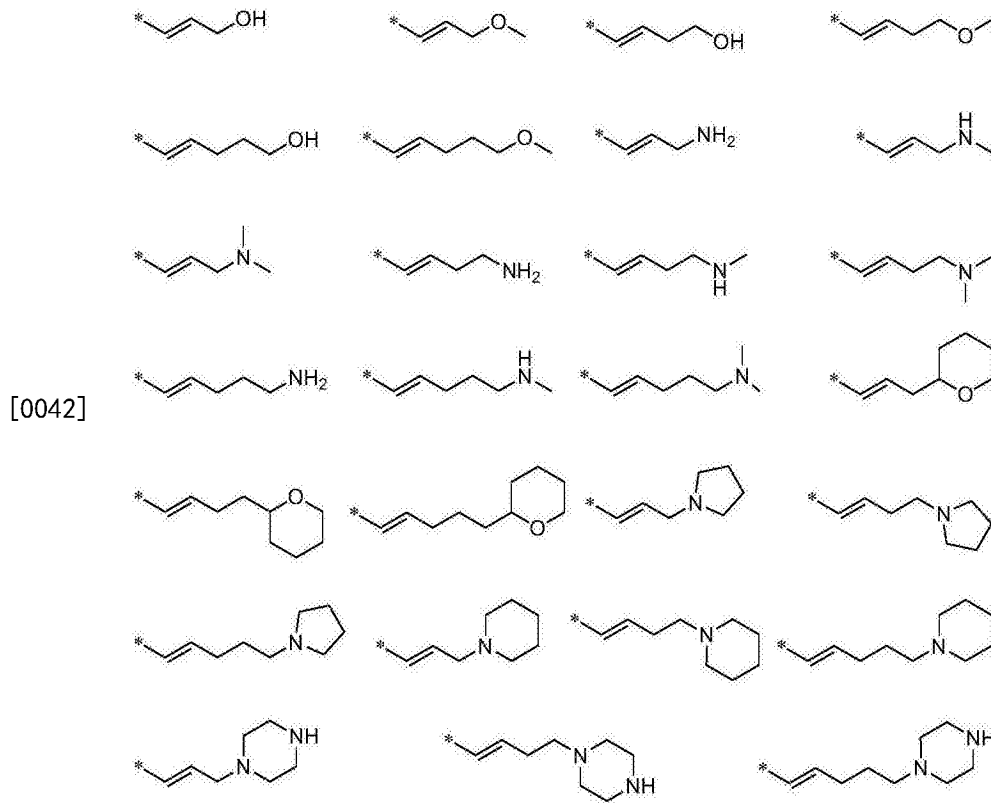
[0037] 优选的，对于式I化合物，其中R¹为(C₂-C₁₀)直链或支链烯基、(C₂-C₁₀)直链或支链炔基，可各自独立和任意的被至多3个取代基取代，所述取代基选自-OR'、-CF₃、-OCF₃、-SR'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SCF₃、卤素、-CN、-COOR'、-COR-、-O(CH₂)₂N(R')₂、-OCH₂N(R')₂、-CON(R')₂、-(CH₂)₂OR'、-CH₂OR'、-CH₂CN、任意取代的苯基或苯氧基、-N(R')₂、-NHR'、-C(O)OR'、-NR'C(O)R'、-(CH₂)₂N(R')₂或-CH₂N(R')₂；R²选自带有至少1个、至多3个取代基的(C₁-C₆)直链或支链烷基、苯基，所述(C₁-C₆)直链或支链烷基所带的至少1个、至多3个取代基选自任意取代的苯基或苯氧基；所述苯基被至多3个取代基取代，所述取代基选自-OR'、-CF₃、-OCF₃、-SR'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SCF₃、卤素、-CN、-COOR'、-COR-、-O(CH₂)₂N(R')₂、-OCH₂N(R')₂、-CON(R')₂、-(CH₂)₂OR'、-CH₂OR'、-CH₂CN、任意取代的苯基或苯氧基、-N(R')₂、-NHR'、-C(O)OR'、-NR'C(O)R'、-(CH₂)₂N(R')₂或-CH₂N(R')₂；R'各自独立的选自氢或任意取代的基团，所述基团选自(C₁-C₈)脂肪族基团、具有0-3个独立的选自氮、氧或硫杂原子的3-8元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或具有0-5个独立的选自氮、氧或硫杂原子的8-12元饱和、部分饱和或完全不饱和的双环环系，或两次出现的R'与它们所连接的原子一起形成具有0-4个独立的选自氮、氧或硫杂原子的任选取代的3-12元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或双环。

[0038] 优选的，对于式I化合物，其中R¹为(C₂-C₁₀)直链或支链炔基，可各自独立和任意的被至多3个取代基取代，所述取代基选自-OR'、-CF₃、-OCF₃、-SR'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SCF₃、卤素、-CN、-COOR'、-COR-、-O(CH₂)₂N(R')₂、-OCH₂N(R')₂、-CON(R')₂、-(CH₂)₂OR'、-CH₂OR'、-CH₂CN、任意取代的苯基或苯氧基、-N(R')₂、-NHR'、-C(O)OR'、-NR'C(O)R'、-(CH₂)₂N(R')₂或-CH₂N(R')₂；R²选自带有至少1个、至多3个取代基的(C₁-C₆)直链或支链烷基、苯基，所述(C₁-C₆)直链或支链烷基所带的至少1个、至多3个取代基选自任意取代的苯基；所述苯基被至多3个取代基取代，所述取代基选自任意取代的苯基或苯氧基；R'各自独立的选自氢或任意取代的基团，所述基团选自(C₁-C₈)脂肪族基团、具有0-3个独立的选自氮、氧或硫杂原子的3-8元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或具有0-5个独立的选自氮、氧或硫杂原子的8-12元饱和、部分饱和或完全不饱和的双环环系，或两次出现的R'与它们所连接的原子一起形成具有0-4个独立的选自氮、氧或硫杂原子的任选取代的3-12元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或双环。

[0039] 对于R¹取代基来说，有代表性的例子如下(仅以直链炔烃或烯烃为例)，

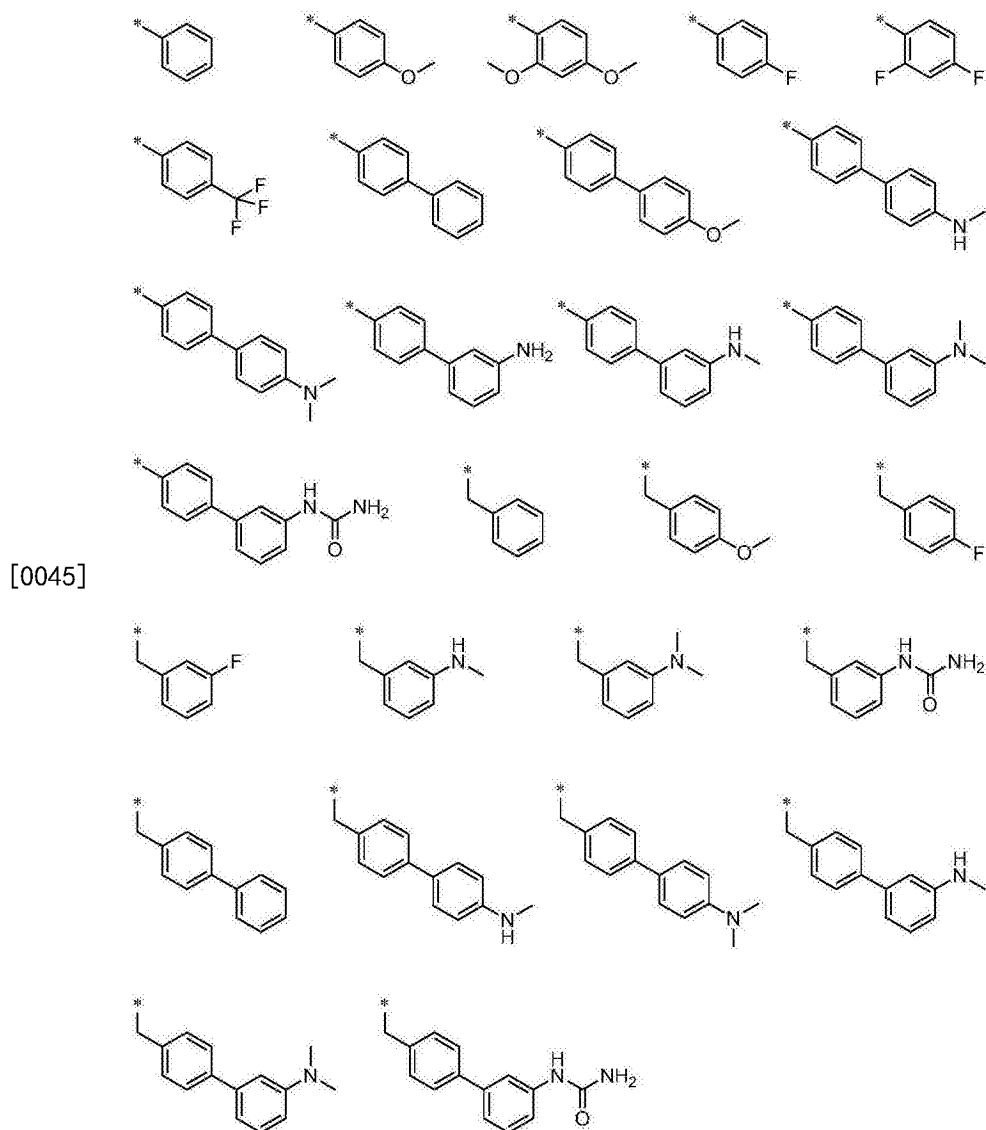


[0041] 以及



[0043] 图中星号(*)表示该键与羰基碳原子相连。

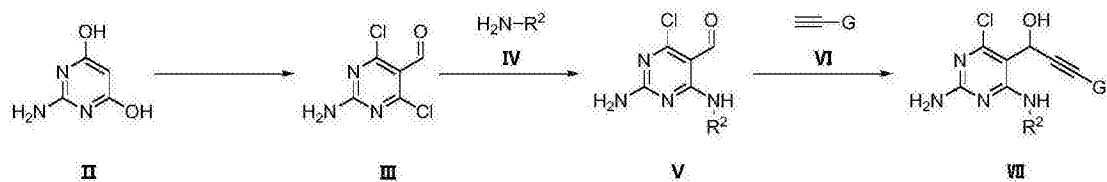
[0044] 对于R²取代基来说,有代表性的例子如下,



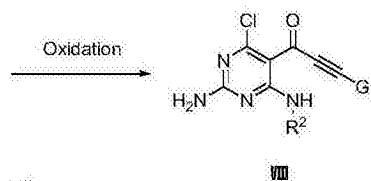
[0046] 图中星号(*)表示该键与嘧啶环4位氨基氮原子相连。

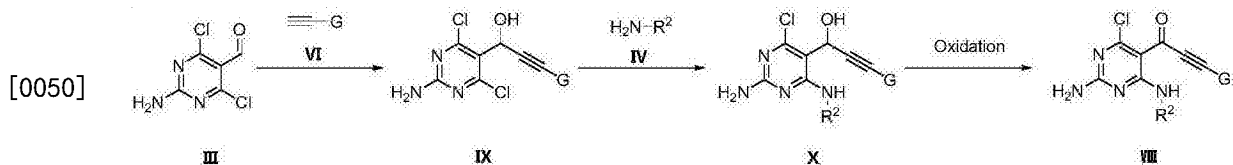
[0047] 对于与以上有代表性的 R^1 和 R^2 取代基相对应的式I化合物,我们设计了如下所示的合成路线。

[0048] 合成路线一:

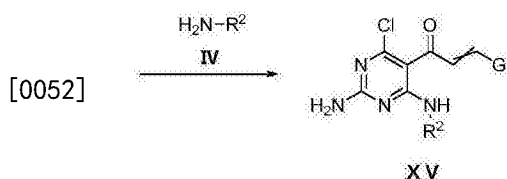
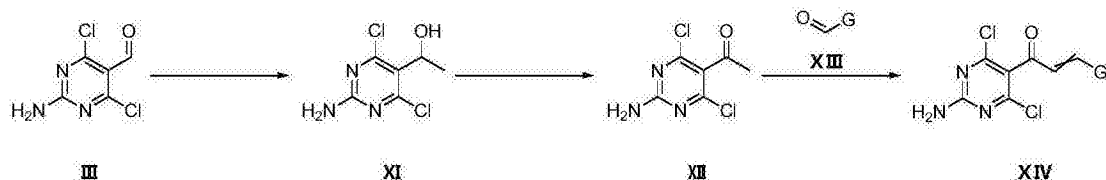


[0049]

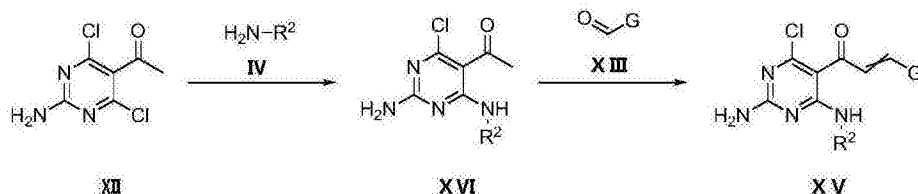




[0051] 合成路线二:



或



[0053] 上述合成路线中化合物分子式中的G(指group)代表任意符合前述权利要求限定条件的取代基团。

[0054] 依据合成路线一,可以合成R¹为炔烃且碳碳三键与羰基碳直接相连的优选式I化合物。因涉及到引入R¹和R²取代基的先后顺序不同而分为两种策略。第一种策略是,以2-氨基-4,6-二羟基嘧啶(II)为原料,与三氯氧磷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)反应生成2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(III)(参考文献有Wainwright P, et al. *Synlett*; nb.13; (2011); p.1900-1904或Baraldi PG, et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol.11; nb.19; (2003); p.4161-4169等)。2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(III)与R²取代的胺(IV)在合适的无机碱(比如钠氢、氢氧化钾、氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钾等)或有机碱(比如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶等)存在时可反应生成已引入R²取代基的嘧啶-5-甲醛(V)(结构近似的参考文献很多,此处不一一列举)。取代的端位炔烃(VI)先与正丁基锂或者格氏试剂或者其他的有机金属试剂反应生成相应的炔基金属盐,然后再与已引入R²取代基的嘧啶-5-甲醛(V)发生加成反应,即可生成嘧啶5位取代的炔丙醇衍生物(VII)。最后,利用有机合成领域众所周知的氧化剂,比如二氧化锰、Dess-Martin氧化剂、Jones试剂、PCC(氯铬酸吡啶盐)等,可以将炔丙位的羟基氧化成酮,即可得到所需的嘧啶炔酮衍生物(VIII)。第二种策略是,先不引入R²取代的胺(IV),而是让2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(III)先与取代的端位炔烃(VI)反应,生成嘧啶炔醇衍生物(IX),然后再引入R²取代的胺(IV),生成已引入R²取代基的嘧啶炔醇(X)。接下来,同样的,再发生氧化反应生成所需的嘧啶炔酮衍生物(VIII)。一般情况下,之所以不先将嘧啶炔醇衍生物(IX)氧化成嘧啶炔酮衍生物之后再引

入R²取代的胺(IV),是因为炔酮结构与胺类容易发生副反应,生成环状副产物或其他副产物。是采用第一种策略还是第二种策略,完全取决于R¹和R²两个取代基相互之前是否会产生干扰,以至于发生不必要的副反应甚至是完全会妨碍到另一个取代基的引入。如果R¹和R²两个取代基的引入不会给对方造成干扰,那么两种策略就可以任选。当然,在不影响化合物分子中已引入基团或者即使影响但是最后能复原的前提下,如果R¹或R²取代基中依据分子构建需要还需进一步发生化学反应,或脱掉保护基,或形成新的共价键引入新的基团,等等,那么嘧啶炔酮衍生物(VIII)就不是最终所需化合物,还要继续发生化学反应。

[0055] 依据合成路线二,可以合成R¹为烯炔且碳碳双键与羰基碳直接相连的优选式I化合物。同样的,因涉及到引入R¹和R²取代基的先后顺序不同而分为两种策略。两种策略都以1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)乙酮(XII)这一关键中间体为起始物料。1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)乙酮(XII)的合成,可以以2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(III)为原料,先与甲基格氏试剂发生加成反应,得到1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醇(XI),再将羟基氧化成酮,即可得到1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)乙酮(XII)(参考文献有W02005/28434,(2005),(A2)或W02014/96423,(2014),(A1)等)。第一种策略是,1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)乙酮(XII)与取代的醛(XIII)在碱性条件下发生羟醛缩合反应生成嘧啶烯酮衍生物(XIV)(近似的参考文献有Rana NK,et al.Journal of Organic Chemistry;vol.75;nb.6;(2010);p.2089-2091或Chong J,et al.Journal of the American Chemical Society;vol.122;nb.8;(2000);p.1822-1823等),然后再发生取代反应引入R²取代的胺(IV),得到所需的已引入R²取代基的嘧啶烯酮衍生物(XV)。第二种策略是,跟第一种策略的反应顺序相反,先进行取代反应引入R²取代的胺(IV),生成已引入R²取代基的嘧啶乙酮衍生物(XVI),然后再发生羟醛缩合反应生成嘧啶烯酮衍生物(XV)。同样的,选择采用第一种策略还是第二种策略,取决于R¹和R²两个取代基相互之前是否会产生干扰。同理,如果R¹或R²取代基中依据分子构建需要还需进一步发生化学反应,那么嘧啶烯酮衍生物(XV)就不是最终所需化合物,还要继续发生化学反应。特别需要说明的是,虽然在优选的R¹取代基有代表性的例子中,双键都画成反式构型,这是因为多数药物均采用的是反式构型异构体,但是在构建嘧啶烯酮衍生物XIV或XV中的双键时,有可能同时得到顺式和反式的混合物,只是基于空间位阻的原因或者控制反应条件使得生成的产物以反式异构体为主,在反应后处理时,将不需要的顺式产物除去而已。

[0056] 上述合成路线只是针对两种优选情况(烯炔和炔炔)的R¹取代基与不同的R²取代基互相搭配而设计的。对于符合权利要求的式I化合物的其他R¹取代基,合成方法当然要做出变换,这是本领域技术人员所熟知的基本常识。

[0057] 本发明还涉及用作药物(或药剂)的式I化合物和/或其可药用盐在制备预防和/或治疗下列疾病的药物中的用途,即炎症(包括类风湿性关节炎)、动脉粥样硬化、I型或II型糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、高脂血症、糖耐量损害、脑缺血、帕金森综合症、胰岛素抵抗以及骨质疏松症。

[0058] 本发明还涉及药物制剂(或药物组合物),其含有有效量的至少一种式I化合物和/或其可药用盐、生理学耐受的赋形剂和载体,以及在适当时还有其他添加剂和/或其他活性成分。药物可以口服施用,例如以丸剂、片剂(包括缓释的以及控释的)、喷涂片(lacquered tablets)、包衣片、粉剂、颗粒剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂、气雾混合

物、脂质或聚合物微球或纳米球或囊的形式。但是,施用也可以以如下非肠道途径进行:经直肠给药,例如以栓剂形式;或胃肠外给药,例如经静脉内、肌内或皮下以注射溶液或输注溶液、微囊、植入剂或植入棒的形式;或经皮、局部或眼部给药,例如以软膏剂、乳膏剂、乳剂、油膏、浸渍垫、溶液、凝胶、聚合物贴片、喷雾剂、洗剂、酊剂或混悬剂形式;或以其他途径给药,例如以气雾剂或鼻喷雾剂形式。

[0059] 本发明的药物制剂以本身已知并且为本领域技术人员所熟悉的方式制备,除了式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药外,使用可药用的惰性或有一定药效活性的无机和/或有机载体物质和/或添加剂。对于丸剂、粉剂、颗粒剂、片剂、包衣片和硬明胶胶囊的制备而言,可能使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等。软明胶胶囊和栓剂的载体物质有例如脂肪、蜡、半固体和液体多元醇、天然或硬化油等。适合于制备溶液、例如注射溶液或乳剂或糖浆剂的载体物质有例如水、盐水、醇、甘油、多元醇(包括聚乙二醇)、蔗糖、转化糖、葡萄糖、植物油等。适合用于微囊、植入剂或植入棒的载体物质,例如羟乙酸和乳酸的共聚物。药物制剂通常含有约0.001%至约90%重量,优选0.01%至10%重量的式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药。药物制剂中的活性成分式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药的量通常为约0.5mg至约1000mg,优选约1mg至约500mg。

[0060] 除了式I的活性成分和/或它们的可药用盐以及载体物质外,药物制剂可含有一种或多种添加剂,如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂(水分调节剂)、稳定剂、乳化剂、防腐剂、掩蔽剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲物质(pH调节剂)、溶剂、增溶剂、获得储库效果的试剂、改变渗透压的盐(渗透压调节剂)、包衣剂或抗氧化剂。它们也可以含有两种或多种式I化合物和/或它们的可药用盐。在药物组合物含有两种或更多种式I化合物时,对个别化合物的选择可依据药物制剂的特定总体药理学性质。例如,作用持续时间较短的高度强效化合物可以与功效较低的长效化合物组合。当然,本领域技术人员将慎重选择待加入药物组合物中的任选添加剂,以使本发明固有的有利特性不受或者实质上不受预计加入物质的不利影响。就式I化合物中取代基选择而言所允许的灵活性使得能够对化合物的生物学和物理化学性质进行众多控制,由此能够选择所需化合物。此外,除了至少一种式I化合物和/或其可药用盐外,药物制剂还可含有一种或多种其他治疗性或预防性的活性成分。

[0061] 当使用式I化合物时,剂量可在宽限度内并且按照常规的和医生已知的而变化,剂量应适合于每种个例的个体情况。剂量取决于诸如所应用的具体化合物、所治疗疾病的性质和严重程度、施用方式和方案或所治疗的是急性还是慢性病症或是否进行预防。适合的剂量可利用医学领域已知的临床方法建立。一般而言,在重约75kg的成人中获得所需结果的日剂量是约0.01mg/kg至约100mg/kg、优选约0.1mg/kg至约50mg/kg、特别约0.1mg/kg至约10mg/kg(在每种情况下以mg/kg体重计)。特别在施用相对大量的情况下,日剂量可以分为若干部分,例如2、3或4部分施用。通常,根据个体行为,可能有必要向上或向下偏离所述的日剂量。

[0062] 此外,式I化合物可用作制备其他化合物,特别是其他药物活性成分的合成中间体,其可由式I化合物例如通过引入取代基或修饰官能团获得。

[0063] 在大多数情况下,对含有式I的最终化合物或中间体的反应混合物进行后处理,如

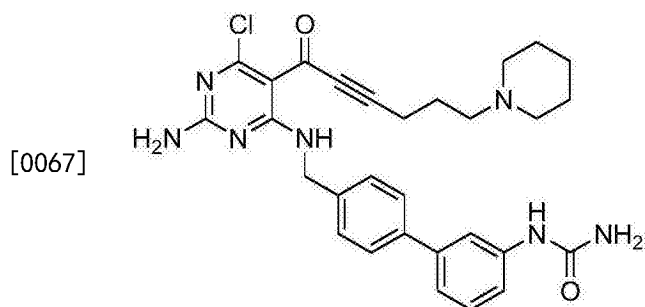
果有必要,可将产物通过本领域技术人员已知的常规方法纯化。例如,所合成的化合物可利用熟知的方法如结晶、各类色谱(包括液相色谱、气相色谱等)或反相高效液相色谱法(RP-HPLC)或基于例如化合物分子大小、是否带有电荷或具有亲水性还是疏水性固有属性等的其他分离方法进行纯化。类似的,熟知的分析鉴定方法如氨基酸序列分析、NMR、IR和质谱法(MS,包括高分辨质谱)可用于表征本发明涉及的化合物。

[0064] 因此,以下实施例是本发明的一部分,用于阐明而非限制本发明。

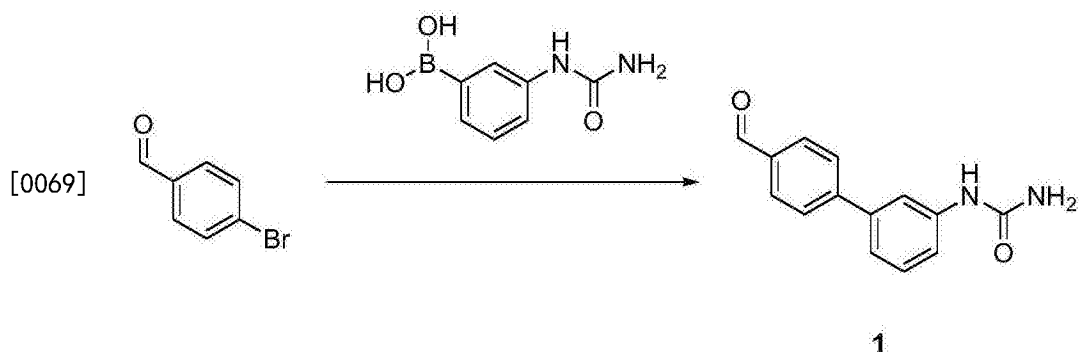
[0065] 应当指明的是,未实质性影响本发明各种实施方案活性的修饰包括在本文所公开的本发明范围内。

具体实施方式

[0066] 实施例1:1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮的制备

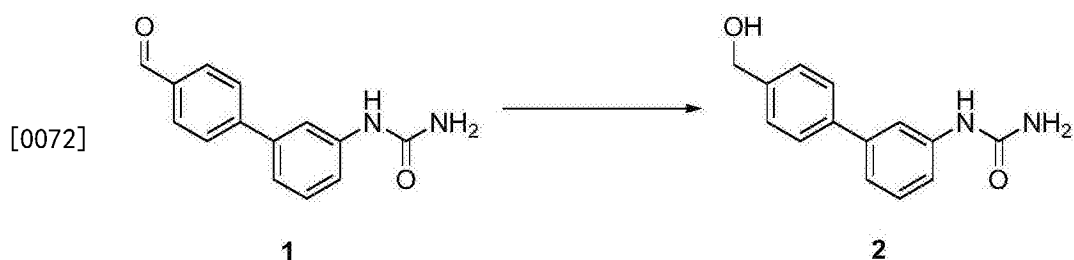


[0068] 第一步:N-(3-(4-甲酰基苯基)苯基)脲(化合物编号为1)



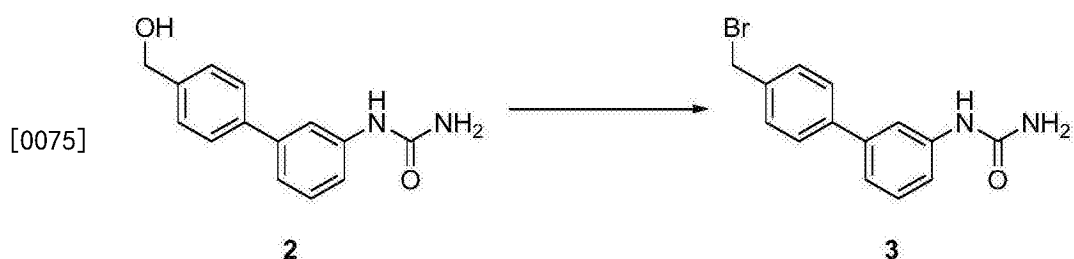
[0070] 在经事先氮气鼓泡除氧并持续通氮保护下,将无水碳酸钾(27.6g,0.2mol)、醋酸钯(0.90g,4.0mmol)以及4Å分子筛(2.0g,事先经马弗炉高温焙烧活化)依次加入对溴苯甲醛(18.5g,0.1mol)以及间脲基苯硼酸(18.0g,0.1mol,可参考文献Journal of the American Chemical Society;vol.81;(1959);p.3017加以合成)的四氢呋喃(150mL)和水(40mL)混合溶液中。氮气保护下油浴加热至回流,并保温反应约6小时。加入乙酸乙酯(300mL),搅拌半个小时,过滤除去不溶物,所得混合溶液用饱和食盐水(200mL*2)洗涤。分液,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸除溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(梯度洗脱,洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=5:1至1:1)得19.7g淡黄色固体,即为N-(3-(4-甲酰基苯基)苯基)脲,收率82.0%。MS:m/z=241.1(M+H⁺)。

[0071] 第二步:N-(3-(4-羟甲基苯基)苯基)脲(化合物编号为2)



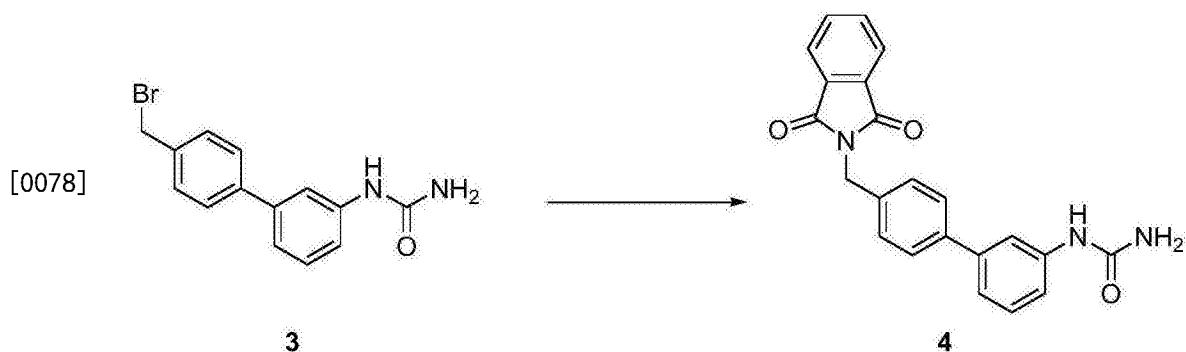
[0073] 将N-(3-(4-甲酰基苯基)苯基)脲(19.0g,79.1mmol)溶于甲醇(100mL)中,冰水浴冷却,小心的分批加入硼氢化钠(1.5g,39.7mmol)。加完硼氢化钠后,搅拌半个小时,撤去冰水浴,让反应液自然升至室温,继续反应约3-5小时,TLC监控(石油醚:乙酸乙酯=1:1)直至反应完全。慢慢滴加2M的稀盐酸溶液,直至pH值,为2-3。旋蒸除去大部分甲醇,在剩余物中加入乙酸乙酯(200mL),所得混合溶液用饱和食盐水(100mL*2)洗涤。分液,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸除溶剂,得18.0g类白色固体,即为N-(3-(4-羟甲基苯基)苯基)脲,收率93.9%。MS:m/z=243.1(M+H⁺)。

[0074] 第三步:N-(3-(4-溴甲基苯基)苯基)脲(化合物编号为3)



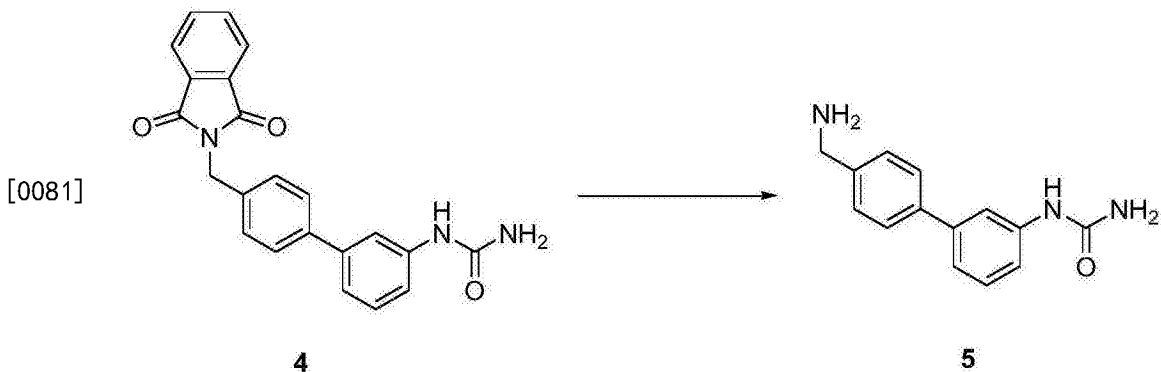
[0076] 在冰水浴下,将三溴化磷(19.5g,72.2mol)的氯仿(50mL)溶液缓慢滴加入N-(3-(4-羟甲基苯基)苯基)脲(17.5g,72.2mmol)的氯仿(200mL)溶液中。控制在约30分钟滴完。冰水浴下继续反应,TLC监控(石油醚:乙酸乙酯=1:1)直至反应完全,大约需1小时。加入冰水混合物(100g)淬灭反应。分液,水相用二氯甲烷(100mL*1)萃取,分液,合并有机相,经无水硫酸钠干燥后,过滤,减压蒸除溶剂,得21.6g黄色泡沫状固体,即为N-(3-(4-溴甲基苯基)苯基)脲,收率98.1%。MS:m/z=305.0、307.0(M+H⁺)。

[0077] 第四步:N-(4-(3-脲基苯基)苄基)邻苯二甲酰亚胺(化合物编号为4)



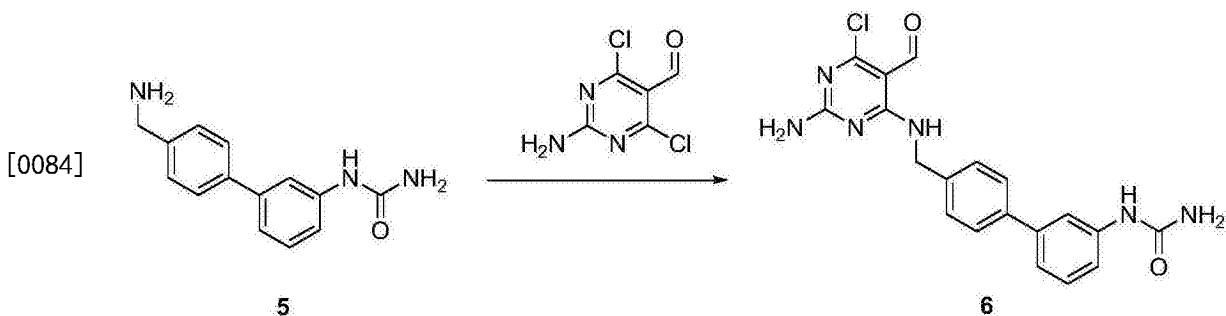
[0079] 将邻苯二甲酰亚胺钾(12.1g,65.5mmol)加入N-(3-(4-溴甲基苯基)苯基)脲(20.0g,65.5mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(200mL)溶液中。室温下反应约10-15小时,TLC监控(石油醚:乙酸乙酯=2:1)直至反应完全。加入水(300mL),有大量固体析出。过滤,真空干燥,得22.4g类白色固体,即为N-(4-(3-脲基苯基)苄基)邻苯二甲酰亚胺,收率92.1%。MS:m/z=372.1(M+H⁺)。

[0080] 第五步: N-(3-(4-氨基苯基)苯基)脲(化合物编号为5)



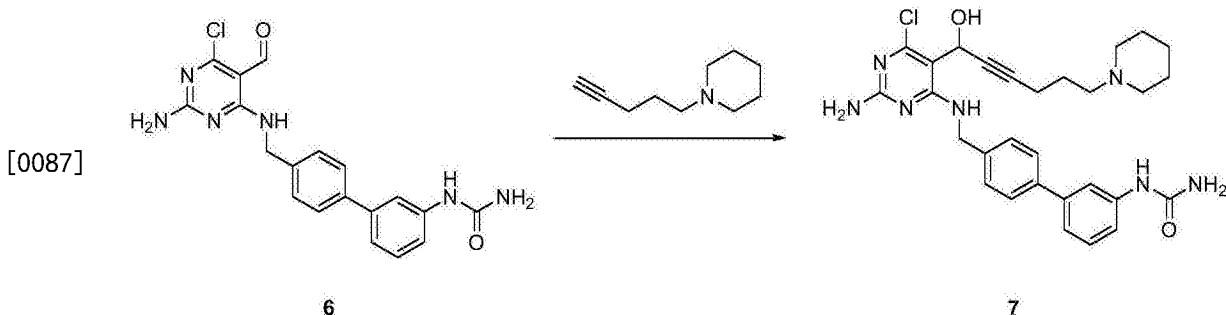
[0082] 将水合肼(55%水溶液,49.0g,0.5mol)加入N-(4-(3-脲基苯基)苄基)邻苯二甲酰亚胺(20.0g,53.9mmol)的乙醇(200mL)溶液中。将反应液用油浴加热至40℃并反应约5-6小时,TLC监控(二氯甲烷:甲醇=8:1)直至反应完全。过滤除去不溶物,减压蒸除溶剂,剩余物用二氯甲烷(300mL)溶解,再过滤一次,除去不溶物。用水洗涤(100mL*2)二氯甲烷溶液。有机相经无水硫酸钠干燥后,过滤,减压蒸除溶剂,得11.2g类白色固体,即为N-(3-(4-氨基苯基)苯基)脲,收率86.1%。MS:m/z=242.1(M+H⁺)。

[0083] 第六步: 2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-甲醛(化合物编号为6)



[0085] 在N-(3-(4-氨基苯基)苯基)脲(10.0g,41.4mmol)的乙醇(100mL)溶液中,先后加入三乙胺(21.2g,0.21mol)和2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(8.0g,41.4mmol)。将反应液用油浴加热至回流并反应约6-7小时,TLC监控(二氯甲烷:甲醇=10:1)直至反应完全。减压蒸除溶剂,加入水(200mL),打浆,过滤,滤饼用乙醇重结晶并真空干燥,得14.4g淡黄色固体,即为2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-甲醛,收率88.4%。MS:m/z=397.2(M+H⁺)。

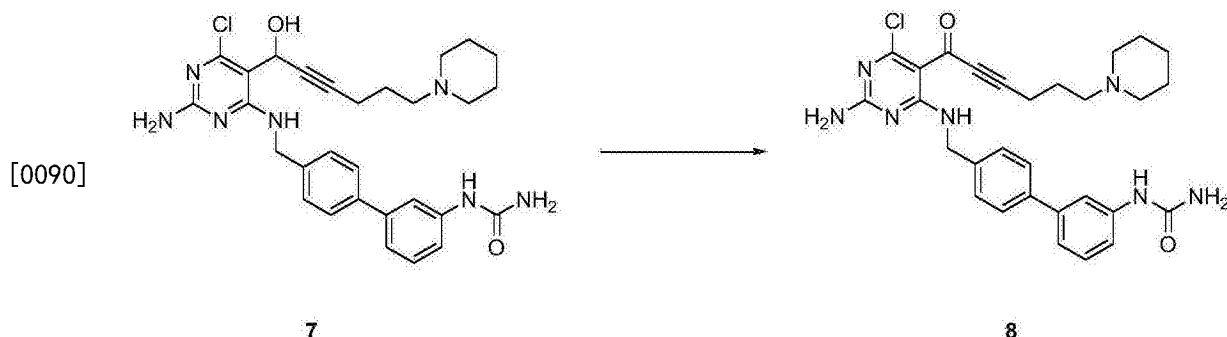
[0086] 第七步: 1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-醇(化合物编号为7)



[0088] 在氮气保护下,将1-(4-戊炔基)哌啶(19.1g,126.0mmol,可参考文献Cui Li,et

al. Chemical Communications, 2010, vol. 46, #19p. 3351-3353; Meier Galina, et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2002, vol. 10, #8p. 2535-2542 或 W02014/81645A1, 2014 加以合成) 的无水四氢呋喃 (100mL) 溶液用液氮乙醇浴降温至 -78°C , 缓慢滴加正丁基锂 (2.5M 正己烷溶液, 50.4mL, 126.0mmol) 溶液, 控制在约 1 小时滴完。保持 -78°C 及氮气保护下, 再滴加 2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基) 苄胺基)-6-氯嘧啶-5-甲醛 (12.5g, 31.5mmol) 的无水四氢呋喃 (100mL) 溶液。滴毕, 任由反应体系升至室温并反应过夜, TLC 监控 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 直至反应完全。滴加水 (50mL) 淬灭反应, 再加入乙酸乙酯 (200mL)。所得混合溶液用饱和食盐水 (100mL*3) 洗涤。分液, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (梯度洗脱, 洗脱液为二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 10:1) 得 11.8g 淡黄色固体, 即为 1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基) 苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-醇, 收率 68.3%。MS: $m/z = 548.3 (M+H^+)$ 。

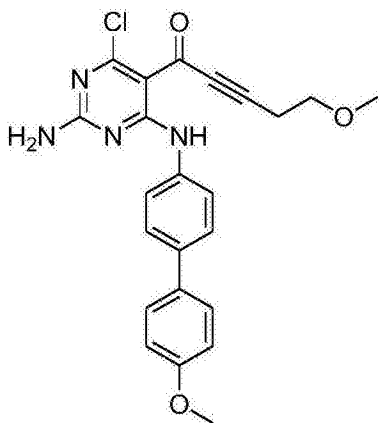
[0089] 第八步: 1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基) 苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮 (化合物编号为 8)



[0091] 将活性二氧化锰 (6.3g, 72.8mmol) 加入 1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基) 苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-醇 (10.0g, 18.2mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中。室温下反应 24 小时。过滤除去不溶物, 减压蒸除溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化 (梯度洗脱, 洗脱液为二氯甲烷: 甲醇 = 30:1 至 15:1) 得 7.8g 淡黄色固体, 即为 1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基) 苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮, 收率 78.6%。MS: $m/z = 546.2 (M+H^+)$ 。

[0092] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 10.02 (s, 2H), 9.83 (s, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 8H)。

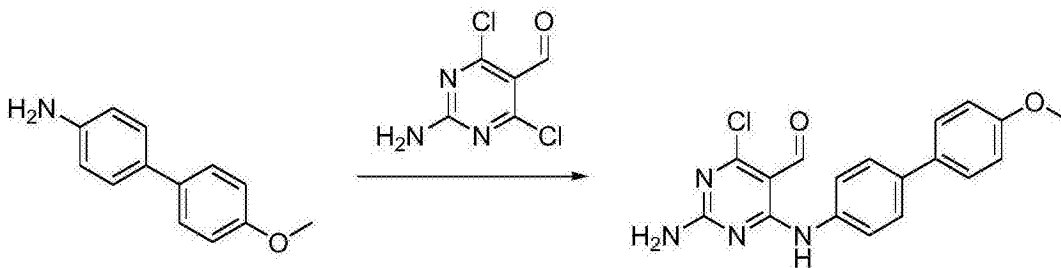
[0093] 实施例 2: 1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基) 苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮的制备



[0094]

[0095] 第一步:2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-甲醛(化合物编号为9)

[0096]

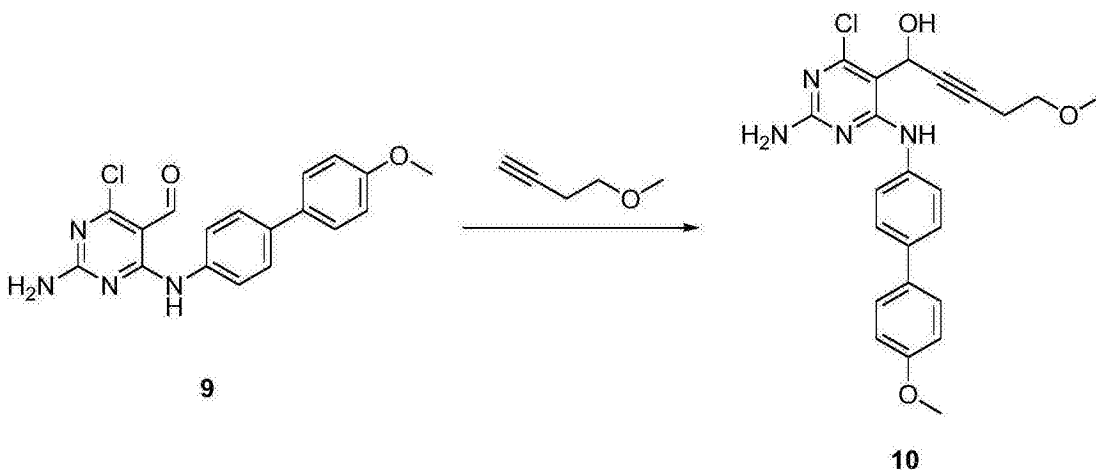


9

[0097] 在氮气保护下,将4-(4-甲氧基苯基)苯胺(11.4g,57.3mmol,可参考文献Razler TM et al. Journal of Organic Chemistry; vol.74; nb.3; (2009); p.1381-1384加以合成)的无水四氢呋喃(120mL)溶液用冰水浴降温,分批小心加入钠氢(60%矿物油粉末,4.6g,114.6mmol)。加毕,继续搅拌反应约半个小时,再加入2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(10.0g,52.1mmol)。撤去冰水浴,使反应体系在室温条件下反应约8-10小时,TLC监控(石油醚:乙酸乙酯=2:1)直至反应完全。缓慢滴加水(20mL)淬灭反应。再加入乙酸乙酯(200mL)。所得混合溶液用饱和食盐水(100mL*3)洗涤。分液,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸除溶剂,剩余物经重结晶(石油醚:乙酸乙酯=5:1)并真空干燥,得15.3g淡黄色固体,即为2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-甲醛,收率82.7%。MS:m/z=355.1 (M+H⁺)。

[0098] 第二步:1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-醇(化合物编号为10)

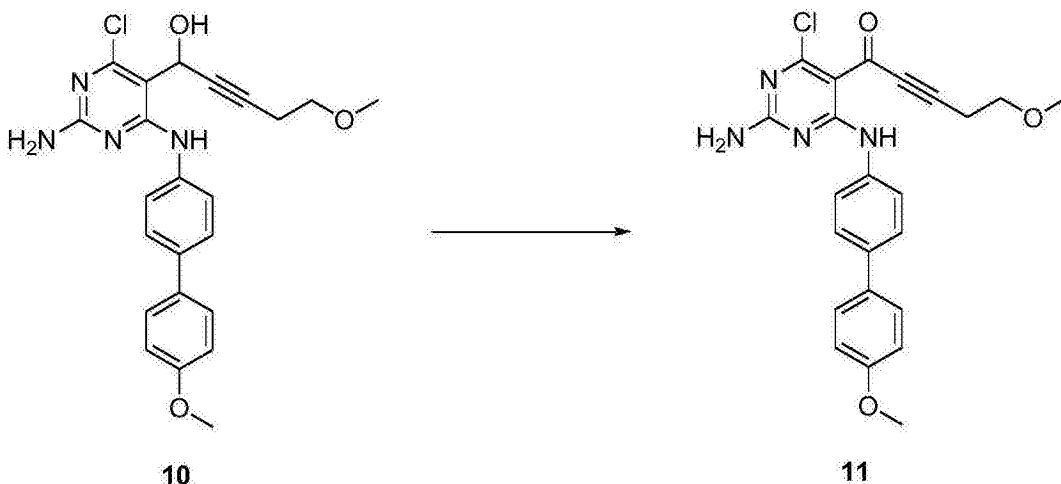
[0099]



[0100] 在氮气保护下,将4-甲氧基-1-丁炔(10.6g,126.0mmol,可参考文献JacksonW,et al.Australian Journal of Chemistry;vol.41;nb.2;(1988);p.251-261加以合成)的无水四氢呋喃(100mL)溶液用液氮乙醇浴降温至 -78°C ,缓慢滴加正丁基锂(2.5M正己烷溶液,50.4mL,126.0mmol)溶液,控制在约1小时滴完。保持 -78°C 及氮气保护下,再滴加2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-甲醛(11.2g,31.5mmol)的无水四氢呋喃(100mL)溶液。滴毕,任由反应体系升至室温并反应过夜,TLC监控(二氯甲烷:甲醇=10:1)直至反应完全。滴加水(50mL)淬灭反应,再加入乙酸乙酯(200mL)。所得混合溶液用饱和食盐水(100mL*3)洗涤。分液,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸除溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(梯度洗脱,洗脱液为二氯甲烷:甲醇=30:1至15:1)得10.9g淡黄色固体,即为1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-醇,收率78.7%。MS:m/z=439.2(M+H⁺)。

[0101] 第三步:1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮(化合物编号为11)

[0102]

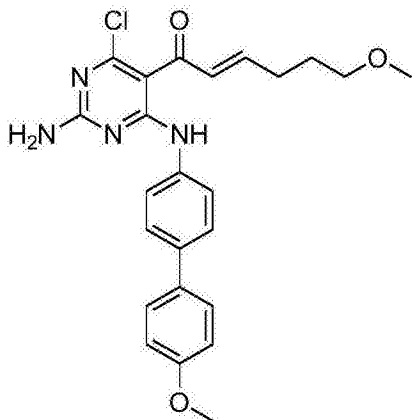


[0103] 将活性二氧化锰(6.3g,72.8mmol)加入1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-醇(8.0g,18.2mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中。室温下反应24小时。过滤除去不溶物,减压蒸除溶剂,剩余物经硅胶柱层析纯化(梯度洗脱,洗脱液为二氯甲烷:甲醇=40:1至20:1)得6.9g黄色固体,1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮,收率86.8%。MS:m/z=437.1(M+H

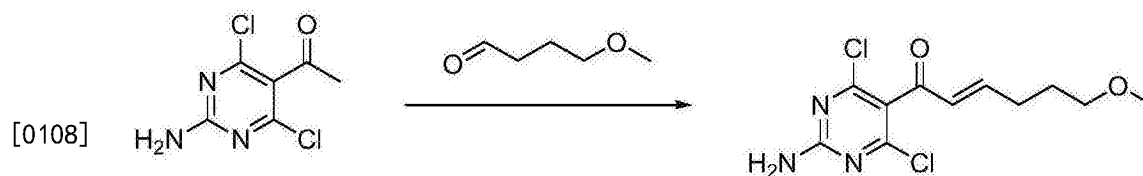
7)。

[0104] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 9.97 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.64-6.59 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H)。

[0105] 实施例3: (E)-1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮的制备



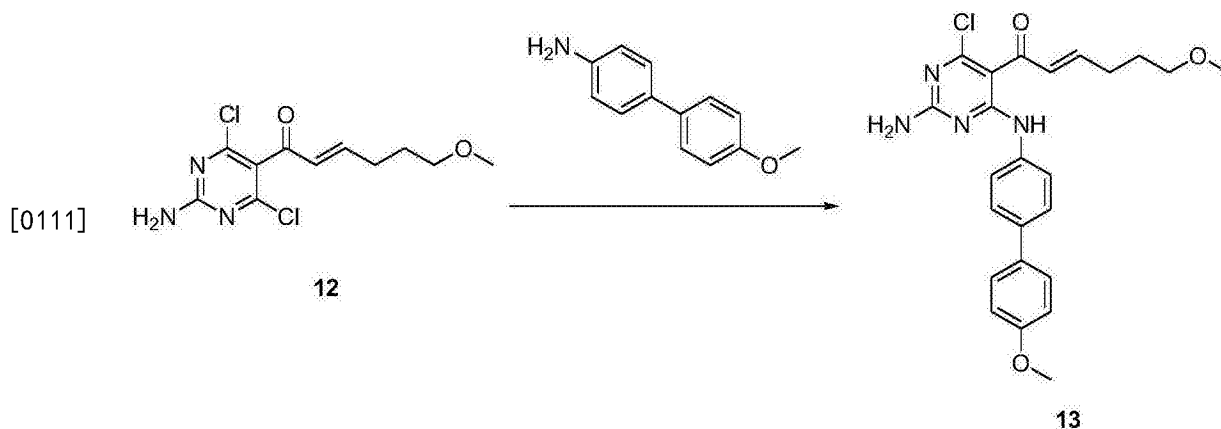
[0107] 第一步: (E)-1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮(化合物编号为12)



12

[0109] 将1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)乙酮(10.0g, 48.5mmol, 可参考文献W02005/28434, (2005), (A2)或W02014/96423, (2014), (A1)加以合成)的无水四氢呋喃(100mL)溶液用液氮乙醇浴降温至 -78°C , 缓慢滴加二异丙基氨基锂(LDA, 2.0M正己烷溶液, 24.3mL, 48.5mmol)溶液, 控制在约半个小时滴完。保持 -78°C 及氮气保护下, 再滴加4-甲氧基-1-丁醛(5.0g, 48.5mmol, 可参考文献W02009/7814, (2009), (A1)、Borbas K, et al. Organic Letters; vol.10; nb.10; (2008); p.1931-1934或Chau ST, et al. Organic Letters; vol.13; nb.4; (2011); p.756-759加以合成)的无水四氢呋喃(30mL)溶液。滴毕, 任由反应体系自然升至室温, 反应过夜, TLC监控(石油醚:乙酸乙酯=1:1)直至反应完全。缓慢滴加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭反应。再加入乙酸乙酯(200mL)。所得混合溶液用饱和食盐水(100mL*3)洗涤。分液, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 剩余物经硅胶柱层析纯化(梯度洗脱, 洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=5:1至2:1), 得8.7g类白色固体, 即为(E)-1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮, 收率61.9%。MS:m/z=290.0 (M^+ H $^+$)。

[0110] 第二步: (E)-1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮(化合物编号为13)



[0112] 在氮气保护下,将4-(4-甲氧基苯基)苯胺(5.7g,28.8mmol,可参考文献Razler TM et al.Journal of Organic Chemistry;vol.74;nb.3;(2009);p.1381-1384加以合成)的无水四氢呋喃(60mL)溶液用冰水浴降温,分批小心加入钠氢(60%矿物油粉末,2.3g,57.6mmol)。加毕,继续搅拌反应约半个小时,再加入(E)-1-(2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮(7.6g,26.2mmol)。撤去冰水浴,使反应体系在室温条件下反应约8-10小时,TLC监控(石油醚:乙酸乙酯=2:1)直至反应完全。缓慢滴加水(10mL)淬灭反应。再加入乙酸乙酯(100mL)。所得混合溶液用饱和食盐水(50mL*3)洗涤。分液,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸除溶剂,剩余物经重结晶(石油醚:乙酸乙酯=5:1)并真空干燥,得9.6g淡黄色固体,即为(E)-1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮,收率80.9%。MS:m/z=453.2(M+H⁺)。

[0113] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ:9.95(s,1H),7.50-7.46(m,2H),7.41-7.37(m,2H),7.05-6.99(m,2H),6.89-6.85(m,1H),6.66-6.61(m,2H),6.21(d,1H),4.73(s,2H),3.91(s,3H),3.62-3.57(m,2H),3.32(s,3H),2.11-2.06(m,2H),1.72-1.67(m,2H)。

[0114] 符合专利权要求两种优选情况(烯炔和炔炔)的式I化合物均可以采用与上述实施例近似的合成方法得到,只需变更不同的起始物料即可。有代表性的化合物如下:

[0115] 14.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮

[0116] 15.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮

[0117] 16.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮

[0118] 17.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮

[0119] 18.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮

[0120] 19.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0121] 20.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0122] 21.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-

酮

[0123] 22.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0124] 23.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0125] 24.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮

[0126] 25.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮

[0127] 26.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮

[0128] 27.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮

[0129] 28.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮

[0130] 29.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮

[0131] 30.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮

[0132] 31.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮

[0133] 32.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0134] 33.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0135] 34.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-己炔-1-酮

[0136] 35.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0137] 36.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0138] 37.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0139] 38.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0140] 39.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-酮

[0141] 40.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮

- [0142] 41.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮
- [0143] 42.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮
- [0144] 43.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮
- [0145] 44.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮
- [0146] 45.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮
- [0147] 46.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮
- [0148] 47.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮
- [0149] 48.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮
- [0150] 49.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮
- [0151] 50.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮
- [0152] 51.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮
- [0153] 52.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮
- [0154] 53.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0155] 54.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0156] 55.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮
- [0157] 56.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮
- [0158] 57.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮
- [0159] 58.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0160] 59.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0161] 60.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-

己炔-1-酮

[0162] 61.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0163] 62.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0164] 63.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮

[0165] 64.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0166] 65.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0167] 66.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-酮

[0168] 67.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮

[0169] 68.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮

[0170] 69.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮

[0171] 70.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮

[0172] 71.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮

[0173] 72.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0174] 73.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0175] 74.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮

[0176] 75.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0177] 76.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0178] 77.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮

[0179] 78.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮

[0180] 79.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮

- [0181] 80.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0182] 81.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0183] 82.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮
- [0184] 83.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮
- [0185] 84.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮
- [0186] 85.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0187] 86.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0188] 87.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0189] 88.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0190] 89.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0191] 90.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0192] 91.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0193] 92.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0194] 93.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0195] 94.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮
- [0196] 95.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮
- [0197] 96.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮
- [0198] 97.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮
- [0199] 98.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮
- [0200] 99.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-

丁炔-1-酮

[0201] 100.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0202] 101.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮

[0203] 102.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0204] 103.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0205] 104.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮

[0206] 105.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮

[0207] 106.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮

[0208] 107.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮

[0209] 108.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮

[0210] 109.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮

[0211] 110.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮

[0212] 111.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮

[0213] 112.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0214] 113.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0215] 114.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-己炔-1-酮

[0216] 115.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0217] 116.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0218] 117.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮

[0219] 118.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-酮

- [0220] 119.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0221] 120.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0222] 121.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮
- [0223] 122.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮
- [0224] 123.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮
- [0225] 124.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮
- [0226] 125.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮
- [0227] 126.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮
- [0228] 127.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮
- [0229] 128.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮
- [0230] 129.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮
- [0231] 130.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮
- [0232] 131.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮
- [0233] 132.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮
- [0234] 133.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮
- [0235] 134.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0236] 135.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0237] 136.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮
- [0238] 137.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮
- [0239] 138.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮
- [0240] 139.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0241] 140.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0242] 141.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0243] 142.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0244] 143.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0245] 144.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0246] 145.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-酮

- [0247] 146.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0248] 147.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0249] 148.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮
- [0250] 149.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮
- [0251] 150.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮
- [0252] 151.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮
- [0253] 152.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮
- [0254] 153.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮
- [0255] 154.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮
- [0256] 155.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮
- [0257] 156.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮
- [0258] 157.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮
- [0259] 158.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮
- [0260] 159.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮
- [0261] 160.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮
- [0262] 161.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0263] 162.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0264] 163.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮
- [0265] 164.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮
- [0266] 165.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-

2-己炔-1-酮

[0267] 166.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-

2-丁炔-1-酮

[0268] 167.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-

2-戊炔-1-酮

[0269] 168.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-

2-己炔-1-酮

[0270] 169.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-

2-丁炔-1-酮

[0271] 170.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-

2-戊炔-1-酮

[0272] 171.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-

2-己炔-1-酮

[0273] 172.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-

2-丁炔-1-酮

[0274] 173.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-

2-戊炔-1-酮

[0275] 174.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-

2-己炔-1-酮

[0276] 175.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮

[0277] 176.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮

[0278] 177.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮

[0279] 178.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮

[0280] 179.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮

[0281] 180.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0282] 181.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0283] 182.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮

[0284] 183.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0285] 184.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮

- [0286] 185.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮
- [0287] 186.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮
- [0288] 187.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮
- [0289] 188.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0290] 189.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0291] 190.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮
- [0292] 191.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮
- [0293] 192.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮
- [0294] 193.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0295] 194.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0296] 195.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0297] 196.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0298] 197.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0299] 198.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0300] 199.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0301] 200.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0302] 201.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0303] 202.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮
- [0304] 203.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮
- [0305] 204.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊

炔-1-酮

[0306] 205.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮

[0307] 206.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮

[0308] 207.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0309] 208.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0310] 209.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮

[0311] 210.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0312] 211.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0313] 212.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮

[0314] 105.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮

[0315] 213.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮
214.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮

[0316] 215.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮

[0317] 216.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮

[0318] 217.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮

[0319] 218.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮

[0320] 219.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0321] 220.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0322] 221.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-己炔-1-酮

[0323] 222.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0324] 223.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-

基)-2-戊炔-1-酮

[0325] 224.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮

[0326] 225.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0327] 226.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0328] 227.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-酮

[0329] 228.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮

[0330] 229.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮

[0331] 230.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮

[0332] 231.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮

[0333] 232.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮

[0334] 233.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0335] 234.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮

[0336] 235.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮

[0337] 236.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0338] 237.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮

[0339] 238.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮

[0340] 239.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮

[0341] 240.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮

[0342] 241.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮

[0343] 242.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮

[0344] 243.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮

[0345] 244.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮

[0346] 245.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮

[0347] 246.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0348] 247.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮

[0349] 248.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-己炔-1-酮

[0350] 249.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮

[0351] 250.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-2-戊炔-1-酮

酮

[0352] 251.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-

酮

[0353] 252.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-

酮

[0354] 253.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-基)-2-戊炔-1-

酮

[0355] 254.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-

酮

[0356] 255.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁烯-

1-酮

[0357] 256.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁烯-

1-酮

[0358] 257.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁

烯-1-酮

[0359] 258.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁

烯-1-酮

[0360] 259.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁烯-1-酮

[0361] 260.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁烯-

1-酮

[0362] 261.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁烯

炔-1-酮

[0363] 262.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁

烯-1-酮

[0364] 263.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁烯-1-酮

[0365] 264.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁

烯-1-酮

[0366] 265.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁

烯-1-酮

[0367] 266.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁

烯-1-酮

[0368] 267.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-

丁烯-1-酮

[0369] 268.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁烯-1-酮

[0370] 269.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁

烯-1-酮

[0371] 270.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁

烯炔-1-酮

[0372] 271.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-

丁烯-1-酮

- [0373] 272.1-(2-氨基-4-(4-苯基苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁烯-1-酮
- [0374] 273.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0375] 274.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0376] 275.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0377] 276.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0378] 277.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0379] 278.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0380] 279.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0381] 280.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0382] 281.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮
- [0383] 282.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0384] 283.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0385] 284.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0386] 285.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0387] 286.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0388] 287.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0389] 288.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0390] 289.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0391] 290.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮
- [0392] 291.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己烯-1-酮
- [0393] 292.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己烯-1-酮
- [0394] 293.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己

烯-1-酮

[0395] 294.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己

烯-1-酮

[0396] 295.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己烯-1-酮

[0397] 296.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己烯-1-酮

[0398] 297.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己烯-1-酮

[0399] 298.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己烯-1-酮

[0400] 299.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己烯-1-酮

[0401] 300.1-(2-氨基-4-(4-(3-脲基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0402] 301.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0403] 302.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0404] 303.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0405] 304.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0406] 305.1-(2-氨基-4-(4-(3-氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0407] 306.1-(2-氨基-4-(4-(3-甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0408] 307.1-(2-氨基-4-(4-(3-二甲氨基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0409] 308.1-(2-氨基-4-(4-苯基苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己烯-1-酮

[0410] 309.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁炔-1-酮

[0411] 310.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁炔-1-酮

[0412] 311.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊炔-1-酮

[0413] 312.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊炔-1-酮

[0414] 313.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-氨基-2-丁炔-1-酮

[0415] 314.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苄胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氨基-2-丁炔-1-酮

- [0416] 315.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-二甲氨基-2-丁炔-1-酮
- [0417] 316.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-氨基-2-戊炔-1-酮
- [0418] 317.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氨基-2-戊炔-1-酮
- [0419] 318.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-二甲氨基-2-戊炔-1-酮
- [0420] 319.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己炔-1-酮
- [0421] 320.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氧基-2-己炔-1-酮
- [0422] 321.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-氨基-2-己炔-1-酮
- [0423] 322.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0424] 323.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-二甲氨基-2-己炔-1-酮
- [0425] 324.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡喃-2-基)-2-丁炔-1-酮
- [0426] 325.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡喃-2-基)-2-戊炔-1-酮
- [0427] 326.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡喃-2-基)-2-己炔-1-酮
- [0428] 327.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(吡咯-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0429] 328.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(吡咯-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0430] 329.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(吡咯-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0431] 330.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌啶-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0432] 331.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌啶-1-基)-2-戊炔-1-酮
- [0433] 332.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌啶-1-基)-2-己炔-1-酮
- [0434] 333.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-丁炔-1-酮
- [0435] 334.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-(哌嗪-1-

基)-2-戊炔-1-酮

[0436] 335.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-(哌嗪-1-基)-2-己炔-1-酮

[0437] 336.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-羟基-2-丁烯-1-酮

[0438] 337.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-4-甲氧基-2-丁烯-1-酮

[0439] 338.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-羟基-2-戊烯-1-酮

[0440] 339.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-5-甲氧基-2-戊烯-1-酮

[0441] 340.1-(2-氨基-4-(4-(4-甲氧基苯基)苯胺基)-6-氯嘧啶-5-基)-6-羟基-2-己烯-1-酮

[0442] 符合权利要求的不同的R¹取代基与不同的R²取代基任意搭配,就可以得到更多符合权利要求的其他式I化合物,这是本领域技术人员所熟知的基本常识,在此不一一列举。

[0443] 活性测定

[0444] 通过以下所述的常规实验,说明本发明的式I化合物和/或它们的可药用盐作为PPAR- γ 调节剂在PPAR- γ 相关疾病中的用途。

[0445] 实施例:PPAR- γ 反式激活试验

[0446] 在人宫颈癌细胞系(HeLa细胞系)中利用激动剂(活化剂)对PPAR- γ 受体的活化作用引起基因表达,荧光素酶在底物存在下会发光。在参照激动剂的存在下,通过定量在所述细胞培养之后产生的荧光来衡量对PPAR- γ 受体的调节作用。配体会从其位点替换激动剂。活性的测定是通过测量定量产生的光进行的。这种通过测定待测分子对PPAR- γ 受体亲和力的方法使确定本发明化合物的调节活性成为可能。由于该数值可依所述受体的基础活性和表达而发生波动,因此将其称为表观K_d(K_dApp,以nM表示)。

[0447] 为了确定该常数,是利用96-孔板绘制试验产品对参照激动剂的一种交叉曲线,即将待测化合物配制成10个浓度加上浓度0排成一行,并将参照激动剂的7个浓度加浓度0排成一行。这表示对于1种产品和1种受体的88个测量点。余下的8个孔用于重复性对照。在每个孔中,使细胞与一定浓度的试验产品和一定浓度的参照激动剂接触,5-(4-(2-(甲基(吡啶-2-基)氨基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮)被用作PPAR γ 受体的参照激动剂。所用的HeLa细胞系是包含质粒ERE- β Glob-Luc-SV-Neo(指示基因)和PPAR γ Gal-hPPAR的稳定的转染子。荧光素酶作为转染剂。在100 μ l不含酚红的DMEM介质中,以10000细胞/孔的标准将这些细胞接种在96-孔板中并用10%脱脂小牛血清补充,然后把板在37 $^{\circ}$ C和7%CO₂条件下培养18小时。以5 μ l/孔的量加入待测样品和参照配体的各种稀释物,紧接着把板同样的在37 $^{\circ}$ C和7%CO₂条件下培养20小时。通过翻转除去培养基,然后将100 μ l 1:1PBS/荧光素的混合物加入到每个孔中。10分钟后,使用荧光读数器(Microbeta Wallac,Perkin Elmer)对板进行计数定量。利用这些交叉曲线可以确定在待测样品的各种浓度下参照配体的AC₅₀值(观察到50%活化作用时的浓度)。通过绘制符合Schild方程的直线,基于这些AC₅₀值来计算Schild回归(“Quantitation in Receptor Pharmacology”,Terry P.Kenakin,Receptors

and Channels, 2001, 7, 371-385), 即可得到KdApp值(以nM表示)。

[0448] 本发明一些代表性化合物的亲和性及功能性活性数据如下表所示。

[0449]

化合物编号	PPAR γ 受体亲和性	PPAR γ 受体功能活性
参照激动剂	++	部分激动剂
8	+++	部分激动剂
11	++	部分激动剂
13	+	拮抗剂
16	++	部分激动剂
27	++	部分激动剂
32	+	部分激动剂
36	+	部分激动剂
51	+	部分激动剂
63	++	部分激动剂
68	+	部分激动剂
80	++	部分激动剂
91	+	部分激动剂
108	+	部分激动剂
117	+	部分激动剂
122	++	部分激动剂
174	+	部分激动剂
196	+	部分激动剂
252	+	部分激动剂
266	+	拮抗剂
301	+	拮抗剂
322	+	拮抗剂

[0450] 注释：“+++”代表KdApp < 1000nM；“++”代表1000 ≤ KdApp < 3000；“+”代表KdApp ≥ 3000。

[0451] 试验结果数据显示了本发明化合物对PPAR γ 的亲和性。