

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 12 月 8 日 (08.12.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/192667 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/084691
- (22) 国际申请日: 2016 年 6 月 3 日 (03.06.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510299946.7 2015 年 6 月 3 日 (03.06.2015) CN
- (71) 申请人: 北京大学 (PEKING UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国北京市海淀区颐和园路 5 号, Beijing 100871 (CN)。
- (72) 发明人: 王克威 (WANG, Kewei); 中国北京市海淀区学院路 38 号北京大学药学院, Beijing 100191 (CN)。 孙崎 (SUN, Qi); 中国北京市海淀区学院路 38 号北京大学药学院, Beijing 100191 (CN)。 焦文宣 (JIAO, Wenxuan); 中国北京市海淀区学院路 38

号北京大学药学院, Beijing 100191 (CN)。 唐婧姝 (TANG, Jingshu); 中国北京市海淀区学院路 38 号北京大学药学院, Beijing 100191 (CN)。

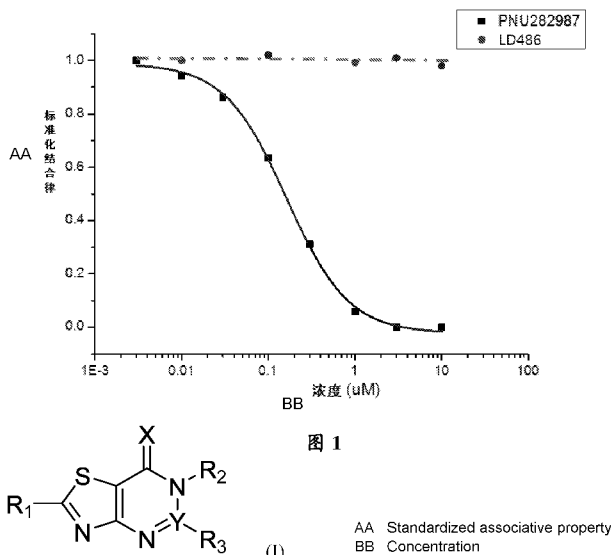
(74) 代理人: 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 (PANAWELL & PARTNERS, LLC); 中国北京市朝阳区朝阳门外大街 16 号中国人寿大厦 1002-1005, Beijing 100020 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: THIAZOLOPYRIMIDINONE COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种噻唑并嘧啶酮化合物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Provided are a thiazolopyrimidinone compound represented by chemical formula (I), preparation method thereof, and use thereof in the preparation of drugs for treating central nervous system diseases, wherein X = O or S, Y = C or N, and when Y = C, R₃ is selected from H, C1-C12 hydrocarbyl, phenyl, phenyl substituted by one or more of halogen, hydroxyl, carboxyl, an ester group, C1-C4 alkyl and C1-C4 alkoxy, and a five-membered or six-membered heterocycle; R₂ is selected from H, C1-C12 hydrocarbyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkylthio, C1-C6 alkylamino, phenyl, phenyl substituted by one or more of halogen, hydroxyl, carboxyl, an ester group, C1-C4 alkyl and C1-C4 alkoxy, a five-membered or six-membered heterocycle, and a five-membered or six-membered heterocycle substituted by one or more of halogen, hydroxyl, carboxyl, an ester group, C1-C4 alkyl and C1-C4 alkoxy; and R₁ is selected from H, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkylthio, C1-C6 alkylamino, phenyl, phenyl substituted by one or more of halogen, ester group, carboxyl, C1-C4 alkyl and C1-C4 alkoxy, phenylthio, phenylthio substituted by one or more of halogen, an ester group, carboxyl, C1-C4 alkyl and C1-C4 alkoxy, benzylthio, benzylthio substituted by one or more of halogen, an ester group, carboxyl, C1-C4 alkyl and C1-C4 alkoxy, arylamino, arylamino substituted by one or more of halogen, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, a five-membered or six-membered heterocycle and a five-membered or six-membered heterocycle substituted by C1-C4 alkyl or hydroxyl, arylmethyl-hydrazide amino, and arylmethyl-hydrazide amino substituted by one or more of halogen, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, a five-membered or six-membered heterocycle and a five-membered or six-membered heterocycle substituted by C1-C4 alkyl or hydroxyl.

thio, phenylthio substituted by one or more of halogen, an ester group, carboxyl, C1-C4 alkyl and C1-C4 alkoxy, benzylthio, benzylthio substituted by one or more of halogen, an ester group, carboxyl, C1-C4 alkyl and C1-C4 alkoxy, arylamino, arylamino substituted by one or more of halogen, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, a five-membered or six-membered heterocycle and a five-membered or six-membered heterocycle substituted by C1-C4 alkyl or hydroxyl, arylmethyl-hydrazide amino, and arylmethyl-hydrazide amino substituted by one or more of halogen, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, a five-membered or six-membered heterocycle and a five-membered or six-membered heterocycle substituted by C1-C4 alkyl or hydroxyl.

(57) 摘要:

[见续页]

WO 2016/192667 A1



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

本发明提供一种如化学式(I)所示的噻唑并嘧啶酮化合物及其制备方法, 以及其在制备用于治疗中枢神经系统疾病的药物中的应用, 其中, $X=O$ 或 S , $Y=C$ 或 N , 当 $Y=C$ 时, R_3 选自 H , $C1-C12$ 烷基, 苯基, 被卤素、羟基、羧基、酯基、 $C1-C4$ 烷基和 $C1-C4$ 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 和五元或六元杂环; R_2 选自 H , $C1-C12$ 烷基, $C1-C6$ 烷氧基, $C1-C6$ 烷硫基, $C1-C6$ 烷基, 苯基, 被卤素、羟基、羧基、酯基、 $C1-C4$ 烷基和 $C1-C4$ 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 苄基, 被卤素、羟基、羧基、酯基、 $C1-C4$ 烷基和 $C1-C4$ 烷氧基中的一个或多个取代的苄基, 五元或六元杂环, 和被卤素、羟基、羧基、酯基、 $C1-C4$ 烷基和 $C1-C4$ 烷氧基中的一个或多个取代的五元或六元杂环; R_1 选自 H , $C1-C6$ 烷基, $C1-C6$ 烷氧基, $C1-C6$ 烷硫基, $C1-C6$ 烷基, 苯基, 被卤素、酯基、羧基、 $C1-C4$ 烷基和 $C1-C4$ 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 苯硫基, 被卤素、酯基、羧基、 $C1-C4$ 烷基和 $C1-C4$ 烷氧基中的一个或多个取代的苯硫基, 苄硫基, 被卤素、酯基、羧基、 $C1-C4$ 烷基和 $C1-C4$ 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫基, 芳氨基, 被卤素、 $C1-C4$ 烷基、 $C1-C4$ 烷氧基、五元或六元杂环和被 $C1-C4$ 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基, 芳甲酰氨基, 和被卤素、 $C1-C4$ 烷基、 $C1-C4$ 烷氧基、五元或六元杂环和被 $C1-C4$ 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基。

一种噻唑并嘧啶酮化合物及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明涉及一种噻唑并嘧啶酮化合物及其制备方法，以及其在制备用于治疗中枢神经系统疾病的药物中的应用。

背景技术

老年痴呆症，又名阿尔茨海默症，是一种进行性发展的致死性神经退
10 行性疾病，临床表现为认知和记忆功能不断恶化，日常生活能力进行性减退，并有各种神经精神症状和行为障碍。很多研究明确表明 AD 患者脑中乙酰胆碱缺乏、烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)表达减少是常见的现象。

根据文献报道， $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体正向变构调节剂(PAM)都有增加学习记忆的作用，实验表明缺乏 nAChR $\alpha 7$ 亚基的小鼠与含有 $\alpha 7$ nAChR
15 亚基小鼠的对照组相比，在水迷宫实验中学习记忆能力降低。 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体正向变构调节剂(nAChRPAMs)作用方式不同于激动剂，不易产生脱敏现象，潜在的毒副作用也会大大下降。通过调控 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体这一通路，希望发现一种新型疗法，用于治疗一系列中枢神经系统疾病如阿尔兹海默症和帕金森症等。

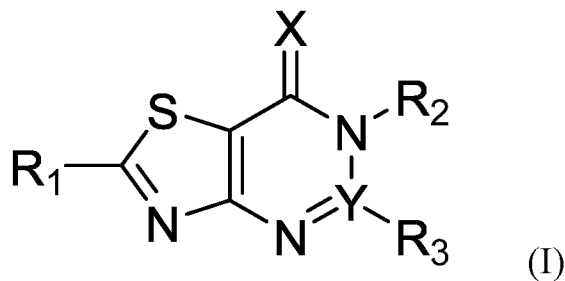
20

发明内容

因此，本发明的目的是提供一种治疗一系列中枢神经系统疾病如阿尔兹海默症和帕金森症的药物活性成分。

本发明人的前期工作开发了多种一锅法串联反应和金属催化的脱硫
25 偶联反应，利用这些反应合成了近百个结构多样的化合物。体外活性筛选发现多个化合物对 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体具有一定的激动或拮抗活性，其中，编号为 LD486 的化合物是一种结构全新的噻唑并嘧啶酮类化合物；研究表明：其 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体正向变构调节剂的活性较强， K_i 值为 $\sim 3 \mu\text{M}$ ，且活性-浓度量效关系明显；其选择性高，对其它亚型没有
30 作用；对 CHO 细胞表达的 hERG 离子通道没有作用，心脏毒性风险小。

因此，本发明提供了一种噻唑并嘧啶酮化合物，该化合物具有如化学式(I)所示的结构：



其中, X=O 或 S, Y=C 或 N,

当 Y=C 时, R₃ 选自 H, C1-C12 烷基, 苯基, 被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 和五元或六元杂环;

R₂ 选自 H, C1-C12 烷基, C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷硫基, C1-C6 烷氨基, 苯基, 被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 苄基, 被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄基, 五元或六元杂环, 和被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的五元或六元杂环;

R₁ 选自 H, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷硫基, C1-C6 烷氨基, 苯基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 苯硫基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯硫基, 苄硫基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫基, 芳氨基, 被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基, 芳甲酰氨基, 和被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基。

优选地, 本发明提供的噻唑并嘧啶酮化合物的化学式(I)中, X=O, Y=C, R₁ 选自 C1-C6 烷硫基, C1-C6 烷氨基, 苯基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 苯硫基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯硫基, 苄硫基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫基, 芳氨基, 被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基, 芳甲酰氨基, 和被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4

烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基；R₂选自被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基；R₃ 为 H。

本发明还提供了化学式(I)所示的噻唑并嘧啶酮化合物的制备方法，该方法包括：

(1)将氯乙酰氯与 R₂-NH₂ 反应生成化合物 II；

(2) 将化合物 II 与氰胺二硫代甲酸二钾，以及碘甲烷，或碘乙烷，或卤代的 C1-C6 烷基，或卤代的 C1-C6 烷基胺，或被卤素、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基，或芳胺，或被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳胺，或被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄基卤反应生成化合物 III(2-烷硫基-4-氨基-噻唑-5-甲酰胺)；

(3)将化合物 III 与甲酸或 NaNO₂ 反应，生成合环产物 IV(2-烷硫基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮或 6-烷硫基噻唑并[4,5-*d*][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮)；

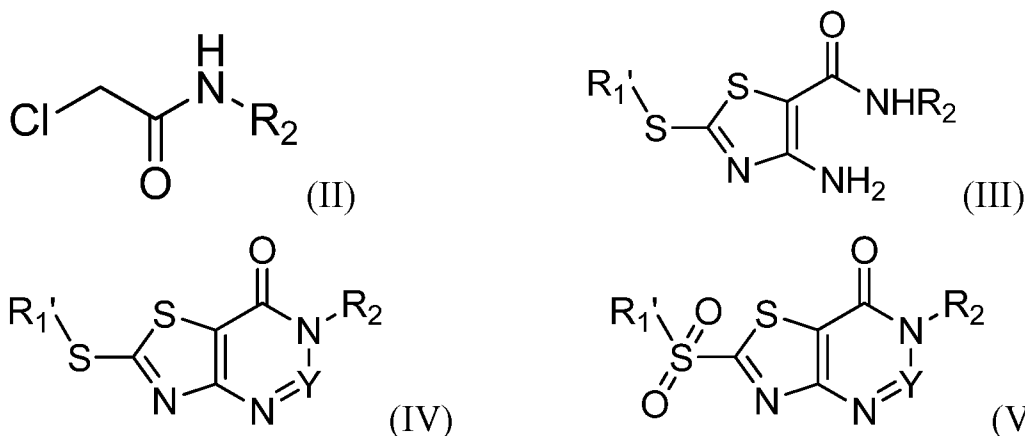
当制备 R1 为 C1-C6 烷硫基或被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫基时，上述合环产物 IV 即为式(I)所示的化合物；或

当制备 R1 为 C1-C6 烷氨基，苯基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基，苄硫基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫基，芳氨基，被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基，芳甲酰氨基，或被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基时，将化合物 IV 进行步骤(4)，或者将化合物 IV 在氧化剂作用下生成化合物 V(2-烷磺酰基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮或 6-烷磺酰基噻唑并[4,5-*d*][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮)再进行步骤(4)；

(4) 化合物 IV 或 V 与 C1-C6 烷基胺，苯硼酸，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯硼酸，苯硫酚，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫酚，芳胺，被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳胺，芳甲酰胺，或被

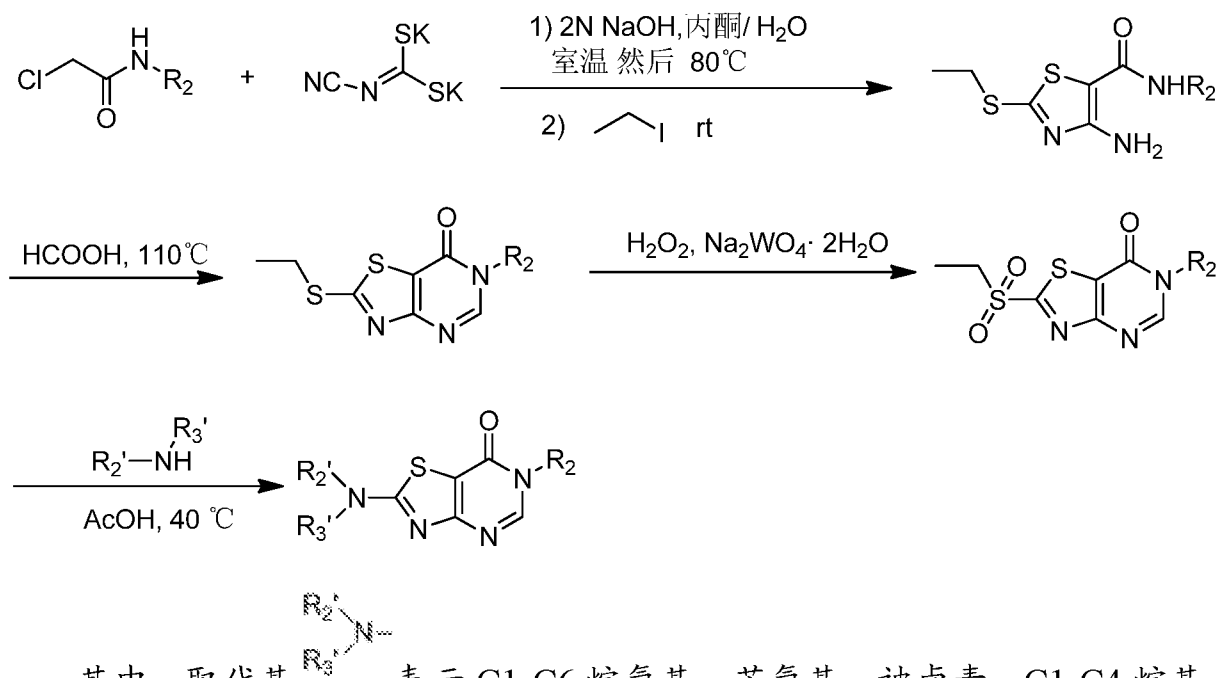
卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰胺反应生成式(I)所示的化合物;

- 其中, 化合物 III、IV、V 中的 R_1' 选自 C1-C6 烷基, 苯基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 苄基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄基, 五元或六元杂环, 或被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的五元或六元杂环。



具体地, 对于不同的式(I)化合物, 其制备方法可以为以下四种合成路线中的任一种。

合成路线一:

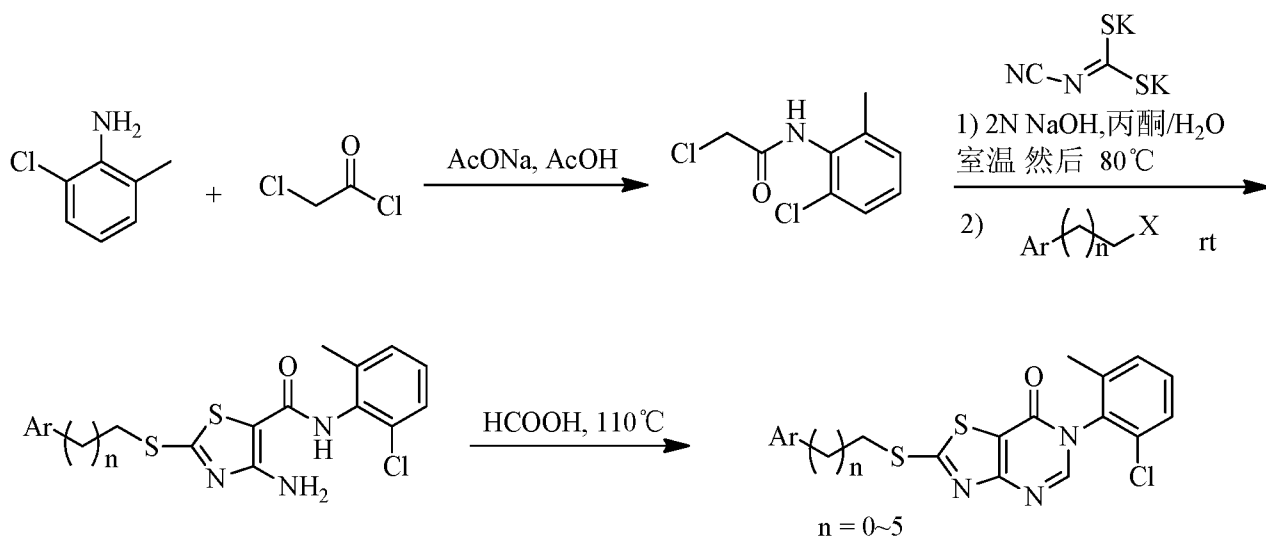


其中, 取代基 R_2' 表示 C1-C6 烷基, 芳基, 被卤素、C1-C4 烷基、

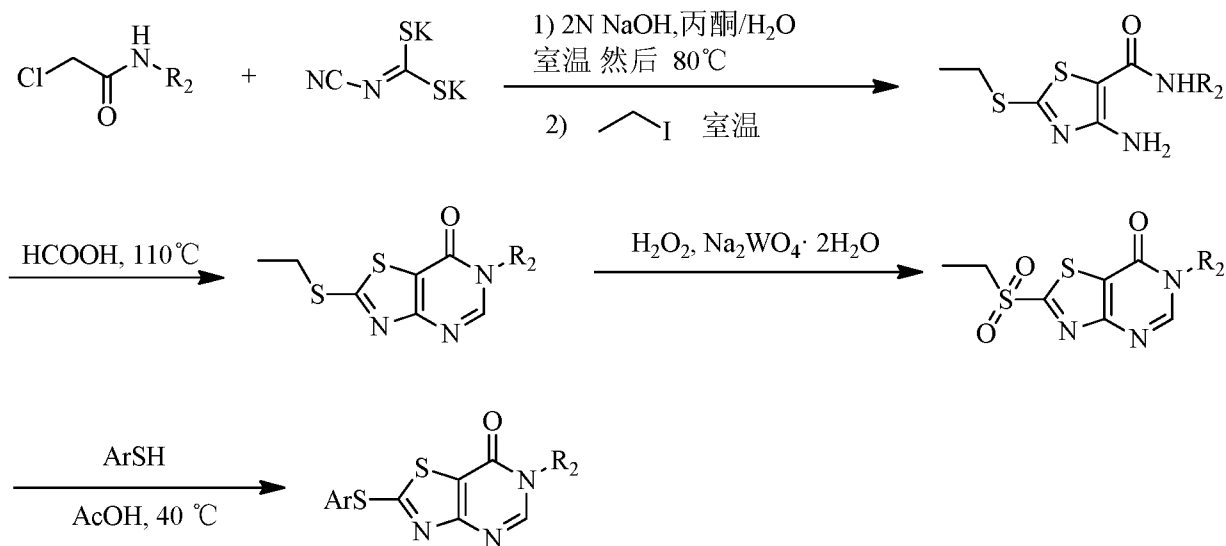
C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基, 芳甲酰氨基, 或被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基, 或-NH-R₂。

5

合成路线二:

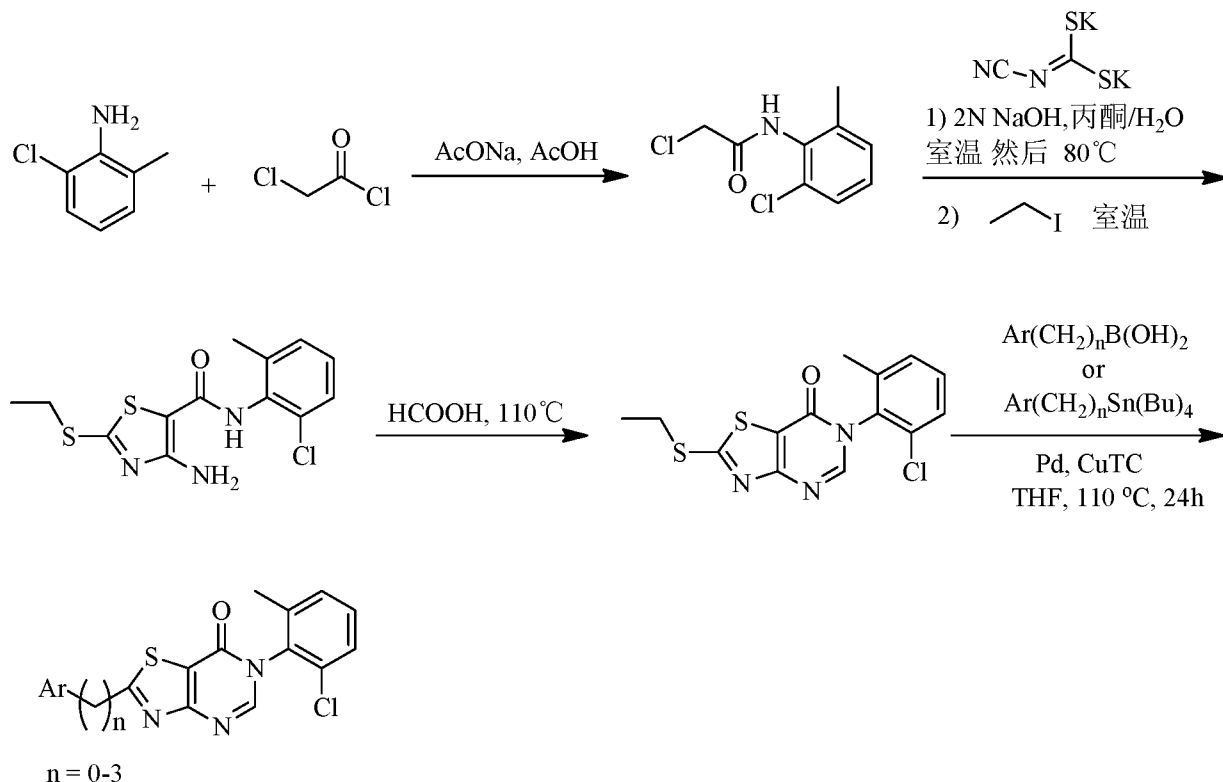


合成路线三:



10

合成路线四:



本发明还提供了化学式(I)所示的噻唑并嘧啶酮化合物在制备用于治疗中枢神经系统疾病的药物中的应用。

- 5 本发明还提供了一种治疗中枢神经系统疾病的方法，其包括给予需要的受试者本发明的化学式(I)所示的噻唑并嘧啶酮化合物。

本发明还提供了化学式(I)所示的噻唑并嘧啶酮化合物，其用于治疗中枢神经系统疾病。

- 10 本发明还提供了本发明的化学式(I)所示的噻唑并嘧啶酮化合物在制备 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体正向变构调节剂中的应用。

本发明还提供了本发明的化学式(I)所示的噻唑并嘧啶酮化合物，其作为 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体正向变构调节剂。

- 15 本发明的噻唑并嘧啶酮化合物具有以下有益效果：其 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体正向变构调节剂的活性较强， EC_{50} 值为 $0.1 \sim 100 \mu\text{M}$ ，且活性-浓度量效关系明显；其选择性高，对其它亚型没有作用；对 CHO 细胞表达的 hERG 离子通道没有作用，心脏毒性风险小。

附图的简要说明

以下，结合附图来详细说明本发明的实施方案，其中：

图 1 是在逐渐提高内源性配体拮抗剂 PNU-282987 或 LD486 的浓度情况下取代结合于大鼠脑细胞膜的 [³H]-Methyllycaconitine 放射性配体的速率曲线;

图 2 是 100 μ M ACh 在不添加 LD486 以及添加不同浓度的 LD486 下蛙卵细胞膜片钳响应强度;

图 3 是 LD486 的浓度响应曲线;

图 4 左图是在 30 μ M ACh 刺激下的蛙卵细胞对 $\alpha 4\beta 2$ 及 $\alpha 3\beta 4$ 的响应强度曲线, 右图是在 30 μ M ACh 以及 10 μ M LD486 刺激下的蛙卵细胞对 $\alpha 4\beta 2$ 及 $\alpha 3\beta 4$ 的响应强度曲线。

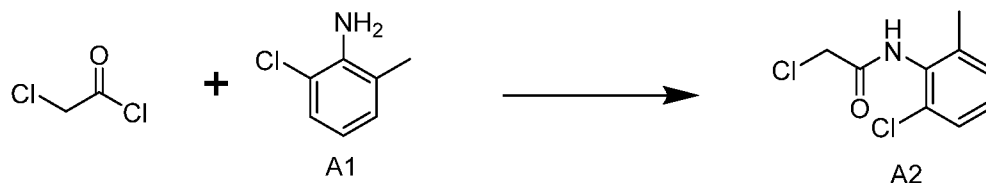
10

实施发明的最佳方式

下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述, 给出的实施例仅为了阐明本发明, 而不是为了限制本发明的范围。

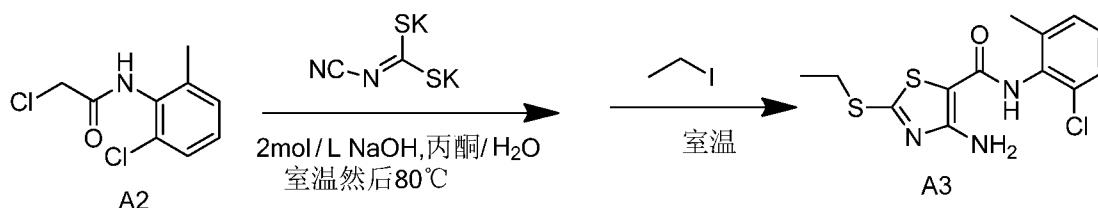
15 实施例 1: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮 (编号: JWX-A0824)

1、合成 2-氯-N-(2-氯-6-甲基苯基)乙酰胺(A2)



将化合物 A1(14.2 g, 100 mmol)溶于 100 mL 乙酸和 80 mL 乙酸钠饱和水溶液, 冰浴下加入氯乙酰氯(17.0 g, 150 mmol), 很快出现浑浊, 缓慢升至室温, 搅拌过夜。加水 100 mL, 抽滤、水洗、烘干, 得白色固体 12.7 g, 记作 A2, 收率 58.0%。粗品未经纯化, 直接投下一步。

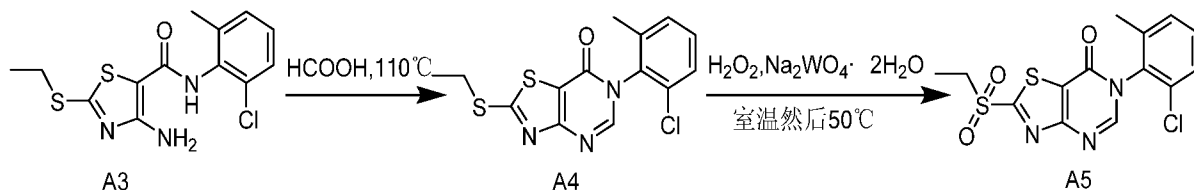
2、合成 4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-乙硫基噻唑-5-甲酰胺(A3)



将化合物 A2(10.9 g, 50 mmol)溶于 100 mL 丙酮, 室温下将溶有氰胺二硫代甲酸二钾盐(9.7 g, 50 mmol)水溶液 100 mL 加到体系中, 加入 2 mol/L NaOH 水溶液 25 mL, 室温搅拌 2 h, 再加热到 80°C 反应 0.5 h, 冷却至室

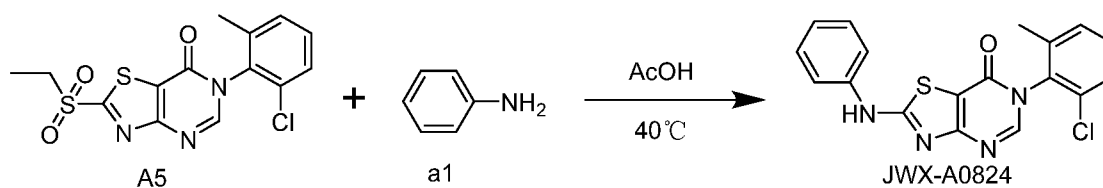
温。滴加碘乙烷(7.8 g, 50 mmol), 很快出现大量黄色固体, 室温反应 1 h 后倒入冰水中, 抽滤、水洗、烘干, 得黄色固体 13.3 g, 记作 A3, 收率 81.0%。

3、合成 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-乙磺酰基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(A5)



- 5 将化合物 A3(6.56 g, 20 mmol)溶于 15 mL 甲酸中, 加热回流 1 h, 冷却至室温。加水 100 mL, 用乙酸乙酯萃取 5 次, 旋干, 得 A4。加入 100mL 乙醇, 加入 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.00 g, 3.0 mmol)。缓慢滴加 30%双氧水 20 mL, 室温反应 1 h。升温至 50°C继续反应 1 h。加水 100 mL, 抽滤、水洗、烘干, 得白色固体 3.98 g, 记作 A5, 收率 54.0%。

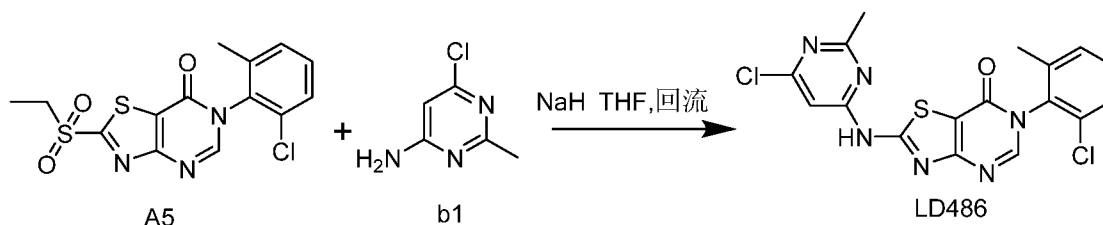
10 4、合成 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A0824)



- 将化合物 A5(0.370 g, 1 mmol)溶于 7 mL 乙酸中, 加入苯胺 a1(0.189 g, 2 mmol), 40°C反应过夜。加水、抽滤、水洗、烘干, 得白色固体 0.155 g, 收率 42.0%, m.p.为 150-153°C, 记作 JWX-A0824。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.42 (s, 1H), 8.04–6.91 (m, 9H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 166.1, 155.7, 149.2, 139.1, 138.7, 133.7, 132.9, 130.9, 129.7, 129.5, 128.1, 125.0, 120.5, 108.6, 18.4. HRMS: m/z 理论值 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 369.0571; 实测值 369.0573。

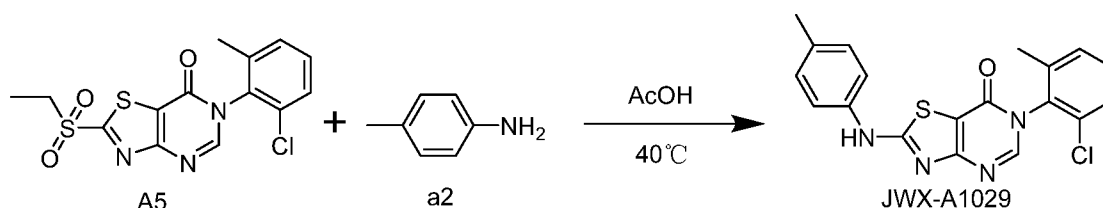
20 实施例 2: 制备 2-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-氨基)-6-(2-氯-6-甲基苯基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LD486)



将化合物 A5(370 mg, 1.0 mmol)和 2-甲基-4-氨基-6-氯嘧啶 b1(287 mg, 2.0 mmol)溶于 3 mL 无水 THF 中, 加入 NaH(48 mg, 2.0 mmol), 加干燥冷凝管, 上方加气球。加热回流 0.5 h。停止反应, 冷却至室温, 倒入冰水中, 滴加稀盐酸调节 PH 至中性, 析出大量固体。抽滤, 洗涤, 烘干, 得黄色

5 固体 398 mg, 收率 95.0%。乙醇重结晶, m.p.为 315-317°C, 记作 LD486。
 ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 7.65–7.40 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.8, 164.0, 159.5, 158.1, 155.9, 150.9, 139.1, 134.0, 132.3, 131.4, 130.3, 128.1, 112.0, 104.6, 25.5, 18.2. HRMS: m/z 理论值 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$
 10 419.0243; 实测值 419.0243.

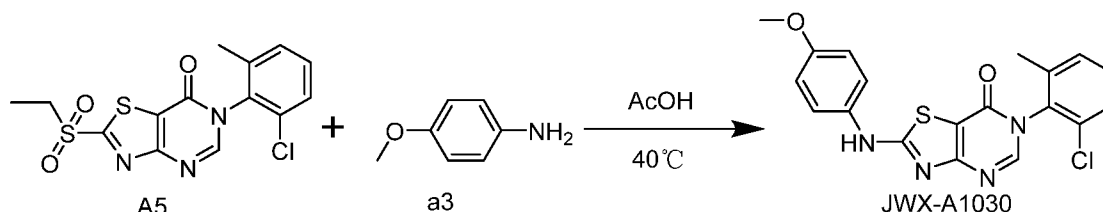
实施例 3: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-对甲基苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1029)



15 合成方法同化合物JWX-A0824。白色固体, 收率88.8%, m.p.为241-246°C, 记作JWX-A1029。

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101
 20 MHz, CDCl_3) δ 171.41, 165.98, 155.47, 149.13, 138.64, 136.39, 135.17, 133.73, 132.90, 130.77, 130.08, 129.59, 128.03, 121.07, 108.21, 21.02, 18.35.

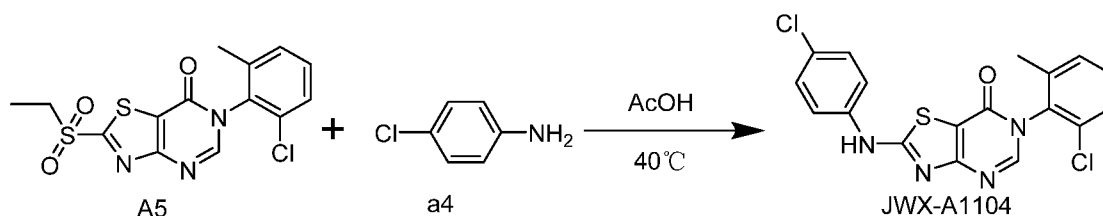
实施例 4: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-甲氧基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1030)



25 合成方法同化合物JWX-A0824。灰白色固体, 收率75.0%, m.p.为214-218°C, 记作JWX-A1030。

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 – 7.25 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.46, 166.09, 157.67, 155.39, 149.16, 138.64, 133.75, 132.90, 131.86, 130.73, 129.57, 128.01, 123.67, 114.82, 108.10, 55.55, 18.33.

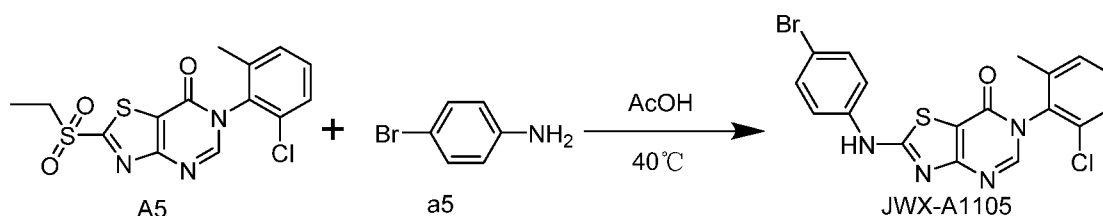
实施例 5: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-氯苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1104)



10 合成方法同化合物JWX-A0824。白色固体, 收率94.0%, m.p.为258-264℃, 记作JWX-A1104。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.33 (m, 5H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.46, 166.29, 155.15, 150.81, 139.08, 138.92, 133.98, 132.28, 131.40, 130.21, 129.55, 128.05, 127.41, 120.56, 108.67, 18.16.

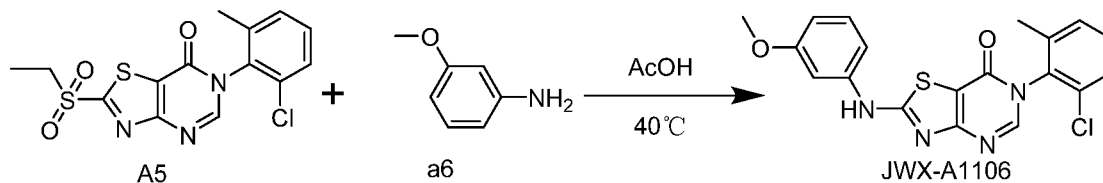
实施例 6: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-溴苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1105)



20 合成方法同化合物JWX-A0824。白色固体, 收率82.7%, m.p.为281-286℃, 记作JWX-A1105。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (ddd, J = 19.5, 15.6, 8.0 Hz, 5H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.40, 166.28, 155.15, 150.83, 139.33, 139.08, 133.97, 132.45, 132.28, 131.41, 130.22, 128.05, 120.91, 115.37, 108.70, 18.17.

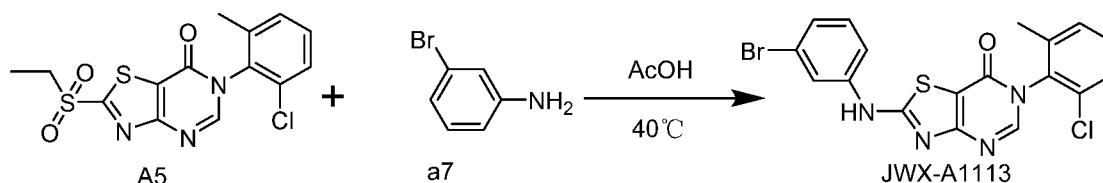
实施例 7: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-甲氧苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1106)



合成方法同化合物JWX-A0824。红棕色固体，收率85.5%，m.p.为194-197
5 °C，记作JWX-A1106。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.16 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 – 7.13 (m, 6H), 6.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.74, 166.39, 160.39, 155.15, 150.75, 141.06, 139.09, 134.02, 132.31, 131.37, 130.52, 130.19, 128.04, 111.50, 109.19, 108.36,
10 105.25, 55.60, 18.17.

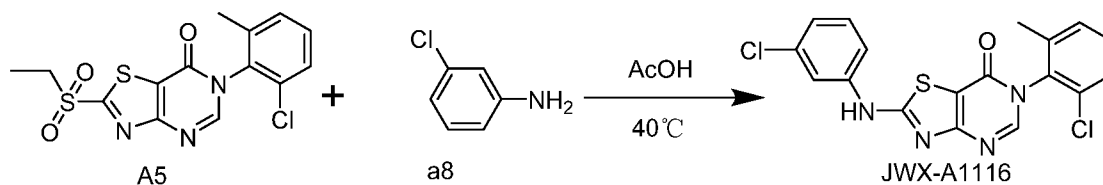
实施例 8: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-溴苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1113)



15 合成方法同化合物JWX-A0824。白色固体，收率75.0%，m.p.为261-265°C，记作JWX-A1113。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.33 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 – 7.26 (m, 6H), 2.14 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.36, 166.17, 155.17, 150.87, 141.49, 139.08, 133.96, 132.28, 131.59,
20 131.43, 130.23, 128.06, 126.33, 122.46, 121.18, 117.84, 108.87, 18.18.

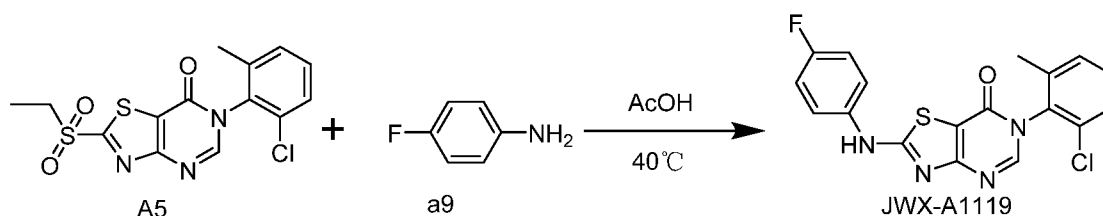
实施例 9: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-氯苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1116)



合成方法同化合物JWX-A0824。白色固体，收率81.1%，m.p.为244-252 °C，记作JWX-A1116。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 – 7.37 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.39, 166.17, 155.17, 150.86, 141.35, 139.07, 134.01, 133.95, 132.27, 131.42, 131.29, 130.22, 128.05, 123.42, 118.37, 117.46, 108.87, 18.16.

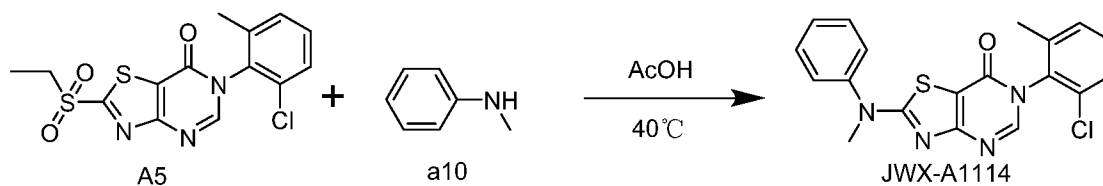
实施例 10: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-氟苯氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A1119)



合成方法同化合物JWX-A0824。泛红白色固体，收率73.0%，m.p.为285-291 °C，记作JWX-A1119。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.41 (m, 3H), 7.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.94, 166.43, 159.87, 157.47, 155.11, 150.77, 139.09, 136.41, 134.01, 132.30, 131.38, 130.20, 128.04, 121.15, 121.07, 116.45, 116.22, 108.33, 18.16.

实施例 11: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苯基甲氨基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A1114)

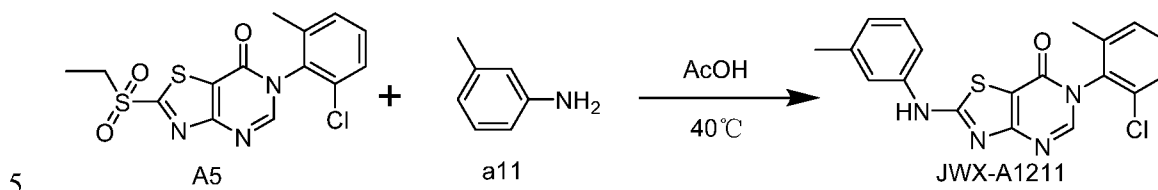


合成方法同化合物 JWX-A0824。黄绿色固体，收率 34.7%，m.p.为 169-177 °C，记作 JWX-A1114。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.51 (m, 8H), 3.60 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.08, 166.80, 154.92, 150.84, 144.60, 139.09, 134.03, 132.32, 131.36, 130.80, 130.18, 128.94,

128.04, 126.46, 108.41, 41.22, 18.13.

实施例 12: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-间甲基苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1211)



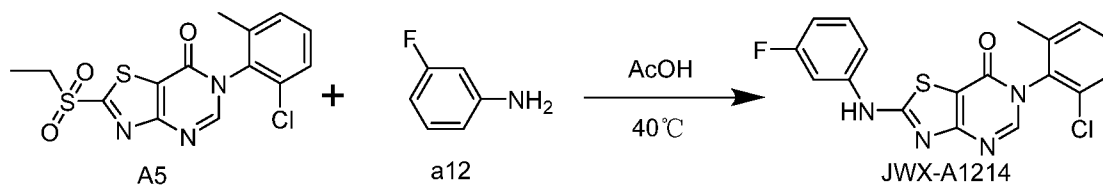
合成方法同化合物 JWX-A0824。棕色固体, 收率 78.3%, m.p. 为 203-209 °C, 记作 JWX-A1211。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 5H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.46, 166.97, 155.64, 151.21, 140.41, 139.58, 134.52, 132.80, 131.89, 130.71, 130.07, 128.54, 125.35, 120.19, 116.99, 108.68, 22.21, 18.67.

10

实施例 13: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-氟苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1214)

15



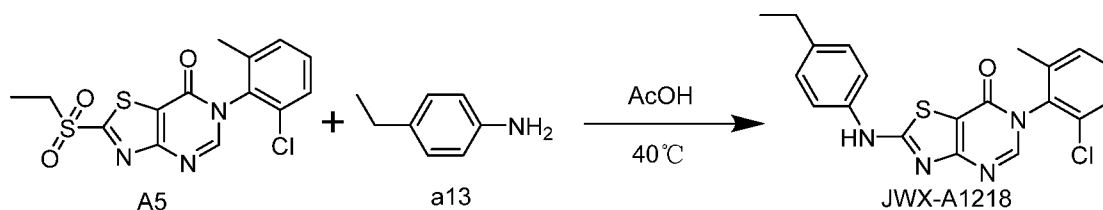
合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 93.6%, m.p. 为 238-245 °C, 记作 JWX-A1214。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.34 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 2.13 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.42, 166.19, 164.10, 161.69, 155.21, 150.87, 141.63, 141.52, 139.08, 133.94, 132.26, 131.44, 131.36, 131.27, 130.24, 128.06, 114.83, 110.32, 110.11, 108.82, 106.00, 105.73, 18.16.

20

实施例 14: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-对甲基苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1218)

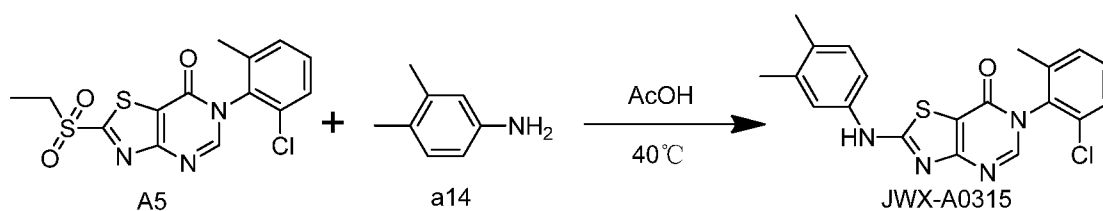
25



合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体，收率 63.2%，m.p.为 236-244 °C，记作 JWX-A1218。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.81 – 7.39 (m, 10H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 2.59 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.08, 166.65, 155.07, 150.60, 139.58, 139.11, 138.06, 134.11, 132.34, 131.31, 130.17, 128.89, 128.02, 119.54, 107.87, 28.09, 18.17, 16.12.

10 **实施例 15: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3,4-二甲基苯氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A0315)**

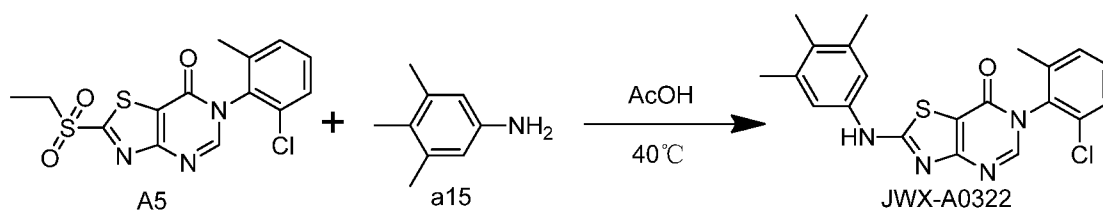


合成方法同化合物 JWX-A0824。白色针状固体，收率 87.7%，m.p.为 226-228 °C，记作 JWX-A0315。

15 ¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 20.9, 8.3 Hz, 4H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.16, 166.58, 155.10, 150.72, 139.10, 137.71, 137.55, 134.06, 132.31, 131.39, 130.59, 130.21, 128.05, 120.60, 117.01, 107.88, 20.17, 19.31, 18.18.

20

实施例 16: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲基苯氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A0322)

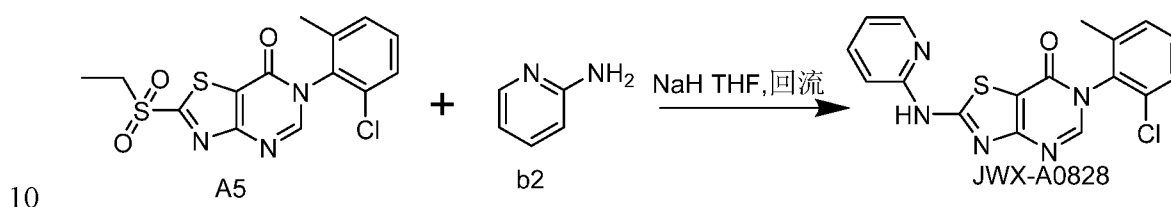


合成方法同化合物 JWX-A0824。淡黄色固体，收率 82.0%，m.p.为 260-262 °C。

°C, 记作 JWX-A0322。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 19.2, 7.2 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 168.36, 166.60, 155.09, 150.67, 139.10, 137.35, 136.94, 134.08, 132.32, 131.37, 130.95, 130.20, 128.04, 118.75, 107.75, 20.97, 18.18, 15.17.

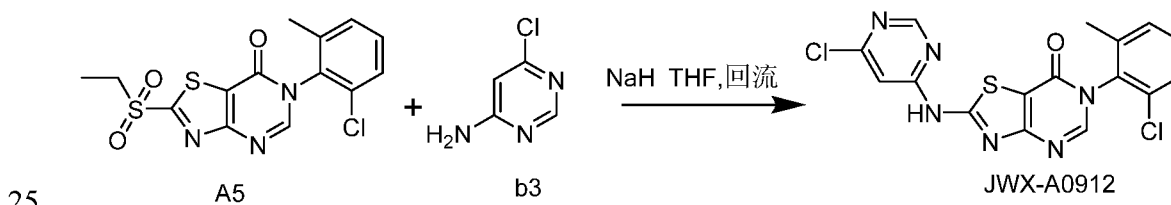
实施例 17: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(吡啶-2-氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A0828)



将化合物 A5(370 mg, 1.0 mmol)和 2-氨基吡啶 b2(189 mg, 2.0 mmol)溶于 3 mL 无水 THF 中, 加入 NaH(48 mg, 2.0 mmol), 加干燥冷凝管, 上方加气球。加热回流 0.5 h。停止反应, 冷却至室温, 加少量乙醇破坏剩余 NaH。浓缩拌样, 经柱层析分离纯化(CH_2Cl_2 :MeOH = 50:1)得黄色固体 208 mg, 收率 56.2%, m.p.为 270-271°C, 记作 JWX-A0828。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.50 – 8.42 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164.3, 164.0, 155.4, 150.7, 150.0, 146.4, 138.7, 133.7, 131.9, 130.8, 129.7, 127.6, 117.8, 111.8, 109.5, 17.7. HRMS: m/z 理论值 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 370.0524; 实测值 370.0526。

实施例 18: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-氯嘧啶-4-氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)酮(编号: JWX-A0912)

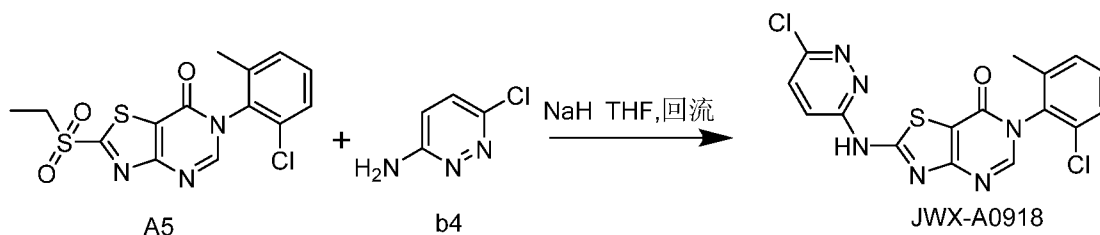


合成方法同化合物LD486。收率65.0%, m.p.为335-337°C, 记作JWX-A0912。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s,

1H), 7.65 – 7.40 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.97, 159.66, 158.17, 155.89, 150.94, 139.13, 133.96, 132.30, 131.45, 130.25, 128.08, 112.07, 107.83, 18.21.

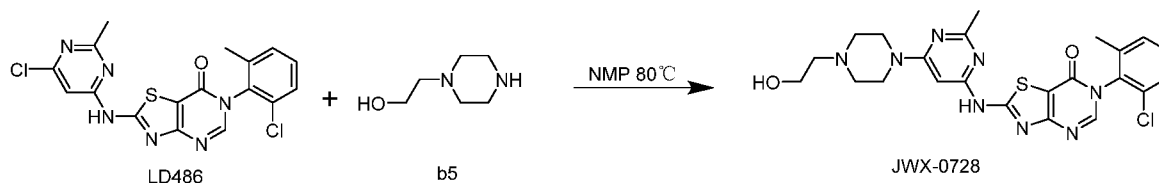
5 **实施例 19: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-氯哒嗪-3-氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)酮(编号: JWX-A0918)**



合成方法同化合物LD486。灰色固体，收率99.9%，m.p.为272-274℃，记作JWX-A0918。

10 ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 19.2, 15.3, 8.3 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.97, 155.96, 153.10, 151.05, 150.89, 139.15, 134.04, 132.34, 131.42, 131.35, 130.24, 128.07, 121.44, 18.21.

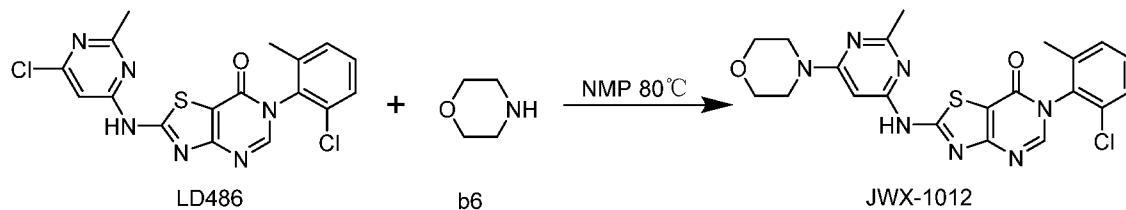
15 **实施例 20: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A0728)**



将化合物LD486(0.50 g, 1.2 mmol)溶于5 mL无水NMP中，加入羟乙基哌嗪b5(0.31 g, 2.4 mmol)，80℃反应2 h。冷却至室温，倒入冰水中，抽滤、洗涤、烘干，得黄色固体0.62 g，收率95.6%。乙醇重结晶，m.p.为284-285℃，记作JWX-A0728。

25 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.55–7.31 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 3.86–3.59 (m, 6H), 2.65–2.50 (m, 9H), 2.25 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 165.5, 165.0, 164.3, 162.9, 157.2, 155.9, 150.4, 139.1, 134.2, 132.4, 131.3, 130.2, 128.0, 111.2, 83.8, 60.6, 59.0, 53.2, 44.1, 25.9, 18.2. HRMS: m/z 理论值 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 513.1583; 实测值 513.1592.

实施例 21: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(2-甲基-6-吗啉嘧啶-4-氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)酮(编号: JWX-A1012)

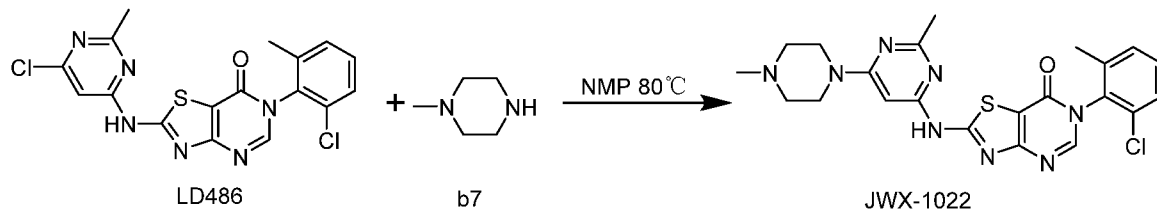


- 5 合成方法同化合物JWX-A0728。白色固体, 收率49.6%, m.p.为325-327℃, 记作JWX-A1012。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 18.8, 7.1 Hz, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 165.59, 164.96, 164.30, 163.15, 157.21, 155.94, 150.52, 139.14, 134.18, 132.35, 131.35, 130.22, 128.07, 111.17, 83.95, 66.22, 44.39, 25.87, 18.18.

10

实施例 22: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-嘧啶)-4-氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)酮(编号: JWX-A1022)



- 15 合成方法同化合物JWX-A0728。白色固体, 收率95.4%, m.p.为325-327℃, 记作JWX-A1022。

^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), δ 8.31 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.48 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 165.55, 165.00, 164.31, 162.88, 157.19, 155.93, 150.48, 139.14, 134.18, 132.35, 131.33, 130.21, 128.06, 111.15, 83.87, 54.58, 46.18, 43.94, 25.88, 18.18.

20

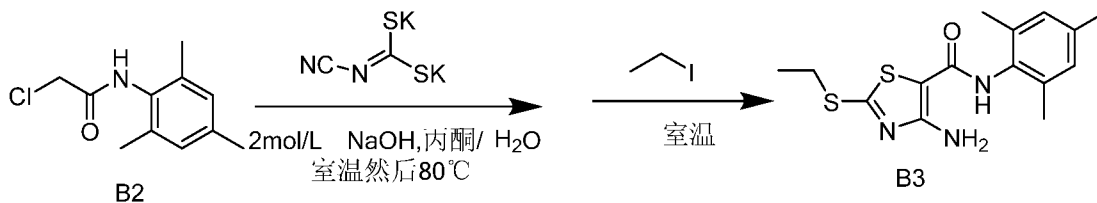
25 **实施例 23: 制备 6-(2,4,6-三甲基苯基)-2-苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LD252)**

1、合成 2-氯-N-(2,4,6-三甲基苯基)乙酰胺(B2)



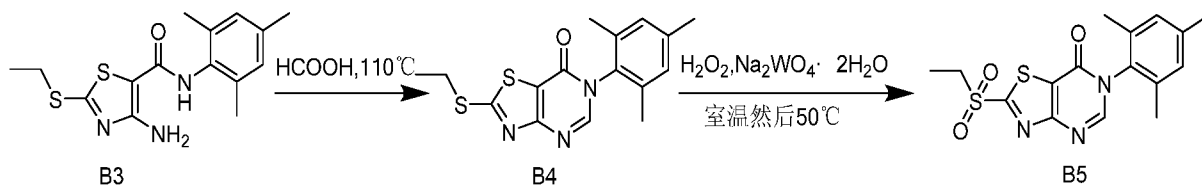
合成方法同化合物A2，得白色固体，收率57.0%，记作B2。粗品未经纯化，直接投下一步。

2、合成 4-氨基-N-(2,4,6-三甲基苯基)-2-乙硫基噻唑-5-甲酰胺(B3)



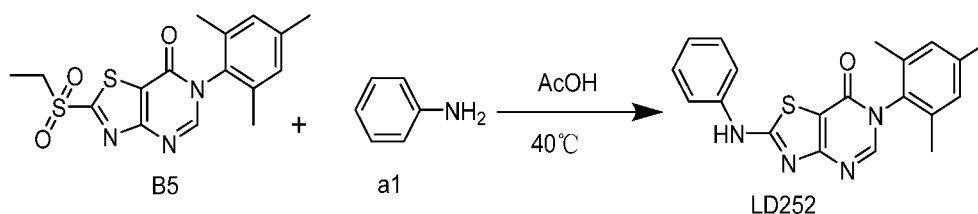
合成方法同化合物 A3，得淡黄色固体，收率 84.0%，记作 B3。

3、合成 6-(2,4,6-三甲基苯基)-2-乙磺酰基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(B5)



合成方法同化合物 A5，得白色固体，收率 77.0%，记作 B5。粗品未经纯化，直接投下一步。

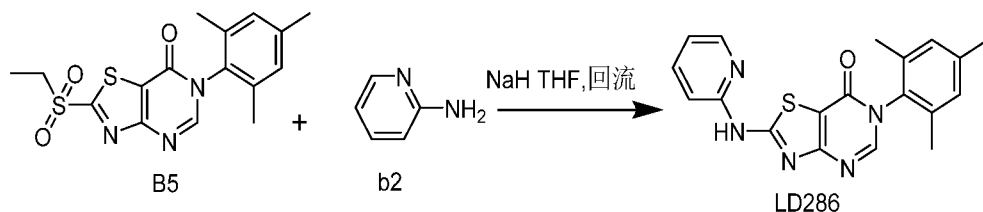
4、合成 6-(2,4,6-三甲基苯基)-2-苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LD252)



合成方法同化合物JWX-A0824。得白色固体，收率73.0%，m.p.为151-153℃，记作LD-252。

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C - NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 165.2, 155.3, 148.6, 138.8, 138.2, 134.5, 131.8, 128.6, 128.3, 123.7, 119.3, 108.0, 20.1, 16.9. HRMS: m/z 理论值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 363.1274; 实测值 363.1276.

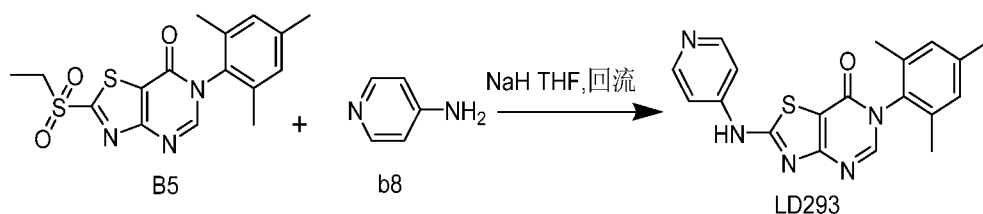
实施例 24: 制备 6-(2,4,6-三甲基苯基)-2-(吡啶-2-氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LD286)



合成方法同化合物 JWX-A0828, 记作 LD-286。

5

实施例 25: 制备 6-(2,4,6-三甲基苯基)-2-(吡啶-4-氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LD293)

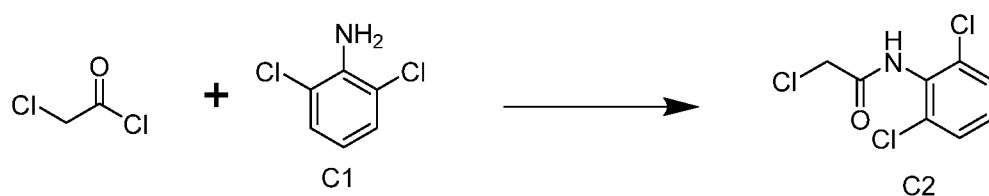


合成方法同化合物 JWX-A0828, 记作 LD-293。

10

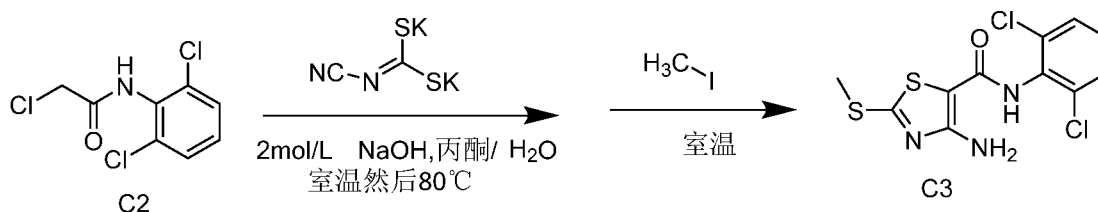
实施例 26: 制备 6-(2,6-二氯苯基)-2-甲硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LD493)

1、合成 2-氯-N-(2,6-二氯苯基)乙酰胺(C2)



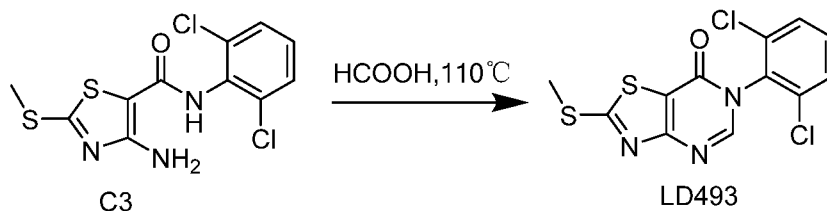
15 合成方法同化合物 A2, 得白色鳞片状固体, 收率 98.0%, 记作 C2。粗品未经纯化, 直接投下一步。

2、合成 4-氨基-N-(2,6-二氯苯基)-2-甲硫基噻唑-5-甲酰胺(C3)



合成方法同化合物 A3, 得橙红色固体, 收率 59.0%, 记作 C3。

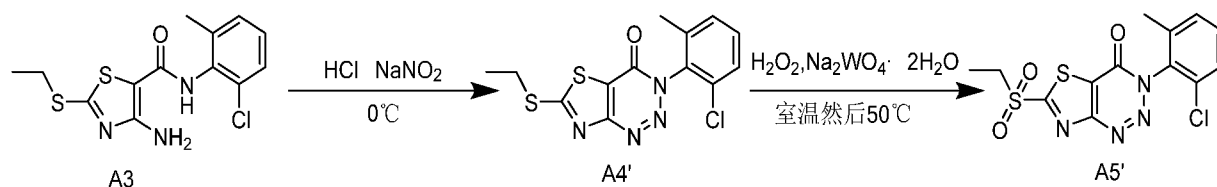
20 **3、合成 6-(2,6-二氯苯基)-2-甲硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LD493)**



合成方法同化合物 A4，得淡黄色固体，收率 93.0%，m.p. 为 134-135℃。记作 LD-493。

5 **实施例 27: 制备 6-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-氨基)-3-(2-氯-6-甲基苯基)噻唑并[4,5-d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(编号: JWX-A3N)**

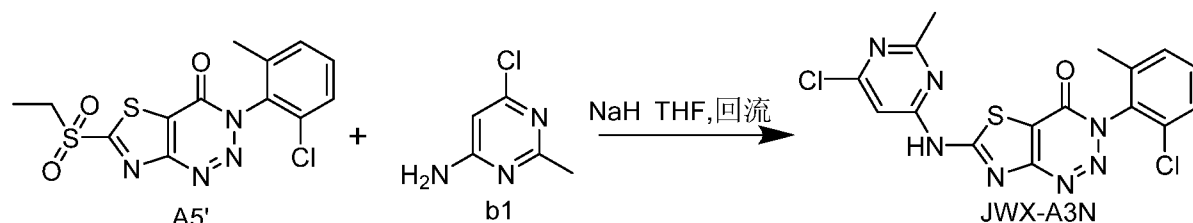
1、合成 3-(2-氯-6-甲基苯基)-6-乙磺酰基噻唑并[4,5-d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(A5')



- 10 将化合物 A3(1.31 g, 4.0 mmol)溶于 4.0 mL 浓盐酸中，冷却至 0℃。缓慢滴加 NaNO₂(0.35 g, 5.0 mmol)的水溶液 1.0 mL。缓慢升至室温，反应 2 h。加水 20 mL，抽滤，水洗，烘干，得粉红色固体，记作 A4'。

- 将化合物 A4'(6.78 g, 20 mmol)混悬于 100 mL 乙醇中，加入 Na₂WO₄·2H₂O(1.0 g, 3.0 mmol)。缓慢滴加 30%双氧水 15 mL，室温反应 1 h，升温至 50℃继续反应 1 h。反应结束后，加水未析出固体。加乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩得黄色泡沫状固体，收率 70.0%，记作 A5'。粗品未经纯化，直接投下一步。

2、合成 6-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-氨基)-3-(2-氯-6-甲基苯基)噻唑并[4,5-d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(编号: JWX-A3N)

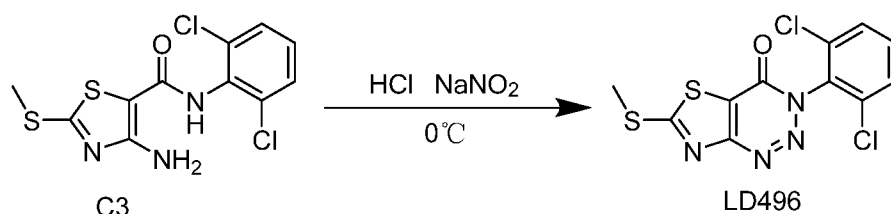


将化合物 A5'(370 mg, 1.0 mmol)和 2-甲基-4-氨基-6-氯嘧啶 b1(287 mg, 2.0 mmol)溶于 3 mL 无水 THF 中，加入 NaH(48 mg, 2.0 mmol)，加干燥冷凝管，上方加气球。加热回流 0.5 h。停止反应，冷却至室温，倒入冰水中，滴加

稀盐酸调节pH至中性，析出大量固体。抽滤，洗涤，烘干。得黄色固体294mg，收率70.0%，m.p.为315-317℃，记作JWX-A3N。

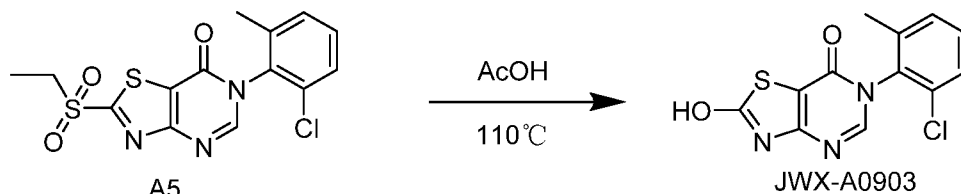
^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.19 (s, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.58, 169.59, 165.26, 164.54, 162.57, 157.32, 143.67, 139.97, 136.74, 135.14, 132.90, 122.16, 109.72, 30.21, 22.62.

实施例 28: 制备 3-(2,6-二氯苯基)-6-甲基噻唑并[4,5-d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(编号: LD496)



合成方法同化合物 A4', 得红褐色固体，收率 84.0%，记作 LD496。

实施例 29: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-羟基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)酮(编号: JWX-A0903)

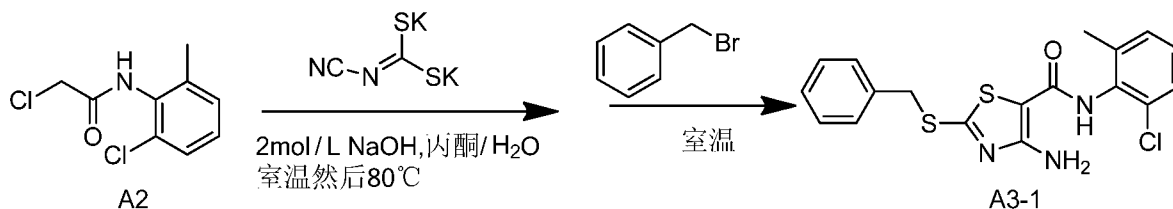


将化合物A5(0.37 g, 1 mmol)溶于7 mL乙酸中，110℃反应2h。加水，析出固体，抽滤，烘干，得白色固体0.218 g，收率74.2%，m.p.为230-233℃，记作JWX-A0903。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.05 (s, 1H), δ 8.46 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.48 (dt, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169.57, 153.89, 153.71, 151.96, 138.99, 133.60, 132.10, 131.60, 130.28, 128.07, 101.68, 18.13.

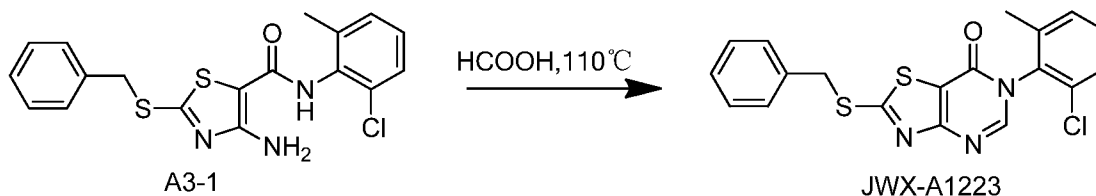
实施例 30: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苄基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1223)

1、合成4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苄基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(A3-1)



将化合物 A2(10.9 g, 50 mmol)溶于 100 mL 丙酮, 室温下将溶有氰胺二硫代甲酸二钾盐(9.7 g, 50 mmol)水溶液 100 mL 加到体系中, 加入 2 mol/L NaOH 水溶液 25 mL, 室温搅拌 2 h, 再加热到 80°C 反应 0.5 h, 冷却至室
5 温。滴加苄溴(8.55 g, 50 mmol), 很快出现大量黄色固体, 室温反应 1 h 后倒入冰水中, 抽滤、水洗、烘干, 得黄色固体 16.2 g, 收率 83.1%, 记作 A3-1。

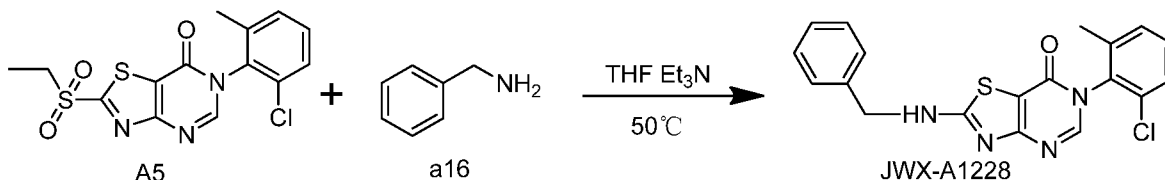
2、合成6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苄基硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1223)



将化合物 A3-1(1.17 g, 3mmol)溶于 2 mL 甲酸中, 加热回流 1 h, 冷却至室温。加水, 静置, 弃去水层。加入乙酸乙酯, 溶解后加入无水硫酸钠干燥, 浓缩拌样, 经柱层析分离纯化(PE:EA = 10:1)得黄色固体 255mg, 收率 21.3%, m.p.为 134-138°C, 记作 JWX-A1223。

15 ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.44 (m, 8H), 4.70 (s, 2H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175.72, 166.23, 155.04, 151.27, 139.06, 136.22, 133.57, 130.31, 129.62, 129.15, 128.90, 128.30, 128.10, 116.81, 37.54, 18.15.

20 实施例 31: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苄基氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A1228)

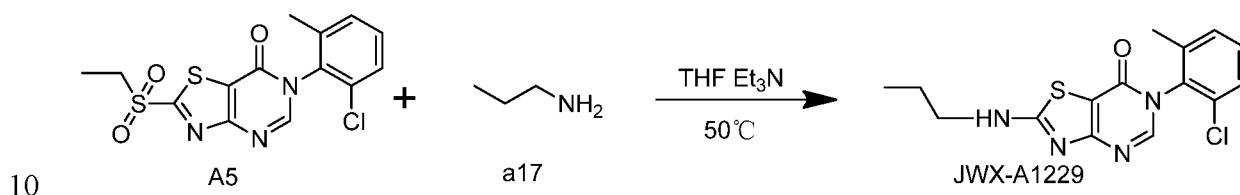


将化合物 A5(0.37 g, 1 mmol)溶于 5mL 四氢呋喃中, 加入苄胺 a16(0.321 g, 3 mmol)及 0.5mL 三乙胺, 50°C 反应过夜。浓缩拌样, 经柱层析分离纯化

(CH₂Cl₂:MeOH = 150:1)得白色固体 0.127 g, 收率 33.2%, m.p.为 155-161 °C, 记作 JWX-A1228。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.62 – 7.21 (m, 8H), 4.65 (s, 2H), 2.12 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.04, 166.93, 155.00, 150.43, 139.12, 138.27, 134.18, 132.38, 131.25, 130.12, 128.99, 128.03, 127.99, 127.83, 107.36, 48.13, 18.17.

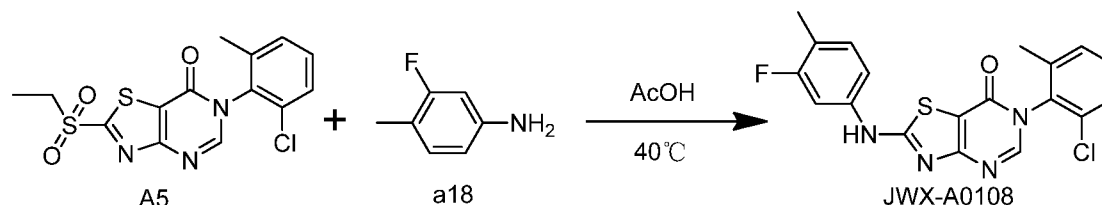
实施例 32: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-正丙基氨基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A1229)



合成方法同化合物 JWX-A1228。淡黄色固体, 收率 60.7%, m.p.为 193-196 °C, 记作 JWX-A1229。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 – 7.23 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81 – 1.48 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.00, 167.12, 154.94, 150.37, 139.12, 134.21, 132.37, 131.23, 130.11, 127.98, 106.78, 46.66, 22.19, 18.15, 11.78, 11.30.

20 **实施例 33: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A0108)**

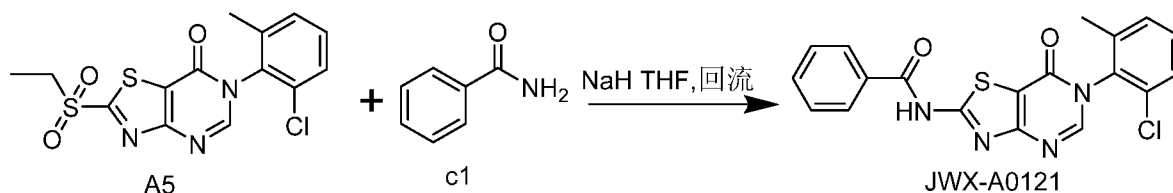


合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 91.3%, m.p.为 222-226 °C, 记作 JWX-A0108。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.47, 166.30, 162.18, 159.78, 155.15, 150.85, 139.22, 139.09, 133.99, 132.38, 132.28,

131.42, 130.23, 128.06, 119.28, 119.11, 114.76, 108.51, 106.03, 105.75, 18.17, 14.13.

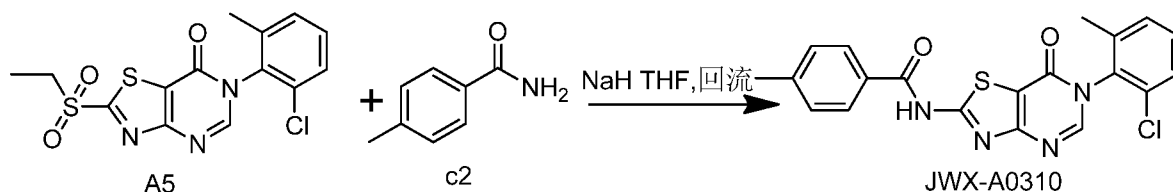
实施例 34: 制备 *N*-(6-(2-氯-6 甲基苯基)-7-氧代-6,7-二氢噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)苯甲酰胺(编号: JWX-A0121)



合成方法同化合物 JWX-A0828。淡黄色固体, 收率 45.5%, m.p. 为 253-256 °C, 记作 JWX-A0121。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 2.15 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.95, 165.01, 163.81, 156.13, 151.04, 139.13, 133.97, 133.85, 132.31, 131.64, 131.49, 130.29, 129.27, 128.97, 128.10, 111.68, 18.2

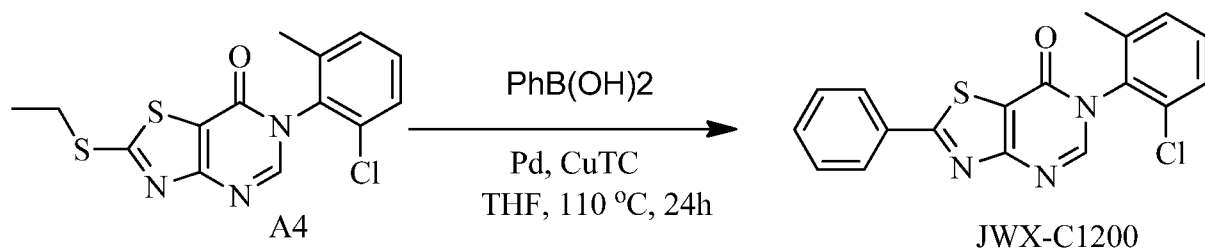
实施例 35: 制备 *N*-(6-(2-氯-6 甲基苯基)-7-氧代-6,7-二氢噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(编号: JWX-A0310)



合成方法同化合物 JWX-A0828。白色固体, 收率 47.0%, m.p. 为 272-274 °C, 记作 JWX-A0310。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.41 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 – 7.43 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.63, 164.96, 163.81, 156.14, 150.98, 144.30, 139.13, 133.98, 132.32, 131.45, 130.26, 129.79, 129.00, 128.71, 128.09, 111.70, 21.63, 18.21.

实施例 36: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苯基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-C1200)

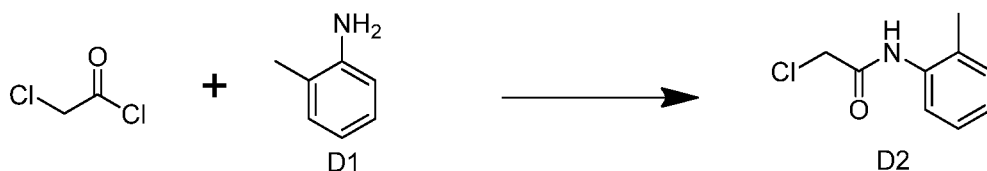


将化合物 A4(100 mg, 0.3 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中,加入苯硼酸(73 mg, 0.6 mmol)、CuTC(190 mg, 1 mmol)及三苯基膦钯(34 mg, 0.015 mmol), 110°C 反应过夜。硅藻土过滤后用乙酸乙酯与 NaHCO_3 水溶液萃取三次, 5 取乙酸乙酯层旋干拌样, 经柱层析分离纯化(PE:EA = 10:1)得白色固体 148 mg, 收率 84.0%, m.p.为 135-136°C, 记作 JWX-C1200。

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H). ^{13}C - NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.28, 166.9, 155.99, 149.43, 138.51, 133.44, 132.81, 132.54, 132.33, 130.97, 129.70, 129.30, 128.15, 127.53, 118.30, 18.32. HRMS: m/z 理论值 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 354. 04624; 实测值 354. 04635。

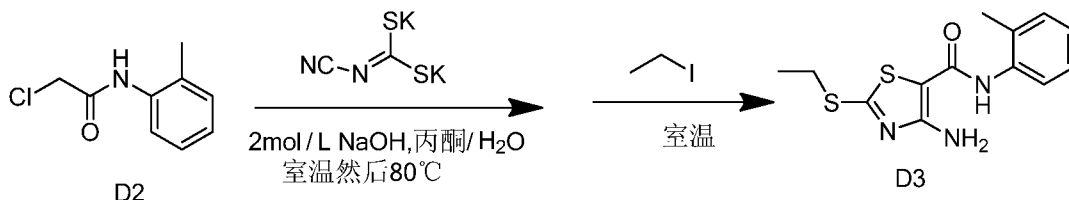
15 实施例 37: 制备 6-(2-甲基苯基)-2-对甲基苯氨基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A0414)

1、合成 2-氯-*N*-(2-甲基苯基)乙酰胺(D2)



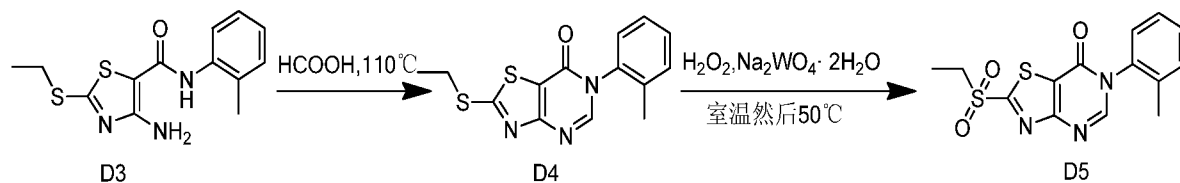
合成方法同化合物 A2, 得白色固体, 收率 33.1%, 记作 D2。粗品未经纯化, 直接投下一步。

20 2、合成 4-氨基-*N*-(2-甲基苯基)-2-乙硫基噻唑-5-甲酰胺(D3)



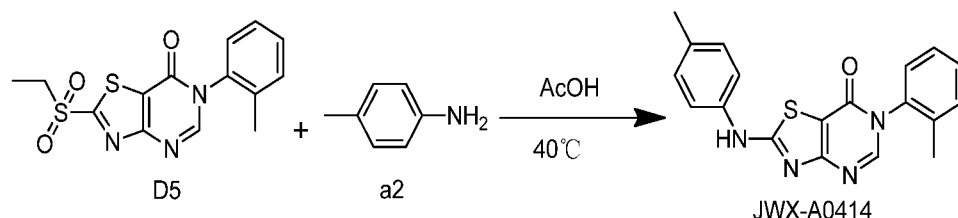
合成方法同化合物 A3, 得白色固体, 收率 87.6%, 记作 D3。

3、合成 6-(2-甲基苯基)-2-乙磺酰基噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(D5)



合成方法同化合物 A5，得白色固体，收率 77.5%，记作 D5。粗品未经纯化，直接投下一步。

4、合成 6-(2-甲基苯基)-2-对甲基苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮 (编号: JWX-A0414)

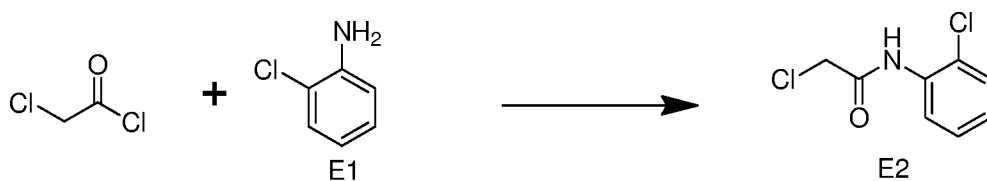


合成方法同化合物 JWX-A0824。得白色固体，收率 34.7%，记作 JWX-A0414。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 – 7.31 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.70, 166.45, 155.81, 150.69, 137.63, 136.89, 136.05, 133.06, 131.23, 130.07, 129.96, 128.84, 127.47, 119.23, 108.15, 20.93, 17.67.

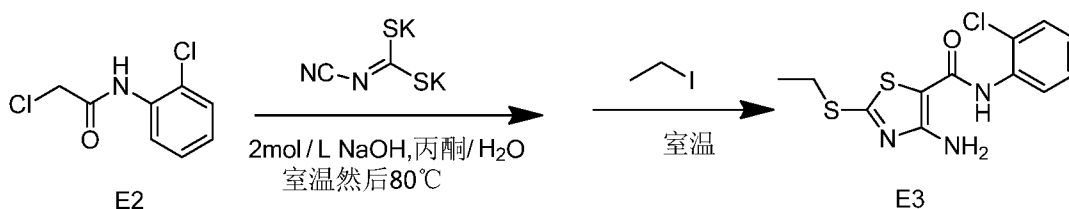
实施例 38: 制备 6-(2-氯苯基)-2-对甲基苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮 (编号: JWX-A0415)

1、合成 2-氯-N-(2-氯苯基)乙酰胺(E2)



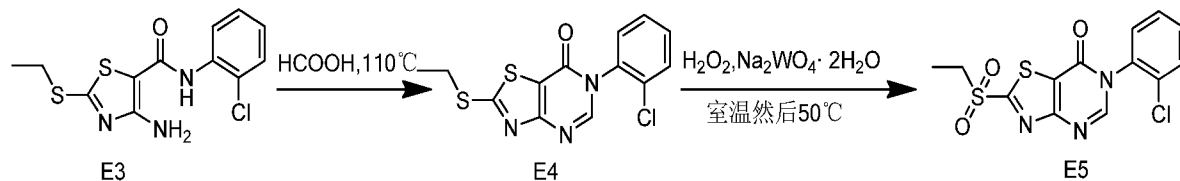
合成方法同化合物 A2，得白色固体，收率 75.5%，记作 E2。粗品未经纯化，直接投下一步。

2、合成 4-氨基-N-(2-氯苯基)-2-乙硫基噻唑-5-甲酰胺(E3)



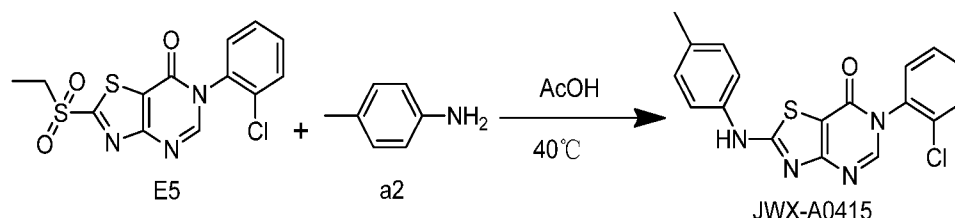
合成方法同化合物 A3, 得黄色固体, 收率 77.2%, 记作 E3。

3、合成 6-(2-氯苄基)-2-乙磺酰基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(E5)



合成方法同化合物 A5, 得黄色固体, 收率 63.4%, 记作 E5。粗品未经纯化, 直接投下一步。

4、合成 6-(2-氯苄基)-2-对甲基苯氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A0415)

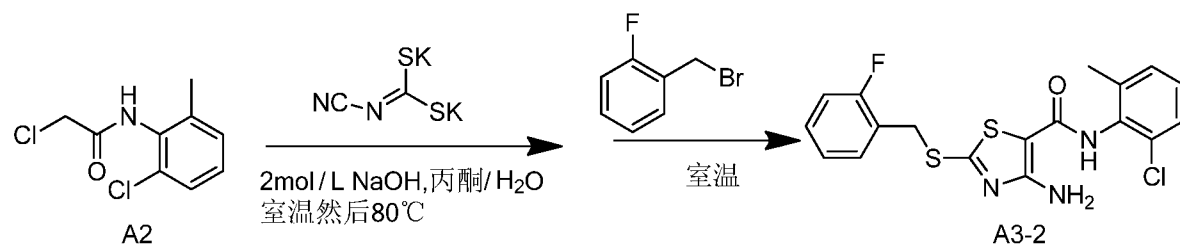


合成方法同化合物 JWX-A0824。得黄色固体, 收率 49.8%, 记作 JWX-A0415。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.85, 166.42, 155.50, 150.62, 137.55, 135.11, 133.17, 132.01, 131.80, 131.14, 130.48, 130.09, 128.82, 119.30, 107.92, 20.94.

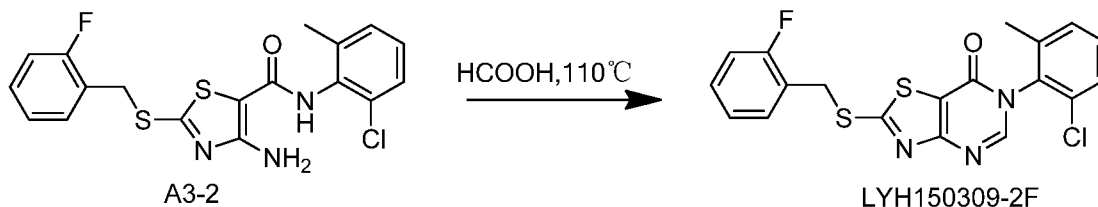
实施例 39: 制备 6-(2-氯-6-甲基苄基)-2-(2-氟苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150309-2F)

1、合成 4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-(2-氟苄基)硫基噻唑-5-甲酰胺(A3-2)



合成方法同 A3-1, 得黄色固体, 收率 65.8%, 记作 A3-2。

2、合成 6-(2-氯-6-甲基苄基)-2-(2-氟苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150309-2F)

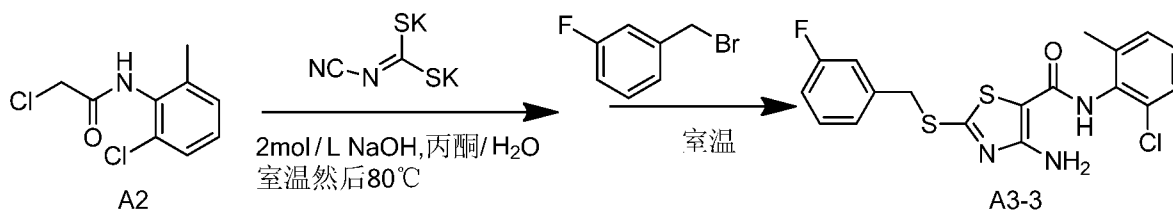


合成方法同 JWX-A1223, 得黄色固体, 收率 44.1%, 记作 LYH150309-2F。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (s, 1H), 7.65 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.39 (tt, $J = 5.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.04, 166.18, 159.78, 155.08, 151.34, 139.06, 133.54, 132.16, 132.01, 131.97, 131.63, 130.82, 130.74, 130.34, 128.11, 125.20, 125.17, 123.36, 123.22, 116.97, 116.19, 115.98, 31.24, 18.13.

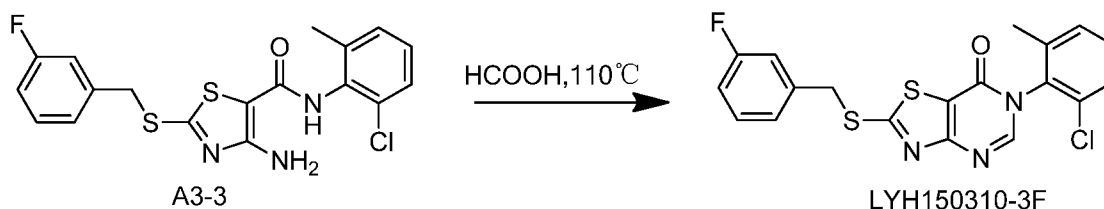
10 实施例 40: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-氟苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150310-3F)

1、合成 4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-氟苄基)硫基噻唑-5-甲酰胺(A3-3)



合成方法同 A3-1, 得黄色固体, 收率 84.5%, 记作 A3-3。

15 2、合成 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-氟苄基)硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150310-3F)

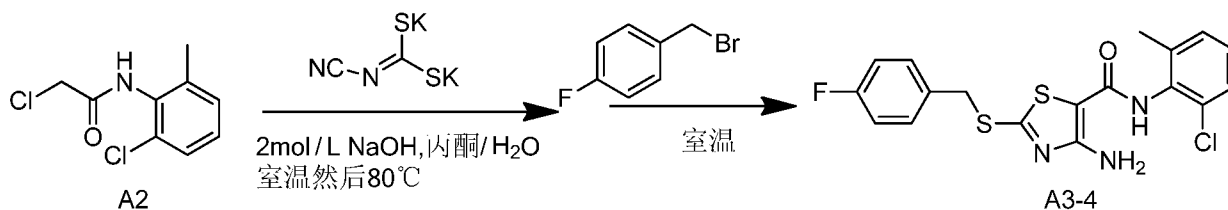


合成方法同 JWX-A1223, 得黄色固体, 收率 32.2%, 记作 LYH150310-3F。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 5H), 7.15 (ddd, $J = 9.4, 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.39, 166.17, 163.75, 161.32, 155.06, 151.33, 139.41, 139.33, 139.06, 133.54, 132.17, 131.62, 131.15, 131.07, 130.33, 128.11, 125.77, 116.91, 116.51, 116.29, 115.27, 115.06, 36.79, 18.14.

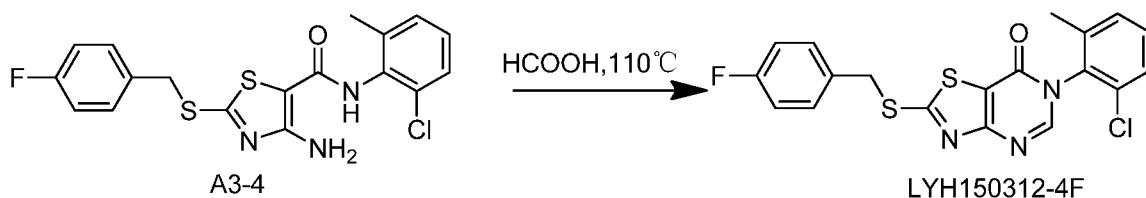
实施例 41: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-氟苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150312-4F)

1、合成 4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-氟苄基)硫基噻唑-5-甲酰胺(A3-4)



5 合成方法同 A3-1, 得黄色固体, 收率 73.5%, 记作 A3-4。

2、合成 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-氟苄基)硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150312-4F)



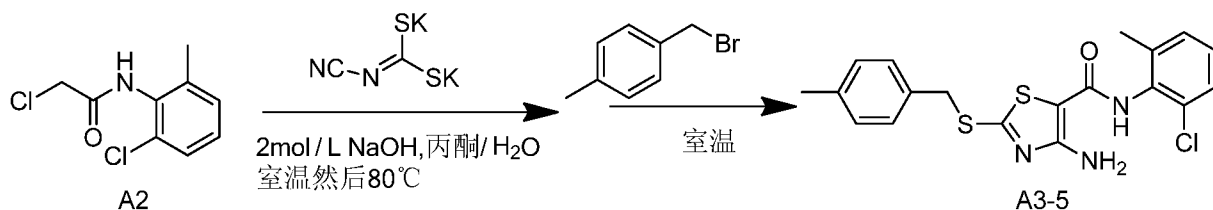
合成方法同 JWX-A1223, 得黄色固体, 收率 25.6%, 记作 LYH150312-4F。

10 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175.55, 166.20, 163.34, 155.05, 151.31, 139.06, 133.55, 132.66, 132.63, 132.17, 131.77, 131.69, 131.62, 130.33, 128.11, 116.82, 116.08, 115.87, 36.65, 18.13.

15

实施例 42: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-甲基苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150318-4Me)

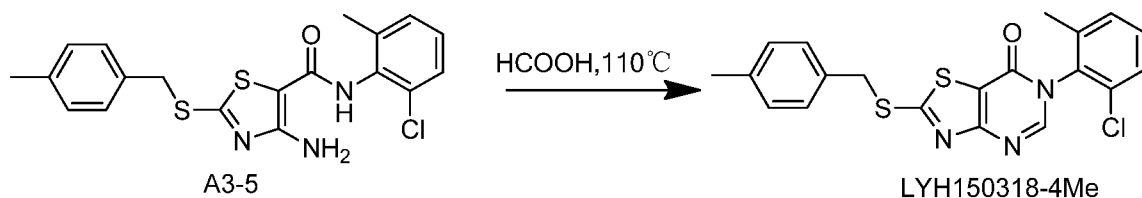
1、合成 4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-甲基苄基)硫基噻唑-5-甲酰胺(A3-5)



20

合成方法同 A3-1, 得黄色固体, 收率 77.8%, 记作 A3-5。

2、合成 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-甲基苄基)硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150318-4Me)

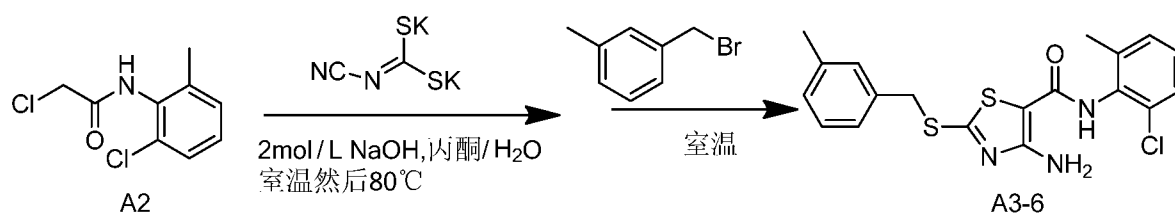


合成方法同 JWX-A1223, 得黄色固体, 收率 63.8%, 记作 LYH150318-4Me。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.83, 175.75, 166.23, 155.04, 151.29, 139.05, 137.65, 133.55, 133.03, 132.17, 131.62, 130.33, 129.72, 129.56, 128.11, 116.71, 37.33, 21.19, 18.13.

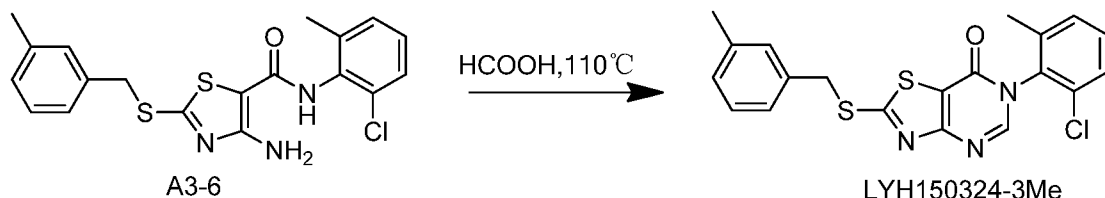
实施例 43: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-甲基苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150324-3Me)

1、合成4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-甲基苄基)硫基噻唑-5-甲酰胺 (A3-6)



合成方法同 A3-1, 得黄色固体, 收率 85.3%, 记作 A3-6。

2、合成6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-甲基苄基)硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150324-3Me)

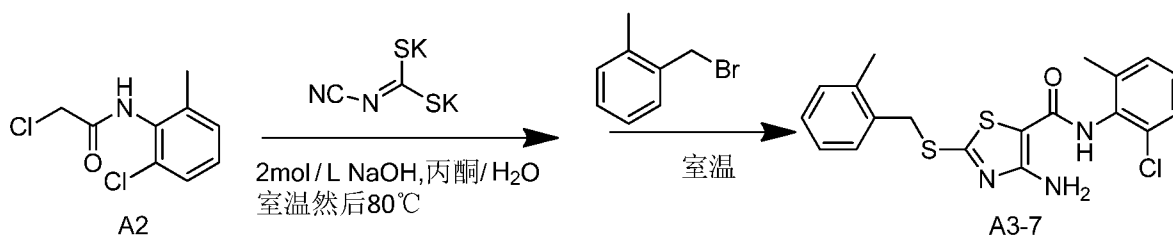


合成方法同 JWX-A1223, 得黄色固体, 收率 30.2%, 记作 LYH150324-3Me。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.80, 166.23, 151.32, 139.05, 138.36, 135.97, 133.54, 130.12, 129.00, 128.10, 116.74, 21.41, 18.12.

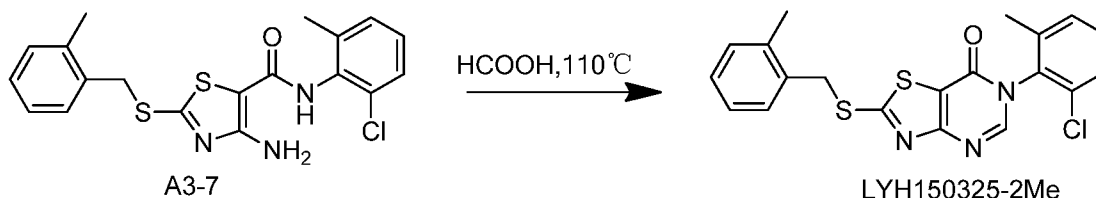
实施例 44: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(2-甲基苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150325-2Me)

1、合成4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(2-甲基苄基)硫基噻唑-5-甲酰胺 (A3-7)



合成方法同 A3-1, 得黄色固体, 收率 78.9%, 记作 A3-7。

2、合成6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(2-甲基苄基)硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150325-2Me)



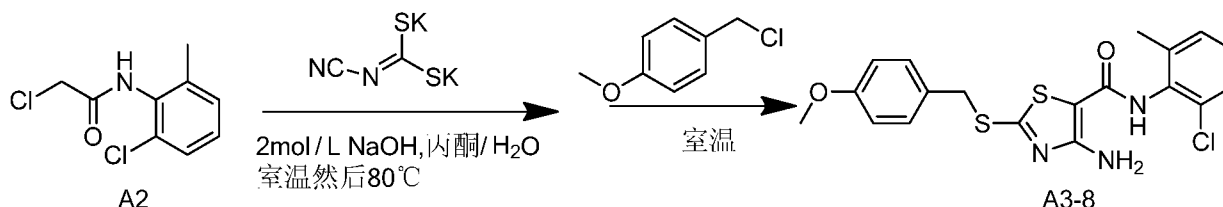
10 合成方法同 JWX-A1223, 得黄色固体, 收率 63.9%, 记作 LYH150325-2Me。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.28 – 7.17 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.52, 166.23, 155.07, 151.32, 139.06, 137.49, 133.53, 132.16, 131.63, 131.02, 130.55, 130.34, 128.74, 128.11, 126.73, 116.81, 36.11, 19.32, 18.13.

15

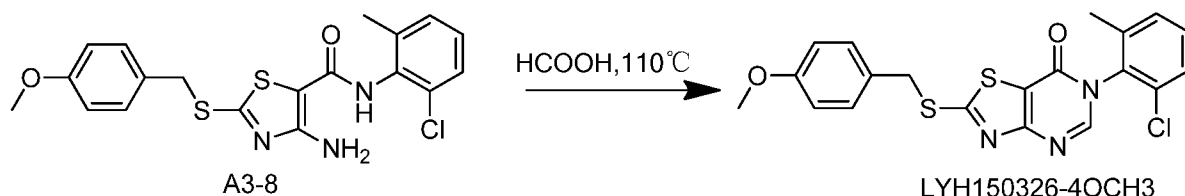
实施例 45: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150326-4OCH3)

1、合成4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)硫基噻唑-5-甲酰胺 (A3-8)



合成方法同 A3-1, 得黄色固体, 收率 52.8%, 记作 A3-8。

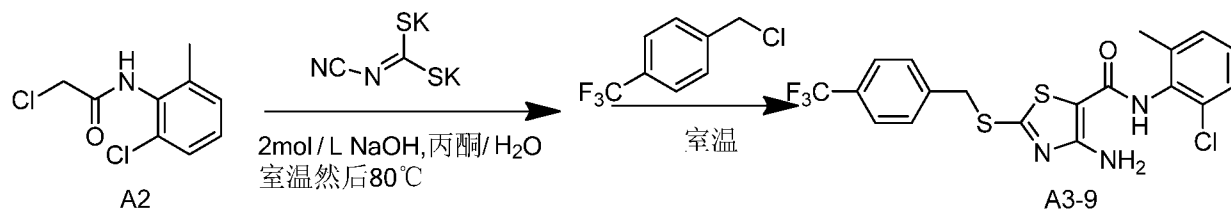
2、合成6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-甲氧基苄基)硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶

-7(6H)-酮(编号: LYH150326-4OCH3)

合成方法同 JWX-A1223, 得黄色固体, 收率 47.0%, 记作 LYH150326-4OCH3。

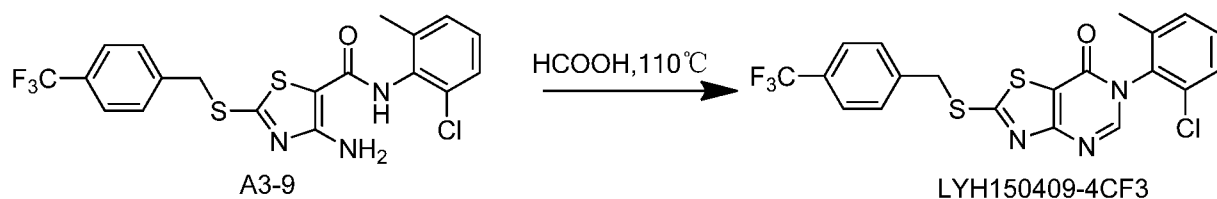
- 5 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175.87, 166.24, 159.38, 155.05, 151.30, 139.06, 133.57, 132.17, 131.62, 130.96, 130.34, 128.11, 127.79, 116.68, 114.57, 55.59, 37.17, 18.13.

10

实施例 46: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苄基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150409-4CF3)**1、合成4-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苄基)噻基噻唑-5-甲酰胺 (A3-9)**

15

合成方法同 A3-1, 得黄色固体, 收率 58.9%, 记作 A3-9。

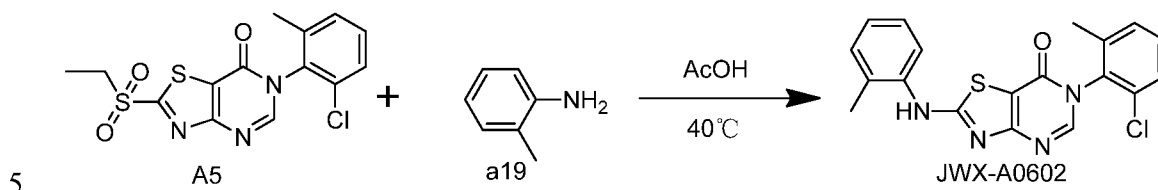
2、合成6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苄基)噻基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150409-4CF3)

- 20 合成方法同 JWX-A1223, 得黄色固体, 收率 52.4%, 记作 LYH150409-4CF3。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.77 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.58 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175.25, 166.17, 155.05, 151.35, 141.69, 139.06, 133.53, 132.16, 131.63, 130.42, 130.34, 128.11, 126.02, 125.98,

116.96, 36.70, 18.13.

实施例 47: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(2-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A0602)

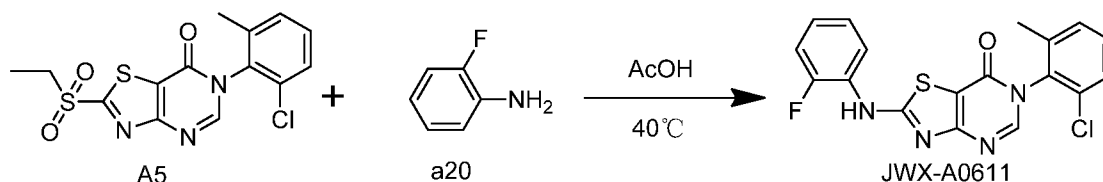


合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 75.5%, m.p. 为 268-270 °C, 记作 JWX-A0602。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.28, 166.73, 155.03, 150.65, 139.11, 137.99, 134.09, 132.57, 132.33, 131.51, 131.34, 130.18, 128.03, 127.37, 126.92, 124.98, 107.91, 18.20, 18.17.

10

15 **实施例 48: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(2-氟苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A0611)**

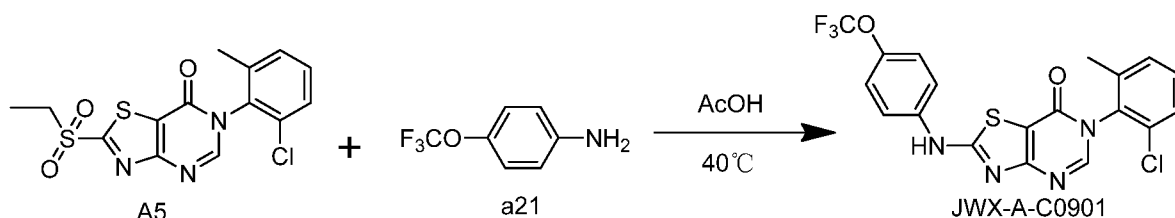


合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 74.7%, m.p. 为 181-183 °C, 记作 JWX-A0611。

20 ¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.77, 166.08, 155.20, 154.73, 152.29, 150.74, 139.09, 134.01, 132.29, 131.40, 130.22, 128.05, 125.84, 125.77, 125.38, 125.34, 123.16, 116.30, 116.11, 109.15, 18.16.

25

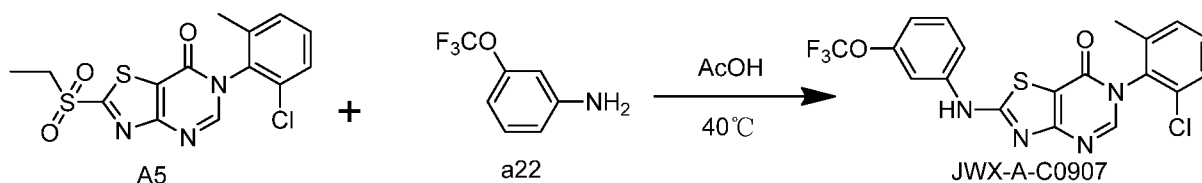
实施例 49: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(4-三氟甲氧基苯氨基)噻唑并[4,5-d]

嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0901)

合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 82.8%, m.p. 为 213-215 °C, 记作 JWX-A-C0901。

- 5 ^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 4H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.56, 166.27, 155.18, 150.87, 144.02, 139.18, 139.10, 133.99, 132.29, 131.44, 130.25, 128.08, 122.63, 120.35, 108.77, 18.19.

10 **实施例 50: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-三氟甲氧基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0907)**

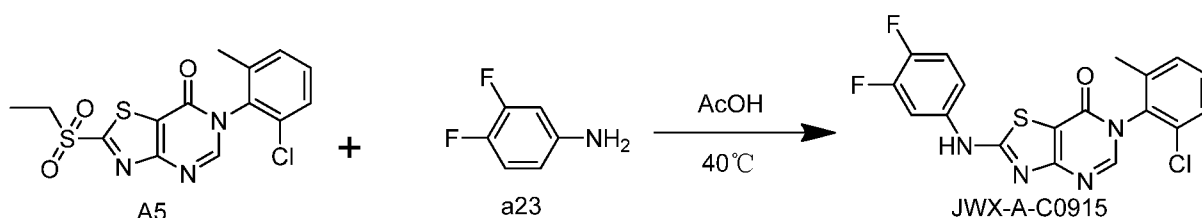


合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 68.8%, m.p. 为 247-249 °C, 记作 JWX-A-C0907。

- 15 ^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 – 7.33 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.36, 166.11, 155.19, 150.89, 149.30, 141.56, 139.08, 133.95, 132.27, 131.43, 131.38, 130.23, 128.06, 121.86, 119.31, 117.62, 115.55, 111.05, 18.15.

20

实施例 51: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3,4-二氟苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0915)

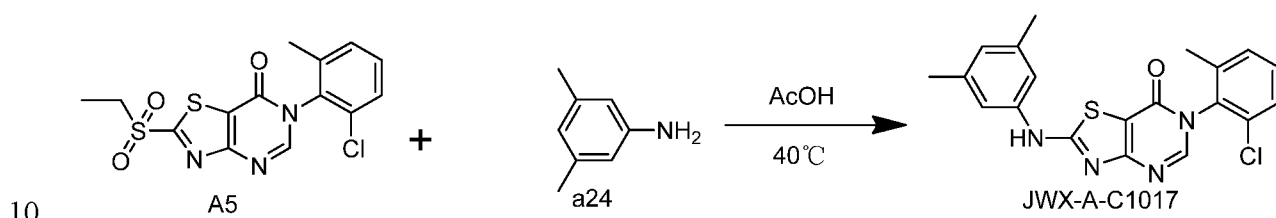


合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 67.7%, m.p. 为 255-258 °C, 记作 JWX-A-C0915。

℃, 记作 JWX-A-C0915。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.35 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (ddd, $J = 12.9, 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.45, 166.15, 155.15, 150.88, 148.50, 148.37, 146.99, 144.59, 144.46, 139.07, 133.95, 132.27, 131.42, 130.22, 128.06, 118.47, 118.29, 115.44, 108.76, 108.25, 108.04, 18.16.

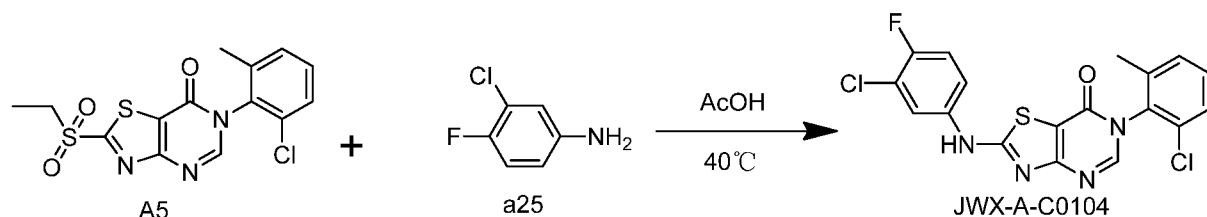
实施例 52: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(2,4-二甲基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C1017)



合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 95.4%, m.p.为 152-154℃, 记作 JWX-A-C1017。

15 ^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.05, 166.47, 155.11, 150.70, 139.84, 139.10, 138.87, 134.05, 132.31, 131.37, 130.20, 128.04, 125.78, 117.04, 108.08, 21.61, 18.16.

20 **实施例 53: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(3-氯-4-氟苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0104)**

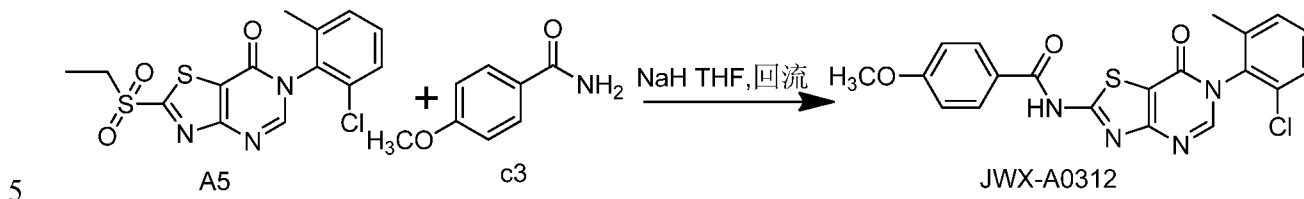


合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体, 收率 94.5%, m.p.为 265-267℃, 记作 JWX-A-C0104。

25 ^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.34 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 6.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.47, 166.17, 155.17, 154.82, 152.40, 150.92, 139.09, 137.21, 133.96, 132.29, 131.46, 130.25, 128.08, 120.36, 120.19, 120.01,

119.46, 119.39, 117.99, 117.77, 108.84, 18.19.

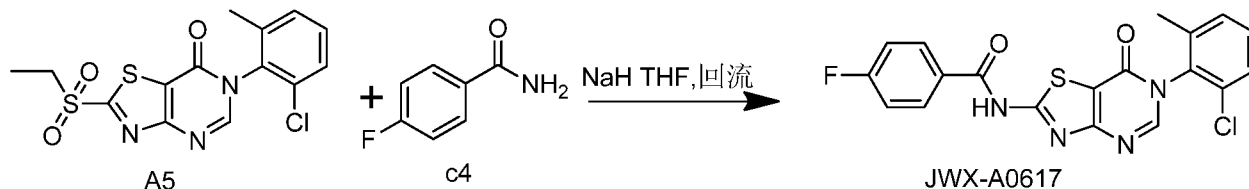
实施例 54: 制备 *N*-(6-(2-氯-6-甲基苯基)-7-氧代-6,7-二氢噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯甲酰胺(编号: JWX-A0312)



合成方法同化合物 JWX-A0828。黄色固体, 收率 74.4%, m.p. 为 261-264 °C, 记作 JWX-A0312。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 – 7.40 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.03, 165.08, 163.83, 163.77, 156.15, 150.89, 139.13, 133.98, 132.32, 131.43, 131.15, 130.24, 128.07, 123.52, 114.54, 111.64, 56.06, 18.19.

实施例 55: 制备 *N*-(6-(2-氯-6-甲基苯基)-7-氧代-6,7-二氢噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)-4-氟苯甲酰胺(编号: JWX-A0617)

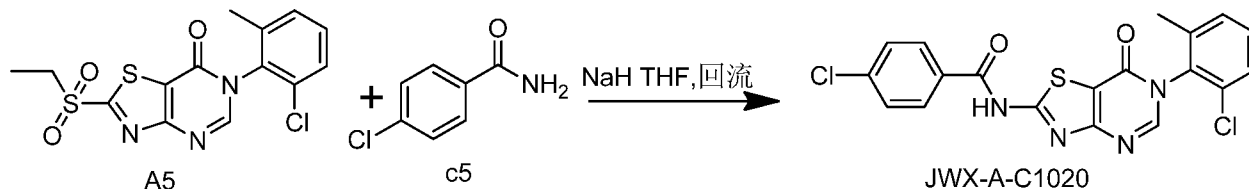


合成方法同化合物 JWX-A0828。白色固体, 收率 42.9%, m.p. 为 335-337 °C, 记作 JWX-A0617。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 – 8.08 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 4H), 2.15 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.80, 164.86, 163.74, 156.12, 151.07, 139.12, 133.93, 132.29, 132.02, 131.93, 131.50, 130.28, 128.10, 116.49, 116.27, 111.74, 18.19.

实施例 56: 制备 *N*-(6-(2-氯-6-甲基苯基)-7-氧代-6,7-二氢噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)-4-氯苯甲酰胺(编号: JWX-A-C1020)

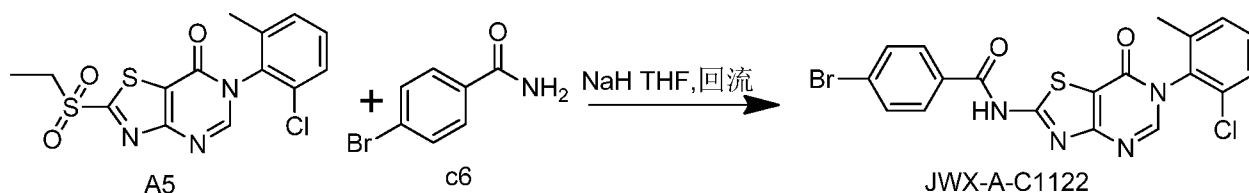
25



合成方法同化合物 JWX-A0828。白色固体，收率 33.6%，m.p.为 312-314 °C，记作 JWX-A-C1020。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.5, 7.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.95, 164.79, 163.74, 156.11, 151.10, 139.12, 138.79, 133.93, 132.29, 131.50, 130.90, 130.43, 130.29, 129.39, 128.10, 111.79, 18.19.

10 **实施例 57: 制备 *N*-(6-(2-氯-6-甲基苯基)-7-氧代-6,7-二氢噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)-4-溴苯甲酰胺(编号: JWX-A-C1122)**

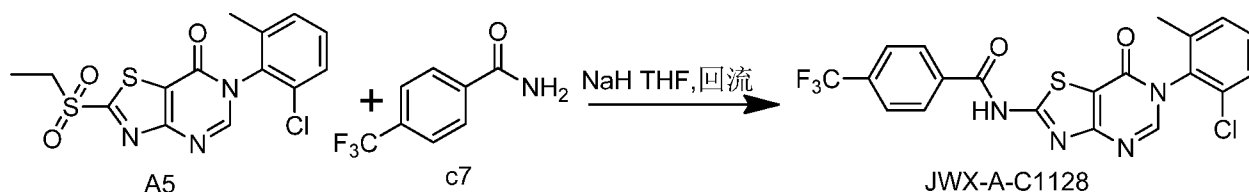


合成方法同化合物 JWX-A0828。白色固体，收率 59.5%，m.p.为 335-337 °C，记作 JWX-A-C1122。

15 ¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 2H), 2.15 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.12, 164.77, 163.74, 156.11, 151.08, 139.12, 133.93, 132.32, 131.49, 130.99, 130.80, 130.28, 128.09, 127.91, 110.00, 18.19.

20

实施例 58: 制备 *N*-(6-(2-氯-6-甲基苯基)-7-氧代-6,7-二氢噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(编号: JWX-A-C1128)

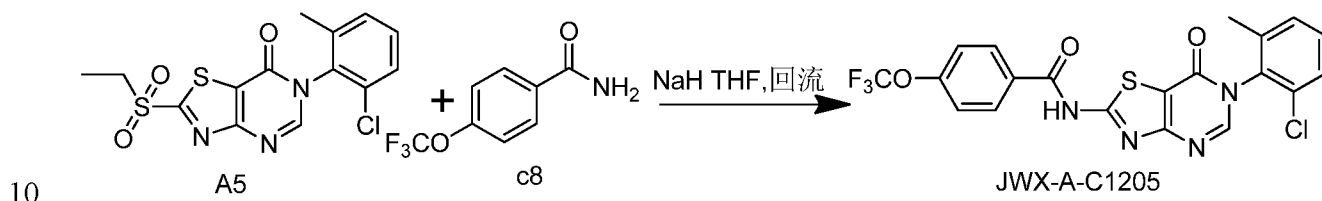


合成方法同化合物 JWX-A0828。白色固体，收率 87.3%，m.p.为 282-285 °C。

℃, 记作 JWX-A-C1128。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.98, 164.74, 163.70, 156.16, 151.17, 139.16, 135.51, 133.95, 133.68, 133.36, 133.04, 132.73, 132.33, 131.54, 130.33, 129.97, 128.14, 126.19, 125.58, 122.87, 111.93, 18.23.

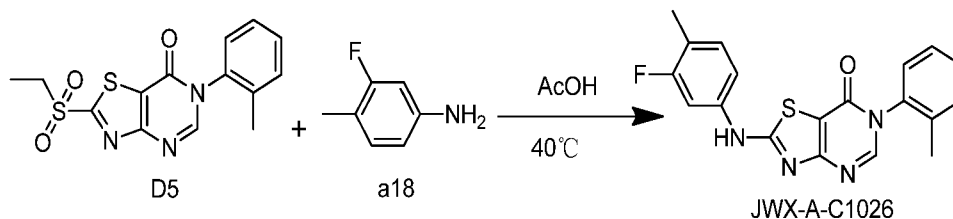
实施例 59: 制备 *N*-(6-(2-氯-6-甲基苯基)-7-氧代-6,7-二氢噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)-4-三氟甲氧基苯甲酰胺(编号: JWX-A-C1205)



合成方法同化合物 JWX-A0828。白色固体, 收率 73.6%, m.p.为 134-136℃, 记作 JWX-A-C1205。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 6.7, 4.7 Hz, 3H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.70, 164.81, 163.77, 156.17, 152.15, 151.13, 139.18, 133.98, 132.35, 131.59, 131.53, 130.63, 130.32, 128.14, 121.71, 121.31, 119.15, 111.88, 18.22.

20 **实施例60: 制备6-(2-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A-C1026)**

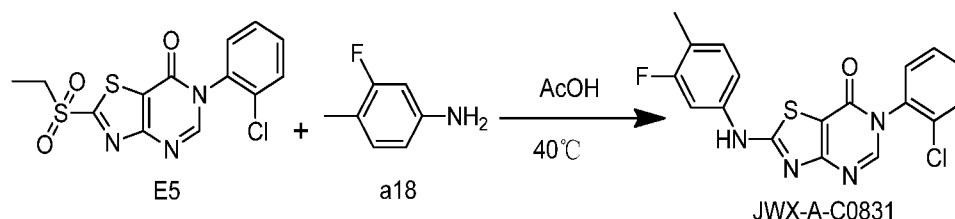


合成方法同化合物JWX-A0824。黄色固体, 收率47.8%, m.p.为252-254℃, 记作JWX-A-C1026。

^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 4H), 7.30 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.14, 166.17, 159.78, 155.85, 150.84, 139.38, 139.27, 136.83, 136.02, 132.34, 132.27, 131.24, 130.01, 128.84, 127.49, 119.11,

118.93, 114.58, 108.61, 105.88, 105.61, 17.64, 14.14.

实施例61: 制备6-(2-氯苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0831)

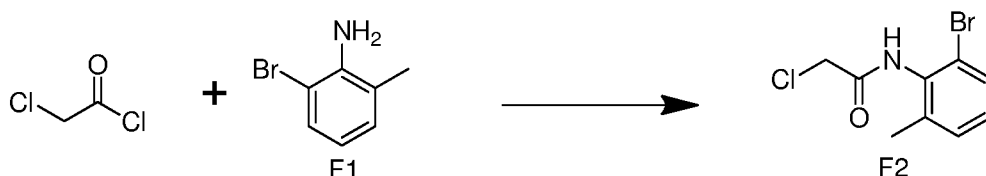


合成方法同化合物JWX-A0824。白色固体, 收率72.4%, m.p.为251-253℃, 记作JWX-A-C0831。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.23 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 15.6, 8.1$ Hz, 3H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.32, 166.14, 162.17, 159.78, 155.53, 150.76, 139.32, 139.22, 135.04, 132.37, 132.30, 131.97, 131.84, 131.12, 130.48, 128.84, 119.23, 119.06, 114.70, 108.40, 105.98, 105.71, 14.14.

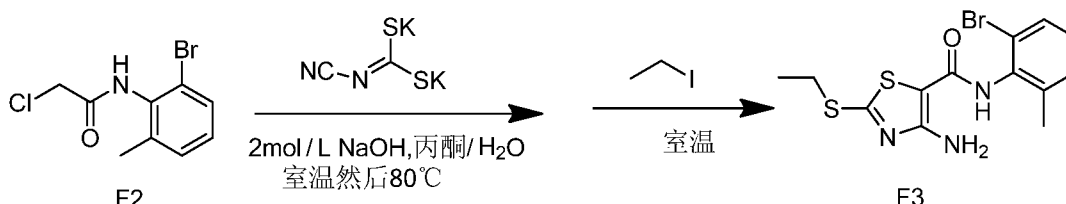
实施例62: 制备6-(2-溴-6-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0106)

1、合成2-氯-N-(2-溴-6-甲基苯基)乙酰胺(F2)



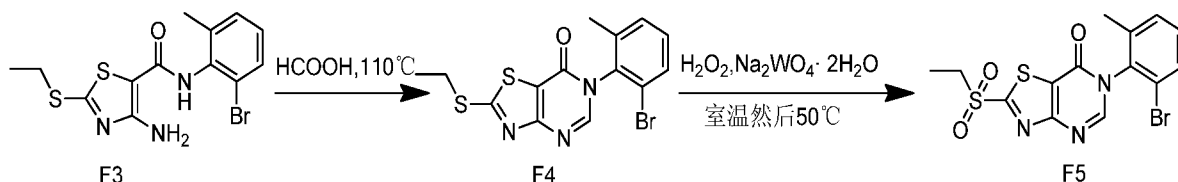
合成方法同化合物A2, 得白色固体, 收率50.3%, 记作F2。粗品未经纯化, 直接投下一步。

2、合成4-氨基-N-(2-溴-6-甲基苯基)-2-乙硫基噻唑-5-甲酰胺(F3)



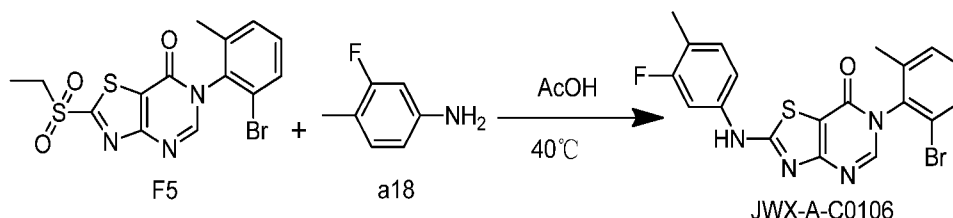
合成方法同化合物A3, 得黄色固体, 收率80.4%, 记作F3。

3、合成6-(2-溴-6-甲基苯基)-2-乙磺酰基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(F5)



合成方法同化合物 A5，得白色固体，收率 69.9%，记作 F5。粗品未经纯化，直接投下一步。

4、合成 6-(2-溴-6-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0106)

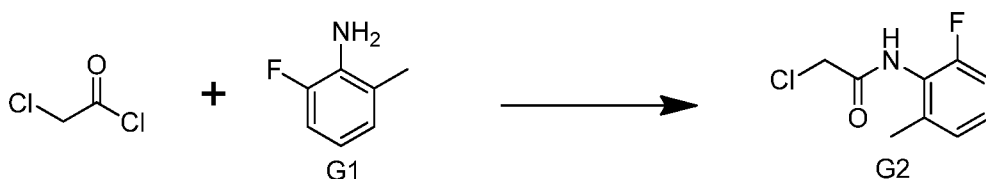


合成方法同化合物 JWX-A0824。白色固体，收率 65.8%，m.p. 为 262-264°C，记作 JWX-A-C0106。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 16.2, 10.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.45, 166.32, 162.20, 159.80, 155.11, 150.88, 139.32, 139.21, 139.14, 135.56, 132.40, 132.34, 131.78, 131.24, 130.80, 123.01, 119.31, 119.13, 114.76, 108.59, 106.03, 105.76, 18.51, 14.18.

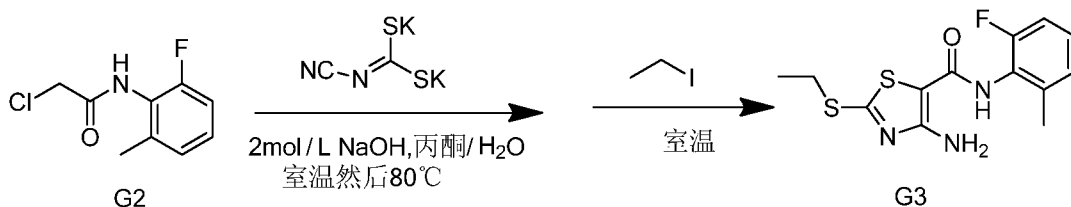
实施例 63: 制备 6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0111)

1、合成 2-氯-N-(2-氟-6-甲基苯基)乙酰胺(G2)



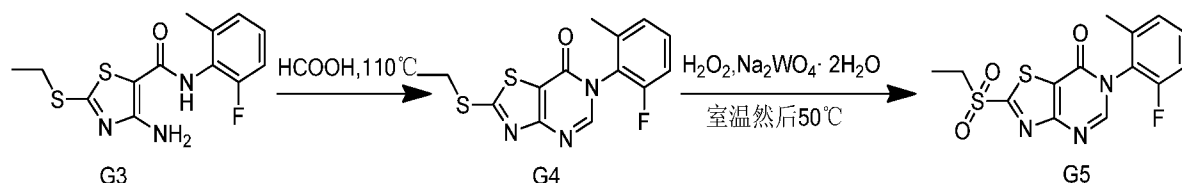
合成方法同化合物 A2，得白色固体，收率 95.0%，记作 G2。粗品未经纯化，直接投下一步。

2、合成 4-氨基-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-乙硫基噻唑-5-甲酰胺(G3)



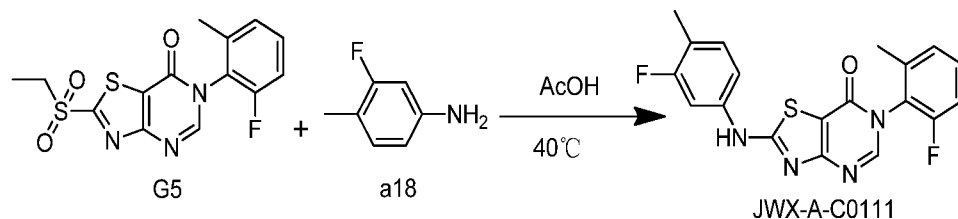
合成方法同化合物 A3，得黄色固体，收率 63.2%，记作 G3。

3、合成 6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-乙磺酰基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(G5)



- 5 合成方法同化合物 A5, 得白色固体, 收率 78.6%, 记作 G5。粗品未经纯化, 直接投下一步。

4、合成6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A-C0111)

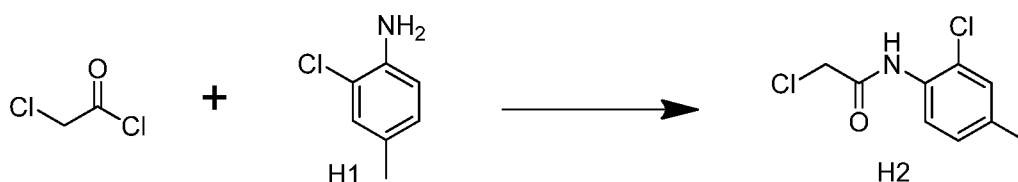


- 10 合成方法同化合物JWX-A0824。白色固体，收率92.9%，m.p.为260-263℃，记作JWX-A-C0111。

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ¹³C- NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.47, 166.27, 162.20, 159.80, 159.32, 156.85, 155.33, 151.07, 139.32, 139.21, 138.97, 132.38, 132.32, 131.61, 131.53, 127.00, 124.28, 124.14, 119.29, 119.11, 114.73, 114.37, 114.17, 108.52, 106.01, 105.74, 17.43, 14.17.

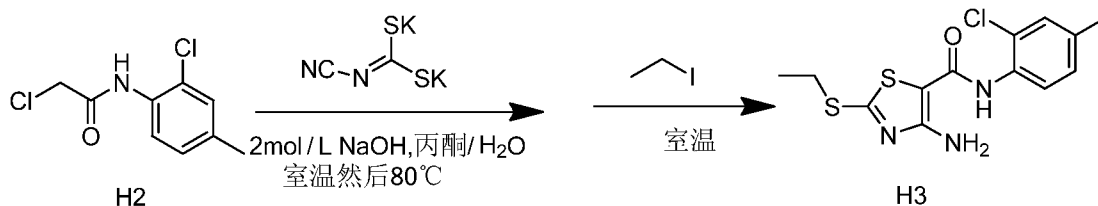
实施例 64: 制备 6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮(编号: JWX-A-C0229)

1、合成 2-氯-N-(2-氯-4-甲基苯基)乙酰胺(H2)



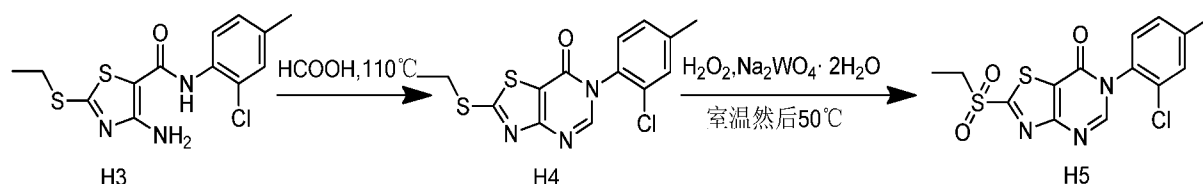
合成方法同化合物A2，得白色固体，收率83.3%，记作H2。粗品未经纯化，直接投下一步。

2、合成 4-氨基-N-(2-氯-4-甲基苯基)-2-乙硫基噻唑-5-甲酰胺(H3)



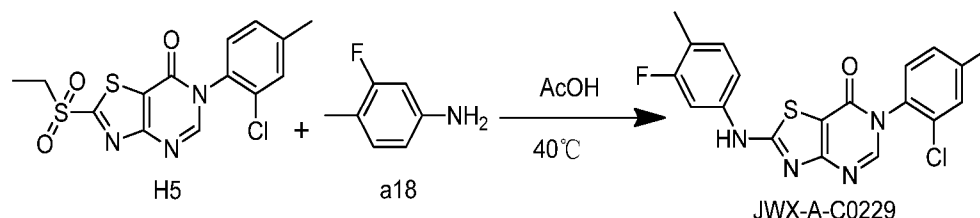
5 合成方法同化合物 A3，得黄色固体，收率 82.3%，记作 H3。

3、合成 6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-乙磺酰基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(H5)



合成方法同化合物 A5，得白色固体，收率 63.8%，记作 H5。粗品未经纯化，直接投下一步。

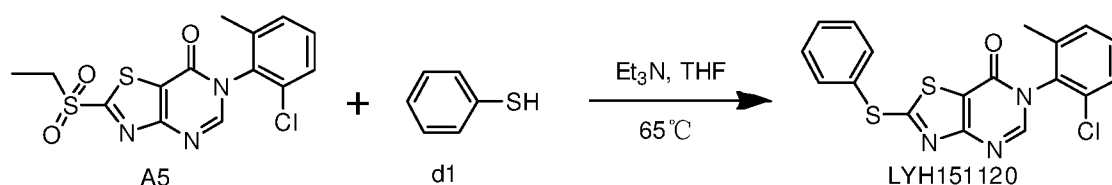
10 4、合成 6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯氨基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: JWX-A-C0229)



合成方法同化合物JWX-A0824。白色固体，收率64.4%，m.p.为254-256℃，记作JWX-A-C0229。

15

实施例 65: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-苯硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH151120)



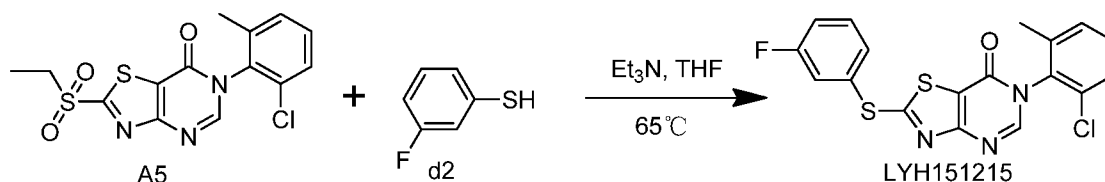
20 将化合物 A5(738 mg, 2 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中，加入苯硫酚 d1(330 mg, 3 mmol)，再加入 2 mL 三乙胺，65℃回流反应 6 h。旋干拌样经柱层析分离纯化(PE:EA =10:1)得白色固体 398 mg，收率 51.6%，记作

LYH151120。

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).

^{13}C - NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 180.44, 166.82, 155.04, 149.35, 138.44, 135.86, 133.37, 132.73, 131.55, 130.91, 130.58, 129.65, 128.31, 128.10, 77.38, 77.07, 76.75, 18.21. HRMS: m/z 理论值 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{OS}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 386.0183; 实测值 386.0197.

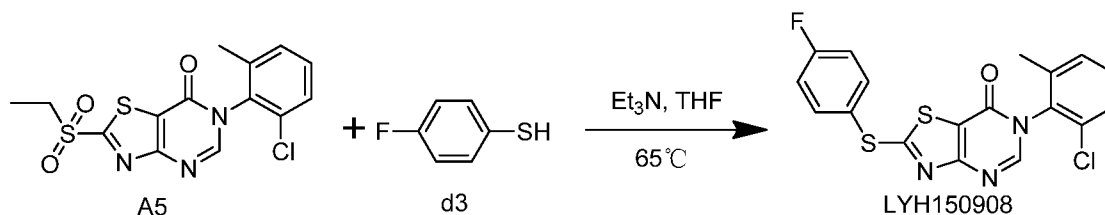
实施例 66: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-间氟苯硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH151215)



合成方法同化合物LYH151120。白色固体，收率76.7%，记作LYH151215。

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 178.56, 166.70, 164.36, 161.86, 155.00, 149.47, 138.42, 133.28, 132.70, 131.92, 131.84, 131.44, 131.40, 130.97, 129.90, 129.82, 129.68, 128.13, 122.67, 122.44, 118.87, 118.66, 77.38, 77.07, 76.75, 18.23.

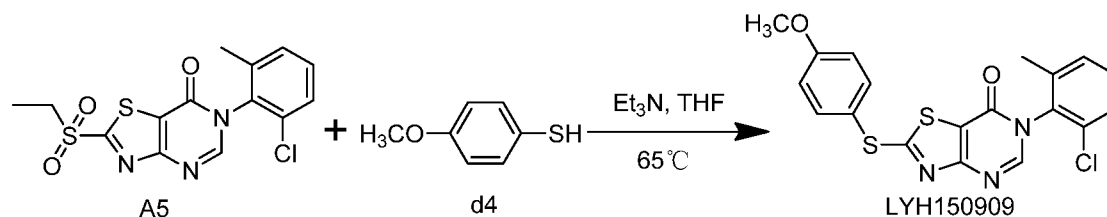
实施例 67: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-对氟苯硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150908)



合成方法同化合物LYH151120。白色固体，收率74.4%，记作LYH150908。

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 2.18 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 180.11, 166.82, 166.00, 163.48, 154.99, 149.46, 138.42, 138.29, 138.20, 133.29, 132.70, 130.96, 129.68, 128.12, 123.57, 123.54, 118.06, 118.00, 117.84, 77.40, 77.08, 76.76, 18.22.

实施例 68: 制备 6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-对甲氧基苯硫基噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮(编号: LYH150909)



5 合成方法同化合物LYH151120。白色固体, 收率65.6%, 记作LYH150909。

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 5.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C - NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.50, 166.97, 162.33, 155.02, 149.31, 138.45, 137.70, 133.38, 132.70,
 10 130.90, 129.66, 128.08, 118.71, 117.84, 116.16, 77.46, 77.14, 76.82, 55.60, 18.23.

活性实验

实验过程如下:

15 (1)向卵母细胞中注射编码 $\alpha 7$ nAChR的cRNA, 使其在细胞膜上成功表达 $\alpha 7$ nAChR;

(2)单独加入100 μM ACh, 记录其引起的 $\alpha 7$ nAChR特征性电流, 作为对照;

(3)洗去ACh;

20 (4)单独加入10 μM 化合物, 若化合物不诱发 $\alpha 7$ nAChR特征性电流, 则认为其不结合于激动剂位点, 可进行下一步操作;

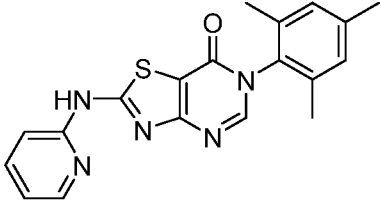
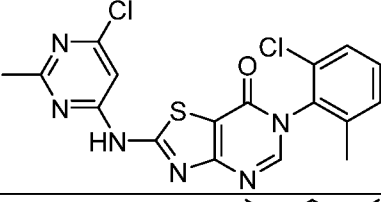
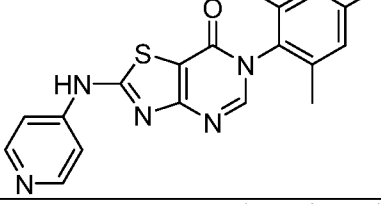
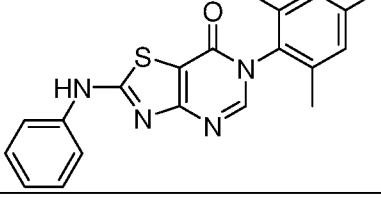
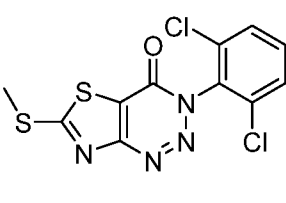
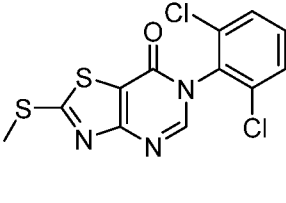
(5)卵母细胞经10 μM 化合物孵育1min后, 同时加入10 μM 化合物和100 μM ACh, 记录此时由ACh引发的电流;

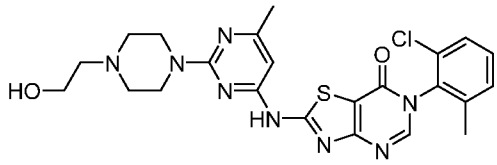
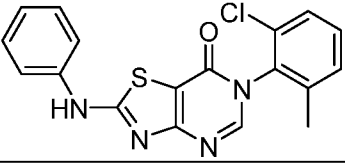
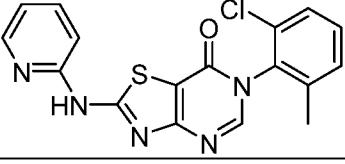
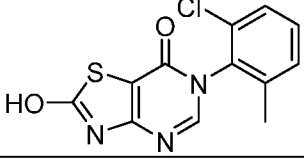
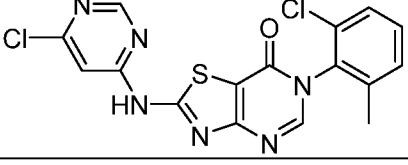
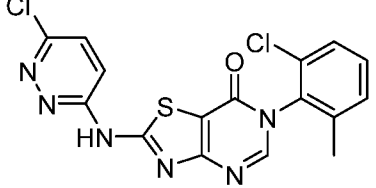
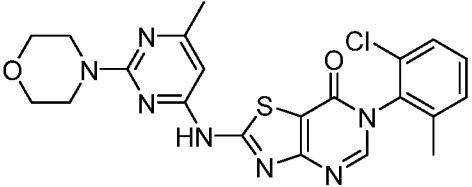
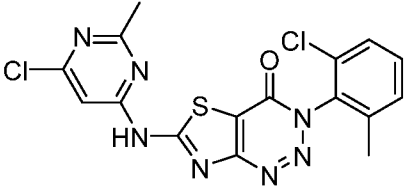
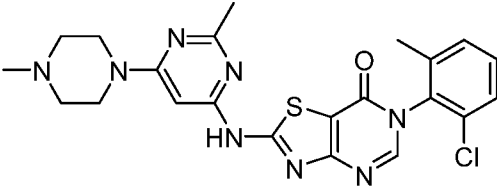
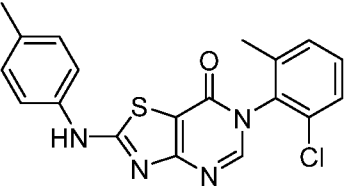
25 (6)比较两次电流在峰值强度和持续时间方面的差异, 以前后两次电流峰值强度的比值表示调节效果(Enhance Rate), 判断化合物是否具有PAM活性, 若活性较好, 则进行后续测试;

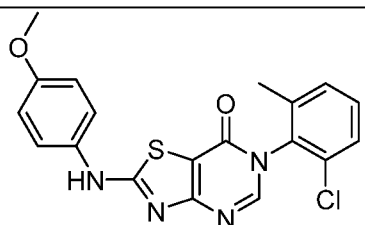
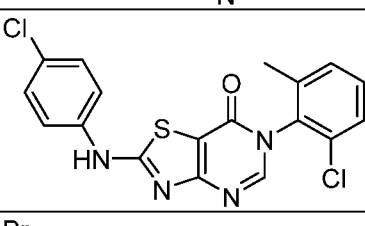
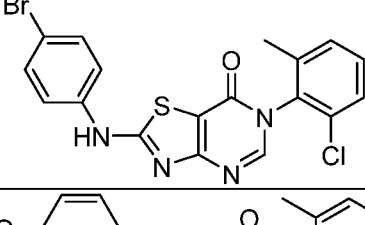
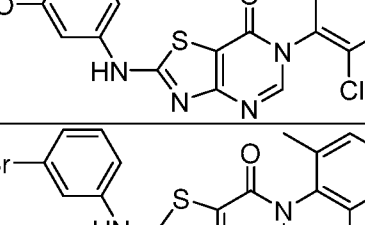
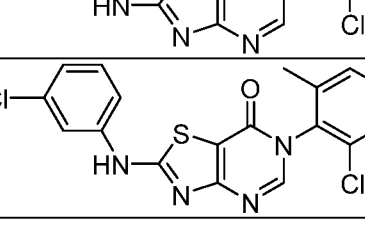
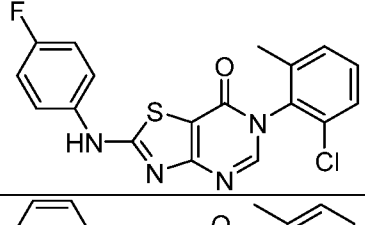
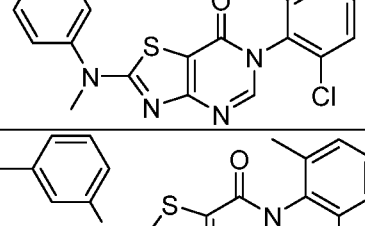
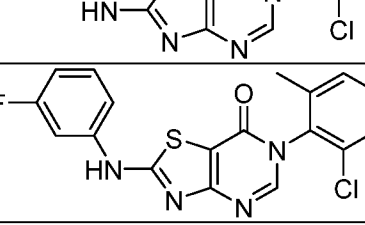
(7)设置浓度梯度, 评价不同浓度的化合物对100 μM ACh引起的 $\alpha 7$ nAChR特征性电流的影响, 同一浓度多次测量, 最终以“均值 $\pm$ 标准差”形式呈现结果;

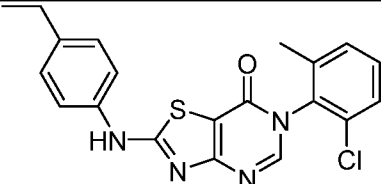
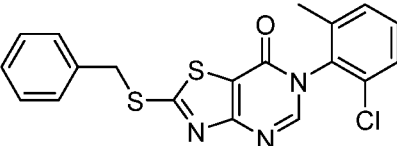
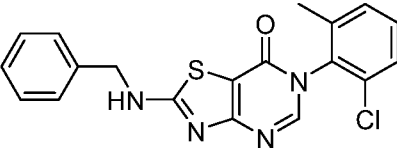
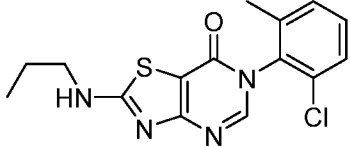
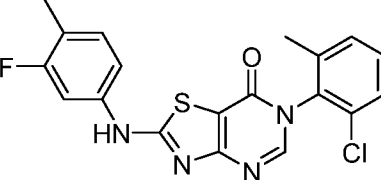
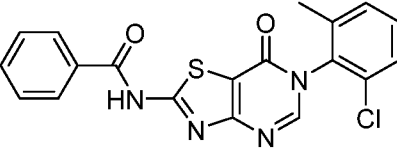
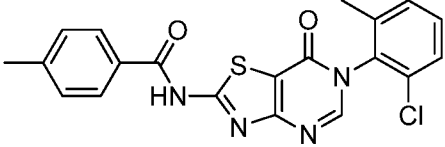
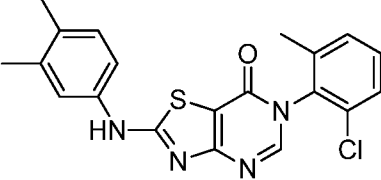
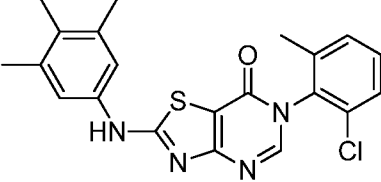
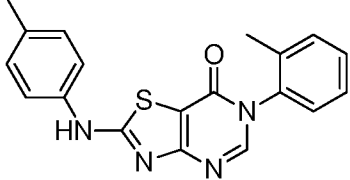
30 (8)采用Hill方程 $I_{\text{normalized}} = E_{\text{max}} / (1 + (\text{EC}_{50}/C)^{nH})$ 拟合量效曲线, 得到

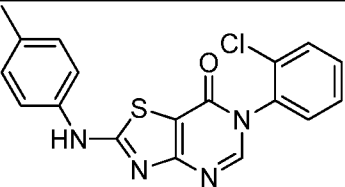
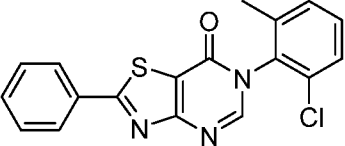
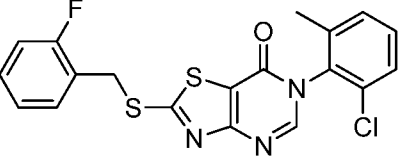
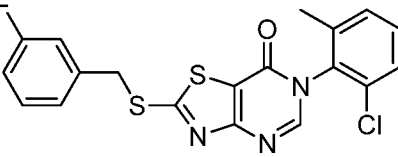
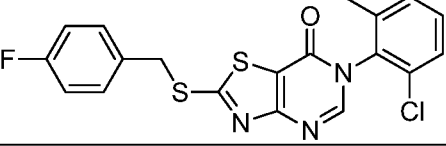
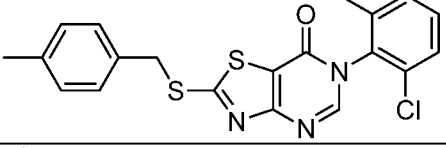
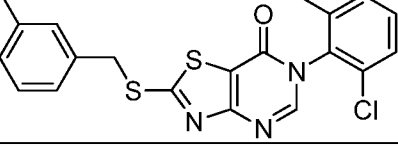
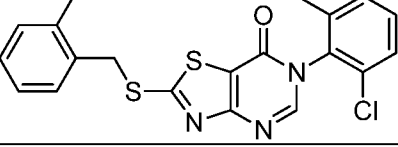
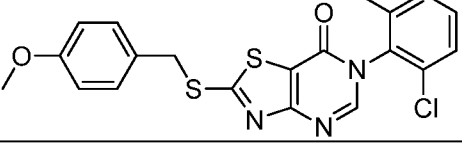
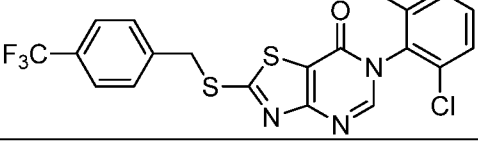
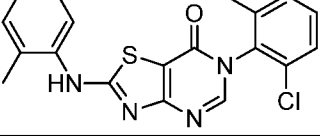
该化合物的EC₅₀值（半数最大效应浓度）和Max mod值（最大程度可调节内源性激动剂乙酰胆碱引起的电流幅度）等活性数据。实验结果列于下表中：

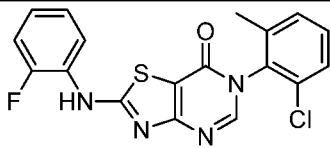
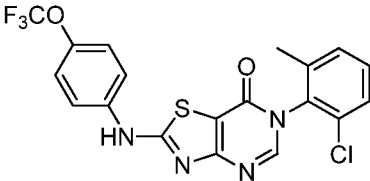
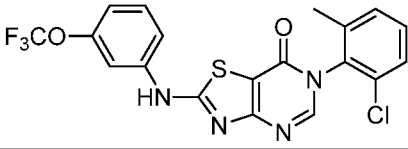
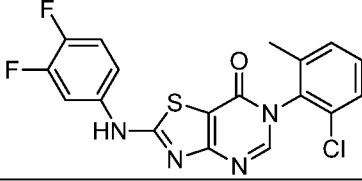
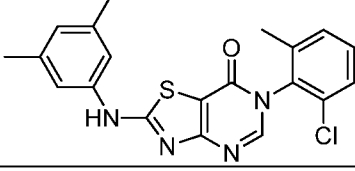
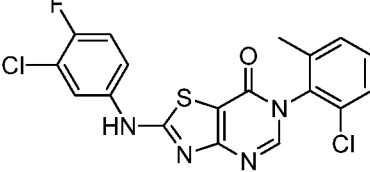
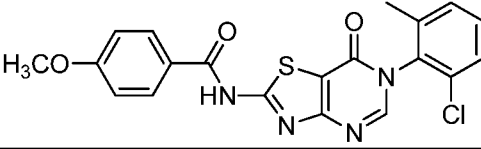
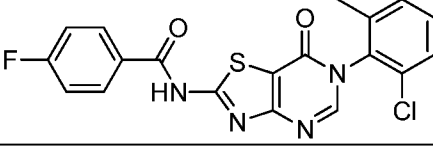
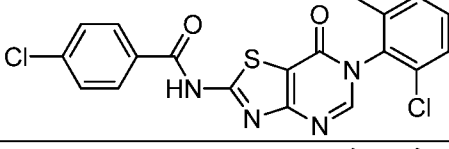
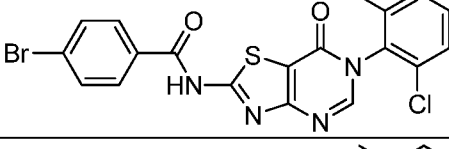
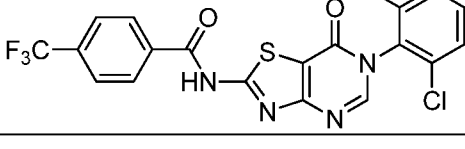
编号	结构	Max Mod 值 (%, 在 10 μM 下)	EC ₅₀ 值 (μM)
LD286		110	100
LD486		320	3.20
LD293		110	100
LD252		110	100
LD496		110	100
LD493		110	100

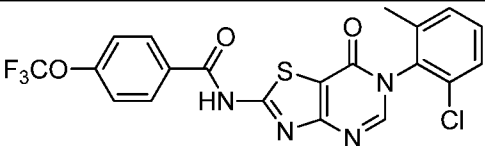
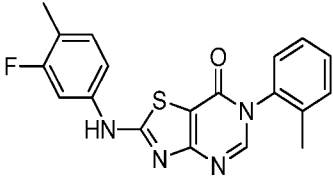
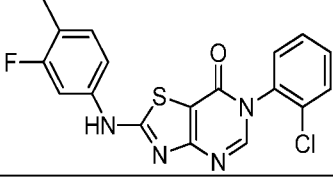
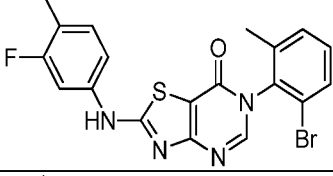
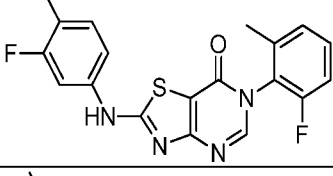
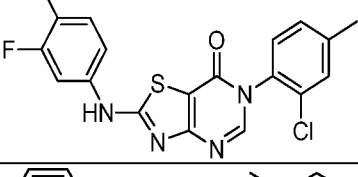
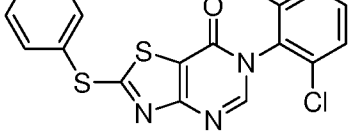
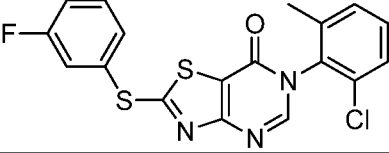
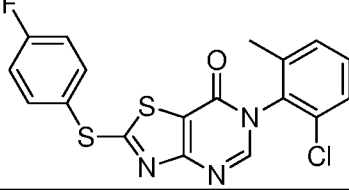
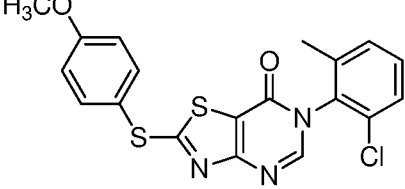
JWX-A0728		110	100
JWX-A0824		300	10
JWX-A0828		110	100
JWX-A0903		110	100
JWX-A0912		200	10
JWX-A0918		110	100
JWX-A1012		110	100
JWX-A3N		110	100
JWX-A1022		110	100
JWX-A1029		1920	7.47

JWX-A1030		200	10
JWX-A1104		200	10
JWX-A1105		150	10
JWX-A1106		150	10
JWX-A1113		200	10
JWX-A1116		300	10
JWX-A1119		250	10
JWX-A1114		150	10
JWX-A1211		1540	8.39
JWX-A1214		450	7.65

JWX-A1218		250	10
JWX-A1223		1860	1.26
JWX-A1228		110	100
JWX-A1229		110	100
JWX-A0108		2370	3.39
JWX-A0121		200	10
JWX-A0310		450	10
JWX-A0315		650	6.99
JWX-A0322		600	3.15
JWX-A0414		150	10

JWX-A0415		680	10
JWX-C1200		110	100
LYH150309-2F		620	4.18
LYH150310-3F		500	10
LYH150312-4F		670	2.87
LYH150318-4Me		300	10
LYH150324-3Me		230	10
LYH150325-2Me		370	10
LYH150326-4OCH3		300	10
LYH150409-4CF3		140	10
JWX-A0602		300	10

JWX-A0611		200	10
JWX-A-C0901		200	10
JWX-A-C0907		150	10
JWX-A-C0915		300	10
JWX-A-C1017		1100	5.02
JWX-A-C0104		500	10
JWX-A0312		630	10
JWX-A0617		150	10
JWX-A-C1020		350	10
JWX-A-C1122		1000	9.80
JWX-A-C1128		200	10

JWX-A-C1205		980	10.76
JWX-A-C1026		300	10
JWX-A-C0831		380	10
JWX-A-C0106		200	10
JWX-A-C0111		110	100
JWX-A-C0229		110	100
LYH151120		380	10
LYH151215		1100	10
LYH150908		200	10
LYH150909		110	100

由上表中的实验结果可以看出, 本申请的化合物均具有一定的 $\alpha 7$ nAChR 正向变构调节活性。

药效实施例(LD486)

5 1、LD486 不影响内源性配体与放射性配体 [^3H]-Methyllycaconitine(美国 Radiolabeled Chemicals 公司)([^3H]-MLA)的结合

利用放射性同位素配体结合实验 (Wallace, T.L., Callahan, P.M., Tehim, A., Bertrand, D., Tombaugh, G., Wang, S., Xie, W., Rowe, W.B., Ong, V., Graham, E., Terry, A.V., Jr., Rodefer, J.S., Herbert, B., Murray, M., Porter, R.,
10 Santarelli, L., Lowe, D.A., The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. **2011**, 336, 242-253), 在逐渐提高内源性配体拮抗剂 PNU-282987(美国 sigma 公司)或 LD486 的浓度情况下取代结合于大鼠脑细胞膜的 [^3H]-Methyllycaconitine 放射性配体的速率曲线, 结果如图 1 所示。从图 1 可以看出, 随着 PNU-282987 浓度逐渐增加, [^3H]-MLA 的结合量逐
15 渐减少, K_i 值为 34.1 ± 4.3 nM; 而对于化合物 LD486, 其浓度加至 10 μM 时仍不会减少 [^3H]-MLA 与大鼠海马区 $\alpha 7$ nAChR 的结合, 说明 LD486 与 $\alpha 7$ nAChR 的结合位点并不是目前认为激动剂在 $\alpha 7$ nAChR 结合位点。

2. 利用双电极电压钳实验(Prickaerts, J., van Goethem, N.P., Chesworth, R., Shapiro, G., Boess, F.G., Methfessel, C., Reneerkens, O.A., Flood, D.G., Hilt,
20 D., Gawryl, M., Bertrand, S., Bertrand, D., Konig, G., Neuropharmacology **2012**, 62, 1099-1110)发现 LD486 作为 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体正向变构调节剂的活性较强

图 2 表示的是 100 μM ACh(乙酰胆碱, 美国 sigma 公司)在不添加 LD486 以及添加不同浓度的 LD486 下蛙卵细胞膜片钳响应强度。从图 2 可以看出,
25 以单独加入 100 μM ACh 引起的电流作为对照, 可以看到只加入不同浓度的 LD486(0.1-10 μM)并不会诱发 $\alpha 7$ nAChR 特征性电流, 但 LD486 孵育 1 min 后再同时加入相同浓度的 LD486 和 100 μM ACh, 可以观察到 100 μM ACh 所诱发的电流幅度与对照组相比显著增加。

图 3 为 LD486 的浓度响应曲线。峰值电流幅值只通过 100 μM ACh 与
30 不同浓度 LD486 产生的振幅作出归一化曲线。 $\text{EC}_{50}=3.2$ μM , $E_{\text{max}} = 320\%$, $n_{\text{Hill}} = 1.4$ (所有数据测量次数为 6 次)。从图 3 可以看出, 采用 Hill 方程拟合量效曲线并计算其动力学参数, 结果显示 LD486 最大程度可调节内源性激动剂 ACh 电流幅度为 3.2 倍左右, EC_{50} 值为 3.2 ± 0.3 μM , 希尔系数为

1.4 ± 0.2 (n = 6)。

3. 利用双电极电压钳实验 (Prickaerts, J., van Goethem, N.P., Chesworth, R., Shapiro, G., Boess, F.G., Methfessel, C., Reneerkens, O.A., Flood, D.G., Hilt, D., Gawryl, M., Bertrand, S., Bertrand, D., Konig, G., *Neuropharmacology* **2012**, 5 62, 1099-1110), 发现 LD486 不增强蛙卵细胞中 $\alpha 4\beta 2$ 和 $\alpha 3\beta 4$ 受体的电流强度

图 4A、B 左图分别显示的是只在 10 μM ACh 刺激下的蛙卵细胞对 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 的响应强度曲线。图 4A、B 右图分别显示的是在 10 μM ACh 以及 10 μM LD486 刺激下的蛙卵细胞对 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 的响应强度曲线。蛙 10 卵细胞预先被 10 μM LD486 刺激 60 秒。

$\alpha 4\beta 2$ 如今也被认为是 AD 的潜在治疗靶点, 但本发明的目的是筛选 $\alpha 7$ nAChR 靶向化合物, 以利于研究 $\alpha 7$ nAChR 在神经精神疾病中作用; 靶向 nAChR 研发的药物目前在临床上发现普遍存在胃肠道不良反应, 因此我们希望 LD486 对于 nAChR 家族范围内的靶点专一性较好, 以减少作用于其它 15 无关靶点而带来的不良反应。

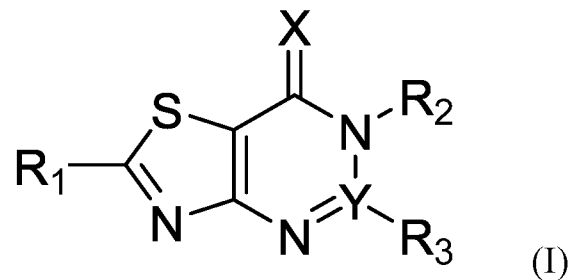
以蛙卵作为外源表达系统, 以 1: 1 比例注射不同的 α 亚基和 β 亚基。48h 后检测通道是否表达, 发现 10 μM ACh 可分别激活 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 受体, 但加入 LD486 对 10 μM ACh 诱发电流的幅度无明显影响。

4. 利用全自动膜片钳 Qplate-16 实验 (Schmalhofer, W.A., Swensen, 20 A.M., Thomas, B.S., Felix, J.P., Haedo, R.J., Solly, K., Kiss, L., Kaczorowski, G.J., Garcia, M.L., *Assay and drug development technologies* 2010, 8, 714-726), 发现 LD486 对表达于 CHO(中国仓鼠卵巢细胞)细胞株上的 hERG(人类 ether-a-go-go 相关基因)通道没有抑制作用

hERG 通道在不添加或添加不同浓度的 LD486 或 cisapride(西沙必利, 25 美国 Sigma 公司)药物相关的 hERG 钾通道抑制能够导致心室延迟复极(长 QT 间期综合征), 可能引发尖端扭转室速等致命性心律失常, 甚至猝死的条件下的响应电流强度。结果显示, LD486 对于 hERG 通道有轻微的抑制作用, 但由于抑制效应较弱, 仍可作为先导化合物, 对其进行结构优化以期得到调节 $\alpha 7$ nAChR 能力更强的化合物。

权 利 要 求

1. 一种噻唑并嘧啶酮化合物，该化合物具有如化学式(I)所示的结构：



5 其中，X=O 或 S，Y=C 或 N，

当 Y=C 时，R₃ 选自 H，C1-C12 烷基，苯基，被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基，和五元或六元杂环；

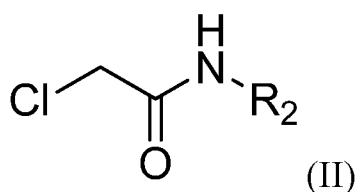
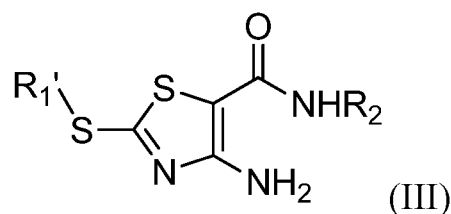
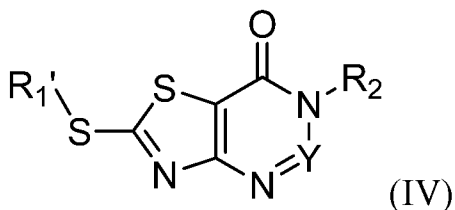
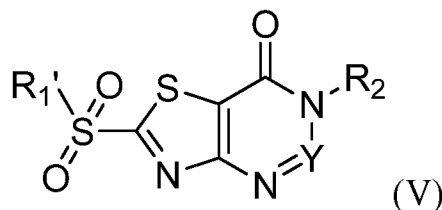
10 R₂ 选自 H，C1-C12 烷基，C1-C6 烷氧基，C1-C6 烷硫基，C1-C6 烷氨基，苯基，被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基，苄基，被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄基，五元或六元杂环，和被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的五元或六元杂环；

15 R₁ 选自 H，C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基，C1-C6 烷硫基，C1-C6 烷氨基，苯基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基，苯硫基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯硫基，苄硫基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫基，芳氨基，被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基，芳甲酰氨基，和被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基。

2. 根据权利要求 1 所述的噻唑并嘧啶酮化合物，其中，X=O，Y=C，
25 R₁ 选自 C1-C6 烷硫基，C1-C6 烷氨基，苯基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基，苯硫基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯硫基，苄硫基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄

硫基, 芳氨基, 被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基, 芳甲酰氨基, 和被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基; R₂ 选自被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基; R₃ 为 H。

3. 权利要求 1 或 2 所述的噻唑并嘧啶酮化合物的制备方法, 该方法包括以下步骤:



(1) 将氯乙酰氯与 R₂-NH₂ 反应生成化合物 II;

(2) 将化合物 II 与氰胺二硫代甲酸二钾, 以及碘甲烷, 或碘乙烷, 或卤代的 C1-C6 烷基, 或卤代的 C1-C6 烷基胺, 或被卤素、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 或芳胺, 或被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳胺, 或被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄基卤反应生成化合物 III;

(3) 将化合物 III 与甲酸或 NaNO₂ 反应, 生成合环产物 IV,

当制备 R1 为 C1-C6 烷硫基或被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫基时, 上述合环产物 IV 即为式(I)所示的化合物; 或

当制备 R1 为 C1-C6 烷氨基, 苯基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基, 苄硫基, 被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄硫基, 芳氨基, 被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基, 芳甲酰氨基, 或被卤素、

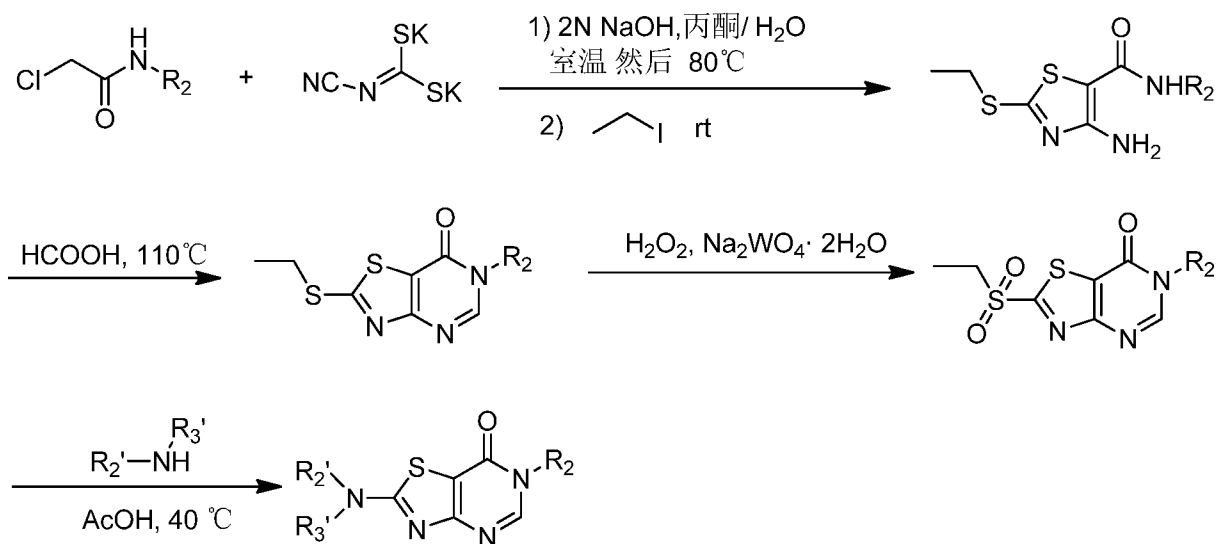
C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基时，将化合物 IV 进行步骤(4)，或者将化合物 IV 在氧化剂作用下生成化合物 V 再进行步骤(4)；

- (4) 化合物 IV 或 V 与 C1-C6 烷基胺，苯硼酸，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯硼酸，苯硫酚，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯硫酚，芳胺，被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳胺，芳甲酰胺，或被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰胺反应生成式(I)所示的化合物；

其中，化合物 III、IV、V 中的 R_1' 选自 C1-C6 烷基，苯基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苯基，苄基，被卤素、酯基、羧基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的苄基，五元或六元杂环，或被卤素、羟基、羧基、酯基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基中的一个或多个取代的五元或六元杂环。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其中，所述制备方法包括以下四种合成路线：

合成路线一：

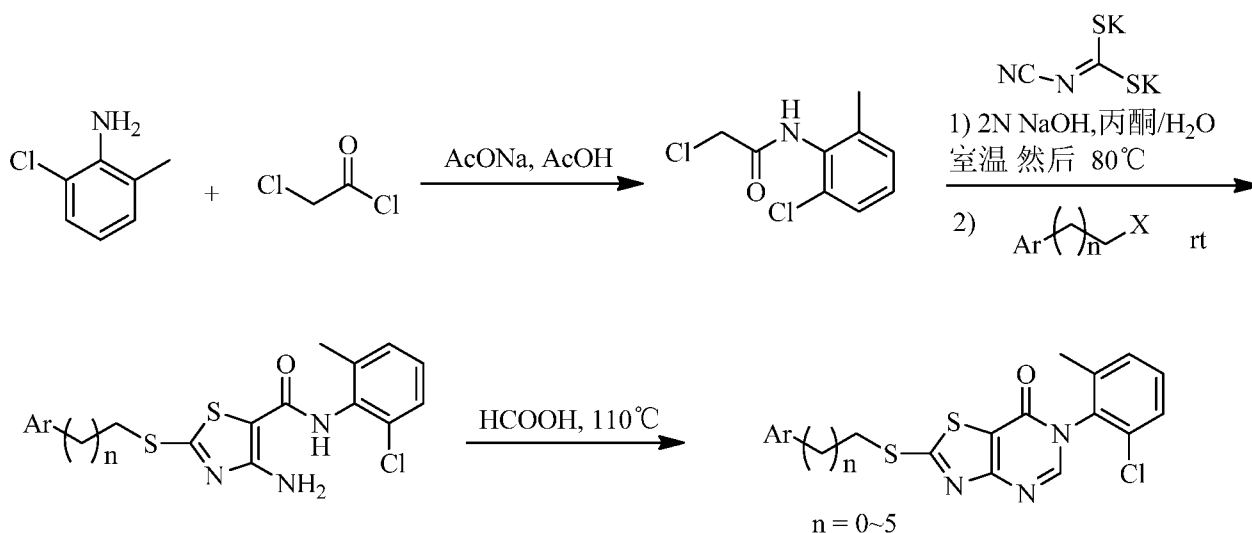


其中，取代基 $\text{R}_2'\text{-NH-R}_3'$ 表示 C1-C6 烷氨基，芳氨基，被卤素、C1-C4 烷基、

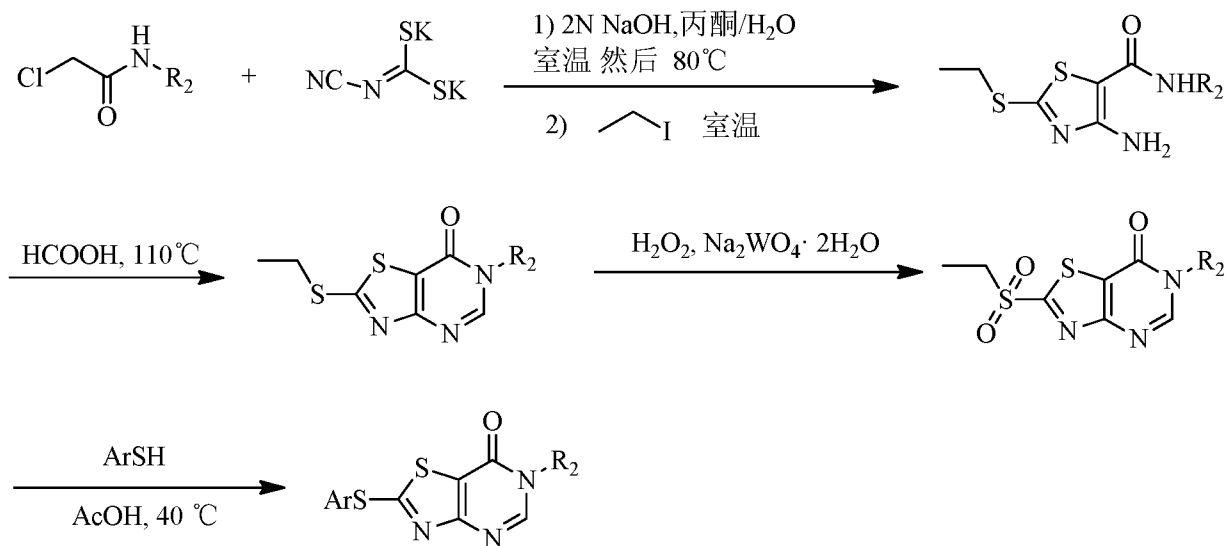
C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳氨基, 芳甲酰氨基, 或被卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、五元或六元杂环和被 C1-C4 烷基或羟基取代的五元或六元杂环中的一个或多个取代的芳甲酰氨基, 或-NH-R₂;

5

合成路线二:

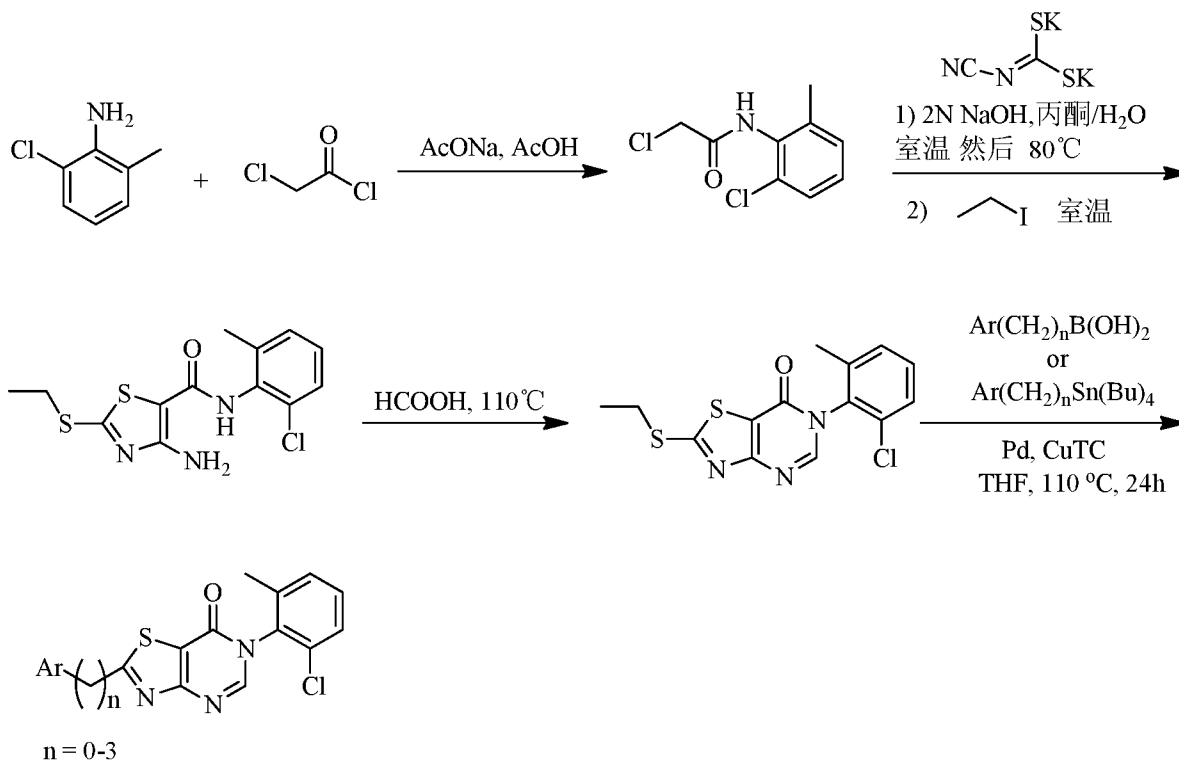


合成路线三:



10

合成路线四:



5. 权利要求 1 或 2 所述的噻唑并嘧啶酮化合物或者按照权利要求 3 或 4 所述制备方法制得的噻唑并嘧啶酮化合物在制备用于治疗中枢神经系统疾病的药物中的应用。

5 6. 一种治疗中枢神经系统疾病的方法，其包括给予需要的受试者权利要求 1 或 2 所述的噻唑并嘧啶酮化合物或者按照权利要求 3 或 4 所述制备方法制得的噻唑并嘧啶酮化合物。

7. 权利要求 1 或 2 所述的噻唑并嘧啶酮化合物或者按照权利要求 3 或 4 所述制备方法制得的噻唑并嘧啶酮化合物，其用于治疗中枢神经系统疾病。

8. 权利要求 1 或 2 所述的噻唑并嘧啶酮化合物或者按照权利要求 3 或 4 所述制备方法制得的噻唑并嘧啶酮化合物在制备 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体正向变构调节剂中的应用。

9. 权利要求 1 或 2 所述的噻唑并嘧啶酮化合物或者按照权利要求 3 或 4 所述制备方法制得的噻唑并嘧啶酮化合物，其作为 $\alpha 7$ 尼古丁乙酰胆碱受体正向变构调节剂。

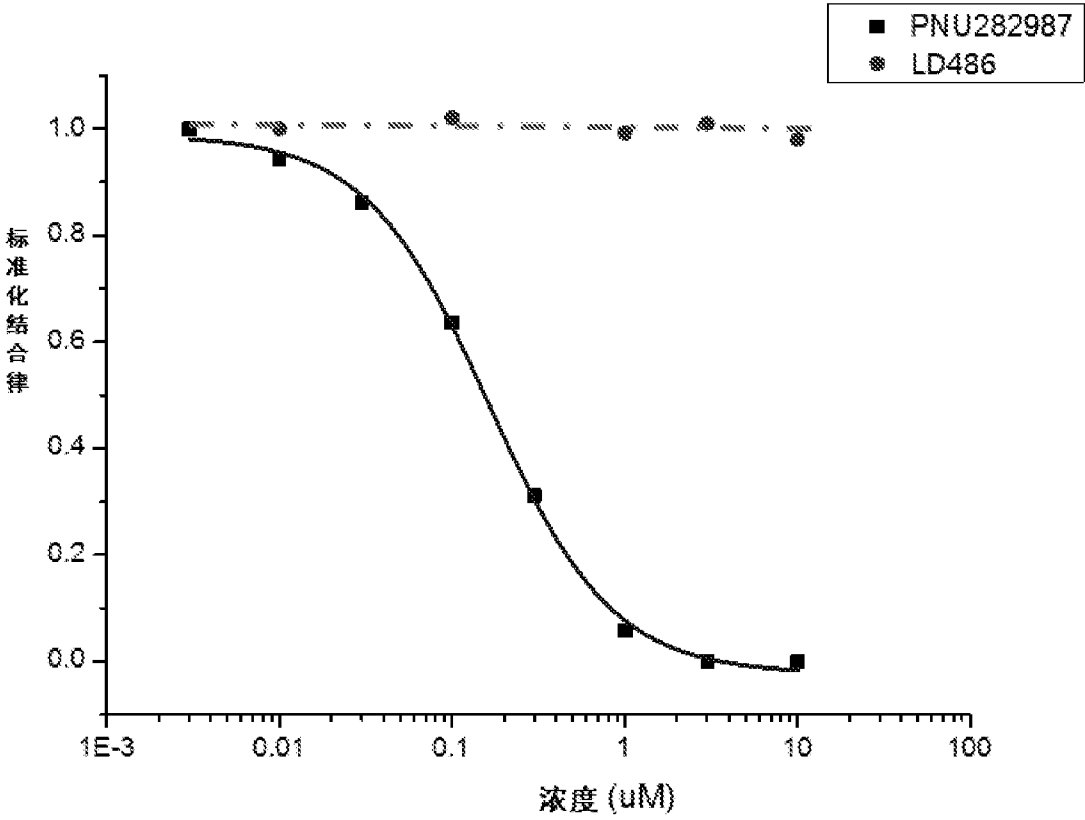


图 1

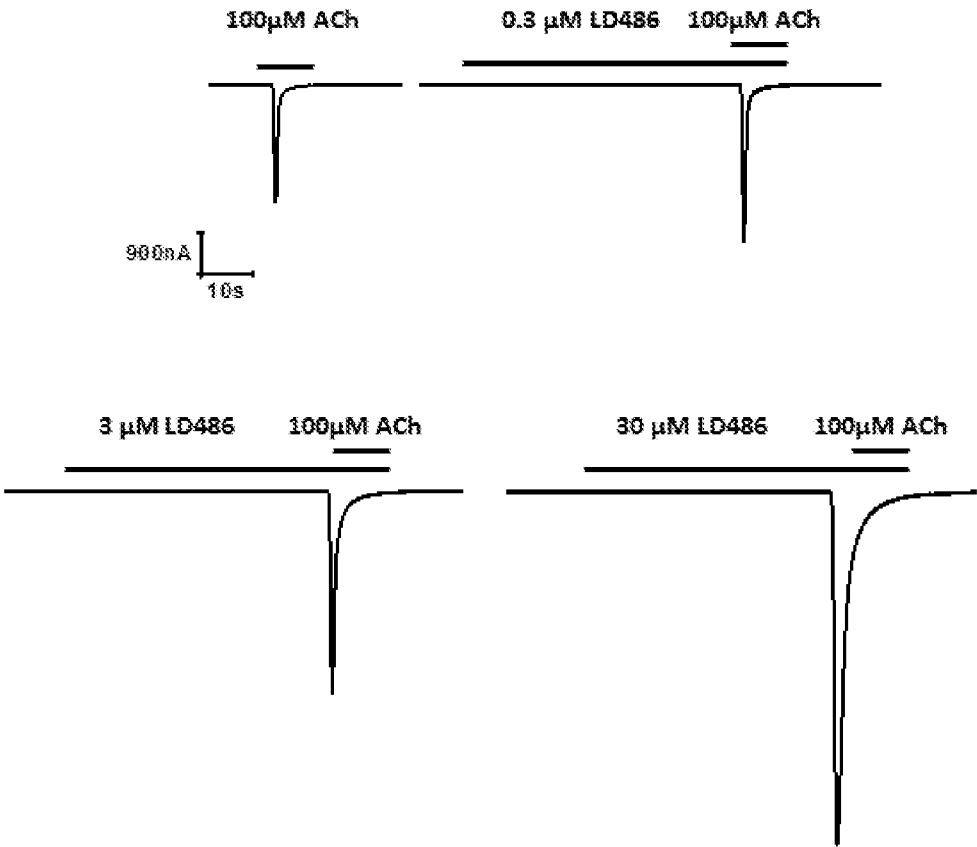


图 2

3/3

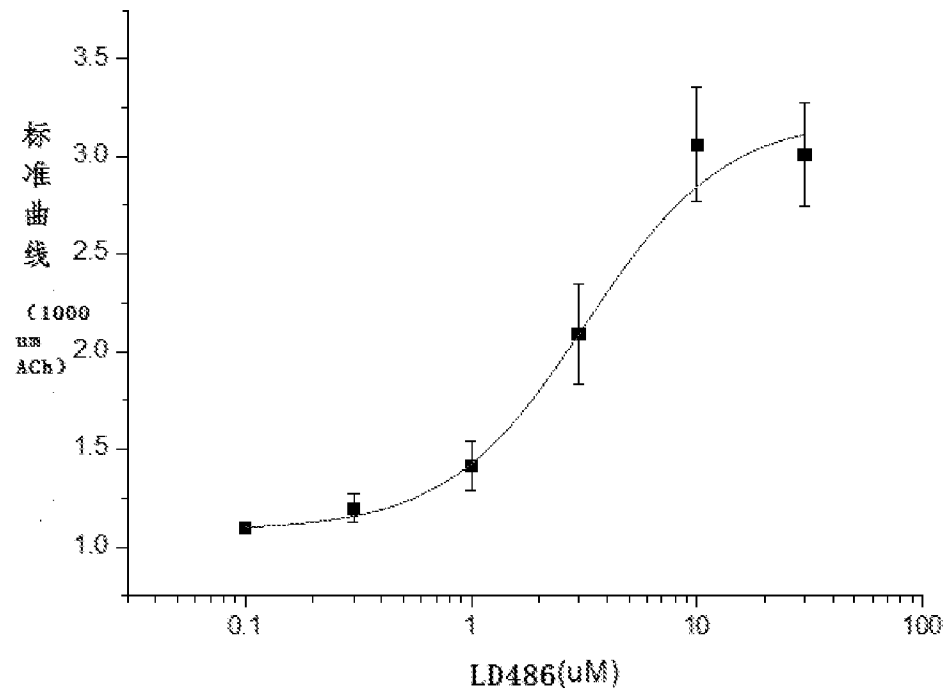


图 3

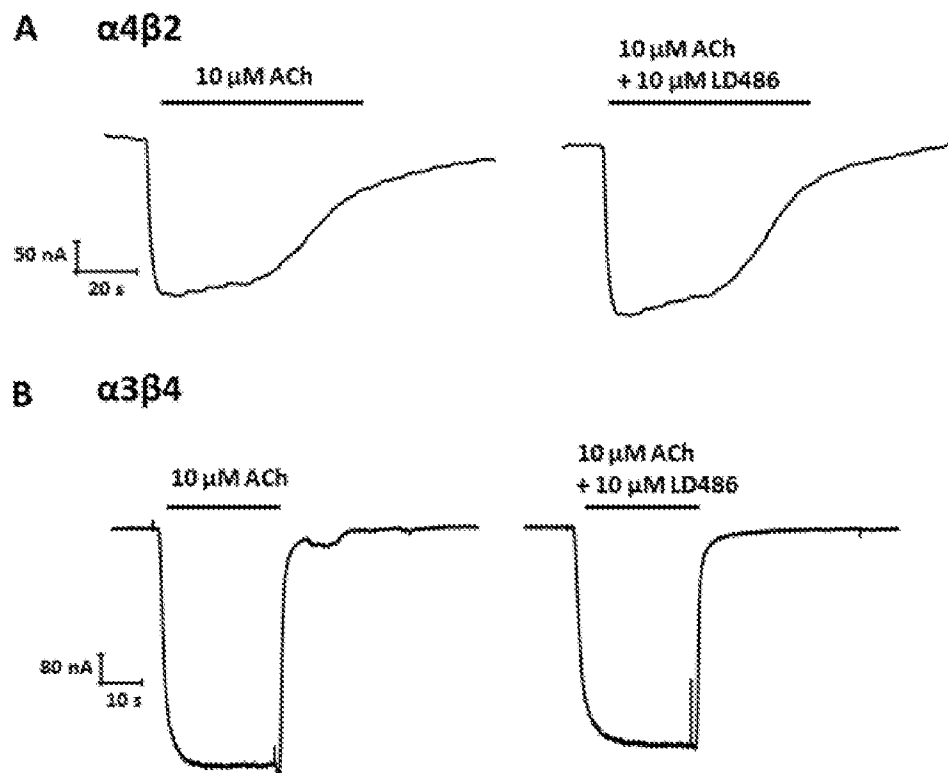


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/084691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 513/04 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI; EPODOC; STN; CNPAT; DWPI; CAPLUS; REGISTRY: thiazole, pyrimidone, nervous centralis, central nerve, acetylcholine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DD 208355 A1 (BITTERFELD CHEMIE) 02 May 1984 (02.05.1984) description, pages 4, 5, the compounds	1, 7, 9
X	LIN. R. H. et al., Synthesis and evaluation of 2, 7-diamino-thiazolo[4, 5-d]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors, Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, no. 19, 31 December 2009 (31.12.2009), pages 2333-2337	1, 7, 9
X	CHANDE. Madhukar S. et al., Synthesis of pyrazolothiazole and pyrimidothiazole derivatives, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, volume 34B, no. 11, 31 December 1995 (31.12.1995), pages 985-989	1, 7, 9
X	AHLUWALIA. V. K. et al., One-step synthesis of thiazolo[4, 5-d]pyrimidines, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, volume 28B, no. 11, 31 December 1989 (31.12.1989), pages 964-965	1, 7, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 24 August 2016	Date of mailing of the international search report 08 September 2016
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer WANG, Bo Telephone No. (86-10) 62086314

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/084691

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 6 relate to a diagnostic method practiced on the human/animal body. Thus, the subject-matter of claim 6 is not required to be searched by this Authority. (Rule 39. 1(iv) PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/084691

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WOBIG.D. Thiazole derivatives. VII. Synthesis of thiazolo[4, 5-d]pyrimidine derivatives, Liebigs Annalen der Chemie, no. 4, 31 December 1989 (31.12.1989), pages 409-411	1, 7, 9
X	WOBIG.D. Thiazole derivatives. VI. Synthesis of thiazolo[4, 5-d]-v-triazin-7(6H)-ones, Liebigs Annalen der Chemie, no.12, 31 December 1984 (31.12.1984), pages 1994-1997	1, 7, 9
Y	DD 208355 A1 (BITTERFELD CHEMIE) 02 May 1984 (02.05.1984) claim 1	3, 4
Y	WOBIG.D. Thiazole derivatives. VII. Synthesis of thiazolo[4, 5-d]pyrimidine derivatives, Liebigs Annalen der Chemie, no.4, 31 December 1989 (31.12.1989), pages 409-411	3, 4
A	CN 102666540 A (MSD OSS B.V.) 12 September 2012 (12.09.2012) the whole document	1-5, 7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/084691

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
DD 208355 A1	02 May 1984	None	
CN 102666540 A	12 September 2012	MX 2012004289 A	12 June 2012
		RU 2012119488 A	20 November 2013
		EP 2488520 A1	22 August 2012
		IN 2968DEN2012 A1	31 July 2015
		JP 2013507417 A	04 March 2013
		KR 20120100913 A	12 September 2012
		BR 112012008518 A2	05 April 2016
		CA 2776835 A1	21 April 2011
		AU 2010305825 A1	19 April 2012
		US 8841289 B2	23 September 2014
		EP 2488520 B1	02 September 2015
		WO 2011045258 A1	21 April 2011
		US 2012208796 A1	16 August 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/084691

A. 主题的分类

C07D 513/04(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI;EPDOC;STN;CNPAT;DWPI;CAPLUS;REGISTRY: 噻唑, 嘧啶酮, 中枢神经, 乙酰胆碱, thiazole, pyrimidone, nervous centralis, central nerve, acetylcholine

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	DD 208355 A1 (BITTERFELD CHEMIE) 1984年 5月 2日 (1984 - 05 - 02) 说明书第4-5页化合物	1、7、9
X	LIN.R.H.等. "Synthesis and evaluation of 2, 7-diamino-thiazolo[4, 5-d]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第19期, 2009年 12月 31日 (2009 - 12 - 31), 第2333-2337页	1、7、9
X	CHANDE.Madhukar S.等. "Synthesis of pyrazolothiazole and pyrimidothiazole derivatives" Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 第34B卷, 第11期, 1995年 12月 31日 (1995 - 12 - 31), 第985-989页	1、7、9
X	AHLUWALIA.V. K.等. "One-step synthesis of thiazolo[4, 5-d]pyrimidines" Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 第28B卷, 第11期, 1989年 12月 31日 (1989 - 12 - 31), 第964-965页	1、7、9

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2016年 8月 24日

国际检索报告邮寄日期

2016年 9月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10) 62019451

授权官员

王博

电话号码 (86-10) 62086314

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WOBIG.D. "Thiazole derivatives.VII.Synthesis of thiazolo[4, 5-d]pyrimidine derivatives" Liebigs Annalen der Chemie, 第4期, 1989年 12月 31日 (1989 - 12 - 31), 第409-411页	1、7、9
X	WOBIG.D. "Thiazole derivatives, VI. Synthesis of thiazolo[4, 5-d]-v-triazin-7(6H)-ones" Liebigs Annalen der Chemie, 第12期, 1984年 12月 31日 (1984 - 12 - 31), 第1994-1997页	1、7、9
Y	DD 208355 A1 (BITTERFELD CHEMIE) 1984年 5月 2日 (1984 - 05 - 02) 权利要求1	3-4
Y	WOBIG.D. "Thiazole derivatives.VII.Synthesis of thiazolo[4, 5-d]pyrimidine derivatives" Liebigs Annalen der Chemie, 第4期, 1989年 12月 31日 (1989 - 12 - 31), 第409-411页	3-4
A	CN 102666540 A (MSD欧斯股份有限公司) 2012年 9月 12日 (2012 - 09 - 12) 全文	1-5、7-10

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 6
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求6涉及对人体/动物体实施的诊断或治疗方法，因此，权利要求6的主题属于不需要国际检索单位进行检索的主题。（细则39.1(iv) PCT）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/084691

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
DD	208355	A1	1984年 5月 2日	无			
CN	102666540	A	2012年 9月 12日	MX	2012004289	A	2012年 6月 12日
				RU	2012119488	A	2013年 11月 20日
				EP	2488520	A1	2012年 8月 22日
				IN	2968DEN2012	A	2015年 7月 31日
				JP	2013507417	A	2013年 3月 4日
				KR	20120100913	A	2012年 9月 12日
				BR	112012008518	A2	2016年 4月 5日
				CA	2776835	A1	2011年 4月 21日
				AU	2010305825	A1	2012年 4月 19日
				US	8841289	B2	2014年 9月 23日
				EP	2488520	B1	2015年 9月 2日
				WO	2011045258	A1	2011年 4月 21日
				US	2012208796	A1	2012年 8月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)