

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02810987.2

[51] Int. Cl.

C07D 241/26 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 253/06 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 239/50 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1245391C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.5.27 [21] 申请号 02810987.2

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 1 [33] EP [31] 01113379.0

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005788 2002.5.27

[87] 国际公布 WO2002/098864 英 2002.12.12

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.28

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 A·宾格里 H-P·梅尔基

T·马斯克兰 V·米泰尔

M·威廉艾勒 W·沃斯特尔

审查员 何湘琼

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

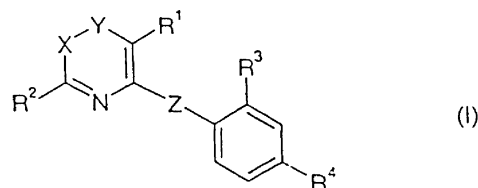
权利要求书 4 页 说明书 63 页

[54] 发明名称

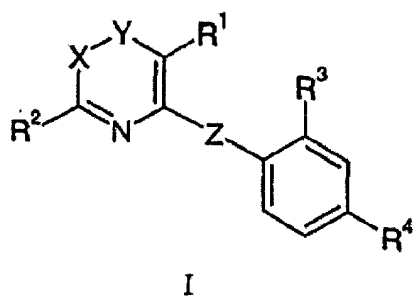
用作谷氨酸受体的嘧啶、三嗪和吡嗪衍生物

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)所示的嘧啶、三嗪和吡嗪衍生物及其可药用盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y 和 Z 具有在说明书中给出的含义。 本发明还涉及含有这些化合物的药物、其制备及其在控制或预防急性和/或慢性神经性障碍中的用途。



1. 通式 I 化合物及其可药用盐



5 其中

R^1 代表硝基或氰基;

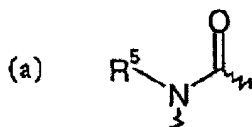
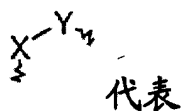
R^2 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$; 且

R^{10} 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基; 且

10 R^{11} 代表氢或 (C_1-C_7) -烷基;

R^3 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、氟、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、氰基或硝基;

R^4 代表氢或氟;

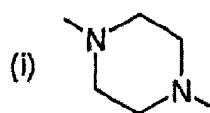


15

其中

R^5 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_1-C_7) -链烯基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、氟- (C_1-C_7) -烷基或 $-(CH_2)_n-CN$;

Z 代表

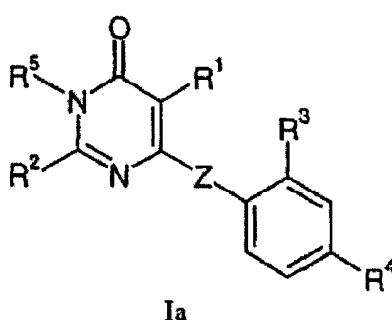


m 在每次出现时彼此独立地为 2、3、4、5 或 6;

n 在每次出现时彼此独立地为 1、2、3、4、5 或 6;

p 在每次出现时彼此独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

- 5 2. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是通式 Ia 化合物及其可药用盐



其中 $R^1 - R^5$ 和 Z 具有如权利要求 1 所定义的含义。

- 10 3. 权利要求 2 的式 Ia 化合物, 其中 R^1 、 R^4 和 R^5 具有如权利要求 1 所定义的含义;

R^2 代表 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$;

R^3 代表氢或氟;

且 Z 和 R^{10} 具有如权利要求 1 所定义的含义。

- 15 4. 权利要求 3 的式 Ia 化合物, 其中 R^3 是氢, 且 R^5 代表 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 或氟- (C_1-C_7) -烷基, 其中 R^{11} 具有如权利要求 1 所定义的含义。

5. 权利要求 4 的式 Ia 化合物, 其中所述化合物选自

6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮,

- 20 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮,

2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-

酮,

6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-3-(2-羟基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-

酮,

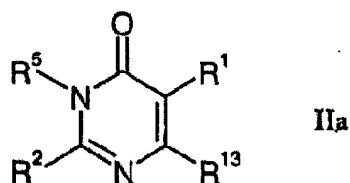
6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶

5 -4-酮, 和

3-乙基-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮。

6. 制备权利要求 1-5 任一项的式 I 化合物及其可药用盐的方法, 所述方法包括:

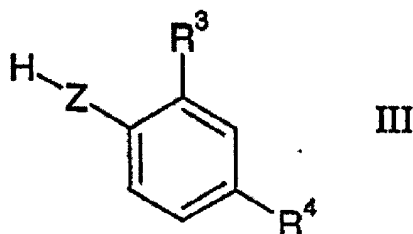
将式 IIa 化合物



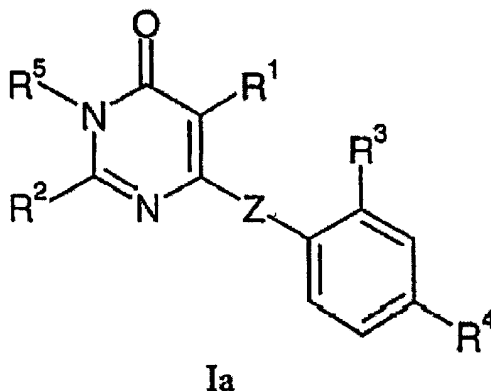
10

其中 R¹³ 代表卤素,

与式 III 化合物反应,



以获得式 Ia 化合物



15

其中 R¹ - R⁵ 和 Z 具有如权利要求 1 所定义的含义,

并且如果需要的话, 将式 Ia 化合物转化成可药用盐。

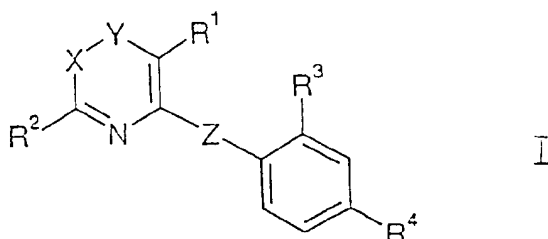
7. 药物, 该药物包含权利要求 1-5 任一项的式 I 化合物或其可药用盐和可药用载体。

8. 权利要求 7 的药物, 该药物用于控制或预防急性和/或慢性神经性障碍。

9. 权利要求 1-5 任一项的式 I 化合物及其可药用盐在制备用于控制或预防急性和/或慢性神经性障碍的药物中的用途。

用作谷氨酸受体的嘧啶、三嗪和吡嗪衍生物

5 本发明涉及通式 I 所示的嘧啶、三嗪和吡嗪衍生物及其可药用盐:



10 其中

R^1 代表硝基或氟基;

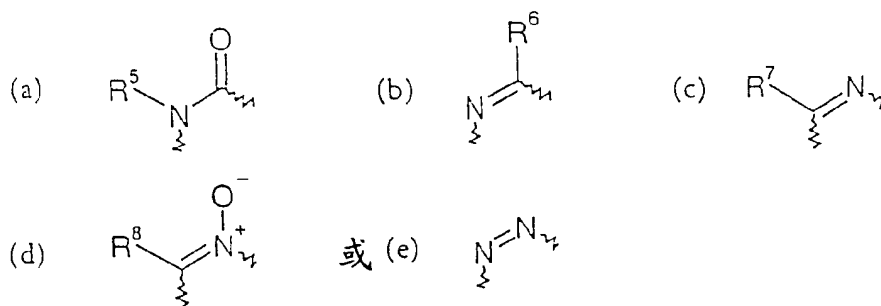
R^2 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$; 且

15 R^{10} 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基; 且

R^{11} 代表氢或 (C_1-C_7) -烷基;

R^3 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、氟、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、氰基或硝基;

R^4 代表氢或氟;



其中

30 R^5 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_1-C_7) -链烯基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、氟- (C_1-C_7) -烷

基或 $-(CH_2)_n-CN$;

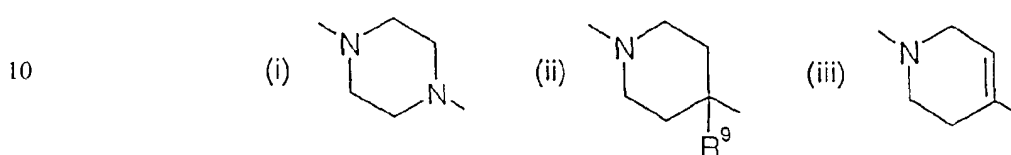
R^6 代表 (C_1-C_7) -烷基、卤素、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、 $-O-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-O-氟-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-NHR^{12}$; 且

R^{12} 代表 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基;

R^7 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或苯基;

R^8 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或苯基;

Z 代表



R^9 代表氢、羟基或氰基;

m 在每次出现时彼此独立地为 2、3、4、5 或 6;

15 n 在每次出现时彼此独立地为 1、2、3、4、5 或 6;

p 在每次出现时彼此独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

申请人惊奇地发现通式 I 化合物是代谢性谷氨酸受体的拮抗剂。

在中枢神经系统(CNS)中, 刺激的传导是通过由神经元释放的神经递质与神经受体之间的相互作用而发生的。

20 L-谷氨酸是 CNS 中最常见的神经递质, 在大量的生理学过程中起着重要作用。谷氨酸依赖型刺激受体分为两大组。第一大组形成配体控制的离子通道。代谢性谷氨酸受体(mGluR)属于第二大组, 并且属于 G-蛋白偶联的受体家族。

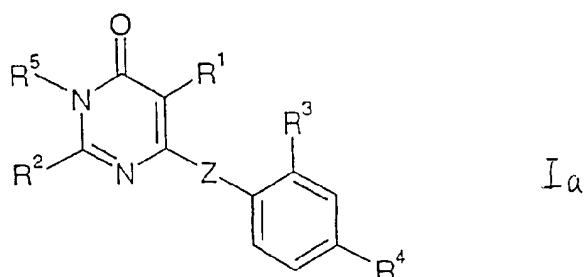
25 目前, 已知有 8 种不同的 mGluR 成员, 其中的一些甚至还有亚型。根据结构参数、不同的第二信使信号传导途径以及对低分子量化合物的不同亲和性, 可将这 8 种受体再分成 3 个小组: mGluR1 和 mGluR5 属于第 I 组, mGluR2 和 mGluR3 属于第 II 组, mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8 属于第 III 组。

属于第 I 组的代谢性谷氨酸受体的配体可用于治疗或预防急性和/或慢性神经病学障碍例如癫痫、中风、慢性和急性疼痛、精神病、精神分裂症、阿尔茨海默病、认知障碍和记忆缺陷。

就此而言,其它可以治疗的适应症是由旁路手术或移植、脑供血不足、
5 脊髓损伤、头部损伤、怀孕引起的缺氧、心脏停跳和低血糖引起的脑功能不足。其它可以治疗的适应症是亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、特发性帕金森病或由药物引起的帕金森病以及导致谷氨酸缺乏功能的情况例如肌肉痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、尼古丁成瘾、麻醉药成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍和抑郁
10 症。

本发明的目的是式 I 化合物和其可药用盐以及它们作为药物活性物质的应用。制备上述物质的方法和基于本发明化合物的药物及其生产方法,以及本发明化合物在控制或预防上述类型的疾病和制备相应药物中的应用也是本发明的目的。

15 在本发明范围内的优选的式 I 化合物是通式 Ia 化合物及其可药用盐:



20 其中

R^1 代表硝基或氰基;

R^2 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$; 且

R^{10} 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、
25 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基; 且

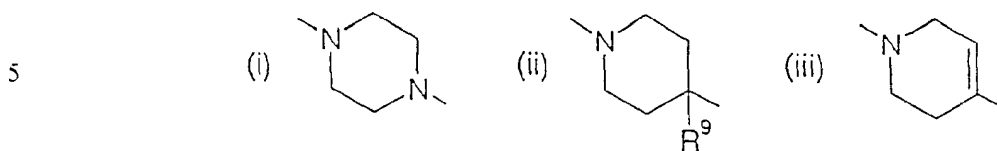
R^{11} 代表氢或 (C_1-C_7) -烷基;

R^3 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、氟、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、氰基或硝基;

R^4 代表氢或氟;

R^5 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_1-C_7) -链烯基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、氟- (C_1-C_7) -烷基或 $-(CH_2)_n-CN$;

Z 代表



其中

R^9 代表氢、羟基或氰基;

10 m 在每次出现时彼此独立地为 2、3、4、5 或 6;

n 在每次出现时彼此独立地为 1、2、3、4、5 或 6; 且

p 在每次出现时彼此独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

定义如下的式 Ia 化合物是尤其优选的: 其中 R^2 代表 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$; R^3 代表氢或氟, 且 Z 具有如上所定义的含义, 其中 R^9 是氢。

15 定义如下的式 Ia 化合物是甚至更优选的: 其中 R^3 是氢, 且 R^5 代表 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 或氟- (C_1-C_7) -烷基。

下面是这样的化合物的实例:

6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮,

20 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮,

2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮,

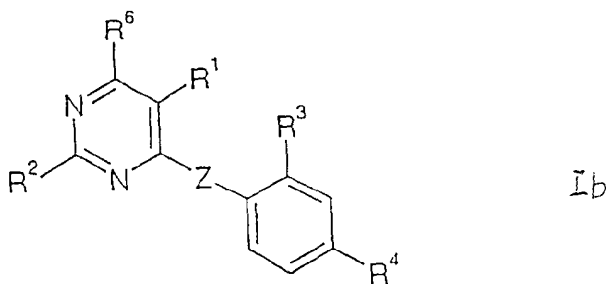
6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-3-(2-羟基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮,

6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 和

25

3-乙基-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮。

在本发明范围内的还优选的式 I 化合物是通式 Ib 化合物及其可药用盐:



其中

R^1 代表硝基或氰基;

R^2 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$; 且

R^{10} 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、
 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基; 且

R^{11} 代表氢或 (C_1-C_7) -烷基;

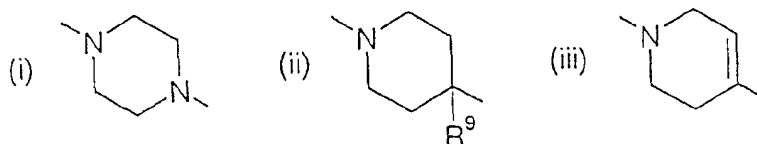
R^3 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、氟、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、氰基或硝基;

R^4 代表氢或氟;

R^6 代表 (C_1-C_7) -烷基、卤素、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、
 $-O-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-O$ -氟- (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{12}$; 且

R^{12} 代表 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基;

Z 代表



其中

R^9 代表氢、羟基或氰基;

m 在每次出现时彼此独立地为 2、3、4、5 或 6;

n 在每次出现时彼此独立地为 1、2、3、4、5 或 6; 且

p 在每次出现时彼此独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

定义如下的式 Ib 化合物是尤其优选的: 其中

R^2 代表 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$; 且

R^{10} 代表 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基；

R^3 代表氢或氟；

Z 具有如上所定义的含义，其中 R^9 是氢；

- 5 R^6 代表卤素、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、 $-O-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-O$ -氟- (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{12}$ ；且

R^{12} 代表 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR$ 或 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基。

定义如下的式 Ib 化合物是更优选的：其中

R^2 代表 $(C-C_7)$ -烷基或 $-NHR^{10}$ ；

- 10 R^{10} 代表 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基；

R^3 代表氢；

R^6 代表卤素、 (C_1-C_7) -烷硫基、 $-O-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-O$ -氟- (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{12}$ ；且

- 15 R^{12} 代表 $(CH_2)_m-OR^{11}$ 或 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基。

下面是这样的化合物的实例：

2-(环丙基甲基-氨基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈，

4-(4-苯基-哌啶-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)嘧啶-5-甲腈，

4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈，

2-(环丙基甲基-氨基)-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈，

- 25 2-环丙基氨基-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)嘧啶-5-甲腈，

4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶-5-甲腈，

2-(环丙基甲基-氨基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈，

2-(环丙基甲基-氨基)-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈,

4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-嘧啶-5-甲腈,

5 2-环丙基氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈,

2-环丙基氨基-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈,

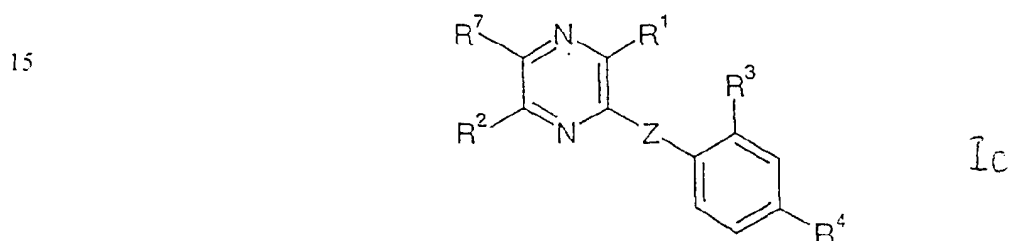
2-(2-羟基-乙基氨基)-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)嘧啶-5-甲腈,

10 4-氟-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈,

2-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-乙醇, 和

2,4-二-环丙基氨基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈。

在本发明范围内的还优选的式I化合物是通式Ic化合物及其可药用盐:



其中

20 R^1 代表硝基或氰基;

R^2 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或- NHR^{10} ; 且

R^{10} 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基; 且

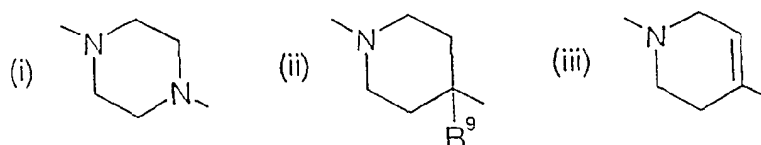
R^{11} 代表氢或 (C_1-C_7) -烷基;

25 R^3 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、氟、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、氰基或硝基;

R^4 代表氢或氟;

R^7 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或苯基;

Z 代表



5 其中

R^9 代表氢、羟基或氟基;

m 在每次出现时彼此独立地为 2、3、4、5 或 6;

n 在每次出现时彼此独立地为 1、2、3、4、5 或 6; 且

p 在每次出现时彼此独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

10 定义如下的式 Ic 化合物是尤其优选的: 其中 R^2 代表 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$, R^3 代表氢或氟, Z 具有如上所定义的含义, 其中 R^9 是氢; 且 R^7 代表 (C_1-C_7) -烷基或苯基。

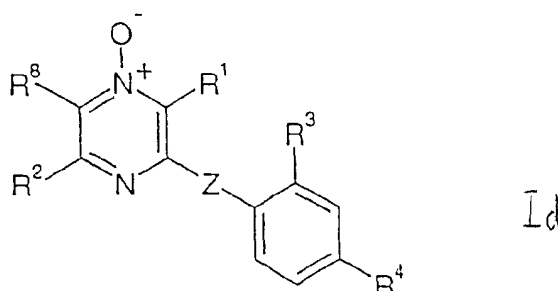
其中 R^2 代表 (C_1-C_7) -烷基, 且 R^3 代表氢的式 Ic 化合物是更优选的。

这样的化合物的实例如下:

15 4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-5'-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈,
5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈,
6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈,
6-乙基-5-甲基-3-(4-苯基-哌啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈,
5-乙基-6-甲基-3-(4-苯基-哌啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈,
20 6-乙基-5-甲基-3-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈,
5-乙基-6-甲基-3-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈,
5'-乙基-6'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈, 或
6'-乙基-5'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈。

在本发明范围内的还优选的式 I 化合物是通式 Id 化合物及其可药用

25 盐:



30

其中

R^1 代表硝基或氰基;

R^2 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$; 且

R^{10} 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、
5 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基; 且

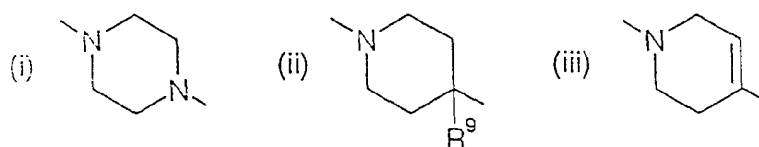
R^{11} 代表氢或 (C_1-C_7) -烷基;

R^3 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、氟、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、氰基或硝基;

R^4 代表氢或氟;

10 R^8 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或苯基;

Z 代表



15

其中

R^9 代表氢、羟基或氰基;

m 在每次出现时彼此独立地为 2、3、4、5 或 6;

n 在每次出现时彼此独立地为 1、2、3、4、5 或 6; 且

20 p 在每次出现时彼此独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

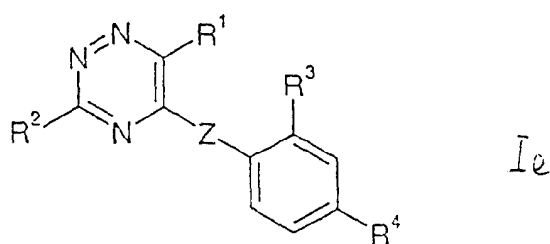
定义如下的式 Id 化合物是尤其优选的: 其中 R^2 代表 (C_1-C_7) -烷基, R^3 代表氢或氟, Z 具有如上所定义的含义, 其中 R^9 是氢, 且 R^8 代表 (C_1-C_7) -烷基。

下面是这样的化合物的实例:

25 5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈, 或

6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈。

在本发明范围内的还优选的式 I 化合物是通式 Ie 化合物及其可药用盐:



5

其中

R^1 代表硝基或氰基;

R^2 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基或 $-NHR^{10}$; 且

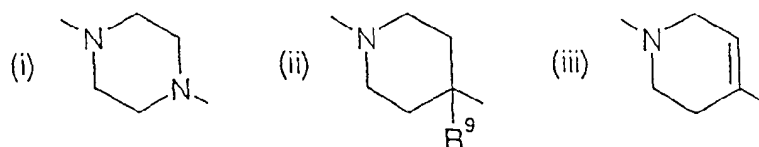
10 R^{10} 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_p-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(CH_2)_m-NH-C(O)O-(C_1-C_7)$ -烷基或 $-(CH_2)_p$ -吡啶基; 且

R^{11} 代表氢或 (C_1-C_7) -烷基;

R^3 代表氢、 (C_1-C_7) -烷基、氟、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、氰基或硝基;

15 R^4 代表氢或氟;

Z 代表



20

其中

R^9 代表氢、羟基或氰基;

m 在每次出现时彼此独立地为 2、3、4、5 或 6;

n 在每次出现时彼此独立地为 1、2、3、4、5 或 6; 且

25 p 在每次出现时彼此独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

定义如下的式 Ie 化合物是尤其优选的: 其中 R^2 代表 $-NHR^{10}$, R^3 代表氢, 且 Z 具有如上所定义的含义, 其中 R^9 是氢。

3-(2-羟基-乙基氨基)-5-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈是这样的化合物的实例。

30 本申请中使用的术语 “ (C_1-C_7) -烷基” (“低级烷基”) 是指具有 1-7 个

碳原子、优选 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基等。

本申请中使用的术语“(C₂-C₇)-链烯基”(“低级链烯基”)是指具有 2-7 个碳原子、优选 2-4 个碳原子的直链或支链不饱和烃基,例如乙烯基、丙-2-烯基、丁-3-烯基、戊-4-烯基和异丙烯基。

术语“(C₃-C₆)-环烷基”是指含有 3-6 个碳原子的饱和碳环基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

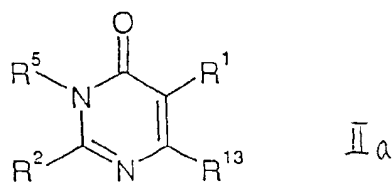
“氟-(C₁-C₇)-烷基”是被一个或多个氟原子取代的如上所定义的低级烷基,例如三氟甲基、2-氟乙基或 2,2,2-三氟乙基。

术语“(C₁-C₇)-烷氧基”或“(C₁-C₇)-烷硫基”是指分别连接在氧原子或硫原子上的低级烷基,其中低级烷基如上所定义。(C₁-C₇)-烷氧基或(C₁-C₇)-烷硫基包括例如甲氧基、乙氧基、甲硫基或乙硫基。

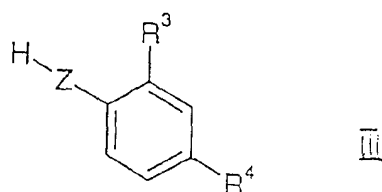
术语“可药用盐”是指衍生自无机或有机酸或碱的任何盐。

通式 I 化合物及其可药用盐可通过下列方法制得:

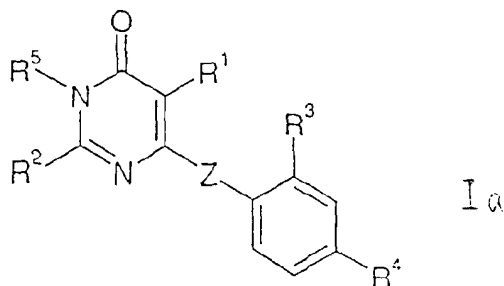
a) 将式 IIa 化合物



其中 R¹³ 代表卤素,
与式 III 化合物反应,

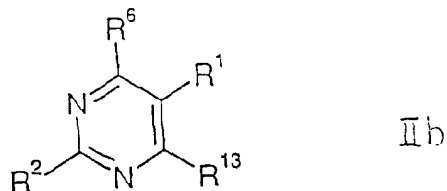


以获得式 Ia 化合物



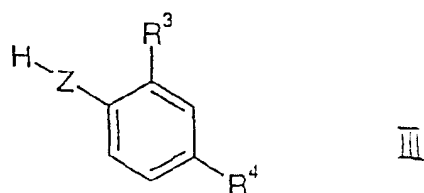
其中 $R^1 - R^5$ 和 Z 具有如上所定义的含义，
 并且如果需要的话，将式 Ia 化合物转化成可药用盐；或
 b) 将式 IIb 化合物

5



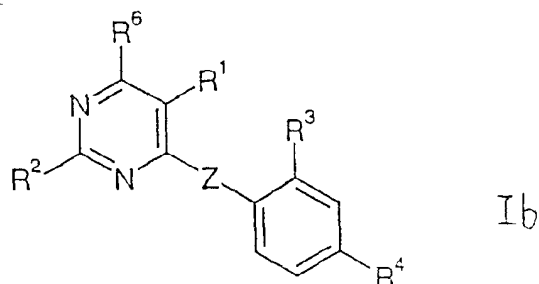
其中 R^6 和 R^{13} 代表卤素，
 与式 III 化合物反应，

10



并且如果需要的话，用各自的亲核试剂取代 R^6 的卤素，以获得式 Ib 化合物

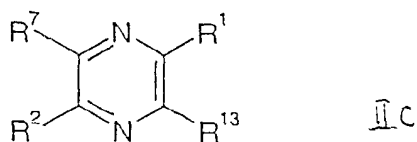
15



20

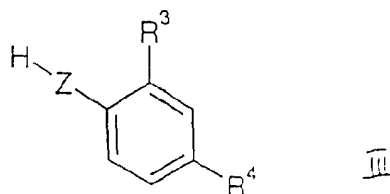
其中 $R^1 - R^4$, R^6 和 Z 具有如上所定义的含义，
 并且如果需要的话，将式 Ib 化合物转化成可药用盐；或
 c) 将式 IIc 化合物

25



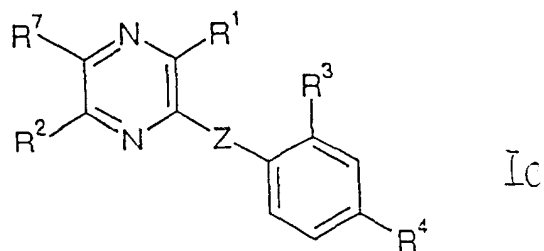
其中 R^{13} 代表卤素，
 与式 III 化合物反应，

30



以获得式 Ic 化合物

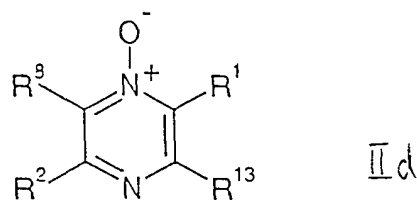
5



其中 $R^1 - R^4$ 、 R^7 和 Z 具有如上所定义的含义，
并且如果需要的话，将式 Ic 化合物转化成可药用盐；或

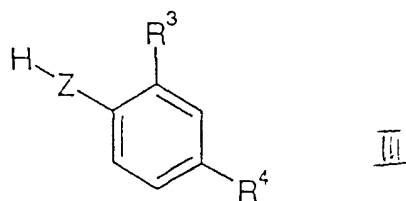
d) 将式 IId 化合物

10



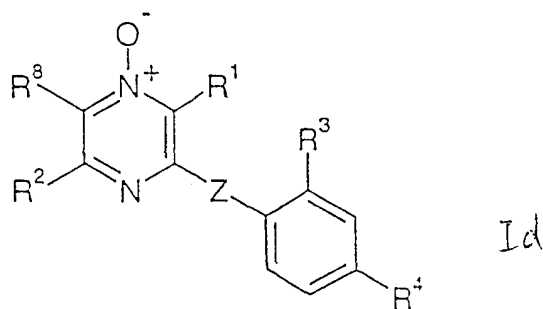
其中 R^{13} 代表卤素，
与式 III 化合物反应，

15



20 以获得式 Id 化合物

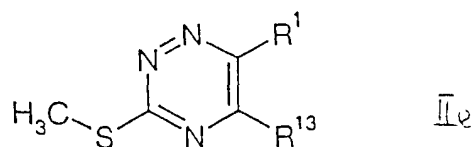
25



其中 $R^1 - R^4$ 、 R^8 和 Z 具有如上所定义的含义，
并且如果需要的话，将式 Id 化合物转化成可药用盐；或

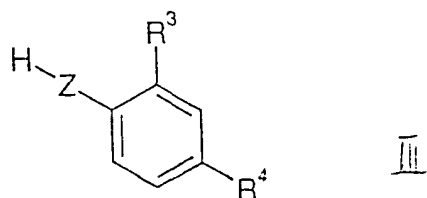
e) 将式 IIe 化合物

30

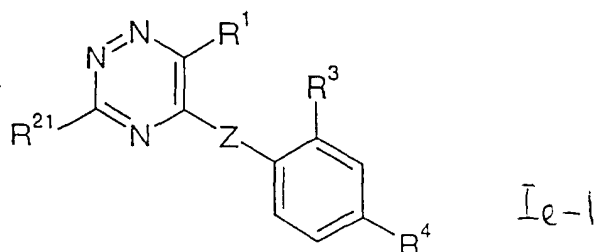


其中 R^{13} 代表卤素,

5 与式 III 化合物反应,



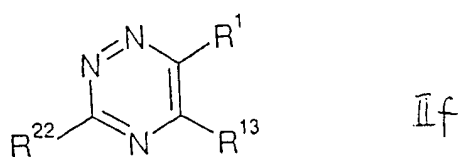
10 并用各自的亲核试剂取代甲硫基,
以获得式 Ie-1 化合物



其中 R^{21} 代表 $-NHR^{10}$, 且 R^1 、 R^3 、 R^4 和 Z 具有如上所定义的含义,
并且如果需要的话, 将式 Ie-1 化合物转化成可药用盐; 或

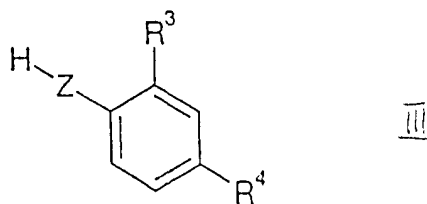
f) 将式 IIIf 化合物

20



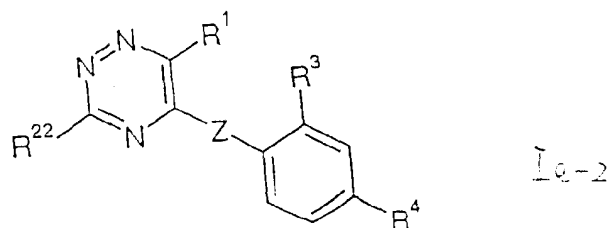
其中 R^{22} 代表 (C_1-C_7) -烷基, 且 R^{13} 代表卤素,

25 与式 III 化合物反应,



30

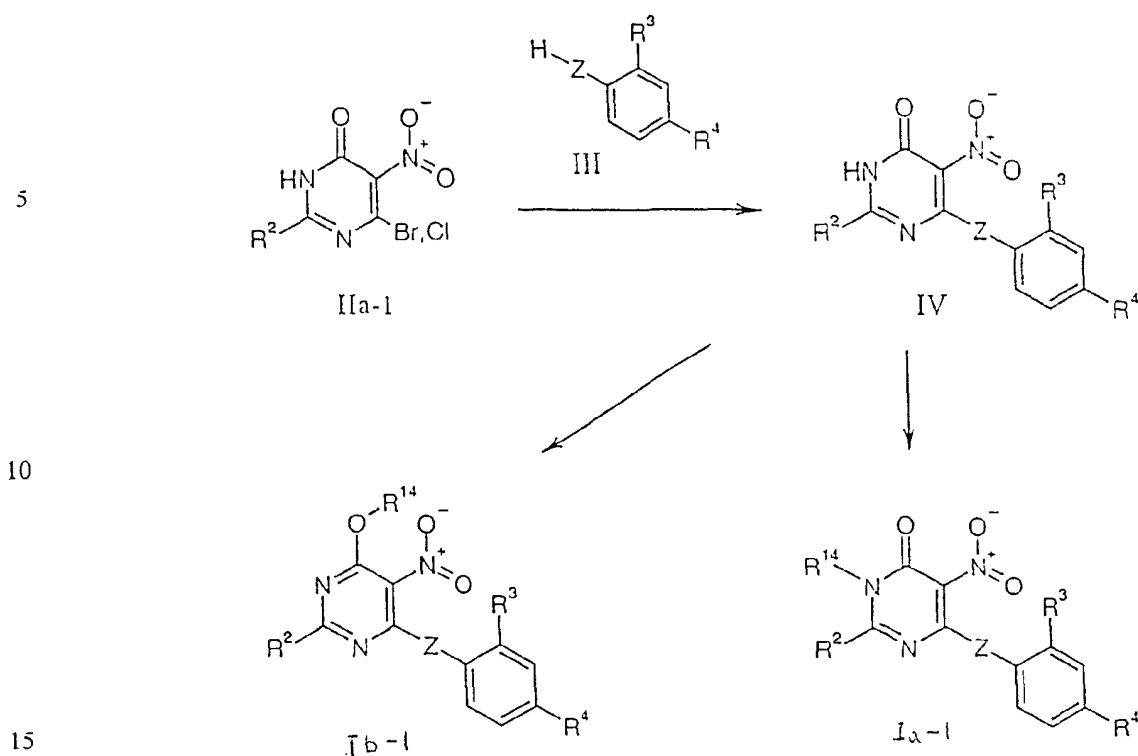
以获得式 Ie-2 化合物



其中 R^{22} 代表 (C_1-C_7) -烷基, 且 R^1 、 R^3 、 R^4 和 Z 具有如上所定义的含义, 并且如果需要的话, 将式 Ie-2 化合物转化成可药用盐。

其中 R^2 代表 (C_1-C_7) -烷基的通式 Ia 和 Ib 化合物可这样制得: 在碱例如碳酸钾、三乙胺或乙基二异丙基胺存在下, 在溶剂例如 N,N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、丙酮、甲基-乙基酮或四氢呋喃中, 将通式 IIa-1 的烷基 6-溴-或 6-氯-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 例如 6-溴-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮[欧洲专利申请 EP 1074549A2 (2001)]与通式 III 的任选取代的苯基哌嗪、苯基四氢吡啶或苯基哌啶在 $0^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ 温度下反应, 以生成嘧啶酮 IV (反应方案 1)。在溶剂例如乙醇、甲醇、二氯甲烷、氯仿、 N,N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、丙酮、甲基-乙基酮或四氢呋喃中, 在碱例如碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯, 叔胺例如三乙胺或乙基二异丙基胺, 碱金属氢化物例如氢化钠或氢化钾存在下, 或者在固体或浓的氢氧化钠水溶液存在下采用相转移催化剂例如苄基三甲基氯化铵, 使用任选取代的烷基卤、甲磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯将嘧啶酮 IV 烷基化, 以生成 N -和/或 O -烷基化化合物 Ia-1 和 Ib-1 的不定混合物, 其中 R^{14} 代表 (C_1-C_7) -烷基、 $-(CH_2)_m-OR^{11}$ 或氟- (C_1-C_7) -烷基。化合物 Ia-1 和 Ib-1 可在 N -或 O -烷基官能团中含有保护形式的官能团, 除去保护性官能团后, 其容许进一步的结构修饰。

反应方案 1

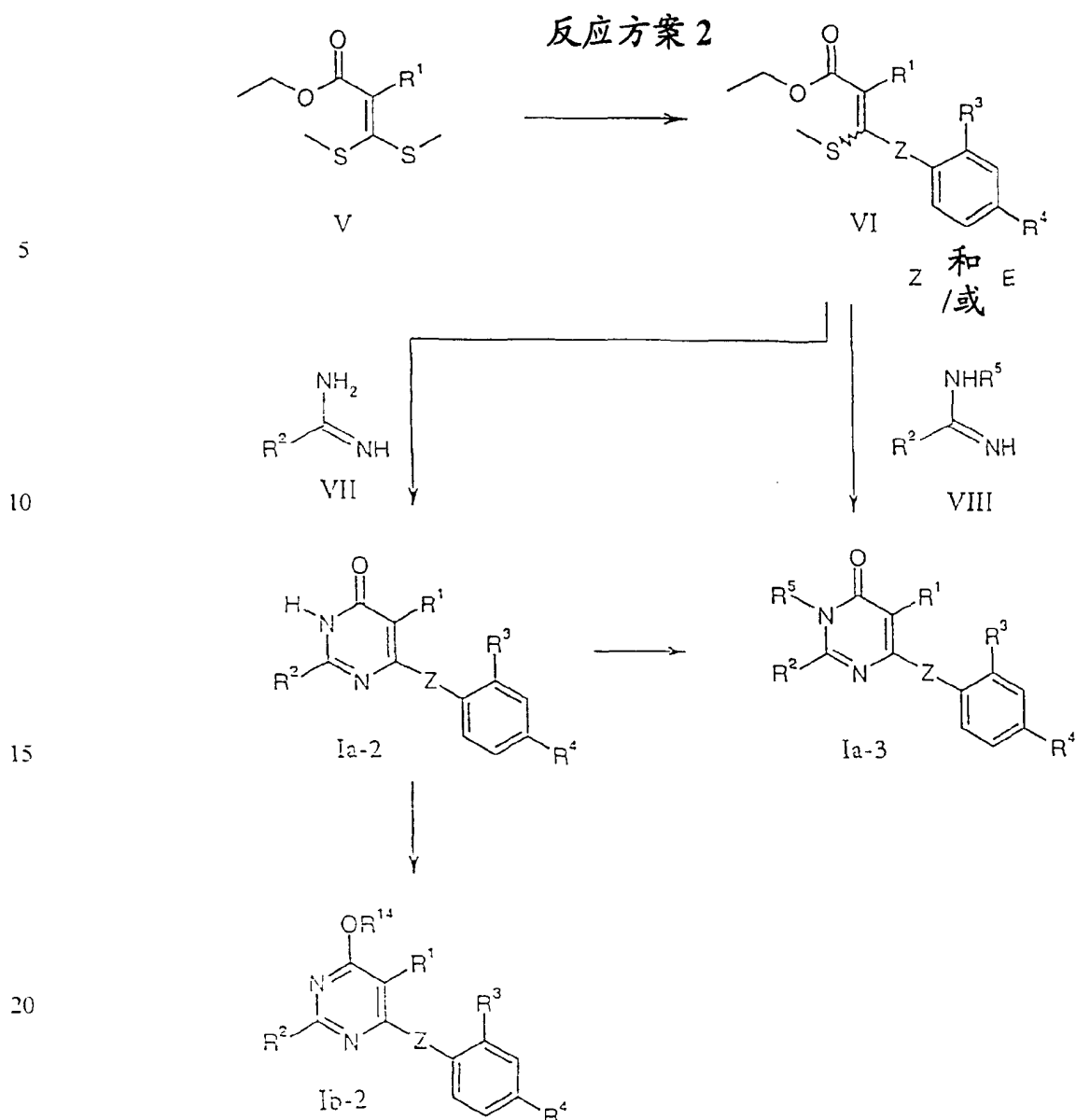


在碱例如碳酸钾和/或三乙胺存在下，在溶剂例如乙醇、甲醇、丙酮或甲基-乙基酮中，将已知的二(甲硫基)-丙烯酸酯 V 与通式 III 的任选取代的苯基嘧啶、苯基-四氢吡啶或苯基哌啶在室温 - 100°C 温度下反应，以生成加成物 VI，加成物 VI 可作为 Z-异构体、E-与 Z-异构体的混合物或 E-异构体形成[反应方案 2 和欧洲专利申请 EP 1074549A2 (2001)]。然后可在 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯存在下，在 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜中于 70°C - 140°C 温度下，或者在乙醇钠存在下，在乙醇中，优选于回流温度下，将加成物 VI 与通式 VII 或 VIII 的脘或脲衍生物反应，以生成嘧啶酮 Ia-2 或取代的嘧啶酮 Ia-3。可按照反应方案 1 中所述的关于顺序 IV => Ia-1 和 Ib-1 的方法将嘧啶酮 Ia-2 烷基化。

20

25

30

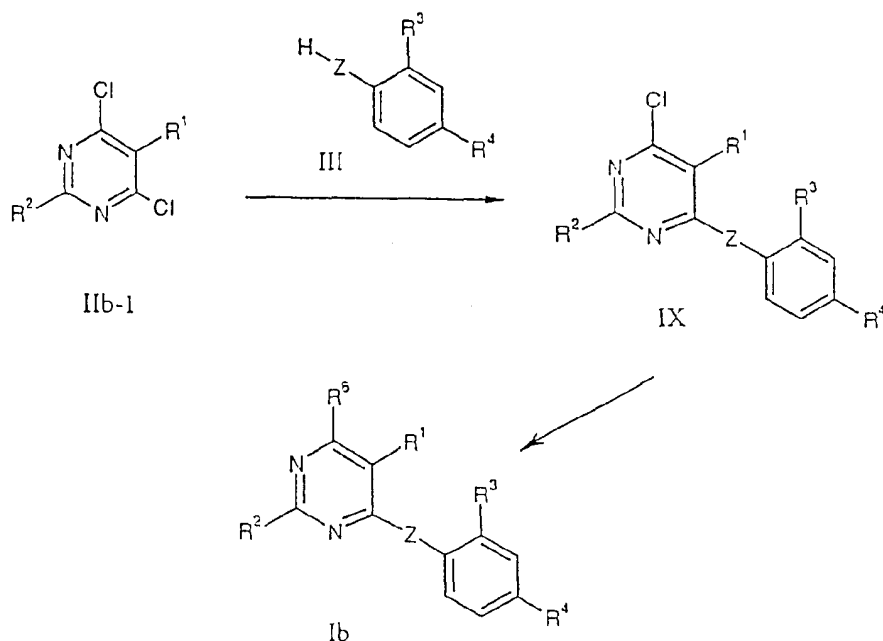


如果将烯丙基作为 R^5 引入, 则其还可以起保护性官能团的作用。因此, 这使得能够在分子的其它部位上进行修饰, 例如在 R^2 中修饰, 之后在惰性溶剂例如四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷中, 在乙酸钼(II)和三苯基膦存在下, 于室温 - 60°C 温度下通过硼氢化锂除去 N-烯丙基官能团。

通式 Ib 化合物可通过用各自的亲核试剂顺序取代通式 IIb 化合物来获得。亲核取代反应可依据已知方法进行, 对于引入顺序, 必须考虑到在亲核试剂中存在的另外的官能团, 这是本领域技术人员通常知道的事实。例如, 用通式 III 化合物处理通式 IIb-1 化合物, 结果经由通式 IX 化合物生成通式 Ib 化合物。可在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜中, 在碱

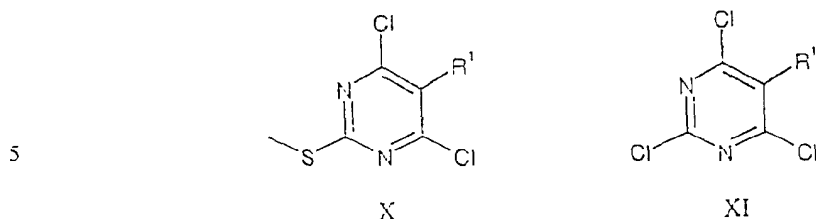
例如三乙胺存在下,于 $0^{\circ}\text{C} - 60^{\circ}\text{C}$ 温度下用任选取代的仲胺 III 将二氯嘧啶 IIb-1 选择性地单取代(反应方案 3),以生成单氯嘧啶 IX。然后可用下述官能团将化合物 IX 中的剩余氯原子取代: i) 烷氧基官能团,用醇化物在作为溶剂的相应醇中或者在惰性溶剂例如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜中于室温 - 100°C 温度下处理式 IX 化合物;或 ii) 氨基官能团,在惰性溶剂例如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜中于室温 - 100°C 温度下用胺处理式 IX 化合物;或 iii) 巯基(thio)官能团,在碱例如三乙胺或氯化钠存在下,在醇、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜中于室温 - 100°C 用硫醇处理式 IX 化合物。羟基官能团取代氯优选分两个步骤进行:首先通过将 IX 与如上所述的相应醇化物反应来引入 4-甲氧基苄氧基官能团,然后用氯化氢甲醇溶液在 $0^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ 温度下处理。对于含有羟基的中间体,在用醇化物处理之前可依据已知方法将它们保护起来。

反应方案 3



其中 R² 代表 -NHR¹⁰ 的通式 IIb-1 化合物可由 4,6-二氯-2-甲硫基嘧啶衍生物 X 或 2,4,6-三氯-嘧啶衍生物 XI 获得。用式 X 化合物作为原料,依据已知的氧化方法,例如通过在二氯甲烷中用 3-氯过苯甲酸处理将式 X 化合物转化成 2-甲基磺酰基衍生物,然后在四氢呋喃、二氧杂环己烷、1,2-二

甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜中于室温 - 约 100°C 温度下用各自的胺处理, 以生成通式 IIb-1 化合物。

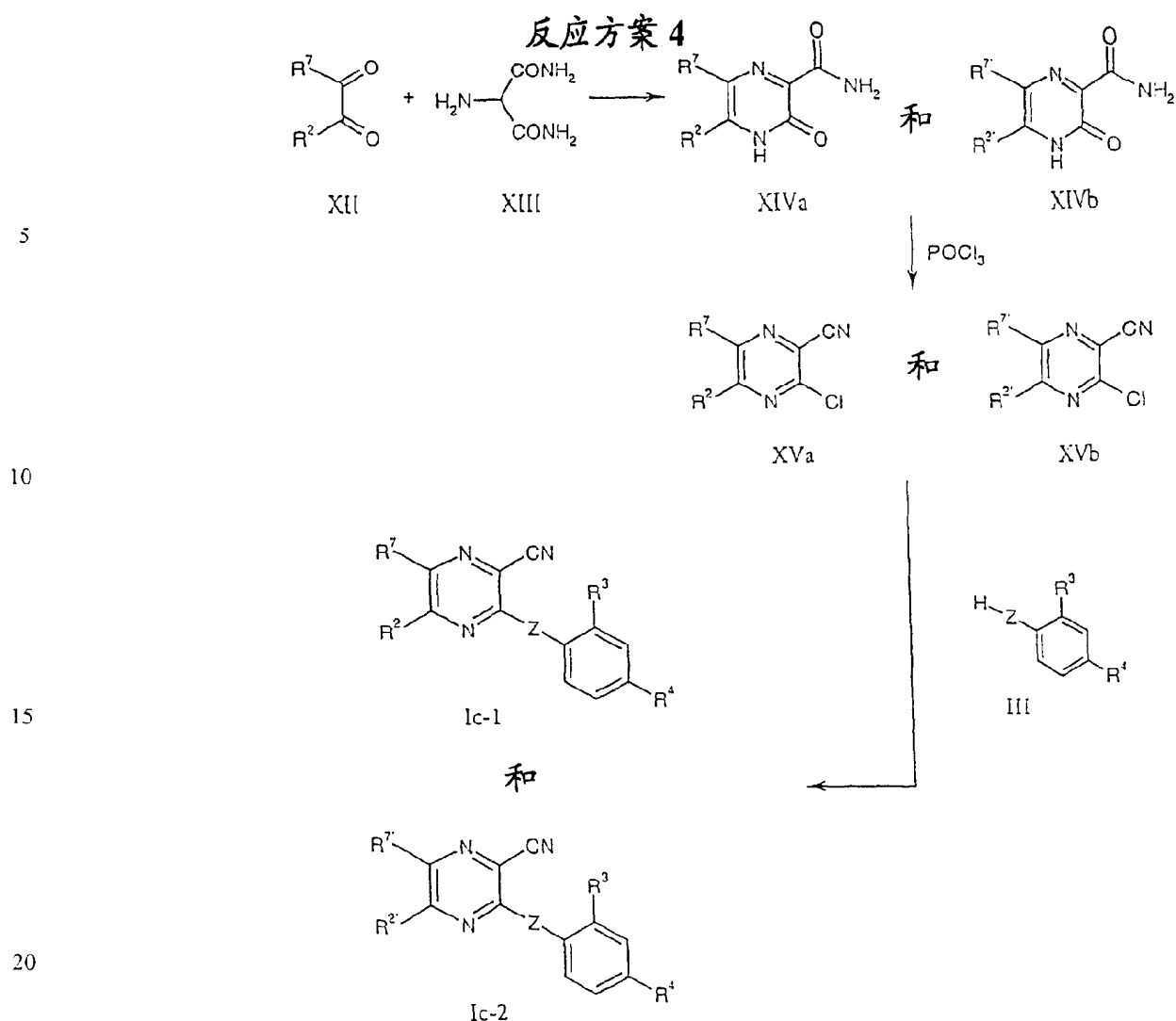


如果选择式 XI 化合物作为原料, 则在碱例如碳酸钾、三乙胺或乙基二异丙基胺存在下, 在四氢呋喃、二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜中于室温 - 约 100°C 温度下用胺处理式 XI 化合物, 以生成 2-和 4-取代的衍生物。这些产物可通过色谱法分离, 并通过自身已知的物理方法例如 ^{13}C NMR 或 X-射线分析来鉴定; 例如, 当 R^2 代表羟基乙基氨基时, 几个确定是通过 X-射线分析来进行的。

当在上述条件下使用过量亲核试剂时, 可获得 2,4-二取代的衍生物。

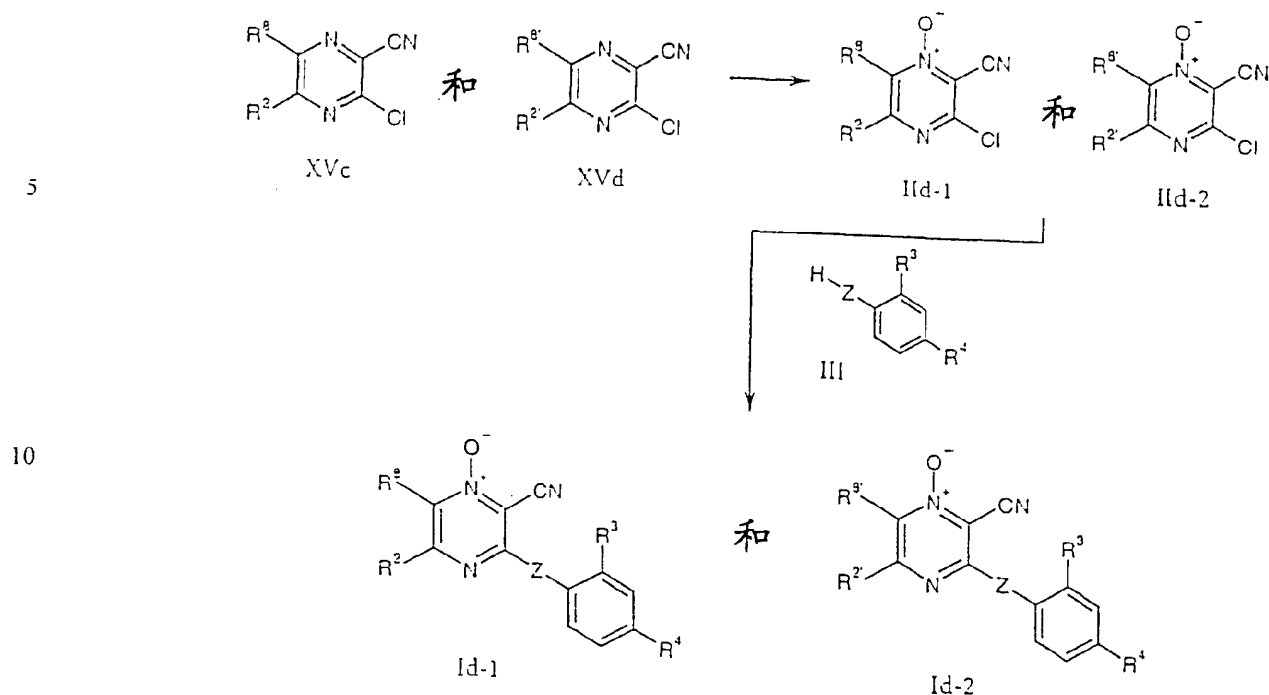
为了获得通式 Ic 化合物, 按照 J. Amer. Chem. Soc. 1949, 71, 78-81 中描述的方法, 在碱水溶液存在下于 0°C - 60°C 温度下, 或者在没有碱存在的情况下, 在溶剂例如水或醇中于室温 - 120°C 温度下, 将其中 R^2 和 R^7 彼此独立地代表氢、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -烷基或 $(\text{C}_2\text{-C}_7)$ -链烯基的 1,2-二羰基化合物 XII 与 2-氨基-丙二酸二酰胺 XIII 反应, 以生成 3-氧代-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺 XIVa 和 XIVb, 在 XIVb 中, 1,2-二羰基化合物 XII 的取代基 R^2 变成取代基 $\text{R}^{7'}$, 1,2-二羰基化合物 XII 的取代基 R^7 变成取代基 $\text{R}^{2'}$ 。在三乙胺或二乙基苯胺存在下, 于 40°C - 120°C 温度下用三氯氧化磷和任选另外的五氯化磷处理单独的或混合物形式的 XIVa 和 XIVb, 以生成 3-氯吡嗪-2-甲腈 XVa 和 XVb (反应方案 4)。

在碱例如碳酸钾或叔胺例如二异丙基乙基胺存在下, 在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮或二甲亚砜中, 于室温 - 约 80°C 温度下将 3-氯-吡嗪-2-甲腈 XVa 和 XVb 单独或者以混合物的形式与任选取代的苯基-哌嗪、苯基-四氢吡啶或苯基-哌啶或它们的盐酸盐反应, 以形成所需的 3-(苯基-哌嗪-基、苯基-四氢吡啶-基或苯基哌啶-基)-吡嗪-2-甲腈 Ic-1 和 Ic-2, 它们可通过已知方法例如色谱法或结晶来分离。



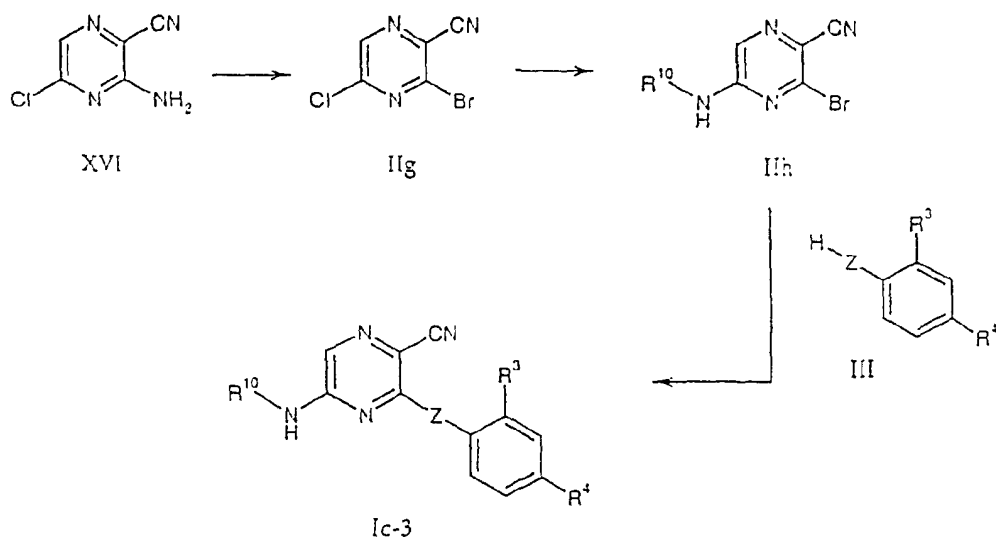
为了获得通式 Id 化合物, 可通过各种不同方法将 3-氯-吡嗪-2-甲腈 XVc 和 XVd 氧化成一-氧基-吡嗪化合物。如果优选在 0℃ - 60℃ 温度下使用在溶剂例如三氟乙酸中的过氧化氢, 则主要形成 1-氧基-吡嗪-2-甲腈 IIId-1 和 IIId-2 (反应方案 5)。在碱例如碳酸钾或叔胺例如二异丙基乙基胺存在下, 在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮或二甲亚砜中, 于室温 - 约 80℃ 温度下将 1-氧基-吡嗪-2-甲腈 IIId-1 和 IIId-2 单独或者以混合物的形式与任选取代的苯基-哌嗪、苯基-四氢吡啶或苯基-哌啶或它们的盐酸盐反应, 以形成所需的 3-(苯基-哌嗪-基、苯基-四氢吡啶-基或苯基哌啶-基) 1-氧基-吡嗪-2-甲腈 Id-1 和 Id-2, 可通过已知方法例如色谱法或结晶将它们分离。

反应方案 5

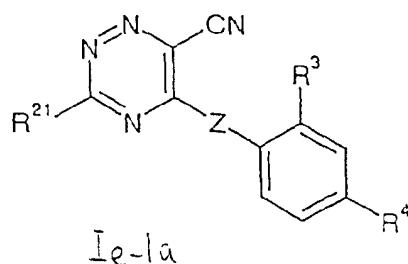


依据 J. Org. Chem. 1975, 40, 2341-2347, 在溴化铜(II)存在下, 在溶剂例如乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中, 于室温 - 95°C 温度下用亚硝酸叔丁酯将 3-氨基-5-氯-2-氰基-吡嗪 XVI 重氮化, 生成了 3-溴-5-氯-2-氰基-吡嗪 IIg。将 3-溴-5-氯-2-氰基-吡嗪 IIg 与一当量伯胺或仲胺反应, 生成了其中氯原子或溴原子被胺取代的两种产物。如果反应是用伯胺 $R^{10}NH_2$, 在溶剂例如二氧杂环己烷或四氢呋喃中, 在碱例如三乙胺或二异丙基乙基胺存在下, 优选于室温进行的, 则可以以适当的选择性获得其中氯原子被取代的吡嗪 IIh。然后可在另一个类似反应中, 将任选取代的苯基-哌嗪、苯基-四氢-吡啶或苯基哌啶或它们的盐酸盐与吡嗪 IIh 在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙腈、丙酮或二甲亚砜中, 在碱例如碳酸钾或叔胺例如二异丙基乙基胺存在下于室温 - 80°C 温度下反应, 以生成其中 R^7 代表氢的通式 Ic-3 化合物(反应方案 6)。

反应方案 6

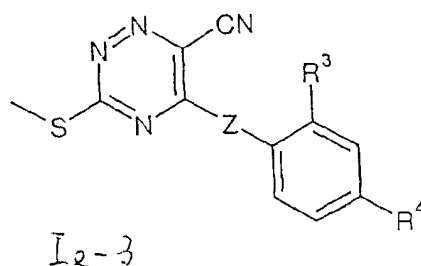


通式 Ie-1a 化合物



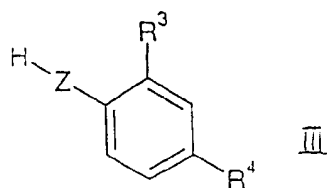
其中 R^{21} 代表 $-NHR^{10}$,

可通过将式 Ie-3 化合物



与合适的亲核试剂反应来获得。可在水、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、1,2-二甲氧基乙烷中,优选在二氧杂环己烷中,于高温下,优选 100°C - 160°C 用任选取代的 N-亲核试剂将化合物 Ie-3 中的 Me-S-基团取代。

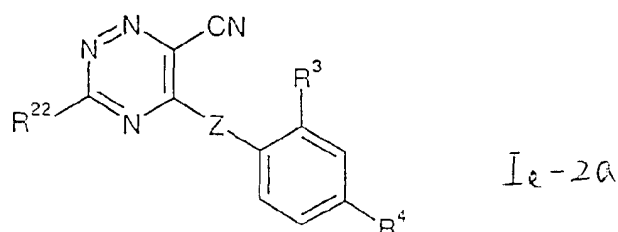
式 Ie-3 化合物是通过将 1,3-(甲硫基)-5-氯-6-氰基-1,2,4-三嗪(J.J. Huang, J. Org. Chem. 1985, 50, 2293-2298)与通式 III 化合物反应来制得的,



- 5 该反应是在碱例如三乙胺或乙基二异丙基胺存在下，在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、甲基-乙基酮、乙醇、二氧杂环己烷或四氢呋喃中于 10°C - 50°C 温度下进行的。

N-亲核试剂的官能化还可以起保护性官能团的作用。因此，通过文献中众所周知的方法，在 R²¹-取代基的其它部位上进行修饰是可以的，例如
10 除去 N-保护基如叔丁氧基羰基。

通式 Ie-2a 化合物



15

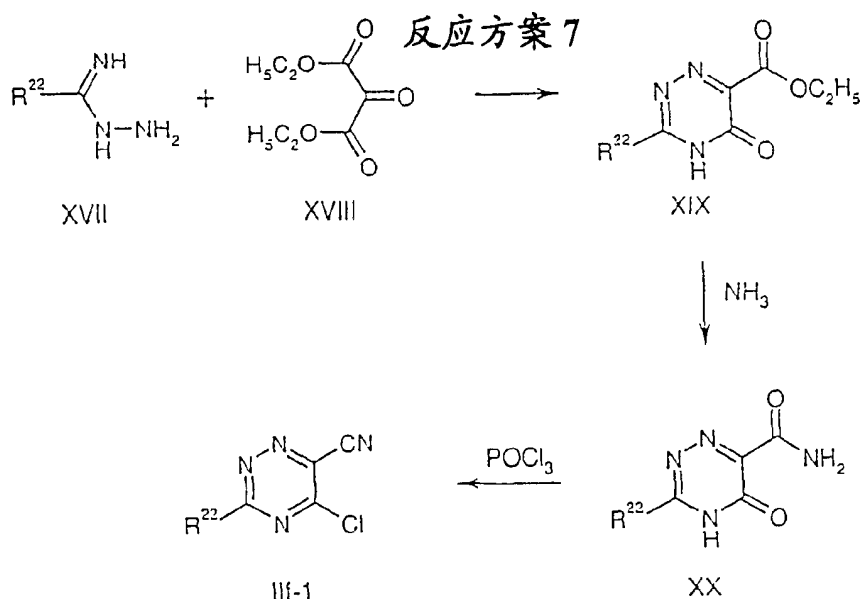
其中 R²² 代表(C₁-C₇)-烷基，

可通过将中间体 IIc-1 与通式 III 胺在碱例如三乙胺或乙基二异丙基胺存在下，在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、甲基-乙基酮、乙醇、二
20 氧杂环己烷或四氢呋喃中于 10°C - 50°C 温度下反应来制得。

中间体 IIc-1 可这样合成：按照类似于 J. Org. Chem. 1972, 37 (24), 3958-3960 中描述的方法，首先将相应的氨基脒 XVII 与二羟丙二酸甲酯或乙酯 XVIII 缩合，然后将酯 XIX 氨解，最后将酰胺 XX 脱水，并用氯取代羟基(反应方案 7)。

25

30



可药用盐可依据自身已知的方法，并考虑欲转化成盐的化合物的性质来容易地制得。无机酸或有机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对

15 甲苯磺酸等适于形成碱性式 I 化合物的可药用盐。含有碱金属或碱土金属例如钠、钾、钙、镁等的化合物，碱性胺或碱性氨基酸适于形成酸性式 I 化合物的可药用盐。

如上所述，式 I 化合物及其可药用盐是代谢性谷氨酸受体的拮抗剂，并且可用于治疗或预防急性和/或慢性神经性障碍例如癫痫、中风、慢性和

20 急性疼痛、精神病、精神分裂症、阿尔茨海默病、认知障碍、记忆缺陷和精神病。其它可以治疗的适应症是由旁路手术或移植、脑供血不足、脊髓损伤、头部损伤、怀孕引起的缺氧、心脏停跳和低血糖引起的脑功能不足。其它可以治疗的适应症是亨廷顿舞蹈症、ALS、AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、特发性帕金森病或由药物引起的帕金森病以及导致谷氨酸缺乏

25 功能的情况例如肌肉痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、尼古丁成瘾、精神病、麻醉药成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍和抑郁症。

本发明化合物是第 I 组 mGluR 受体拮抗剂。其药理活性是用下述方法测定的：

用于确定 mGluR1 拮抗特征的结合测定

用氘化的 1-乙基-2-甲基-6-氧代-4-(1,1,2-三氘-1,2,4,5-四氢-苯并[d]氮杂

草-3-基)-1,6-二氢-嘧啶-5-甲腈进行的结合测定: 用大鼠 mGluR1a 受体短暂地转染 HEK 293 细胞。收集细胞, 并用 PBS 洗涤 3 次。将细胞沉淀在 -80℃ 贮藏。由用大鼠 mGluR1a 受体转染的 HEK 293 细胞制备膜, 悬浮在 HEPES NaOH 20mM, pH=7.4 结合缓冲液中后, 以每个测定 10 μg 蛋白的量用于结合实验。1-乙基-2-甲基-6-氧代-4-(1,1,2-三氟-1,2,4,5-四氢-苯并[d]氮杂草-3-基)-1,6-二氢-嘧啶-5-甲腈(S.A 33.4 Ci/mmol)以 3 nM 的终浓度使用。在室温与不同浓度的可能抑制剂培养 1 小时, 然后将培养物过滤到在 PEI 0.1 % 中预浸泡 1 小时的 GF/B 玻璃纤维滤膜上, 用 1 ml 冷的结合缓冲液洗涤 3 次。使用 Topcount β 计数器计数保留在 unifilter96 上的放射性。校正非特异性结合后, 将数据标准化, 使用与抑制曲线拟合的四参数对数方程计算 IC₅₀ 值。

优选的化合物具有 0.001 - 10.0 μmol/l 的 IC₅₀ 值。

在下表中显示了按照上述结合测定测得的优选的本发明式 I 化合物的某些特异性 IC₅₀ 值:

化合物名称	实施例号	IC ₅₀ (μmol/l)
6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮	1	0.81
2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-3H-嘧啶-4-酮	5	0.063
6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-3-(2-羟基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮	8-1	0.042
2-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-乙醇	8-2	0.058
3-乙基-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮	10-1	0.049
4-乙氧基-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶	10-2	0.18
6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-(4-羟基-	18	0.28

丁基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮		
4-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈	20	0.290
2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-甲硫基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈	25	0.350
2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-硝基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈	29	0.75
4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈	32	0.700
4-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈	35	0.390
4-(4-氰基-4-苯基-哌啶-1-基)-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈	37	1.8
2,4-二-环丙基氨基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈	38	0.064
4-(4-苯基-哌嗪-1-基)-2,6-二-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈	40	1.50
2-环丙基氨基-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈	47	0.033
4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈	49	0.15
4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈	54	0.030
2-(2-羟基-乙基氨基)-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈	60	0.036

4-氯-2-(环丙基甲基-氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈	63	0.025
4-氯-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈	68	0.140
2-氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-甲基-噻吩-5-甲腈	70	0.210
2-氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-甲基-噻吩-5-甲腈	73	0.159
5'-乙基-6'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈	75-1	0.017
6'-乙基-5'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈	75-2	0.023
5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈	79-1	0.025
6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈	79-2	0.21
4-(4-氟-苯基)-6'-(2-羟基-乙基氨基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3-甲腈	83	1.0
3-(2-羟基-乙基氨基)-5-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈	84	0.66

式 I 化合物及其可药用盐可以以例如药物制剂的形式用作药物。药物制剂可以以例如片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳液或混悬液的形式口服给药。但是，也可以以例如栓剂的形式直肠给药或者以例如注射溶液的形式胃肠外给药。

可将式 I 化合物及其可药用盐与药物惰性的无机或有机载体一起加工生产药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等可用作例如片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体。软明胶胶囊的适宜

载体是，例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇等；然而，根据活性成分的性质，在软明胶胶囊的情况下通常不需要载体。生产溶液剂和糖浆剂的适宜载体材料是，例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。辅剂诸如醇、多元醇、甘油、植物油等可用于式 I 化合物的水溶性盐的注射水溶液，但通常是不需要的。用于栓剂的适宜载体是例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇等。

另外，药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它有治疗价值的物质。

如上所述，含有式 I 化合物或其可药用盐和治疗惰性的赋形剂的药物也是本发明的目的，并且生产所述药物的方法也是本发明的目的，该方法包括将一种或多种式 I 化合物或其可药用盐和，如果需要的话，一种或多种其它有治疗价值的物质以及一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑剂量形式。

剂量可以在宽的限度内变化，当然，在每一具体情况下，均应适合于个体的需要。一般地，对于所有上述的适应症，口服或胃肠外给药的有效剂量为 0.01 - 20 mg/kg/天，优选剂量为 0.1 - 10 mg/kg/天。对于体重为 70kg 的成人，每日剂量相应地为 0.7 - 1400 mg/天，优选 7 - 700 mg/天。

本发明还涉及式 I 化合物及其可药用盐在生产药物、特别是用于控制或预防上述类型的急性和/或慢性神经性障碍的药物中的应用。

提供下列实施例来举例说明本发明。这些实施例不应当认为是限制本发明的范围，它们仅仅是本发明的代表。

实施例 1

6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮

将 0.791 g (6.0 mmol) N-乙基二异丙基胺缓慢地加到 0.468 g (2.00 mmol) 6-溴-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(按照欧洲专利申请 EP 1074549 A2 制得的)和 0.441 g (2.40 mmol) 1-(4-氟-苯基)哌嗪在 20 ml N,N-二甲基甲酰胺内的溶液中。将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。然后将其倒入 50 ml 冰/水混合物中，用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷

相干燥, 减压蒸发。将所得残余物从乙酸乙酯/己烷混合物中重结晶。由此获得了 0.570 g (1.71 mmol, 理论产率的 85.5%) 6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色固体; m.p. > 250°C(分解); MS: $[M+H]^+ = 334$ 。

5

实施例 2

6-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮

按照类似于实施例 1 中描述的方法, 在碳酸钾存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用(2-氟-苯基)-哌嗪处理 6-溴-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(按照欧洲专利申请 EP 1074549 A2 制得的), 获得了 6-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 334$ 。

10

实施例 3

6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮

按照类似于实施例 1 中描述的方法, 在碳酸钾存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用 4-羟基-4-苯基哌啶处理 6-溴-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(按照欧洲专利申请 EP 1074549 A2 制得的), 获得了 6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色固体; m.p. > 250°C(分解); MS: $[M+H]^+ = 331$ 。

15

实施例 4

2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-3H-嘧啶-4-酮

按照类似于实施例 1 中描述的方法, 在碳酸钾存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用 1-苯基哌嗪处理 6-溴-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(按照欧洲专利申请 EP 1074549 A2 制得的), 获得了 2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色固体; m.p. > 250°C(分解); MS: $[M-H]^- = 314$ 。

20

25

实施例 5

2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-3H-嘧啶-4-酮

按照类似于实施例 1 中描述的方法, 在 N-乙基二异丙基胺存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用 4-苯基哌啶处理 6-溴-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(按照欧洲专利申请 EP 1074549 A2 制得的), 获得了 2-甲基-5-硝基

-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-3H-嘧啶-4-酮, 为淡黄色固体; m.p. 210-213°C; MS: $[M+H]^+ = 315$ 。

实施例 6

2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-3H-嘧啶-4-酮

5 按照类似于实施例 1 中描述的方法, 在 N-乙基二异丙基胺存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用 1,2,3,6-四氢-4-苯基哌啶盐酸盐处理 6-溴-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(按照欧洲专利申请 EP 1074549 A2 制得的), 获得了 2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-3H-嘧啶-4-酮, 为淡黄色固体; m.p. 212-216°C(分解); MS: $[M+H]^+ = 313$ 。

实施例 7

6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮

按照类似于实施例 1 中描述的方法, 在 N-乙基二异丙基胺存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用 4-(4-氟-苯基)-哌啶盐酸盐处理 6-溴-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(按照欧洲专利申请 EP 1074549 A2 制得的), 获得了
15 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为淡黄色固体; m.p. 218-221°C(分解); MS: $[M-H]^- = 331$ 。

实施例 8

6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-(2-羟基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮和 2-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-乙醇

20 在 -5°C - 0°C, 将溶解在 5.0 ml N,N-二甲基甲酰胺中的 0.180 g (0.540 mmol) 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 1) 和 0.142 g (1.1 mmol) N-乙基二异丙基胺缓慢地加到 0.923 g (7.0 mmol) 2-溴-乙醇和 0.897 g (6.5 mmol) 碳酸钾在 5.0 ml N,N-二甲基甲酰胺内的悬浮液中。然后将该反应混合物在室温搅拌 48 小时。之后将该混合物倒入 50 ml
25 冰/水混合物中, 用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷相干燥, 减压蒸发。通过硅胶色谱纯化形成的残余物, 用 9:1 - 1:1v/v 的己烷与乙酸乙酯梯度洗脱, 获得了 0.039 g (0.10 mmol, 理论产率的 19.1%) 2-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-乙醇, 为浅黄色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 378$; 和 0.091 g (0.241 mmol, 理论产率的 44.7

%) 6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-3-(2-羟基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为淡黄色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 378$ 。

实施例 9

2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮和
5 2-甲基-5-硝基-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶

在室温将 0.591 g (2.55 mmol) 三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯缓慢地加到 0.200 g (0.636 mmol) 2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-3H-嘧啶-4-酮(实施例 5)和 0.135 g (1.27 mmol) 碳酸钠在 5.0 ml 丙酮内的悬浮液中。将该反应混合物搅拌 2 小时后, 加入 0.136 g (0.99 mmol) 碳酸钾, 并继续搅拌 18
10 小时。再加入 0.296 g (1.27 mmol) 三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯, 并继续搅拌 4 小时。然后将该反应混合物倒入 50 ml 冰/水混合物中, 用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷相干燥, 减压蒸发。通过硅胶色谱纯化形成的残余物, 用 9:1 - 1:1v/v 的己烷与乙酸乙酯梯度洗脱, 获得了 0.077 g (0.194 mmol, 理论产率的 30.5%) 2-甲基-5-硝基-4-(4-苯基-哌啶-1-
15 基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶, 为浅黄色固体; m.p. 114-117°C; MS: $[M+H]^+ = 397$; 和 0.166 g (0.419 mmol, 理论产率的 65.8%) 2-甲基-5-硝基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮, 为淡黄色固体; m.p. 161-163°C; MS: $[M+H]^+ = 397$ 。

实施例 10

20 3-乙基-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮和
4-乙氧基-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶

按照类似于实施例 8 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用乙基碘和碳酸钾处理 6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 1), 获得了 4-乙氧基-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-
25 嘧啶, 为浅黄色固体; m.p. 116-119°C; MS: $[M+H]^+ = 362$; 和 3-乙基-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色固体; m.p. 126-128°C; MS: $[M+H]^+ = 362$ 。

实施例 11

4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-异丙氧基-2-甲基-5-硝基-嘧啶

按照类似于实施例 8 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于 80℃用 2-溴-丙烷、碘化钾和碳酸钾处理 6-[4-(4-氟-苯基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 1), 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-异丙氧基-2-甲基-5-硝基-嘧啶, 为浅黄色固体; m.p. 98-100℃; MS: $[M+H]^+ = 376$ 。

5

实施例 12

6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮和

4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶

按照类似于实施例 9 中描述的方法, 在丙酮中于室温用三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯、碳酸钠和碳酸钾处理 6-[4-(4-氟-苯基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 1), 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶, 为浅棕色固体; m.p. 92-95℃; MS: $[M+H]^+ = 416$; 和 6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 416$ 。

15

实施例 13

6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮和

4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶

按照类似于实施例 9 中描述的方法, 在丙酮中于室温用三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯、碳酸钠和碳酸钾处理 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 7), 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶; 为黄色油状物; MS: $[M+H]^+ = 415$; 和 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色固体; m.p. 61-64℃; MS: $[M+H]^+ = 415$ 。

25

实施例 14

6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮和

4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-甲氧基-乙氧基)-2-甲基-5-硝基-嘧啶

按照类似于实施例 8 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于 50℃用

2-溴乙基甲基醚和碳酸钾处理 6-[4-(4-氟-苯基)哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 7), 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-甲氧基-乙氧基)-2-甲基-5-硝基-嘧啶, 为黄色油状物; MS: $[M+H]^+ = 391$; 和 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色固体; m.p. 45-48°C; MS: $[M+H]^+ = 391$.

实施例 15

6-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-己-1-醇

按照类似于实施例 8 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于 120°C 用 6-氟-1-己醇和碳酸钾处理 6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 1), 获得了 6-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-己-1-醇, 为黄色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 434$.

实施例 16

{4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-6-氧代-6H-嘧啶-1-基}乙腈

按照类似于实施例 8 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用 溴乙腈和碳酸钾处理 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 7), 获得了 {4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-6-氧代-6H-嘧啶-1-基}-乙腈, 为黄色固体; m.p. 213-215°C(分解); MS: $[M+H]^+ = 372$.

实施例 17

4-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-丁-1-醇

a) 3-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁基]-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮和

4-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁氧基]-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶

按照类似于实施例 8 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于 80°C 将 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 7)与叔丁基-(4-氟丁氧基)二甲基甲硅烷和碳酸钾反应, 获得了 4-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁氧基]-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶, 为淡黄色油状物; MS: $[M+H]^+ = 519$; 和 3-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-

丁基]-6-[4-(4-氟苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为淡黄色油状物; MS: $[M+H]^+ = 519$ 。

b) 4-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-丁-1-醇

将 0.590 g (14.5 mmol) 氢氟酸(47 - 51 % 水溶液)缓慢地加到 0.375 g (0.723 mmol) 4-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁氧基]-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶在 10.0 ml 乙腈和 5.0 ml 二氯甲烷内的溶液中。然后将该反应混合物在室温搅拌 1 小时。之后将该混合物倒入 50 ml 冰/水混合物中, 用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷相干燥, 减压蒸发。通过硅胶色谱纯化形成的残余物, 用 9:1 - 1:1v/v 的己烷与乙酸乙酯梯度洗脱, 获得了 0.181 g (0.448 mmol, 理论产率的 61.9 %) 4-{6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基氧基}-丁-1-醇, 为浅黄色油状物; MS: $[M+H]^+ = 405$ 。

实施例 18

6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-(4-羟基-丁基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮

按照类似于实施例 17b 中描述的方法, 在乙腈和二氯甲烷中于室温用氢氟酸(47 - 51 % 水溶液)处理 3-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁基]-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 17a), 获得了 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-3-(4-羟基-丁基)-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色固体; m.p. 154-156°C; MS: $[M+H]^+ = 405$ 。

实施例 19

3-(2-乙氧基-乙基)-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮和

4-(2-乙氧基-乙氧基)-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-嘧啶

按照类似于实施例 8 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于 80°C 用 2-溴乙基乙基醚和碳酸钾处理 6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 7), 获得了 4-(2-乙氧基-乙氧基)-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基嘧啶, 为黄色油状物; MS: $[M+H]^+ = 406$; 和 3-(2-乙氧基-乙基)-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮, 为黄色油状物; MS: $[M+H]^+ = 406$ 。

实施例 20

4-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈a) 4-氯-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

在 0℃, 依次用 16.4 ml (96 mmol) N-乙基-二异丙基胺和 8.7 ml (144 mmol) 乙醇胺处理 10.0 g (48 mmol) 2,4,6-三氯-5-氟基-嘧啶在 150 ml 二氧杂环己烷中的溶液。在温热至室温时, 开始沉淀出淡黄色固体物质。将该黄色溶液搅拌过夜, 然后通过过滤分离出所形成的物质, 并将母液蒸发至干。将残余物与二氯甲烷一起搅拌, 过滤出固体。为了除去氯化乙醇铵, 用 100 ml 乙醇处理合并的这两份固体, 然后用 150 ml 二氯甲烷洗涤所得产物。减压干燥后, 获得了 10.45 g (40.6 mmol, 理论产率的 84.5%) 4-氯-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为淡黄色粉末。

b) 4-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

将 125 mg (0.48 mmol) 4-氯-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈与 63 mg (0.48 mmol) N-乙基-二异丙基胺在 5 ml 乙醇中的混合物用 97 mg (0.48 mmol) 1-(2-氟苯基)-哌嗪处理。将该溶液在 80℃加热 15 小时, 然后减压蒸发。为了分离出未反应的原料, 通过硅胶色谱纯化所得残余物, 用 95:15:0.1 的二氯甲烷、甲醇和氢氧化铵混合物洗脱, 获得了 70 mg (0.17 mmol, 理论产率的 36%) 4-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 402$ 。

实施例 21

4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 60℃用 1-(4-氟苯基)哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色冻干物; MS: $[M+H]^+ = 402$ 。

实施例 22

4-[4-(2-氟基-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 50℃用 1-(2-氟基苯基)-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基-

乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-[4-(2-氰基-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M]^+ = 408$.

实施例 23

2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-邻甲苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

- 5 按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 80°C 用 1-(邻甲苯基)-哌嗪二盐酸盐处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-邻甲苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 398$.

实施例 24

10 4-[4-(2-乙基苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 60°C 用 1-(2-乙基-苯基)-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-[4-(2-乙基苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 412$.

15 实施例 25

2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-甲硫基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈

- 按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 60°C 用 1-(2-甲硫基-苯基)-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-甲硫基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈, 为淡黄色冻干物; MS: $[M+H]^+ = 430$.

实施例 26

2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈

- 25 按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 60°C 用 1-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈, 为淡黄色冻干物; MS: $[M+H]^+ = 414$.

实施例 27

4-[4-(2-乙氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下,

在二氧杂环己烷中于 60℃用 1-(2-乙氧基-苯基)-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-[4-(2-乙氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色冻干物; MS: $[M+H]^+ = 428$ 。

实施例 28

5 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-羟基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 60℃用 1-(2-羟基-苯基)哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈。获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-羟基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈, 为白色冻干物; MS: $[M+H]^+ = 399$ 。

10

实施例 29

2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-硝基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 60℃用 1-(2-硝基-苯基)-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-硝基-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈, 为淡黄色冻干物; MS: $[M+H]^+ = 429$ 。

15

实施例 30

2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于 40℃用 4-苯基-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为无色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 384$ 。

20

实施例 31

2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在乙醇中于 80℃用 4-苯基-哌啶处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈。获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 383$ 。

25

实施例 32

4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 4-(4-氟苯基)-哌啶盐酸盐处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 401$ 。

5

实施例 33

2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 4-(2-甲氧基-苯基)哌啶处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-甲腈, 为白色冻干物; MS: $[M+H]^+ = 413$ 。

10

实施例 34

2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在乙醇中于 80℃用 4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 2,4-二-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)嘧啶-5-甲腈, 为棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 381$ 。

15

实施例 35

4-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 4-(4-氟-苯基)-1,2,3,6-四氢-吡啶盐酸盐处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 399$ 。

20

25

实施例 36

4-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20(2)中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 60℃用 4-(4-氟-苯基)-1,2,3,6-四氢-吡啶盐酸盐处理 4-

氯-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 399$ 。

实施例 37

5 4-(4-氟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 60℃ 用 4-苯基-哌啶-4-甲腈处理 4-氯-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-(4-氟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2,6-二-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 408$ 。

10 实施例 38

2,4-二-环丙基氨基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

a) 2,4,6-三氯-5-氟基-嘧啶

原料 2,4,6-三氯-5-氟基-嘧啶是按照类似于制备 4,6-二氯-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈的方法[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 445-453]的方法, 如下所述制得的:

15 (i) 2,4,6-三氯-嘧啶-5-甲醛

在 0℃, 用 20 分钟向 179.2 ml (1.96 mol) 磷酸氯中加入 23.2 ml (0.30 mol) N,N-二甲基甲酰胺。然后用 30 分钟将 38.6 g (0.30 mol) 巴比土酸分批加到该白色悬浮液中。将该反应混合物温热至室温, 然后在 100℃ 加热 15 小时。为了进行后处理, 将该淡棕色溶液减压蒸发, 将所得残余物在 700 ml 冰水中水解。用 3500 ml 叔丁基-甲基醚将水相完全萃取, 然后用硫酸钠将合并的有机相干燥, 并减压蒸发。将所得残余物与乙醚一起搅拌, 获得了 28.4 g (0.13 mol, 理论产率的 44.5%) 2,4,6-三氯-嘧啶-5-甲醛, 为黄色粉末。通过将乙醚溶液浓缩, 又获得了另外 2.9 g (0.013 mol, 理论产率的 4.6%) 产物。产物的质量足以不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

25 (ii) (E/Z)-2,4,6-三氯-嘧啶-5-甲醛肟

在室温, 将 8.76 g (0.041 mol) 2,4,6-三氯-嘧啶-5-甲醛在 109.4 ml 乙酸和 5.5 ml 水中的溶液用 2.88 g (0.041 mol) 羟基胺盐酸盐处理。然后在 25 分钟将该混合物温热至 60℃。为了进行后处理, 将该红色溶液冷却至室温,

倒入 300 ml 冰水混合物中。用 250 ml 二氯甲烷将水相萃取 3 次。用饱和氯化钠水溶液将合并的有机相洗涤 2 次，然后用硫酸钠干燥，减压蒸发，获得了 8.03 g (0.035 mol, 理论产率的 85 %) (E/Z)-2,4,6-三氯-嘧啶-5-甲醛肟，为橙色固体，其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

5 (iii) 2,4,6-三氯-5-氟基-嘧啶

将在 0℃ 制备的 8.03 g (0.035 mol) (E/Z)-2,4,6-三氯-嘧啶-5-甲醛肟在 85 ml 亚硫酸氯中的溶液加热至室温，然后在 2 小时加热至回流。为了进行后处理，将该黄色反应混合物冷却至室温，然后减压蒸发，获得了 7.57 g 2,4,6-三氯-5-氟基-嘧啶粗产物，为黄棕色固体。通过硅胶色谱纯化该粗产物，使用 10 用 5:1 的环己烷与二氯甲烷的混合物洗脱，获得了 4.38 g (0.021 mol, 理论产率的 59 %) 2,4,6-三氯-5-氟基-嘧啶，为白色固体；MS: $[M]^+ = 207$ 。

b) 4-氯-2,6-二-环丙基氨基-嘧啶-5-甲腈

在室温，向 500 mg (2.4 mmol) 2,4,6-三氯-5-氟基-嘧啶在 30 ml 二氧杂环己烷内的溶液中加入 0.84 ml (4.8 mmol) N-乙基二异丙基胺和 0.52 ml 15 (7.2 mmol) 环丙基胺。将该黄色反应混合物在室温搅拌 18 小时，然后为了进行后处理，将其减压蒸发。通过硅胶色谱纯化所得残余物，使用 3:1 的二氯甲烷与己烷的混合物洗脱，获得了 328 mg (1.3 mmol, 理论产率的 55 %) 4-氯-2,6-二-环丙基氨基-嘧啶-5-甲腈，为黄色固体；MS: $[M+H]^+ = 249$ 。

c) 2,4-二-环丙基氨基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法，在二氧杂环己烷中于 90℃ 用 1-苯基-哌嗪和 N-乙基-二异丙基胺处理 4-氯-2,6-二-环丙基氨基-嘧啶-5-甲腈，获得了 2,4-二-环丙基氨基-6-(4-苯基哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈，为浅黄色非晶固体；MS: $[M+H]^+ = 376$ 。

实施例 39

25 2,4-二-(环丙基甲基-氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

a) 4-氯-2,6-二-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 38b 中描述的方法，在乙醇中于室温用氨基甲基-环丙烷处理 2,4,6-三氯-5-氟基嘧啶 3 小时，获得了 4-氯-2,6-二-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶-5-甲腈，为白色固体；MS: $[M+H]^+ = 278$ 。

b) 2,4-二-(环丙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 80℃ 用 1-苯基-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶-5-甲腈 18 小时, 获得了 2,4-二-(环丙基甲基-氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 404$ 。

实施例 40

4-(4-苯基-哌嗪-1-基)-2,6-二-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

a) 4-氯-2,6-二-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 38b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 2-(氨基甲基)-吡啶处理 2,4,6-三氯-5-氰基嘧啶 18 小时, 获得了 4-氯-2,6-二-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为黄色固体; MS: $[M+H]^+ = 352$ 。

b) 4-(4-苯基-哌嗪-1-基)-2,6-二-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃ 用 1-苯基-哌嗪处理 4-氯-2,6-二-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈 18 小时, 获得了 4-(4-苯基-哌嗪-1-基)-2,6-二-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为淡黄色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 478$ 。

实施例 41

4-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

a) 4,6-二氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈和 2,4-二氯-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

在室温, 用 0.88 ml (14.4 mmol) 乙醇胺处理 3.0 g (14.4 mmol) 2,4,6-三氯-5-氰基-嘧啶(实施例 38a)和 2.51 ml (14.4 mmol) N-乙基-二异丙基胺在 90 ml 二氧杂环己烷中的溶液, 并搅拌 18 小时。为了进行后处理, 将该黄色溶液蒸发, 把残余物溶解在 300 ml 二氯甲烷中。将有机相用 50 ml 水洗涤 2 次, 用 50 ml 二氯甲烷再萃取两份水相。用硫酸钠将合并的有机相干燥, 减压蒸发。为了纯化和分离两种异构体, 通过硅胶色谱(2 ×)处理粗产物(3.2 g), 用 2:1 的己烷与乙酸乙酯的混合物洗脱, 获得了 0.85 g (3.6 mmol,

理论产率的 25%) 2,4-二氯-6-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(极性较小的异构体); MS: $[M]^+ = 232$; 1.51 g (6.5 mmol, 理论产率的 45%) 4,6-二氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(极性较大的异构体); MS: $[M]^+ = 232$; 和 0.26 g (1.1 mmol, 理论产率的 8%)两种异构体的混合物。

5 b) 4-氯-6-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 38b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用氨基甲基-环丙烷处理 4,6-二氯-2-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-氯-6-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 268$ 。

10 c) 4-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 1-苯基哌嗪处理 4-氯-6-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 394$ 。

实施例 42

4-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 4-苯基-哌啶处理 4-氯-6-(环丙基甲基氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 41b), 获得了 4-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 393$ 。

实施例 43

4-(环丙基甲基-氨基)-6-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐处理 4-

氯-6-(环丙基甲基-氨基)-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 41b), 获得了 4-(环丙基甲基-氨基)-6-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 409$ 。

实施例 44

5 4-环丙基氨基-6-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

a) 4-氯-6-环丙基氨基-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 38b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用环丙基胺处理 4,6-二氯-2-(2-羟基-乙基-氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-氯-6-环丙基氨基-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 254$ 。

b) 4-环丙基氨基-6-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 4-(4-氟-苯基)-吡啶盐酸盐处理 4-氯-6-环丙基氨基-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-环丙基氨基-6-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 397$ 。

实施例 45

7) 4-环丙基氨基-6-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 4-(4-氟-苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐处理 4-氯-6-环丙基氨基-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 44a), 获得了 4-环丙基氨基-6-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 395$ 。

实施例 46

4-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基-氨基)-6-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

a) 4-氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 38b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 3-吡啶甲基胺处理 4,6-二氯-2-(2-羟基-乙基-氨基)-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为白色泡沫状物。

b) 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基-氨基)-6-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 80°C 用 4-(4-氟苯基)-哌啶盐酸盐处理 4-氯-2-(2-羟基-乙基-氨基)-6-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基-氨基)-6-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 448$ 。

实施例 47

2-环丙基氨基-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

15 a) 4-氯-2-环丙基氨基-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

在室温, 用 755 mg (70 %, 3.0 mmol) 3-氯-过苯甲酸处理 0.5 g (2.0 mmol) 4-氯-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲磺基嘧啶-5-甲腈(Timkevicius, S., Chemija 1997, 1, 58-61)在 30 ml 二氯甲烷中的溶液, 并搅拌 18 小时。为了进行后处理, 用 20 ml 二氯甲烷稀释该反应混合物, 迅速用 50 ml 冷的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离出有机相, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩。向获得的 4-氯-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲磺酰基-嘧啶-5-甲腈粗产物中加入 5 ml 二氯甲烷, 然后加入 0.5 ml (3.0 mmol) N-乙基-二异丙基胺和 235 mg (4.0 mmol) 环丙基胺。将该混合物在室温搅拌 18 小时, 然后减压蒸发, 直接通过硅胶色谱纯化所得残余物, 使用 3:1 的二氯甲烷与乙酸乙酯的混合物洗脱, 获得了 340 mg (1.34 mmol, 理论产率的 65 %) 4-氯-2-环丙基氨基-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 254$ 。

b) 2-环丙基氨基-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

用 49 mg (0.3 mg) 1-苯基-哌嗪处理 70 mg (0.27 mmol) 4-氯-2-环丙基氨基-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈与 0.047 ml (0.27 mmol) N-乙基-二异

丙基胺在 5 ml 二氧杂环己烷中的混合物。将该溶液在 100℃加热 18 小时，然后为了进行后处理，将其减压蒸发。为了纯化，在 RP18-硅胶上通过制备 HPLC 以色谱法纯化所得残余物，使用乙腈与水的混合物(加 0.1% 甲酸)进行梯度洗脱，冷冻干燥后，获得了 60 mg (0.16 mmol, 理论产率的 58%) 2-环丙基氨基-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈，为白色粉末；MS: $[M+H]^+ = 380$ 。

实施例 48

2-(环丙基甲基-氨基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

10 a) 4-氯-2-(环丙基甲基-氨基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47a 中描述的方法，在 N-乙基-二异丙基胺存在下，在二氧杂环己烷中于 40℃用氨基甲基-环丙烷处理 4-氯-6-(2-羟基乙基氨基)-2-甲磺酰基-嘧啶-5-甲腈粗产物，获得了 4-氯-2-(环丙基甲基-氨基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈，为白色非晶固体；MS: $[M+H]^+ = 268$ 。

15 b) 2-(环丙基甲基-氨基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法，在 N-乙基-二异丙基胺存在下，在二氧杂环己烷中于 100℃用 1-苯基-哌嗪处理 4-氯-2-(环丙基甲基氨基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈，获得了 2-(环丙基甲基-氨基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈，为白色非晶固体；MS: $[M+H]^+ = 394$ 。

实施例 49

4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-嘧啶-5-甲腈

25 a) 4-氯-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47a 中描述的方法，在 N-乙基-二异丙基胺存在下，在二氧杂环己烷中于 40℃用 3-吡啶甲基胺处理 4-氯-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲磺酰基-嘧啶-5-甲腈粗产物，获得了 4-氯-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈，为棕色固体，其不用进一步纯

化和特征确定而直接用于下一步骤。

b) 4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 100℃用 1-苯基-哌嗪处理 4-氯-6-(2-羟基乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈粗产物, 获得了 4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 431$ 。

实施例 50

10 2-(环丙基甲基-氨基)-4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 100℃用 1-(4-氟苯基)-哌嗪处理 4-氯-2-(环丙基甲基氨基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 48a), 获得了 2-(环丙基甲基-氨基)-4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 412$ 。

实施例 51

2-环丙基氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 100℃用 1-(4-氟苯基)-哌嗪处理 4-氯-2-环丙基氨基-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 47a), 获得了 2-环丙基氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 398$ 。

25 实施例 52

4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 1-(4-氟苯基)-哌嗪处理 4-氯-6-(2-羟基乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈粗产物, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 431$ 。

基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈粗产物(实施例 49a), 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶粉末; MS: $[M+H]^+ = 449$ 。

实施例 53

5 2-(环丙基甲基-氨基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

a) 4-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲磺基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

在 30℃, 用 310 mg (1.9 mmol) 4-苯基-哌啶处理 0.47 g (1.9 mmol) 4-氯-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲磺基-嘧啶-5-甲腈(Timkevicius, S., Chemija
10 1997, 1, 58-61)和 0.33 ml (1.9 mmol) N-乙基-二异丙基胺在 5 ml 二氯甲烷中的溶液, 并搅拌 7 小时。为了进行后处理, 将该反应混合物减压蒸发, 直接通过硅胶色谱纯化所得残余物, 使用 99:1 的二氯甲烷与甲醇的混合物洗脱, 获得了 490 mg (1.33 mmol, 理论产率的 70%) 4-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲磺基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+$
15 = 370。

b) 2-(环丙基甲基-氨基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

在 0℃, 用 95 mg (0.39 mmol) 3-氯-过苯甲酸处理 0.1 g (0.26 mmol) 4-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲磺基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈在 3 ml 二
氯甲烷中的溶液, 然后在室温搅拌 3 小时。为了进行后处理, 用 5 ml 二氯
甲烷稀释该反应混合物, 迅速用 5 ml 冷的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离
出有机相, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。向所得 4-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲
磺酰基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈粗产物中加入 5 ml 二氯甲烷和
0.045 ml (0.5 mmol) 氨基甲基-环丙烷。将该混合物在 40℃搅拌 18 小时, 然
25 后将其减压蒸发, 在 RP18-硅胶上通过制备 HPLC 直接以色谱法纯化所得
残余物, 使用乙腈与水的混合物(加 0.1% 甲酸)进行梯度洗脱, 获得了 35 mg
(0.89 mmol, 理论产率的 35%) 2-(环丙基甲基-氨基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M]^+ = 392$ 。

实施例 54

4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 100℃用 4-苯基-哌啶处理 4-氯-6-(2-羟基乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈粗产物(实施例 49a), 获得了 4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为淡棕色非晶粉末; MS: $[M+H]^+ = 430$ 。

实施例 55

2-环丙基氨基-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 100℃用 4-苯基-哌啶处理 4-氯-2-环丙基氨基-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 47a), 获得了 2-环丙基氨基-4-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 379$ 。

实施例 56

4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 100℃用 4-(4-氟苯基)-哌啶处理 4-氯-6-(2-羟基乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈粗产物(实施例 49a), 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 448$ 。

实施例 57

2-(环丙基甲基-氨基)-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

a) 4-氯-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈

在室温用 0.54 g (5.0 mmol) 4-(4-氟苯基)-哌啶盐酸盐处理 0.5 g (2.3 mmol) 4,6-二氯-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈(J. Heterocycl. Chem. 1971, 8, 445-453)和 0.65 g (5.0 mmol) N-乙基-二异丙基胺在 40 ml 二氧杂环己烷中

的分散液 18 小时。为了进行后处理,将该反应混合物蒸发,然后直接通过硅胶色谱纯化所得残余物,使用甲苯洗脱,获得了 660 mg (1.8 mmol, 理论产率的 80%) 4-氯-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈,为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 363$ 。

5 b) 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈

在 65°C, 用 37 mg (0.6 mmol) 乙醇胺处理 200 mg (0.55 mmol) 4-氯-6-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈和 84 mg (0.6 mmol) N-乙基-二异丙基胺在 4 ml 二氧杂环己烷中的分散液 18 小时。为了进行后处理,将该反应混合物蒸发,然后直接通过硅胶色谱纯化所得残余物,使用 10 5:1 的甲苯与乙酸乙酯的混合物洗脱,获得了 177 mg (0.46 mmol, 理论产率的 83%) 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈,为淡黄色油状物,其在静置时结晶。MS: $[M+H]^+ = 388$ 。

c) 2-(环丙基甲基-氨基)-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

15 将 150 mg (0.4 mmol) 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(羟基-乙基氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈在 8 ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 0°C, 用 172 mg (70%, 0.7 mmol) 3-氯-过苯甲酸溶液处理。将该反应混合物温热至室温,继续搅拌 4 小时(TLC 表明反应已完全)。为了进行后处理,用 20 ml 二氯甲烷稀释该反应混合物,迅速用 10 ml 冷的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离 20 出有机相,用硫酸钠干燥,并减压蒸发。然后,不用进一步后处理,将残余物溶解在 15 ml 二氧杂环己烷中,用 39 mg (0.52 mmol) 氨基甲基-环丙烷处理该溶液。在 40°C 反应 18 小时后,将该溶液蒸发,在 RP18-硅胶上通过制备 HPLC 直接以色谱法纯化所得残余物,使用乙腈与水的混合物(加 0.1% 甲酸)进行梯度洗脱,获得了 48 mg (0.12 mmol, 理论产率的 25%) 25 2-(环丙基甲基-氨基)-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈,为白色固体; MS: $[M+H]^+ = 411$ 。

实施例 58

2-环丙基氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 47b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 100℃用 4-(4-氟苯基)-哌啶处理 4-氯-2-环丙基氨基-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 47a), 获得了 2-环丙基氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 397$ 。

实施例 59

4-(4-苯基-哌啶-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈

a) 4-氯-2-甲硫基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 57a 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下于室温用 4-苯基-哌啶处理 4,6-二氯-2-甲硫基嘧啶-5-甲腈(J. Heterocycl. Chem. 1971, 8, 445-453)18 小时, 获得了 4-氯-2-甲硫基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 345$ 。

b) 2-甲硫基-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈

将 56 mg (0.55 mmol) 2,2,2-三氟乙醇在 5 ml 四氢呋喃中的溶液冷却至 0℃, 在氩气氛下用 23 mg (0.52 mmol) 氯化钠(55% 的油分散液)处理。将该混合物在 0℃保持 10 分钟, 然后加入 200 mg (0.58 mmol) 4-氯-2-甲硫基-6-(4-苯基哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈在 5 ml 四氢呋喃中的溶液, 然后将该混合物温热至室温, 并继续搅拌 36 小时。为了进行后处理, 将该反应混合物蒸发, 直接通过硅胶色谱纯化所得残余物, 使用 9:1 的己烷与乙酸乙酯的混合物洗脱, 获得了 142 mg (0.35 mmol, 理论产率的 60%) 2-甲硫基-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 409$ 。

c) 4-(4-苯基-哌啶-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 57c 中描述的方法, 用 3-氯-过苯甲酸将 2-甲硫基-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈氧化成 2-甲磺酰基-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 然后将其以粗产物形式在二氧杂环己烷中于 40℃用 3-吡啶甲基胺处理 18 小时, 获得了

4-(4-苯基-哌啶-1-基)-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 469$ 。

实施例 60

2-(2-羟基-乙基氨基)-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)嘧啶-5-甲腈

5 腈

按照类似于实施例 57c 中描述的方法, 用 3-氯-过苯甲酸将 2-甲硫基-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈氧化成 2-甲磺酰基-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 然后将其以粗产物的形式在二氧杂环己烷中于 40℃用乙醇胺处理 18 小时, 获得了 2-(2-羟基-乙基氨基)-4-(4-苯基-哌啶-1-基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 422$ 。

10

实施例 61

4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈

15 a) 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲硫基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 59b 中描述的方法, 在四氢呋喃中于室温用 2,2,2-三氟乙醇化物处理 4-氯-6-[4-(4-氟-苯基哌啶-1-基)-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈 (实施例 57a) 18 小时, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲硫基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 为黄色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 427$ 。

20 b) 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 57c 中描述的方法, 用 3-氯-过苯甲酸将 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲硫基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈氧化成 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲磺酰基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 然后将其在二氧杂环己烷中于 40℃用 3-吡啶甲基胺处理 18 小时, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 487$ 。

25

实施例 62

4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)嘧

啉-5-甲腈

按照类似于实施例 57c 中描述的方法, 用 3-氯-过苯甲酸将 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲硫基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 61a)氧化成 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-甲磺酰基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-5-甲腈, 然后将其在二氧杂环己烷中于 40℃用乙醇胺处理, 获得了 4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)嘧啶-5-甲腈; 为无色油状物; MS: $[M+H]^+ = 440$ 。

实施例 63

4-氯-2-(环丙基甲基-氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈10 a) 4,6-二氯-2-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶-5-甲腈

将 1.0 g (5.4 mmol) 4,6-二氯-2-甲硫基-嘧啶-5-甲腈(J. Heterocycl. Chem. 1971, 8, 445-453)在 30 ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 0℃, 用 1.59 g (70%, 6.4 mmol) 3-氯-过苯甲酸处理。将该反应混合物温热至室温, 继续搅拌 3 小时(TLC 表明反应已完全)。为了进行后处理, 用 70 ml 二氯甲烷稀
15 释该反应混合物, 迅速用 30 ml 冷的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离出有机相, 用硫酸钠干燥。然后, 不用进一步后处理, 用 385 mg (5.4 mmol) 氨基甲基-环丙烷处理该溶液。在室温反应 18 小时后, 将该溶液蒸发, 通过硅胶色谱纯化所得残余物, 使用 10:1 的己烷与乙酸乙酯的混合物洗脱, 获得了 450 mg (1.85 mmol, 理论产率的 34%) 4,6-二氯-2-(环丙基-甲基-氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色粉末; MS: $[M]^+ = 243$ 。

b) 4-氯-2-(环丙基甲基-氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 1-苯基-哌嗪处理 4,6-二氯-2-(环丙基-甲基-氨基)-嘧啶-5-甲腈 18 小时, 获得了 4-氯-2-(环丙基甲基-氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 369$ 。

实施例 64

4-氯-2-(环丙基甲基-氨基)-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于 90℃用 1-(4-氟苯基)-哌嗪处理 4,6-二氯-2-(环丙基甲

基-氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 63a), 获得了 4-氯-2-(环丙基甲基-氨基)-6-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 387$ 。

实施例 65

5 4-氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 1-苯基-哌嗪处理 4,6-二氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 41a), 获得了 4-氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 359$ 。

10 实施例 66

4-氯-6-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 4-(4-氯-苯基)-哌嗪处理 4,6-二氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 41a), 获得了 4-氯-6-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 377$ 。

实施例 67

4-氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 4-苯基哌啶处理 4,6-二氯-2-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 41a), 获得了 4-氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 358$ 。

实施例 68

4-氯-6-[4-(4-氯-苯基)-哌啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈

25 按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 4-(4-氯-苯基)-哌啶盐酸盐处理 4,6-二氯-2-(2-羟基乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈(实施例 41a), 获得了 4-氯-6-[4-(4-氯-苯基)-哌啶-1-基]-2-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-5-甲腈, 为白色冻干物; MS: $[M+H]^+ = 376$ 。

实施例 69

2-氨基-4-甲硫基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 1-苯基-哌嗪处理 2-氨基-4-溴-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈 (其是按照欧洲专利申请 EP 244360 A2 (1987) 中描述的方法, 由 2,2-二氟基-1-甲硫基-乙烯基-氨基钠盐和过量溴化氢在乙酸中于 0°C - 室温制得的) 36 小时, 获得了 2-氨基-4-甲硫基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为黄色固体; MS: $[M+H]^+ = 327$ 。

实施例 70

2-氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 1-(4-氟苯基)哌嗪处理 2-氨基-4-溴-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈(参见实施例 69) 36 小时, 获得了 2-氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈, 为黄色粉末; MS: $[M+H]^+ = 345$ 。

实施例 71

2-氨基-4-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 1-(2-氟-苯基)-哌嗪处理 2-氨基-4-溴-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈(参见实施例 69) 36 小时, 获得了 2-氨基-4-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈, 为黄色固体; MS: $[M+H]^+ = 345$ 。

实施例 72

2-氨基-4-甲硫基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 4-苯基哌啶处理 2-氨基-4-溴-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈(参见实施例 69) 36 小时, 获得了 2-氨基-4-甲硫基-6-(4-苯基-哌啶-1-基)-嘧啶-5-甲腈, 为黄色泡沫状物; MS: $[M+H]^+ = 326$ 。

实施例 73

2-氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下,

在二氧杂环己烷中于室温用 4-(4-氟苯基)-吡啶盐酸盐处理 2-氨基-4-溴-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈(参见实施例 69) 36 小时, 获得了 2-氨基-4-[4-(4-氟苯基)-吡啶-1-基]-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈, 为黄色固体; MS: $[M+H]^+ = 344$ 。

实施例 74

5 2-氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈

按照类似于实施例 20b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在二氧杂环己烷中于室温用 4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氢-吡啶盐酸盐处理 2-氨基-4-溴-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈(参见实施例 69) 36 小时, 获得了 2-氨基-4-[4-(4-氟-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-6-甲硫基-嘧啶-5-甲腈, 为黄色固体; MS: $[M+H]^+ = 342$ 。

实施例 75

5'-乙基-6'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈和

6'-乙基-5'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3-甲腈

15 a) 5-乙基-6-甲基-3-氧代-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺和 6-乙基-5-甲基-3-氧代-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺

将 8.32 g (80.61 mmol) 2-氨基-丙二酸二酰胺和 9.75 g (83.26 mmol) 2,3-戊二酮在 60 ml 水中的溶液加热回流 18 小时。冷却至室温后, 通过过滤收集所形成的结晶, 并真空干燥。由此获得了 9.52 g (52.54 mmol, 理论产率的 65.2%) 6-乙基-5-甲基-3-氧代-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺与 5-乙基-6-甲基-3-氧代-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺的 3:2 或 2:3 混合物, 为黄色固体; MS: $181 (M)^+$ 。

25 b) 3-氯-6-乙基-5-甲基-吡嗪-2-甲腈和 3-氯-5-乙基-6-甲基-吡嗪-2-甲腈(两种异构体的 1:1 混合物)

将 1.81 g (10.0 mmol) 6-乙基-5-甲基-3-氧代-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺与 5-乙基-6-甲基-3-氧代-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺的 3:2 或 2:3 混合物悬浮在 4.2 ml (30 mmol) 三乙胺中。然后在 $0^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$ 缓慢地加入 30 ml 三氯化磷, 将该反应混合物加热回流 3 小时。然后将该混合物冷却至 20°C , 加入 5.3 g (25 mmol) 五氯化磷, 将该反应混合物再次加热回流 3 小时。然后将其加到水中, 同时将温度保持在 $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ 。用 100 ml 乙醚将水相萃取 5

次,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤合并的乙醚相,用硫酸镁干燥,并减压蒸发。通过硅胶色谱纯化所形成的残余物,使用二氯甲烷与己烷的 1:1 v/v 混合物洗脱,获得了 1.0 g (5.5 mmol, 理论产率的 55%) 3-氯-6-乙基-5-甲基-吡嗪-2-甲腈与 3-氯-乙基-6-甲基-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物,为橙红色油状物;
5 MS: 181 (M)⁺。

c) 5'-乙基-6'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈和 6'-乙基-5'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈

将 0.416 mg (3.0 mmol)碳酸钾加到 0.182 g (1.0 mmol) 3-氯-6-乙基-5-甲基-吡嗪-2-甲腈与 3-氯-乙基-6-甲基-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物与 0.199 g
10 (1.2 mmol) 1-苯基哌嗪在 10.0 ml N,N-二甲基甲酰胺内的溶液中,将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。然后将该混合物倒入 50 ml 冰/水混合物中,用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷相干燥,减压蒸发。通过硅胶色谱纯化所形成的残余物,使用 4:1 - 0:100 v/v 的己烷与二氯甲烷的混合物梯度洗脱,获得了 0.067 g (0.218 mmol, 理论产率的 21.8
15 %) 5'-乙基-6'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈,为橙色油状物; MS: 308 (M+H)⁺; 和 0.043 g (0.14 mmol, 理论产率的 14%) 6'-乙基-5'-甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈,为黄色固体; m.p. 99-101°C; MS: 308 (M+H)⁺。

实施例 76

20 5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈和 6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈

按照类似于实施例 75c 中描述的方法,在 N,N-二甲基甲酰胺中将 3-氯-6-乙基-5-甲基-吡嗪-2-甲腈和 3-氯-5-乙基-6-甲基-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物与 1-(4-氟苯基)哌嗪和 N-乙基二异丙基胺在室温反应 16 小时,获得了
25 5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈和 6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈的 1:1 混合物,为浅黄色油状物; MS: 326 (M+H)⁺。

实施例 77

6-乙基-5-甲基-3-(4-苯基-哌啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈和

5-乙基-6-甲基-3-(4-苯基-哌啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈

按照类似于实施例 75c 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中将 3-氯-6-乙基-5-甲基-吡嗪-2-甲腈和 3-氯-5-乙基-6-甲基-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物与 4-苯基哌啶和 N-乙基二异丙基胺在室温反应 16 小时, 获得了 6-乙基-5-甲基-3-(4-苯基-哌啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈和 5-乙基-6-甲基-3-(4-苯基-哌啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物, 为浅黄色油状物; MS: 307 (M+H)⁺。

实施例 78

6-乙基-5-甲基-3-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈和

5-乙基-6-甲基-3-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈

按照类似于实施例 75c 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中将 3-氯-6-乙基-5-甲基-吡嗪-2-甲腈和 3-氯-5-乙基-6-甲基-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物与 1,2,3,6-四氢-4-苯基哌啶盐酸盐和 N-乙基二异丙基胺在室温反应 16 小时, 获得了 6-乙基-5-甲基-3-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈和 5-乙基-6-甲基-3-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物, 为浅棕色油状物; MS: 305 (M+H)⁺。

实施例 79

5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈和

6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈

a) 3-氯-6-乙基-5-甲基-1-氧基-吡嗪-2-甲腈和 3-氯-5-乙基-6-甲基-1-氧基-吡嗪-2-甲腈

将 0.212 g (2.18 mmol)过氧化氢(35%水溶液)缓慢地加到 0.193 g (1.06 mmol) 3-氯-6-乙基-5-甲基吡嗪-2-甲腈和 3-氯-5-乙基-6-甲基-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物(实施例 75b)在 5.0 ml 三氟乙酸内的溶液中。然后将该反应混合物在室温搅拌 5 小时。将该混合物倒入 50 ml 冰/水混合物中, 用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷相干燥, 减压蒸发。通过硅胶色谱纯化所形成的残余物, 使用 9:1 - 1:1 v/v 的己烷与乙酸乙酯的混合物梯度洗脱, 获得了 0.178 g (0.09 mmol, 理论产率的 85%) 3-氯-6-乙基-5-甲基-1-氧基-吡嗪-2-甲腈和 3-氯-5-乙基-6-甲基-1-氧基-吡嗪-2-甲腈的

1:1 混合物, 为浅黄色油状物; MS: 197 (M)⁺。

b) 5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈和 6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈

- 5 将 0.416 g (2.10 mmol) 3-氯-6-乙基-5-甲基-1-氧基-吡嗪-2-甲腈和 3-氯-5-乙基-6-甲基-1-氧基-吡嗪-2-甲腈的 1:1 混合物、0.465 g (2.53 mmol) 1-(4-氟苯基)哌嗪和 0.833 g (6.31 mmol) N-乙基二异丙基胺在 15.0 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液于室温搅拌 18 小时。然后将该反应混合物倒入 50 ml 冰/水混合物中, 用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷相干燥, 减压蒸发。通过硅胶色谱纯化所形成的残余物, 使用 95:5 - 0:100 v/v
- 10 的己烷与二氯甲烷的混合物梯度洗脱, 获得了 0.361 g (1.06 mmol, 理论产率的 50.3%) 5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈与 6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈的混合物 [1:1], 取 100 mg 该产物通过制备 HPLC
- 15 (Microsorb 80-120-5C Si) 进一步分离, 用 99:1 v/v 的正庚烷与乙醇的混合物洗脱, 获得了 0.030 g 5'-乙基-4-(4-氟-苯基)-6'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: 342 (M+H)⁺; 和 0.024 g 6'-乙基-4-(4-氟-苯基)-5'-甲基-4'-氧基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈, 为浅棕色非晶固体; MS: 342 (M+H)⁺。

实施例 80

4-(4-氟苯基)-6'-甲基-5'-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈

- 按照类似于实施例 75a-c 中描述的方法, 将 1-苯基-1,2-丙二酮和 2-氨基丙二酰胺在水溶液中加热, 生成了 5-甲基-3-氧代-6-苯基-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺。然后在三氯氧化磷中于回流条件下用三乙胺和五氯化磷
- 25 处理 5-甲基-3-氧代-6-苯基-3,4-二氢-吡嗪-2-甲酸酰胺, 生成了 3-氯-5-甲基-6-苯基-吡嗪-2-甲腈。最后在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用 1-(4-氟苯基)哌嗪和 N-乙基二异丙基胺处理 3-氯-5-甲基-6-苯基-吡嗪-2-甲腈, 获得了 4-(4-氟苯基)-6'-甲基-5'-苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈, 为黄色固体; m.p. 117-120°C; MS: 374(M+H)⁺。

实施例 81

3-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-5-甲基-6-苯基-吡嗪-2-甲腈

按照类似于实施例 75c 中描述的方法, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温用 4-(4-氟-苯基)-哌啶和 N-乙基二异丙基胺处理 3-氯-5-甲基-6-苯基-吡嗪-2-甲腈, 获得了 3-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-5-甲基-6-苯基-吡嗪-2-甲腈, 为黄色油状物; MS: 373 (M+H)⁺。

实施例 82

3-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-5-(2-羟基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲腈a) 3-溴-5-氯-吡嗪-2-甲腈

在 65°C, 将 0.309 g (2.00 mmol) 3-氨基-5-氯-吡嗪-2-甲腈(J. Org. Chem. 1975, 40, 2341-2347)在 5.0 ml 乙腈中的溶液缓慢地加到 0.903 g (4.0 mmol) 溴化铜(II)和 0.344 g (3.0 mmol)亚硝酸叔丁酯在 20.0 ml 乙腈内的悬浮液中。将该反应混合物在 65°C 搅拌 1 小时, 然后冷却至室温。将该混合物倒入 50 ml 冰/水混合物中, 用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷相干燥, 减压蒸发。通过硅胶色谱纯化所形成的残余物, 用 4:1 - 0:10 v/v 的己烷与二氯甲烷的混合物梯度洗脱, 获得了 0.333 g (1.53 mmol, 理论产率的 76.2%) 3-溴-5-氯-吡嗪-2-甲腈, 为浅黄色固体; m.p. 66-67°C; MS: 218 (M)⁺。

b) 3-溴-5-(2-羟基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲腈

在室温, 将 0.061 g (1.00 mmol) 乙醇胺缓慢地加到 0.218 g (1.0 mmol) 3-溴-5-氯-吡嗪-2-甲腈和 0.264 g (2.0 mmol) N-乙基二异丙基胺在 15.0 ml 二氧杂环己烷内的溶液中。将该反应混合物在室温搅拌 18 小时。然后将其倒入 50 ml 冰/水/碳酸氢钠混合物中, 用 50 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。用硫酸镁将合并的乙酸乙酯相干燥, 并减压蒸发。通过硅胶色谱纯化所形成的残余物, 用 100:0 - 95:5 v/v 的二氯甲烷与甲醇的混合物梯度洗脱, 获得了 0.131 g (0.539 mmol, 理论产率的 53.9%) 3-溴-5-(2-羟基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲腈, 为黄色固体; m.p. 158-160°C; MS: 243 (M)⁺。

c) 3-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-5-(2-羟基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲腈

在室温将 0.415 g (3.00 mmol) 碳酸钾缓慢地加到 0.243 g (1.0 mmol) 3-

溴-5-(2-羟基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲腈和 0.324 g (1.5 mmol) 4-(4-氟-苯基)-哌啶盐酸盐在 15.0 ml N,N-二甲基甲酰胺内的溶液中。将该反应混合物在室温搅拌 64 小时, 在 80℃ 搅拌 5 小时。然后将其倒入 50 ml 冰/水混合物中, 用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。用硫酸镁将合并的二氯甲烷相干燥, 减压蒸发。将所形成的残余物从己烷/乙酸乙酯中重结晶, 获得了 0.314 g (0.92 mmol, 理论产率的 92%) 3-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-5-(2-羟基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲腈, 为黄色固体; m.p. 155-158℃; MS: 342 (M+H)⁺。

实施例 83

4-(4-氟-苯基)-6'-(2-羟基-乙基氨基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈

按照类似于实施例 82c 中描述的方法, 在碳酸钾存在下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中于室温 - 80℃ 用 1-(4-氟-苯基)哌嗪处理 3-溴-5-(2-羟基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲腈, 获得了 4-(4-氟-苯基)-6'-(2-羟基-乙基氨基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-3'-甲腈, 为浅黄色固体; m.p. 149-151℃; MS: 343 (M+H)⁺。

实施例 84

3-(2-羟基-乙基氨基)-5-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈 a) 5-氯-3-甲硫基-[1,2,4]三嗪-6-甲腈

将 500 mg (2.7 mmol) 3-甲硫基-5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]三嗪-6-甲酸酰胺(J. J. Huang, J. Org. Chem. 1985, 50, 2293-2298; H. Wang 等人, Hua Hsueh Hsueh Pao 1964, 30(2), 183-192; CA Vol. 61,8311b)在 38 ml (408 mmol)三氯氧化磷中的溶液加热回流 1.5 小时。将该深棕色反应混合物冷却后, 把过量的三氯氧化磷减压蒸发。为了破坏残余的三氯氧化磷和中和该反应混合物, 将所得红棕色油状残余物溶解在 15 ml 甲苯中, 将该溶液加到冰冷的碳酸氢钠水溶液中。用 100 ml 二氯甲烷稀释有机相, 与水相分离, 用硫酸钠干燥, 并减压蒸发。获得了 5-氯-3-甲硫基-[1,2,4]三嗪-6-甲腈, 为棕色油状物, 其不用进一步纯化直接用于随后的反应。

b) 3-甲硫基-5-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈

在室温, 用 0.23 ml (1.32 mmol) N-乙基-二异丙基胺处理 130 mg (0.66 mmol) 4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐在 5 ml 二氧杂环己烷中的溶液, 然

后用 112 mg (0.60 mmol) 5-氯-3-甲硫基-[1,2,4]三嗪-6-甲腈粗品处理。将该反应混合物在 50℃ 搅拌 18 小时。为了进行后处理, 将该溶液减压蒸发, 通过硅胶色谱纯化残余物, 用己烷与乙酸乙酯的 2:1 混合物洗脱。获得了 120 mg (0.34 mmol, 理论产率的 64.5%) 3-甲硫基-5-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈, 为橙色粉末; MS: $[M+H]^+ = 310$ 。

c) 3-(2-羟基-乙基氨基)-5-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈

将 68 mg (0.21 mmol) 3-甲硫基-5-(4-苯基-3,6-二氢-吡啶-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈和 14.5 mg (0.23 mmol) 乙醇胺在 1 ml 二氧杂环己烷中的混合物于 120℃ 搅拌过夜。为了进行后处理, 将该溶液减压蒸发, 通过硅胶色谱纯化残余物, 使用 90:10:0.1 的二氯甲烷、甲醇和氢氧化铵的混合物洗脱。获得了 35 mg (0.10 mmol, 理论产率的 50%) 3-(2-羟基-乙基氨基)-5-(4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈, 为白色非晶固体; MS: 323 $(M+H)^+$ 。

实施例 85

3-(2-羟基-乙基氨基)-5-(4-苯基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈

a) 3-甲硫基-5-(4-苯基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈

按照类似于实施例 84b 中描述的方法, 在 N-乙基-二异丙基胺存在下, 在乙醇中于室温用 1-苯基哌嗪处理 5-氯-3-甲硫基-[1,2,4]三嗪-6-甲腈粗产物(参见实施例 84a) 3 天, 获得了 3-甲硫基-5-(4-苯基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈, 为白色固体; MS: $[M+H]^+ = 313$ 。

b) 3-(2-羟基-乙基氨基)-5-(4-苯基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈

按照类似于实施例 84c 中描述的方法, 在密封的管中, 于 140℃ 用乙醇胺处理 3-甲硫基-5-(4-苯基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈 18 小时, 获得了 3-(2-羟基-乙基氨基)-5-(4-苯基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈, 为白色非晶固体; MS: $[M+H]^+ = 326$ 。

实施例 86

{2-[6-氟基-5-(4-苯基-哌嗪-基)-[1,2,4]三嗪-3-基氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯

按照类似于实施例 84c 中描述的方法，在密封的管中，于 130℃用 N-Boc-乙二胺处理 3-甲硫基-5-(4-苯基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三嗪-6-甲腈 48 小时，获得了{2-[6-氰基-5-(4-苯基-哌嗪-基)-[1,2,4]三嗪 3-基氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯，为浅黄色非晶固体；MS: $[M+H]^+ = 425$ 。

5

实施例 A

以常规方式生产具有如下组成的片剂：

	mg/片
活性成分	100
乳糖粉	95
10 白色玉米淀粉	35
聚乙烯吡咯烷酮	8
羧甲基淀粉钠	10
硬脂酸镁	2
	片重 250

15

实施例 B

以常规方式生产具有如下组成的片剂：

	mg/片
活性成分	200
乳糖粉	100
20 白色玉米淀粉	64
聚乙烯吡咯烷酮	12
羧甲基淀粉钠	20
硬脂酸镁	4
	片重 400

25

实施例 C

生产具有如下组成的胶囊：

	mg/胶囊
活性成分	50
结晶乳糖	60

微晶纤维素	34
滑石	5
硬脂酸镁	1

胶囊填充重量 150

- 5 将具有适宜粒度的活性成分、结晶乳糖和微晶纤维素均匀地混合在一起，过筛然后混入滑石和硬脂酸镁。将最终的混合物填充到适宜大小的硬明胶胶囊中。